



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)20 797 85 42

2017050429

Datum 13 november 2017
Betreft standpunt Endobronchiale longvolumereductie middels
eenrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem

Onze referentie

2017050429

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het vandaag vastgestelde standpunt Endobronchiale longvolumereductie middels eenrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem.

Wij concluderen dat deze behandeling voldoet aan het wettelijk criterium van de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het is te verzekeren zorg (basispakket). Om gepast gebruik te bevorderen heeft de beroepsgroep in een waarborgendocument de indicaties en contra-indicaties omschreven wanneer een patiënt in aanmerking komt voor endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 14 september 2017.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage

standpunt Endobronchiale longvolumereductie middels eenrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem



Endobronchiale longvolumereductie middels
éénrichtingskleppen bij ernstig
longemfyseem.

Datum 13 november 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2016008437 zaaknummer 2016012595
Contactpersoon	B. Blekkenhorst +31 20 797 85 42
Sector	Zorg, programma Pakket
Auteurs	I. de Groot, L.A.H. Hermsen, J. Heymans, B. Blekkenhorst

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale Vraag—7
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
3	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11
3.1	Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—11
3.1.1	Ernst van COPD—11
3.1.2	Ziektebelasting COPD—12
3.1.3	(Patho)fysiologie—12
3.1.4	Prevalentie en incidentie—13
3.1.5	Diagnose—13
3.1.6	Vervolgonderzoek—14
3.1.7	Spontaan beloop—14
3.1.8	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—14
3.1.9	Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie—16
3.1.9.1	<i>Werkingsmechanisme endobronchiale kleppen bij ernstig emfyseem</i> —17
3.2	Richtlijnen—17
3.3	Beoordelingsstappen—18
3.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—18
3.4.1	Patiëntenpopulatie—18
3.4.2	Interventie—18
3.4.3	Comparator—18
3.4.4	Uitkomstmaten—19
3.4.5	Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—19
3.4.6	Minimaal vereiste follow-up periode—20
3.4.7	Passend onderzoeksprofiel—20
3.4.8	Zoekstrategie en selectie relevante informatie—20
3.4.8.1	Zoekstrategie—20
3.4.8.2	Resultaten search literatuur De kenmerken van de geselecteerde studie is weergegeven in bijlage 4.—20
3.4.8.3	Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties—21
3.4.8.4	Lopende klinische studies—21
3.5	Kenmerken, risk of bias en resultaten van de geïncludeerde studie(s)—21
3.6	<i>Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs</i> —22
3.6.1	Toepassing GRADE-methode—22
3.7	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—24
3.7.1	Bespreking van relevante aspecten—24
3.7.2	Conclusie—26
4	Beoordelingsproces en standpunt—29
4.1	Raadpleging partijen—29

- 4.1.1 Reacties conceptstandpunt—29
- 4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—30
- 4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—30

- 5 Consequenties voor de praktijk—31**
 - 5.1 Ingangsdatum standpunt—31
 - 5.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode—31
 - 5.3 Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop—31
 - 5.4 Financiële paragraaf—32
 - 5.5 Evaluatie en monitoring—33

Literatuurlijst—35

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

Bijlage 2 – Zoekstrategie search

Bijlage 3 – Reden voor exclusie studies

Bijlage 4 – Kenmerken geïncludeerde studie

Bijlage 5 - Overzicht van consensusdocumenten en standpunten van andere organisaties

Bijlage 6 - Lopende studies

Bijlage 7 - Waarborgendocument

Bijlage 8 - Update search

Bijlage 9 - Reactie partijen na consultatie

Samenvatting

In dit rapport beoordeelt Zorginstituut Nederland of endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels eenrichtingskleppen bij ernstig emfyseem beschouwd kan worden als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland concludeert dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij ernstig emfyseem voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een specifieke groep patiënten met ernstig emfyseem waarbij behandeling met medicatie niet voldoende effectief is, is BLVR middels éénrichtingskleppen een mogelijk alternatief. De endobronchiale kleppen zijn ontwikkeld om hyperinflatie te verminderen. Door het plaatsen van 1 of meer kleppen in de luchtwegen die leiden naar het zieke gebied van de long wordt dit deel van de long afgesloten. Hierdoor kan het gezonde deel van de long beter functioneren. Een voordeel van BLVR is dat er sprake is van een reversibele behandeling.

BLVR middels éénrichtingskleppen heeft een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven en loopafstand in zes minuten. De kans op een ernstige complicatie, met name pneumothorax of verwijderen van de kleppen, is echter groot. De kwaliteit van bewijs is laag tot middelmatig. Dit betekent dat er beperkt tot redelijk vertrouwen is in de schatting van het effect op de cruciale uitkomstmaten kwaliteit van leven, loopafstand en ernstige complicaties.

BLVR middels éénrichtingskleppen bij ernstig emfyseem is te verzekeren zorg (basispakket). Om gepast gebruik van BLVR te bevorderen heeft de beroepsgroep in een waarborgendocument de indicaties en contra-indicaties omschreven wanneer een patiënt in aanmerking komt voor BLVR middels éénrichtingskleppen. Daarnaast zijn er duidelijke kwaliteitseisen voor de expertise centra opgesteld die deze behandeling zullen uitvoeren en is er duidelijke (schriftelijk) patiënten informatie voor deze behandeling met alle potentiële voor- en nadelen. Verder is in het waarborgendocument opgenomen dat een dataregistratie in ontwikkeling is waarin lange termijn gegevens worden verzameld over onder meer succes van de behandeling en complicaties. De Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland onderschrijft onze conclusie en benadrukt het belang van het waarborgendocument voor een gepast gebruik.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 14 september 2017.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In 2012 heeft het College voor Zorgverzekeringen (vanaf 1 april 2016: Zorginstituut Nederland) de endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij longemfyseem beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling op dat moment niet voldeed aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Er zijn sindsdien nieuwe publicaties verschenen en in verband daarmee is ons gevraagd om te beoordelen of deze behandeling inmiddels voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem in vergelijking met de conventionele behandeling voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.¹

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).²

¹ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader>

2.1.3

Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.³

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in deze assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

³ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

Longemfyseem is één van de ziektebeelden vallend onder COPD (chronic obstructive pulmonary disease).⁴ COPD wordt gekenmerkt door een niet volledig omkeerbare en progressieve luchtwegobstructie, waarbij er een chronisch inflammatoir proces wordt gelokaliseerd in de centrale en perifere luchtwegen, het longparenchym en de pulmonale bloedvaten. Dit leidt vervolgens tot progressieve bronchusobstructie, hypersecretie van mucus, en hyperinflatie, en uiteindelijk tot gaswisselingsstoornissen, emfyseem, pulmonale hypertensie en cor pulmonale. Exacerbaties⁵ en comorbiditeit dragen bij aan de ernst van de aandoening bij patiënten.

COPD is een heterogene aandoening waarbij op basis van de pathofysiologische en klinische presentatie drie domeinen kunnen worden onderscheiden: obstructie van de kleine luchtwegen, emfyseem en chronische bronchitis (NHG-standaard COPD, 2015).

3.1.1 Ernst van COPD

De mate van ernst van COPD wordt vastgelegd met behulp van de zogenaamde GOLD-criteria.⁶

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

In de praktijk blijkt dat alleen het gebruik van deze GOLD-indeling (de ernst van de luchtwegobstructie) onvoldoende inzicht geeft in de ziektelast, in de prognose en in de kwaliteit van leven. Andere factoren zijn medebepalend voor de ernst van COPD, namelijk de ernst van de kortademigheid, klachten zoals hoesten en het opgeven van slijm, de ernst en frequentie van exacerbaties, beperkingen van het inspanningsvermogen, de aanwezigheid van comorbiditeit (NHG-standaard COPD 2015, KNMP-richtlijn COPD 2014, Zorgstandaard COPD 2013).

⁴ www.astmafonds.nl [assessed March 2016].

⁵ Een exacerbatie van COPD is een verslechtering van de conditie van de patiënt binnen één of enkele dagen, die wordt gekenmerkt door een toename van dyspneu en hoesten – al of niet met slijm opgeven – die groter is dan de normale dag-tot-dagvariabiliteit. De ernst van een exacerbatie wordt geclassificeerd volgens de mate van behandeling die nodig is: niet-ernstig (verhogen dosering luchtwegverwijders) of ernstige (orale corticosteroidkuur met of zonder antibioticumkuur of ziekenhuisopname).

⁶ Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

3.1.2

Ziektelast COPD

In nationale richtlijnen en zorgstandaarden is aandacht besteed aan de bepaling van de ziektelast voor COPD. Met ziektelast wordt de ernst van de aandoening COPD aangegeven, enerzijds gebaseerd op de mate van luchtwegobstructie, anderzijds ook op de door de patiënt ervaren gezondheidsproblemen. De ernst van de aandoening wordt ingedeeld in de categorieën lichte, matige of ernstige ziektelast.

Het onderscheid tussen lichte en matige ziektelast bij COPD wordt bepaald door 4 criteria vermeld in *tabel 1*. De overgang van matige naar ernstige ziektelast is een glijdende schaal; bij ernstige ziektelast is in het algemeen intensieve begeleiding noodzakelijk in de tweede of derde lijn (bijvoorbeeld door middel van multidisciplinaire revalidatie) om de behandeldoelen te bereiken.

Tabel 1 Criteria voor onderscheid tussen lichte (afwezigheid van alle criteria) en matige (aanwezigheid van ≥ 1 criterium) ziektelast

Parameter	Afkappunt
Klachten/hinder/beperkingen	MRC ≥ 3 of CCQ ≥ 2 *
Exacerbaties	≥ 2 exacerbaties per jaar behandeld met orale corticosteroïden of ≥ 1 ziekenhuisopname wegens COPD
Longfunctie [†]	FEV ₁ na bronchusverwijding $< 50\%$ van voorspeld of $< 1,5$ l absoluut of progressief longfunctieverlies (bijvoorbeeld \downarrow FEV ₁ > 150 ml/jaar) over 3 jaar of meer (≥ 3 metingen)
Voedingstoestand	Ongewenst gewichtsverlies $> 5\%$ /maand of $> 10\%$ /6 maanden, of verminderde voedingstoestand (BMI < 21), zonder andere verklaring

* MRC Medical Research Council dyspneuschaal (range 1-5); CCQ Clinical COPD Questionnaire (range 0-6). † Bij monitoring: gebruik voor het bepalen van de ziektelast de laatste spirometrie-uitslag.

Bron: NHG-standaard COPD 2015

De ziektelast bij een specifieke aandoening wordt ook wel bepaald met de maat 'Disability Adjusted Life Years' (DALY). Hiermee wordt de hoeveelheid gezondheidsverlies in een populatie aangegeven als gevolg van ziekten. Een DALY ligt tussen de 0 en 1. Nul betekent geen gezondheidsverlies en 1 betekent maximaal gezondheidsverlies. De DALY voor milde COPD is 0.025, voor matige COPD 0.284 en voor ernstige COPD 0.418.⁷

3.1.3

(Patho)fysiologie

Emfyseem ontstaat doordat de fijne architectuur en de elasticiteit van de longblaasjes verdwijnen. Dit leidt tot luchtwegobstructie, een verminderd diffusieoppervlak en hyperinflatie/hyperexpansie van de borst met een afgeplat diafragma en verbrede intercostale ruimtes. Statische hyperinflatie is een verschijnsel waarbij een COPD patiënt onvoldoende tijd heeft om voldoende uit te ademen als gevolg van een luchtwegobstructie in de kleine luchtwegen, irreversibele afbraak van longweefsel en 'slappe' longen. Hierbij zijn in vergelijking met gezonde personen het residuale volume en de functionele residuale capaciteit verhoogd en de inspiratoire

⁷ [Haagsma](#) et al. Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. Population Health Metrics 2015;13:10

capaciteit (ademruimte) verlaagd. Hyperinflatie is een belangrijke oorzaak van kortademigheidsklachten bij COPD patiënten. Bij inspanning neemt dit probleem verder toe (NHG-standaard COPD, 2015).

3.1.4 *Prevalentie en incidentie*

Op 1 januari 2011 hadden 361.800 mensen COPD (chronische bronchitis en emfyseem): 189.700 mannen en 172.100 vrouwen (23,0 per 1.000 mannen en 20,5 per 1.000 vrouwen). COPD komt voornamelijk voor bij mensen van 55 jaar en ouder en de prevalentie neemt toe met de leeftijd. In 2011 kwamen er 32.500 patiënten met COPD bij (incidentie). De incidentie is het hoogst in de groep 80- tot 85-jarigen en daalt daarna weer. Deze schattingen zijn gebaseerd op het aantal gediagnosticeerde patiënten door de huisarts in één landelijk representatieve huisartsenregistratie (LINH).⁸ Het is waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke prevalentie en incidentie. Door het vaak sluipende beloop van COPD bezoeken niet alle patiënten hun huisarts voor deze klacht.⁹ Verder zijn deze data gebaseerd op ICPC-codes R91 (chronische bronchitis) en R95 (emfyseem, COPD). Er is dus een vermenging met patiënten met chronische bronchitis zonder obstructie (dus zonder COPD) (Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, 2010).

De prevalentie van COPD zal in de toekomst toenemen. In onderstaande tabel is de verwachte toename voor de verschillende ernststadia van COPD in de Nederlandse populatie gepresenteerd, zoals door Hoogendoorn gerapporteerd.¹⁰

Gold stadium	Prevalentie Heden > toekomst
Stadium I	28% > + 120%
Stadium II	54% > + 27%
Stadium III	15% > + 30%
Stadium IV	3% > + 120%

3.1.5 *Diagnose*

Bij alle patiënten met anamnestiche aanwijzingen voor COPD ((ex-)rokers > 40 jaar met chronische hoestklachten en/of >2 infecties van de lagere luchtwegen per jaar) wordt diagnostische spirometrie verricht (NHG-standaard COPD, 2015 en Richtlijn diagnostiek en behandeling van COPD, 2010).

De spirometrische parameters, zoals FEV1, FVC en FEV1/FVC-ratio, worden geïnterpreteerd met behulp van referentiewaarden (voorspelde waarden). Beeldvormend onderzoek wordt alleen op indicatie aangevraagd. Zuurstofsaturatiemeting heeft geen plaats bij aantonen of uitsluiten van COPD, maar wel bij het bepalen van de ernst van een exacerbatie (NHG-standaard COPD, 2015).

⁸ <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/copd/omvang/>

⁹ http://www.longalliantie.nl/files/3213/6752/1344/Boek_Longziekten_feiten_en_cijfers_2013.pdf

¹⁰ CBO richtlijn: diagnostiek en behandeling van COPD 2010.

Afkapwaarde luchtwegobstructie

Luchtwegobstructie is aanwezig bij een FEV₁/FVC-ratio (na bronchusverwijding) kleiner dan het 5e percentiel (van de referentiewaarden); het gefixeerde afkappunt voor obstructie (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) is komen te vervallen¹¹ (NHG-standaard COPD, 2015).

3.1.6 Vervolgonderzoek

Meestal wordt een hoog resolutie CT-scan (HRCT) van de thorax gemaakt om de aanwezigheid, omvang en verspreiding van het emfyseem te bepalen (Make, 2008). De ernst van het emfyseem van verschillende delen van de longen wordt berekend door de computer, gebaseerd op Röntgen demping (Hounsfield eenheden). Zo kan de heterogeniteit¹² van de ziekte over beide longen worden vastgesteld. Met behulp van een CT-scan kan ook beoordeeld worden of de fissuren tussen de boven- en onderkwabben van de longen intact zijn. De omvang en verspreiding van het emfyseem kan ook worden geschat met behulp van ventilatie/perfusie scintigrafie (Cederlund, 2002).

3.1.7 Spontaan beloop

De aandoening is irreversibel, progressie kan worden vertraagd door te stoppen met roken. Uiteindelijk treedt respiratoire insufficiëntie op. Factoren die negatief van invloed zijn op de prognose van COPD zijn exacerbaties, onderste luchtweginfecties, gewichtsverlies, inspanningsintolerantie en comorbiditeit (NHG-standaard COPD, 2015).

3.1.8 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Het doel van de behandeling van patiënten met COPD is het beperken van klachten, verbeteren van het inspanningsvermogen en de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en het verlagen van toekomstige ziektelast (normaliseren van de achteruitgang van de longfunctie, voorkomen van exacerbaties en uitstellen of voorkomen van invaliditeit, arbeidsongeschiktheid en mortaliteit) (NHG-standaard COPD, 2015).

Behandeling bestaat uit voorlichting (educatie over bv. stoppen met roken en instructie over omgaan met het ziektebeloop), leefstijladviezen (stoppen met roken, meer lichamelijke activiteiten, voedingsadviezen), bevorderen zelfmanagement (kennis over werking en gebruik medicatie, vermijden uitlokkende factoren, vroege herkenning exacerbaties, zelfstandig behandelen exacerbaties), geneesmiddelen, beweegprogramma's, longrevalidatie (integraal multidisciplinair behandelprogramma) en eventueel zuurstoftoediening thuis (NHG-standaard COPD, 2015).

Medicamenteuze interventies alleen hebben een beperkt effect op klachten, inspanningsvermogen, kwaliteit van leven en exacerbaties en dienen altijd gecombineerd te worden met niet-medicamenteuze maatregelen (NHG-standaard COPD, 2015). Veel COPD-patiënten hebben levenslang medische behandeling nodig,

¹¹ Tot nu toe werd de ernst van de ziekte COPD ingedeeld op basis van de FEV₁-classificatie van de GOLD-richtlijn (versie 2014). Vanwege de invoering van de nieuwe afkapwaarde voor obstructie (FEV₁/FVC-ratio < p5) zou het statistisch juist zijn om deze afkapwaarde ook voor de bovengrens van de FEV₁ voorspeld te hanteren. Alle zorgverleners in Nederland zijn echter gewend aan het gebruik van de GOLD 2014-indeling op basis van FEV₁ van voorspeld. Vooral bij ouderen ligt het 5^e percentiel van de FEV₁ vaak in de range van FEV₁ 70 tot 80% van voorspeld. Omdat de discussie hierover anno 2014 nog niet is afgerond en vanwege te verwachten problemen met de implementatie van deze extra wijziging, is besloten de bovengrens van FEV₁ 80% van voorspeld van de GOLD 2014-richtlijn vooralsnog te handhaven en daarmee ook de afkapwaarden voor de ernst van obstructie die in de GOLD 2014-richtlijn gehanteerd wordt (80%, 50% en 35%).

¹² Bij homogeen emfyseem is de destructiegraad gelijkmatig verdeeld over de hele long. Bij heterogeen emfyseem is er een verschil in destructiegraad van > 10% tussen unilaterale longkwabben.

met meer medicatie tijdens exacerbaties. Bij de behandeling van COPD wordt gebruikgemaakt van inhalatiemiddelen. Met kort- en langwerkende luchtwegverwijders worden klachten en exacerbaties symptomatisch behandeld. Deze middelen hebben geen effect op het beloop van de geleidelijke afname van de longfunctie (FEV1). Het toevoegen van inhalaticorticosteroiden (ICS) gedurende één jaar kan alleen worden overwogen bij patiënten met frequente ernstige exacerbaties,¹³ ondanks onderhoudsbehandeling met een langwerkende luchtwegverwijder. Een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden is vanwege de langetermijneffecten voorbehouden aan de longarts. Hoewel veel patiënten met COPD baat hebben bij een medische behandeling, zijn het vooral COPD-patiënten met overheersend emfyseem die er minder baat bij hebben (Ingenito, 2007).

Voor een aantal zorgvuldig geselecteerde patiënten wordt in enkele centra in Nederland longvolumereductiechirurgie (LVRC) toegepast, met als doel het verminderen van hyperinflatie (Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, 2010). In de multidisciplinaire richtlijn COPD worden de selectiecriteria voor deze operatie beschreven.¹⁴ Bij LVRC worden sommige van de beschadigde en extreem opgeblazen delen van de long weggenomen, waardoor meer ruimte in de borstkas wordt gecreëerd zodat de overblijvende long beter kan uitzetten en functioneren. De afplatting van de diafragma wordt tegengegaan waardoor betere ademexcursies mogelijk zijn en de longfunctie verbetert. Doorgaans wordt voorafgaand aan LVRC na het stellen van de indicatie voor LVRC een revalidatieperiode ingelast waarbij speciale aandacht wordt besteed aan de voedingstoestand van de patiënt, adem- en hoesttechnieken, conditieverbetering en educatie en voorlichting (Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, 2010). LVRC leidt tot een verbeterde overleving en kwaliteit van leven vergeleken met medicamenteuze therapie bij patiënten met een slechte inspanningscapaciteit (Fishman, 2003, Naunheim, 2006; Tiong, 2006) waarbij vooral de bovenvelden zijn aangedaan (Tidwell, 2012). LVRC is een intensieve multidisciplinaire behandeling met een aanzienlijke initiële mortaliteit van ± 5% (Fishman, 2003, Naunheim, 2006; Tiong, 2006), maar met gunstige resultaten op de lange termijn, vergeleken met conservatieve behandeling. De mortaliteit van deze behandeling ligt volgens de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) in Nederland lager (2.3%).¹⁵ Bij verschillende procedures in de thorax is pneumothorax een onbedoelde complicatie. Bij LVRC is het percentage patiënten dat binnen 30 dagen na LVRC een pneumothorax ontwikkelt hoog (90%). De mediane duur hiervan was 7 dagen, maar in 13% (66/496) van de patiënten duurde dit langer dan 30 dagen (Valipour 2014). Hoewel het gebruikelijk is om een langdurige luchttek te beschouwen als een complicatie, is een pneumothorax inherent aan de behandeling volgens de NVT.¹⁶

¹³ twee of meer kuren prednisolon of een antibioticum of ziekenhuisopname in verband met COPD per jaar.

¹⁴ FEV1 <35% van voorspeld zonder reversibiliteit, arteriële koolzuurspanning (paCO2) <6 kPa, de bovenvelden zijn verhoudingsgewijze meer aangetast met emfyseem dan de ondervelden (zogenaamde "target-areas") en een residuaal volume van meer dan 200% van voorspeld. Verder wordt over het algemeen als voorwaarde gesteld dat de patiënt gestopt is met roken.

¹⁵ Reactie van NVT op conceptrapport: email dd. 13 juli 2016.

¹⁶ Reactie van NVT op conceptrapport: email dd. 13 juli 2016. Bij het reseceren van de slechtste delen van de long wordt mechanische hechtapparatuur gebruikt (staplers). Ook als deze staplerpatronen gewapend worden met strips om de gaatjes van de nietjes zo veel mogelijk te bedekken, is de kwaliteit van het longweefsel vaak zo slecht dat er toch honderden kleine scheurtjes in de viscerale pleura ontstaan rond de gaatjes van de nietjes, waardoor er postoperatief sprake is van langdurig luchttek. Het is gebruikelijk om langdurig luchttek na een longoperatie te beschouwen als complicatie, doch feitelijk is het na een LVRC een te verwachten gebeuren.

Longtransplantatie wordt op bescheiden schaal uitgevoerd bij patiënten met terminale COPD. Longtransplantatie is alleen weggelegd voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met een korte levensverwachting (Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, 2010).¹⁷

3.1.9 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie*

Vanwege de hoge initiële mortaliteit en morbiditeit die LVRC met zich meebrengt is een alternatieve en minder invasieve manier ontwikkeld voor het reduceren van longvolume, namelijk endobronchiale longvolume reductie (BLVR). De indicatiecriteria van de BLVR en de vorige paragraaf genoemde LVRC overlappen elkaar slechts ten dele.¹⁸ De meeste bronchoscopische interventies zijn nog experimenteel en dus geen reguliere zorg in Nederland. Daarom worden deze bronchoscopische interventies veelal uitgevoerd in studieverband, bijvoorbeeld in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Bronchoscopische interventies worden pas overwogen als de ernstige COPD patiënt beperkingen blijft behouden, ondanks een optimale standaardbehandeling met leefstijlinterventies en medicatie. Patiënten met belangrijke comorbiditeit, zoals frequente luchtweginfecties, hartfalen of pulmonale hypertensie, komen niet in aanmerking voor deze bronchoscopische behandeling (NTvG artikel 2015, UMCG)¹⁹.

Afhankelijk van de mate van emfyseem, de verdeling van het emfyseem en de aan- of afwezigheid van collaterale ventilatie bestaan er verschillende behandel-mogelijkheden voor bronchoscopische longvolume reductie.²⁰ Zoals eerder beschreven in paragraaf 3.1.6 wordt op basis van een CT analyse beoordeeld of er een homogeen of een heterogeen verdeeld emfyseem is, of de fissuren intact zijn en wordt de mate van destructie van het longweefsel in kaart gebracht. Ter bepaling van de verdere therapiekeuze wordt de aan- of afwezigheid van collaterale ventilatie bronchoscopisch gemeten met het "Chartis" systeem. Afhankelijk van deze uitkomsten kan gekozen worden voor endobronchiale longvolume reductie middels kleppen of coils. De schatting is dat er bij 33% van de patiënten met ernstig emfyseem geen collaterale ventilatie is.²¹

Patiënten met intacte fissuren op de CT thorax, alsmede een middels Chartis bewezen afwezige collaterale ventilatie komen in het UMCG in aanmerking voor een bronchoscopische longvolume reductie middels kleppen, welke als doel heeft het verminderen van hyperinflatie. Hier richten wij ons in het verdere standpunt op. Het inbrengen van de kleppen wordt gewoonlijk uitgevoerd terwijl de patiënt onder algehele anesthesie is. Het plaatsen van kleppen duurt ongeveer 60 minuten, maar na de procedure verblijft de patiënt nog enkele dagen (1-4) in het ziekenhuis voor observatie. De behandeling is reversibel, kleppen kunnen weer worden verwijderd. De meeste ervaring is opgedaan met twee verschillende kleppen: de Zephyr Endobronchial Valve (EBV, oorspronkelijk Emphasys Medical, actueel Pulmonx) en de Intrabronchial Valve (IBV, Spiration Inc.).²² Met de IBV kleppen wordt een ander

¹⁷ Criteria voor longtransplantatie bij ernstig COPD, met inachtneming van het bovenstaande zijn meestal (Glanville, 2003): 25 - FEV1 < 35 % van voorspeld ondanks optimale behandeling; - PaO2 < 7,3-8,0 kPa; - PaCO2 > 6,7 kPa; - secundaire pulmonale hypertensie. Als contraindicaties worden gehanteerd: - ernstige comorbiditeit; - maligniteiten (bestaand en eerder reeds behandeld); - roken.

¹⁸ Reactie van NVT op conceptrapport: email dd. 13 juli 2016.

¹⁹ <https://www.ntvg.nl/artikelen/bronchoscopische-interventies-voor-ernstige-copd/volledig>

²⁰ https://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Longziekten/professionals/Bronchoscopische_Interventies/COPD/BronchoscopInter/Paginas/default.aspx

²¹ Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014;**69**:280-6

²² De EBV kleppen hebben een CE-markering voor Europa. De IBV kleppen zijn goedgekeurd door de Food and Drug Administration voor gebruik in de US.

behandeldoel beoogt (niet complete afsluiting van de longkwab) dan met de EBV kleppen (volledig afsluiting van de longkwab). De IBV kleppen worden niet gebruikt in Nederland. We richten ons in deze beoordeling dan ook op de EBV-kleppen.

- 3.1.9.1** *Werkingsmechanisme endobronchiale kleppen bij ernstig emfyseem*
Bij patiënten met emfyseem verslechtert het longweefsel (zie ook 3.1.3). Er blijft lucht in de long achter, waardoor de long in volume toeneemt. Dit wordt hyperinflatie genoemd. Gezonde regio's worden gecompriemd waardoor ademen moeilijker gaat.

Endobronchiale kleppen zijn éénrichtingskleppen die ontwikkeld zijn om hyperinflatie te verminderen. Tijdens de procedure worden 1 of meer kleppen bronchoscopisch geplaatst in de luchtwegen die leiden naar het zieke gebied van de long met als doel het afsluiten van de gehele longkwab. Dit leidt tot het dichtklappen (atelectase) van de geïsoleerde segmenten, met de gewenste reductie in longvolume als gevolg, waardoor de rest van de long weer beter kan functioneren (Chan, 2009; Wan 2006; Wood, 2007).

3.2 Richtlijnen

Nationaal

In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD (2010), de zorgstandaard COPD (2013) en de NHG-standaard COPD (2015) worden geen aanbevelingen gedaan over een behandeling met endobronchiale longvolume reductie middels kleppen bij patiënten met ernstige emfyseem.

Internationaal

De NICE heeft in 2013 een aanbeveling gedaan over de toepassing van endobronchiale longvolume reductie middels kleppen. De NICE geeft aan dat de huidige wetenschappelijke literatuur aanwijzingen geeft voor een effect van BLVR op klinische uitkomstmaten en kwaliteit van leven. Wel wordt aangegeven dat deze evidence gebaseerd is op studies die patiënten hebben geïncludeerd met en zonder collaterale ventilatie, terwijl specialisten de afwezigheid van collaterale ventilatie als fundamenteel selectie criterium zien voor deze BLVR behandeling. De lange termijn veiligheid van deze behandeling is nog niet voldoende aangetoond.

Daarom beveelt de NICE aan dat BLVR alleen onder strikte voorwaarden toe te passen:

- De professionals moeten patiënten voorzien van goede mondelinge en schriftelijke informatie over de behandeling met BLVR middels kleppen en hierbij expliciet aangeven dat er onzekerheden bestaan over de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling. De NICE heeft een document gepubliceerd met schriftelijke patiënten informatie over deze behandeling;
- Bij alle patiënten met longemfyseem die behandeld worden met BLVR middels kleppen dienen de uitkomsten te worden geregistreerd en geëvalueerd. De NICE heeft een formulier ontwikkeld, ter ondersteuning hiervan;
- Het selecteren van patiënten voor de behandeling met BLVR middels kleppen dient te gebeuren door een multidisciplinair team bestaande uit een thorax chirurg, longarts en radioloog;
- De procedure BLVR middels kleppen mag alleen worden uitgevoerd door professionals met gerichte training en expertise op dit vlak.

3.3 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die horen bij het werken volgens de principes van Evidence Based Medicine (EBM), te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

3.4 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijke strategie om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie), en
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

3.4.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met ernstig emfyseem (stadium III of IV volgens GOLD-criteria) en bevestigde intacte (of bijna intacte) interlobaire fissuren en bevestigde afwezigheid van interlobaire collaterale ventilatie en aanwezigheid van hyperinflatie (totale longcapaciteit van >100% en residuaal volume (RV) van >150% van het voorspelde volume).

3.4.2 *Interventie*

Unilaterale endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen. Alleen studies die Endo Bronchial Valves (EBV; Zephyr, PulmonX) hebben toegepast worden meegenomen.²³ Patiënten in deze groep zullen tijdens en na de behandeling medicatie blijven slikken.

3.4.3 *Comparator*

Aannemelijk moet worden gemaakt dat patiënten met emfyseem daadwerkelijk baat hebben bij de interventie. De nieuwe interventie dient daarom vergeleken te worden met de behandelingen die nu bij patiënten met ernstig emfyseem worden toegepast, namelijk conventionele behandeling met medicatie (BLVR+medicatie versus medicatie). BLVR kan ook vergeleken worden met medicatie en aanvullend een sham-procedure (BLVR+medicatie versus sham-procedure+medicatie).

²³ Met de "IntraBronchial Valves" (IBV, Spiration/Olympus) wordt de longkwab niet volledig afgesloten. Het doel van de IBV kleppen is daarmee anders dan met de EBV kleppen. De IBV kleppen worden niet meer toegepast in Nederland; informatie per mail ontvangen van de NVALT d.d. 30-3-2016.

3.4.4

Uitkomstmaten

Cruciale uitkomstmaten:

Kwaliteit van leven (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ);
Loopafstand (six minutes walk test, 6MWT);
Ernstige complicaties zoals o.a. mortaliteit en pneumothorax.

Belangrijke uitkomstmaten:

Longfunctie (FEV1, het uitgeblazen volume tijdens de eerste seconde van de spirometrietest);
Complicaties zoals COPD-exacerbaties, pneumonie en verwijderen van de geplaatste kleppen.

3.4.5

Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst

Minimaal vereiste klinisch relevante (MID) verschil in uitkomst tussen beide groepen.

Kwaliteit van leven: kwaliteit van leven wordt beoordeeld met de St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Dit is een ziekte specifiek instrument voor het meten van een verminderde gezondheid en het ervaren welbevinden bij patiënten met COPD. Het bevat 76 items in drie subschalen: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (activiteiten die leiden tot of worden beperkt door kortademigheid) en de gevolgen (sociaal functioneren, psychische stoornissen als gevolg van luchtwegaandoeningen). De totale score wordt berekend op basis van de antwoorden op alle items, en varieert van 0 (geen beperking) tot 100 (ergste beperking). Een afname van vier punten wordt beschouwd als een licht doeltreffende behandeling, een afname van acht punten als een matig effectieve behandeling en een afname van 12 punten als een effectieve behandeling (Jones, 1991; Jones, 1994). Aangezien de behandeling niet zonder risico's is, vinden we dat de behandeling met BLVR middels kleppen ten opzichte van de controle groep minimaal een matig effect moet laten zien op de SGRQ, dus een verbetering van 7-8 punten (Welling, 2015).

Inspanningsvermogen: loopafstand wordt gemeten met de six minutes walk test (6MWT). Dit is een klinische inspanningstest. Tijdens de 6MWT wordt de afstand gemeten die een patiënt kan lopen op een vlak, hard oppervlak in een periode van zes minuten. Het is niet bekend hoe, voor klinische doeleinden, veranderingen in de 6MWT het beste kunnen worden uitgedrukt. Dit kan als 1) een absolute waarde, 2) een procentuele waarde of 3) een wijziging van het percentage voorspelde waarde. De ATS adviseert in de richtlijn om de verandering uit te drukken in een absolute waarde (bijvoorbeeld de patiënt liep 50 meter verder). Er zijn verschillende publicaties verschenen over welke toename in de loopafstand (6MWT) voor COPD patiënten als belangrijk wordt gevoeld. Zo hebben Redelmeier et al. (1997) bij patiënten met stabiele COPD gevonden dat een minimale toename van gemiddeld 54 meter (95%BI 37-71 meter) relevant is. Deze relatief kleine studie is uitgevoerd in een wat algemenere COPD populatie. Puhan et al. (2008) vonden een MID van gemiddeld 35 meter (95%BI 30-42 meter) bij patiënten met matige tot ernstige COPD. De auteurs bediscussieerden dat de MID van 35 meter eigenlijk geen reflectie is van een patiënt gerapporteerde uitkomst, omdat de uitkomsten van de anchor-based methode (de Vet, 2007) niet bruikbaar bleken in de studie. In een recentere publicatie van Puhan et al. (2011) is op basis van de NETT-data (n=1217) aangetoond dat een verschil van minimaal 26 meter als relevant wordt beschouwd door patiënten met ernstig emfyseem (FEV1 \leq 45% en residuaal volume \geq 150% van voorspeld), die in aanmerking komen voor LVRS. De auteurs geven in de discussie aan dat het verschil in MID tussen de studies niet verklaard kan worden door de ernst van de ziekte, maar eerder door de methode die gebruikt is om de MID vast te

stellen. De methoden die gebruikt zijn in de eerder benoemde studies worden in dit artikel bediscussieerd. Puhan et al. (2011) zijn de enigen die zowel de anchor-based als de distribution-based (de Vet, 2007) methode hebben gebruikt om de MID te bepalen. Aangezien de meest recente studie van Puhan wat betreft onderzochte populatie het meeste aansluit bij onze onderzoekspopulatie en de studie meerdere methoden heeft toegepast om te komen tot een MID, vinden we dat de behandeling met BLVR middels kleppen ten opzichte van de controle groep minimaal een verbetering van 26 meter op loopafstand (6MWT) moet laten zien.

3.4.6 *Minimaal vereiste follow-up periode*

Het betreft een chronische aandoening waarbij er lichaamsvreemd materiaal in het lichaam wordt geplaatst. Daarom vinden we dat de follow-up minimaal 1 jaar moet zijn voor het beoordelen van de effectiviteit en veiligheid op de middellange termijn.

3.4.7 *Passend onderzoeksprofiel*

Een gerandomiseerde vergelijkende studie is het meest gewenste design. Daarom zullen wij ons richten op RCT's bij onze beoordeling.

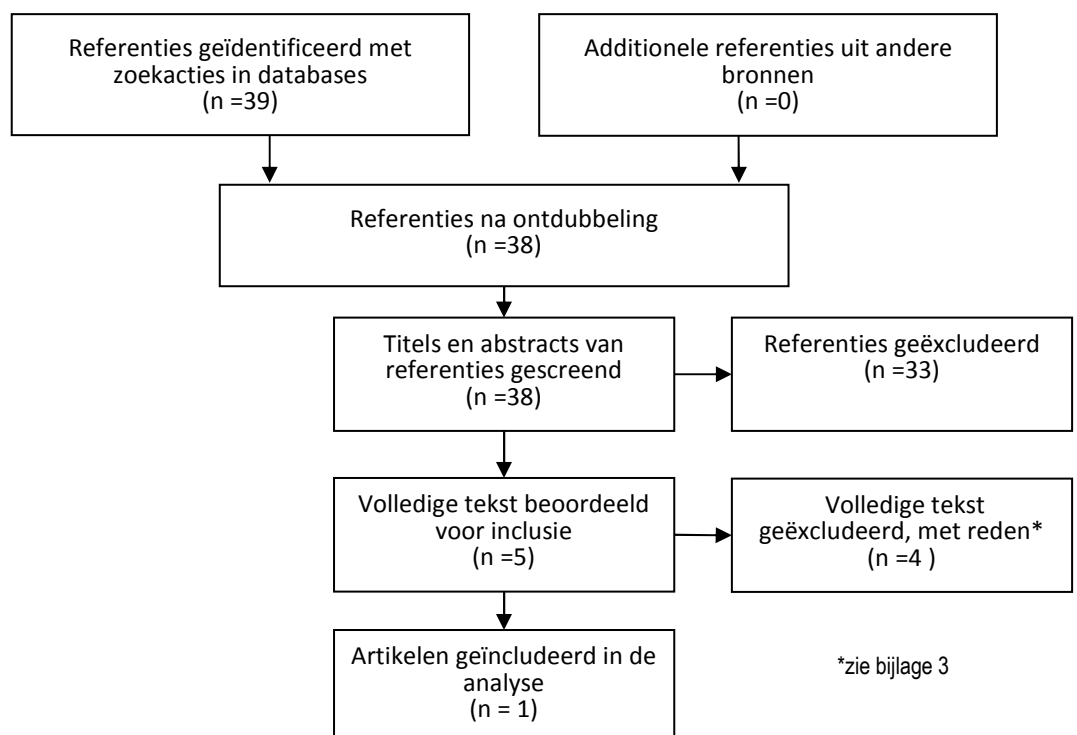
3.4.8 *Zoekstrategie en selectie relevante informatie*

3.4.8.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in april 2016 een literatuursearch gedaan. Wij hebben ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op BLVR bij ernstig emfyseem. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

3.4.8.2 Resultaten search literatuur

De kenmerken van de geselecteerde studie is weergegeven in bijlage 4.



- 3.4.8.3 Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties
Relevante standpunten van andere organisaties zijn weergegeven in bijlage 5. Buitenlandse verzekeraars en beleidsinstituten komen allen tot het standpunt dat de behandeling BLVR middels kleppen nog experimenteel is en alleen in onderzoeksverband mag worden uitgevoerd, zodat meer evidence wordt vergaard om de effectiviteit en veiligheid aan te tonen.
- 3.4.8.4 Lopende klinische studies
Er worden op dit moment drie gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit van BLVR middels EBV kleppen. De kenmerken van deze studies staan in bijlage 6. De resultaten worden tussen eind 2016 en 2020 verwacht. Alle studies vergelijken BLVR middels kleppen met de standaard medicatie behandeling (C) bij patiënten met ernstig longemfyseem. In twee studies worden patiënten geselecteerd op afwezigheid van collaterale ventilatie (P). In de drie studies is FEV1 de primaire uitkomstmaat en worden 6MWT en SGRQ als secundaire uitkomstmaten meegenomen (O). De follow-up duur ligt tussen de 3 (1 studie) en 12 maanden (2 studies) (T). Het aantal te includeren patiënten ligt tussen de 78 en 183. Eén studie voldoet volledig aan de PICOT zoals opgesteld in deze beoordeling.

Er worden ook twee gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit van BLVR middels IBV kleppen, die in Nederland niet (meer) worden gebruikt.

3.5 Kenmerken, risk of bias en resultaten van de geïncludeerde studie(s)

Kenmerken STELVIO-studie

De Nederlandse STELVIO-studie (Klooster, 2015) is een single-centre, gecontroleerde cross-over studie met als doel het bepalen van de effectiviteit van unilaterale endobronchopische longvolume reductie bij patiënten (>35 jaar) met emfyseem, een (bijna) compleet fissuur en bevestigde afwezigheid van interlobaire collaterale ventilatie.²⁴ Patiënten werden gerandomiseerd voor endoscopische longvolume reductie (BLVR-groep; n=34) of continuering van medicatie (controle groep; n=34). Primaire uitkomsten waren veranderingen ten opzichte van baseline na zes maanden in FEV1, forced vital capacity (FVC) en 6MWT.

Risk of bias STELVIO-studie

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De risk of bias is matig. De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria (met uitzondering van de bronchoscopie) in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (1:1) voor BLVR of de standaardbehandeling met een randomisatie lijst die door de computer gegenereerd was in blokken van vier. De hoofdonderzoeker en het studie personeel hadden geen toegang tot de lijst. De gegenereerde codes werden geplaatst in ondoorzichtig verzegelde enveloppen, die opeenvolgend waren genummerd. Alle geselecteerde patiënten ondergingen vervolgens een bronchoscopie, waarbij met het Chartis-systeem werd gekeken naar aan- of afwezigheid van collaterale ventilatie. Bij aanwezigheid van collaterale

²⁴ Inclusiecriteria zoals beschreven in de appendix van Klooster et al 2015: 1. Patients >35 years of age; 2. CT scan indicates heterogeneous emphysema (>25% difference in destruction score between ipsilateral lobes); 3. CT shows ≥ 60% destruction of the target lobe; 4. CT scan indicates intact fissures as assessed on the sagittal reconstructions of a thin slice CT, or previously performed assessment of collateral flow show absence of collateral ventilation; 5. Post- bronchodilator FEV1 <60% predicted; 6. Post- bronchodilator TLC>100% en RV>150%; 7. Dyspnea score of ≥2 on the mMRC scale of 0-4; 8. Patient has stopped smoking for a minimum of 6 months prior to entering the study; 9. Signed informed Consent; 10. Subject is willing and able to comply with all study testing and procedures according to protocol and guidelines; 11. Lobar exclusion during EBV treatment is achieved.

ventilatie werden patiënten alsnog geëxcludeerd en werd de behandeltoewijzing in een nieuw verzegelde envelop gebracht en weer in de randomisatiesequentie ingebracht. Hoe dit terugplaatsen exact in z'n werking ging werd niet beschreven. Bij afwezigheid van collaterale ventilatie werd de patiënt definitief geïnccludeerd in de studie en werd de behandeling op basis van de randomisatieprocedure verder uitgevoerd. De behandelaar en patiënt waren niet geblindeerd voor de behandeling. Daarnaast wisten patiënten in de controlegroep dat ze na zes maanden alsnog de BLVR behandeling zouden ontvangen. Dit kan voor vertekening zorgen in de richting van overschatting van het gevonden effect in de studie, omdat patiënten hun situatie slechter zullen waarderen als ze weten dat ze de interventie nog zullen ondergaan. De uitkomstbeoordelaar was op baseline wel geblindeerd voor de behandeling. Na zes maanden follow-up geldt dit ook voor het meten van de FEV1, maar dit is onduidelijk voor de 6MWT. In de studie was de uitval in de interventie groep vrij hoog (interventie 26% vs. controle 3%). Er is een ITT analyse uitgevoerd, waarbij voor missing data imputatietechnieken zijn toegepast. Tenslotte was op basis van een initiële sample size berekend dat er 28 patiënten zouden moeten worden gerekruteerd. Na een interim analyse is dit aantal bijgesteld naar 68 patiënten; dit is in overeenstemming en met goedkeuring van de METC en ZonMw aangepast (zie appendix bij Klooster et al 2015). Het protocol van de studie is in een Nederlands trialregister gevonden; de gepubliceerde uitkomsten zijn volledig.

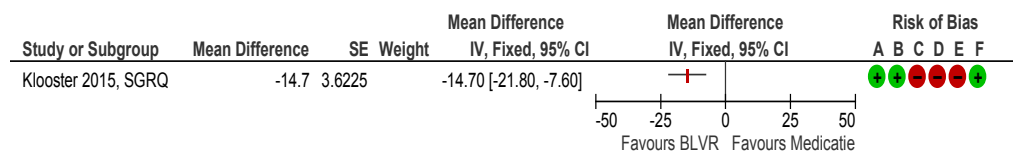
3.6 **Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs**

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen, gebruiken wij de zogenaemde GRADE-methode.

3.6.1 *Toepassing GRADE-methode*

Cruciale gunstige uitkomsten

Er is bewijs van lage kwaliteit dat BLVR leidt tot een verbetering op de SGRQ vanwege risk of bias en indirectness (tabel 3). Het verschil tussen beide groepen is 14.70 punten (95%BI -21.70,-7.60), ten gunste van de interventie. Dit verschil is significant ($p < 0.001$) en klinisch relevant.

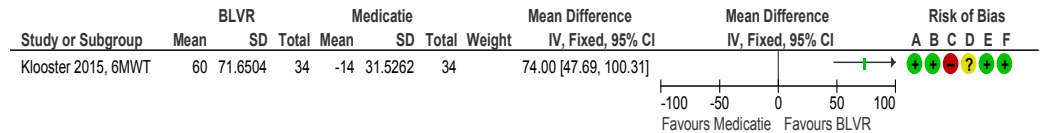


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Figuur 1. kwaliteit van leven bij zes maanden follow-up

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat BLVR leidt tot een verbetering op de 6MWT vanwege indirectness (tabel 3). Het verschil tussen beide groepen is 74 meter (95%BI 47.69,100.31), ten gunste van de interventie. Dit verschil is significant ($p < 0.001$) en klinisch relevant. Het percentage responders op de 6MWT (+26 meter tov baseline) was 6% in de controlegroep (2/33) en 87% in de BLVR groep (20/23).



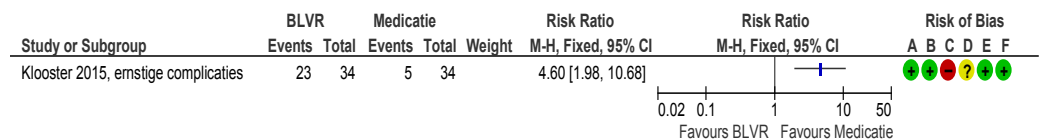
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Figuur 2. loopafstand bij zes maanden follow-up

Cruciale ongunstige uitkomsten

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat BLVR leidt tot een grotere kans op een ernstige complicatie vanwege indirectness (tabel 2). Er waren 23 ernstige complicaties in de interventie groep en vijf in de controlegroep: RR = 4.60 (95%BI 1.98,10.68). Dit is een klinisch relevant verschil, ten gunste van de controlegroep.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Figuur 3. ernstige complicaties bij zes maanden follow-up

Ernstige complicaties waarvoor behandeling nodig was, waren pneumothorax (18%), klepvervanging (12%) en klepverwijdering (15%). In de interventiegroep overleed één patiënt (2.9%). In drie van de zes patiënten (17%) met een pneumothorax was dit binnen 14 dagen hersteld (zonder drainage (n = 1); met drainage (n = 2)). Bij één patiënt leidde de pneumothorax tot tijdelijk verwijderen van de kleppen, bij twee patiënten tot een permanente verwijdering vanwege terugkerende pneumothorax. Voor de complicaties mortaliteit en pneumothorax op de langere termijn is gekeken naar de VENT-trials die zijn beoordeeld in het standpunt uit 2012.²⁵

²⁵ De Europese (n = 171) en US (n = 321) VENT trials hebben de complicaties op middellange termijn (12 maanden) beoordeeld itt de STELVIO trial die slechts een follow-up van zes maanden heeft. De VENT trials laten, net zoals de STELVIO trial, geen verschil in mortaliteit zien tussen de BLVR groep en controlegroep (medicatie) op de meetmomenten, 0-3, 3-6, 6-9 of 9-12 maanden na interventie. Ook wat betreft pneumothorax zijn de resultaten van de STELVIO trial in overeenstemming met de VENT-trials; het percentage is hoger in de behandelde groep. Note: de VENT-trials hebben een bredere patiëntselectie toegepast dan de STELVIO-trial.

Author(s): L.A.H. Hermsen, I.B. de Groot
 Date: 2016-04-25
 Question: Should BLVR be used for Ernstig emfyseem?
 Settings:
 Bibliography: Klooster, 2015

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BLVR	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Kwaliteit van leven (follow-up mean 6 months; measured with: SGRQ; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	34	34	-	MD 14.70 lower (21.8 to 7.6 lower)	⊖⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
Loopafstand (follow-up mean 6 months; measured with: 6MWT; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	35	34	-	MD 74 higher (47.69 to 100.31 higher)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
Ernstige complicaties (follow-up mean 6 months; assessed with: EC omvat³)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ⁴	none	23/34 (67.6%)	1%	RR 4.6 (1.98 to 10.68)	36 more per 1000 (from 10 more to 97 more)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL

¹ Patiënten en behandelaren niet geblindeerd; patiënt vult zelf de vragenlijst in. Er lijkt sprake te zijn van selectieve uitval (interventie vs. controle 26% vs. 3%).

² Follow-up veel korter dan 1 jaar (6 mnd).

³ Ernstige complicaties omvat: mortaliteit, COPD exacerbatie met ziekenhuisopname, pneumothorax, pneumonie, tijdelijk of permanent verwijderen van kleppen vanwege EBV gerelateerde problemen (oa. torsi bronchus) of andere EBV gerelateerde problemen (klep migratie, uitspugen van een klep), beroerte.

⁴ Effect is groot, en stabiel (een klein aantal events etc)

3.7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij over de effectiviteit kunnen trekken op basis van de beoordeelde literatuur.

3.7.1 Bespreking van relevante aspecten

Voor een specifieke groep patiënten met ernstig emfyseem waarbij behandeling met medicatie niet voldoende effectief is, is endobronchiale longvolumereductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen een mogelijk alternatief. Een voordeel van BLVR is dat er sprake is van een reversibele behandeling. In Nederland komen ongeveer 25-120 nieuwe patiënten per jaar voor deze behandeling in aanmerking²⁶.

Er is een Nederlandse gerandomiseerde vergelijkende single center studie gevonden (Klooster, 2015) met een follow-up van zes maanden.

Gunstige en ongunstige effecten, grootte van de effecten, kwaliteit van bewijs

BLVR heeft een klinisch relevant effect op de cruciale uitkomstmaten 'kwaliteit van leven' (14.70 punten (95%BI -21.70,-7.60)), en 'loopafstand in zes minuten' (74 meter (95%BI 47.69,100.31)). De kans op een ernstige complicatie, met name pneumothorax of verwijderen van de kleppen, is groot (RR = 4.60 (95%BI 1.98,10.68)). Uit de GRADE-beoordeling blijkt de kwaliteit van bewijs voor de cruciale uitkomst 'kwaliteit van leven' laag is en voor de cruciale uitkomstmaten 'loopafstand in zes minuten' en 'ernstige complicaties' middelmatig. Dit betekent dat er beperkt vertrouwen is in de schatting van het effect op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven en redelijk vertrouwen in de schatting van het effect op de cruciale uitkomstmaten loopafstand en ernstige complicaties.

Lange termijn gegevens

Gegevens over de lange termijn effecten (≥ 1 jaar) ontbreken voornamelijk.

Lopende studies

Er worden momenteel drie gecontroleerde vergelijkende studies uitgevoerd naar de effectiviteit op korte (3 mnd) en middellange termijn (1 jaar) van BLVR versus medicatie bij ernstig emfyseem. Eén studie voldoet aan de PICOT zoals opgesteld in deze beoordeling.

²⁶ Informatie van de NVALT.

Overwegingen

Gezien de ernst van de aandoening, het feit dat het gaat om een geselecteerde groep patiënten waar geen alternatieve behandeling voor is, de bevinding dat deze behandeling bij deze specifieke groep in vergelijking met de gebruikelijke behandeling tot duidelijke klinisch relevante effecten op kwaliteit van leven en loopafstand leidt en de reversibiliteit van de behandeling, concludeert het Zorginstituut dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij patiënten met ernstig emfyseem voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wel moet hierbij opgemerkt worden dat er aanzienlijke complicaties aanwezig zijn na deze behandeling. De meest voorkomende postprocedurele complicatie is een pneumothorax²⁷. Het doormaken van een pneumothorax heeft echter geen negatieve invloed op de kwaliteit van leven (Gompelman, 2014). De kans op een pneumothorax na plaatsen éénrichtingskleppen is weliswaar minder dan na longvolume reductie chirurgie, maar geeft wel voldoende aanleiding om dit goed te communiceren richting patiënt en gezamenlijk een weloverwogen beslissing te nemen over het al dan niet inzetten van deze behandeling.

Om meer duidelijkheid te verkrijgen over de risico's is het van belang dat professionals de uitkomsten van deze behandeling bij alle patiënten meten en evalueren en deze lange termijndata over effecten en veiligheid (zeker vijf jaar) beschikbaar stellen aan Zorginstituut Nederland voor evaluatie van deze behandeling.

Waarborgendocument

BLVR middels éénrichtingskleppen bij patiënten met ernstig emfyseem voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor een gepaste uitvoering van de zorg is het van belang dat aan aanvullende waarborgen wordt voldaan. Zeker gezien de grote kans op complicaties. De volgende waarborgen dienen te worden vastgelegd in een door de beroepsgroepen opgesteld document dat mede wordt gedragen door de patiëntenvereniging. Daarin dienen de volgende aandachtspunten te worden uitgewerkt:

- De indicatiecriteria²⁸ en exclusiecriteria van patiënten om in aanmerking te komen voor deze behandeling en welke professionals verantwoordelijk zijn voor de selectie van patiënten.
- De behandeling lijkt dus enerzijds een voldoende groot effect te hebben voor wat betreft de uitkomsten kwaliteit van leven en uithoudingsvermogen, maar lijkt anderzijds gepaard te gaan met een grote kans op ernstige complicaties. Het is daarom van belang dat patiënten goed geïnformeerd worden en betrokken worden bij de afweging tussen de (mogelijk) positieve en negatieve effecten van de behandeling. Daarom achten wij het van groot belang dat er een shared decision tool ontwikkeld wordt, zodat de patiënt en behandelaar een goed overwogen keuze kunnen maken of BLVR wordt ingezet als behandeling. Wij verwachten van de beroepsgroep dat zij in samenwerking met de patiënten deze tool ontwikkelen en inzetten in de praktijk. Desgevraagd heeft de beroepsgroep de toezegging gedaan deze tool in samenwerking met de patiënten binnen 1 jaar te ontwikkelen.

²⁷ Een pneumothorax komt het meest voor in de niet behandelde ipsilaterale lobe en/of in de gecollabeerde lobe dat niet in staat is om weer uit te zetten vanwege de aanwezigheid van de éénrichtingskleppen. Er wordt verondersteld dat postprocedureel de onbehandelde ipsilaterale kwab uitbreidt om de vrijgemaakte ruimte in de borstholte in te nemen. Als dit (te) snel gebeurt dan neemt de spanning in het longweefsel toe. Er kan dan een breuk van blebs of bullae in de ipsilaterale onbehandelde kwab ontstaan.

²⁸ De indicatiecriteria zijn ernstig heterogeen emfyseem (stadium III of IV volgens GOLD-criteria) en bevestigde intacte (of bijna intacte) interlobaire fissuren en bevestigde afwezigheid van interlobaire collaterale ventilatie en hyperinflatie (totale longcapaciteit van >100% en residuaal volume (RV) van >150% van het voorspelde volume).

- Er moet duidelijke (schriftelijke) patiënteninformatie beschikbaar komen voor deze behandeling met alle potentiële voor- en nadelen.
- De behandeling dient alleen te worden uitgevoerd in daarvoor gespecialiseerde centra, waarbij NVALT aangeeft welke centra dit zijn, en aan welke kwaliteitseisen zij moeten voldoen (bv. volumenormen).
- De follow-up data van de STELVIO trial na 2 jaar worden bekend gemaakt en gepubliceerd.
- Bij iedere patiënt, ook op de lange termijn (minimaal 5 jaar), worden de klinische resultaten (effectiviteit en veiligheid) op een wetenschappelijke manier geregistreerd en geëvalueerd. In het document wordt ook aangegeven welke data wanneer transparant wordt gemaakt voor het Zorginstituut Nederland. Het verdient de overweging om te komen tot een landelijke registratie van zowel uitkomsten van BLVR als ook van LVRC, aldus de NVT in hun reactie in de consultatie.
- Daarnaast zal BLVR bij de volgende revisie c.q. update van de multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD in de richtlijn worden opgenomen, inclusief verwijzing naar het eerder genoemde shared decision tool.

3.7.2

Conclusie

Wij concluderen dat BLVR middels éénrichtingskleppen beschouwd kan worden als een effectieve behandeling bij volwassen patiënten met ernstig emfyseem (stadium III of IV volgens GOLD-criteria) en bevestigde intacte (of bijna intacte) interlobaire fissuren en bevestigde afwezigheid van interlobaire collaterale ventilatie en aanwezigheid van hyperinflatie (totale longcapaciteit van >100% en residuaal volume (RV) van >150% van het voorspelde volume). Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg daarvan is dat deze behandeling bij genoemde indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De overwegingen die aan deze conclusie ten grondslag liggen, zijn samengevat als volgt:

- Uit de gecontroleerde studie blijkt dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij ernstig emfyseem een voldoende groot effect laat zien voor een geselecteerd deel van de patiënten, maar tegelijkertijd ook gepaard kan gaan met ernstige complicaties. De kwaliteit van bewijs voor de positieve effecten is laag en middelmatig; de kwaliteit van bewijs voor de ernstige complicaties is middelmatig.
- Het gaat om een geselecteerde groep patiënten waar geen alternatief voor is. De behandeling is reversibel.
- Schriftelijke overeenstemming van de beroepsgroep en patiëntenvereniging over aanvullende waarborgen (zie bijlage 7).

Aanvullende gegevens over effectiviteit en veiligheid na een jaar

Vanwege het tijdsverloop tussen de laatste literatuur search (d.d. 26 april 2016) en de instemmingsdatum van het waarborgendocument (d.d. 14 september 2017), hebben wij een update gedaan van de literatuursearch (zie bijlage 8.) Deze update leverde geen RCT's op die volledig voldoen aan de PICOT. Wel vonden we een nieuwe publicatie van de eerder geïnccludeerde STELVIO trial, een Cochrane review en de resultaten van de IMPACT trial.

Deze nieuwe publicatie van de STELVIO trial (Klooster 2017) beschrijft de resultaten na een jaar follow up (n = 64)²⁹. Hierin wordt bevestigd dat de effecten aanhouden tot een jaar na het plaatsen van de BLVR behandeling. De gemiddelde afname op de SGRQ is 11 punten (95%BI -17; -6) en de gemiddelde toename op de 6MWT is 61 meter (95%BI 42; 80) ten opzichte van baseline na een jaar. Er overlijden na 1 jaar twee patiënten; 1 patiënt na 58 dagen door respiratoir falen en 1 patiënt na 338 dagen door een myocard infarct. Ernstige complicaties waarvoor behandeling nodig was, waren pneumothorax (22%, alleen <6mnd follow up), klepvervangning (17%) en klepverwijdering (22%) in een jaar follow up.

De Cochrane review heeft onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van diverse behandelingen voor patiënten met ernstige emfyseem (waaronder ook de BLVR behandeling). De auteurs hebben vijf studies geïncludeerd (BeLieVer study, IMPACT study, STELVIO trial, VENT EU en VENT US) die BLVR hebben vergeleken met usual care. De resultaten laten zien dat behandeling met BLVR leidt tot significante verbeteringen in FEV1 (level of evidence laag), SGRQ scores (level of evidence laag) en 6MWT (level of evidence laag) in vergelijking met usual care. Er is geen verschil in mortaliteit tussen BLVR en usual care (level of evidence moderate), maar BLVR leidt tot meer complicaties (level of evidence high). Patiënten selectie speelt een belangrijke rol, omdat afwezigheid van collaterale ventilatie leidt tot grotere effecten op FEV1 en SGRQ. De resultaten van de Cochrane review komen overeen met onze bevindingen.

De IMPACT trial (Valipour 2016) is een prospective, multicenter, 1:1 gerandomiseerde RCT waarin BLVR plus usual care wordt vergeleken met usual care alleen bij patiënten met ernstig homogeen emfyseem. Na 3 maanden is de SGRQ afgenomen met 8.63 punten (SD 11.25) in de interventie groep en met 1.01 punten (SD 9.36) in de controle groep. De 6MWT nam toe met gemiddeld 22.63 meter (SD 66.63) in de interventiegroep en nam gemiddeld af met 17.34 meter (SD 52.8) in de conrole groep. Ook deze studie is in lijn met onze bevindingen.

²⁹ Dit zijn zowel de patiënten uit de BLVR groep en patiënten uit de controle groep die ook behandeld zijn met BLVR (crossed over) en resultaten na 1 jaar.

4 Beoordelingsproces en standpunt

4.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met de behandeling van COPD hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT)
Longfonds
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

4.1.1 *Reacties conceptstandpunt*

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

ZN

ZN heeft op 24 juni 2016 per email gereageerd. ZN geeft aan als koepel geen uitspraak te doen over concept standpunten van het Zorginstituut, maar is benieuwd naar het uiteindelijke standpunt en het waarborgendocument.

NVALT

De NVALT heeft op 8 juli 2016 per email gereageerd. De NVALT kan zich vinden in het conceptstandpunt. Zij doet enige suggesties voor verbetering van de financiële paragraaf. Indien van toepassing hebben wij deze suggesties overgenomen. De NVALT geeft ook aan dat zij een werkgroep "Bronchoscopische Longvolumereductie" heeft opgericht waarin waarborgen worden vastgelegd die een gepaste uitvoering van de zorg garanderen.

NVT

De NVT heeft op 14 juli 2016 per email gereageerd. De NVT kan zich vinden in het conceptstandpunt. De NVT vermeldt wel dat het positieve advies gebaseerd is op een in haar ogen smalle basis. Desondanks zegt de NVT namens de Commissie Longchirurgie van de NVT toe bereid te zijn te participeren in het opstellen van een waarborgendocument met betrekking tot de plaats van BLVR in het totaalpakket van behandelopties voor patiënten met ernstig longemfyseem. De NVT is hierbij van mening dat er een landelijke stuurgroep moet worden gevormd, die toezicht houdt op dit register. In een dergelijke stuurgroep zouden zowel longartsen met expertise in longemfyseem, die de BLVR toepassen als collegae, die deze behandeling niet toepassen, zitting moeten hebben. De NVT vindt het belangrijk dat dit naast de BLVR ook de LVRC geregistreerd zou moeten worden. Zo'n register kan bijdragen aan een controle op de juiste indicatiestelling.

De NVT doet verder enige suggesties voor inhoudelijke nuancerings in het rapport over de indicatiecriteria van BLVR en LVRC en over de mortaliteitscijfers van LVRC in Nederland. Deze zijn verwerkt in het rapport.

Longfonds

Het Longfonds heeft op 18 juli per email gereageerd. Medisch inhoudelijk is de conclusie voor het Longfonds lastig te beoordelen, daarom varen ze op de kennis en expertise van de NVALT. Vanuit het perspectief van patiënten onderschrijven ze de voorlopige conclusie van het conceptstandpunt. Het betekent een nieuwe behandel mogelijkheid voor patiënten met ernstig emfyseem. Aan deze methode

zitten echter risico's voor de patiënt. Hier wordt rekening mee gehouden in de aandachtspunten voor een gepaste uitvoering van zorg. Deze zijn goed omschreven in het conceptstandpunt en het waarborgen hiervan in een door de beroepsgroep opgesteld waarborgendocument is noodzakelijk. Het Longfonds is bereid de beroepsgroep hierin te ondersteunen.

De volledige reacties van partijen treft u aan in bijlage 9.

4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt wel de conclusie van het conceptstandpunt.

4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij volwassen patiënten met ernstig emfyseem voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Voor een gepaste uitvoering van zorg is het van belang dat aan aanvullende waarborgen wordt voldaan. We verwijzen naar het bijgevoegde waarborgendocument.

5 Consequenties voor de praktijk

5.1 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt is 14 september 2017.

Bij de vaststelling van de ingangsdatum gaat het er om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden. Voor een gepaste uitvoering van zorg is tevens van belang dat aan aanvullende waarborgen wordt voldaan. Deze waarborgen zijn vastgelegd in de vorm van aandachtspunten in een door de beroepsgroep opgesteld waarborgendocument en maken deel uit van het standpunt.

De bij de beoordeling betrokken studies én het bij de beoordeling betrokken waarborgendocument zijn tezamen bepalend voor het positieve standpunt. Het waarborgendocument is gedateerd 14 september 2017. Dit document is van latere datum dan de betrokken studies. De datum van openbaarmaking van het waarborgendocument houden we daarom aan als ingangsdatum van het standpunt, te weten 14 september 2017.

5.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteit is reeds aanwezig. Het betreft ZA-code 032486 (met omschrijving endobronchiale longvolume reductie (BLVR)). Deze code heeft een oranje aanspraakcode (2601). Verder gaat er per 1 januari 2018 een nieuwe materiaalcode in: 190674. Deze heeft ook een oranje aanspraakcode (2601).

De zorgactiviteit moet naar aanleiding van dit standpunt oranje worden gekleurd. Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden en aandachtspunten verwijzen we naar dit standpunt en het bijbehorende waarborgendocument.

5.3 Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop

BLVR middels éénrichtingskleppen bij volwassen patiënten met ernstig emfyseem voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan worden toegepast bij patiënten die voldoen aan de aandachtspunten zoals gesteld in het waarborgendocument (zie ook hoofdstuk 3 van dit standpunt).

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt en het waarborgendocument genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

5.4 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten die gepaard gaan met de behandeling zoals hierboven besproken, gaan wij er vanuit dat er in Nederland 25 tot 120 patiënten per jaar in aanmerking komen voor BLVR middels éénrichtingskleppen.³⁰ Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een Zephyr klep en zorgactiviteit 032486³¹. Deze zorgactiviteit leidt, volgens de Zorgproductenviewer 4 van de NZa, af naar het volgende zorgproduct: 100501062, kijkoperatie aan de long(en) of wegbranden van weefsel bij een chronische ontsteking van de longen met/zonder blijvende schade (COPD). Hiervan zijn de gemiddelde kosten in DIS nog niet bekend daarom gaan wij uit van een bedrag van € 5.505³². De kosten voor een Zephyr klep bedragen circa € 2.014 en een applicator om kleppen te plaatsen kost circa € 212. In de praktijk worden er per behandeling twee applicators gebruikt. Uit de Nederlandse STELVIO-studie³³ blijkt dat er per patiënt tussen de twee en zeven endobronchiale kleppen (met een mediaan van vier) worden geplaatst.

Tabel 4: Directe kosten BLVR

Directe kosten	Prijs	3 kleppen	4 kleppen	5 kleppen
Zephyr klep ¹	€ 2.014	€ 6.042	€ 8.056	€ 10.070
Applicator ¹	€ 212	€ 424	€ 424	€ 424
Diagnostische activiteiten ²	€ 715	€ 715	€ 715	€ 715
Operatieve ingreep ³	€ 5.505	€ 5.505	€ 5.505	€ 5.505
Totaal		€ 12.686	€ 14.700	€ 16.714

¹ Bron: Van Brabandt, H. en Neyt, M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid Health Technology Assessment (KCE Reports 114C), 2009: 41.

² NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 100501024 (2017), oktober 2017

³ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 100501026 (2016), oktober 2017

³⁰ Volgens schatting van de NVALT (schriftelijke mededeling NVALT, per email van 18 april 2016).

³¹ Endobronchiale longvolume reductie (BLVR).

³² Volgens schatting van de NVALT op basis van Zorgproduct 100501026 (schriftelijke mededeling NVALT, per email van 8 juli 2016).

³³ Klooster K., ten Hacken N.H.T., et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation, 2015; 2329.

De kosten van deze behandeling voor drie kleppen liggen tussen de € 317.150 (25 patiënten x € 12.686) en € 1.522.320 (120 patiënten x € 12.686) per jaar. De kosten voor die zelfde behandeling maar dan met vijf kleppen liggen tussen de € 417.850 (25 patiënten x € 16.714) en € 2.005.680 (120 patiënten x € 16.714) per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties, revisie van de oorspronkelijke behandeling, het verwijderen van (een) klep(pen) en de indirecte kosten niet meegenomen.

Uitbreiding van het basispakket met endobronchiale longvolumereductie middels eenrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem (BLVR) kost naar schatting maximaal € 2,1 miljoen per jaar.

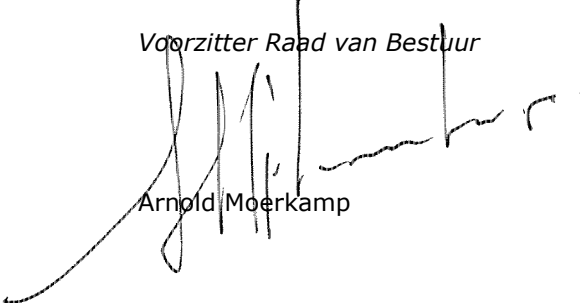
5.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de toepassing monitoren van BLVR middels éénrichtingskleppen bij volwassenen met ernstig emfyseem. We zullen de middellange en lange termijn uitkomsten (2-5 jaar) van de afgesproken wetenschappelijke evaluaties en andere publicaties met belangstelling volgen. Indien de toekomstige data daartoe aanleiding geven zullen wij BLVR middels éénrichtingskleppen bij ernstig emfyseem opnieuw beoordelen. Daarnaast zullen we ook het aantal behandelingen en de plek waar deze plaatsvinden evalueren. Tenslotte zullen we ook de ontwikkeling van schriftelijke patiënteninformatie en de opname van de behandeling in de richtlijn evalueren.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp



Literatuurlijst

Richtlijnen:

NHG-Standaard COPD (Derde herziening). NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.

KNMP-richtlijn COPD maart 2014. Beschikbaar via <https://www.knmp.nl/patientenzorg/aandoening-en-preventie/astma-copd/knmp-richtlijn-copd>

Zorgstandaard COPD, Long Alliantie Nederland, 2013. Beschikbaar via http://www.longalliantie.nl/files/5113/7994/2952/LAN_Zorgstandaard_COPD-2013-juni.pdf

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, actualisatie maart 2010. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Artikelen:

Cederlund K, Tyles U, Jorfeldt L. Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery; a new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity. Chest 2002;122:590-6.

Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J. 2008;31;(2):416-69.

Chan KM, Martinez FJ, Chang AC. Nonmedical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2009;6(1):137-45.

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 trial): study design and rationale Thorax 2015;70:288-290.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. New Engl J Med 2003;348:2059-73.

Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg 2006;82:431-43.

Naunheim KS, Wood De, Krasna MJ, et al. Predictors of operative morbidity and mortality in the National Emphysema Treatment Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:43-53.

Gompelmann D, Herth FJF, Slebos DJ, et al. Pneumothorax following Endobronchial Valve Therapy and Its Impact on Clinical Outcomes in Severe Emphysema Respiration 2014, DOI: 10.1159/000360641

Ingenito EP, Tsai LW. Evolving endoscopic approaches for treatment of emphysema. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007;19:181-9.

Jones PW. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Nedocromil Sodium. Quality of Life study Group. Eur Respir J 1994;7(I):55-62 en Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991;85:Supl B:25-37.

Jones PW. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Nedocromil Sodium. Quality of Life study Group. Eur Respir J 1994;7(I):55-62.

Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, et al. Endobronchial Valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. N Engl J Med 2015;373:2325-37.

Make BJ, Martinez FJ. Assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:884-90.

Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. Eur Respir J 2008; 32:637-43.

Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. Eur Respir J 2011;37:784-90

Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Care Med. 1996;155:1278-82.

Tidwell SL, Westfall E, Dransfiels MT. Lung volume reduction for advanced emphysema. Surgical and bronchoscopic approaches. South Med J 2012;105:56-61.

Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 18;(4):CD001001.

A. Valipour, D. Slebos, HG de Oliveira Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema – Potential Mechanism, Treatment Algorithm, and Case Examples. Respiration 2014.

Wan IY, Toma TP, Geddes DM. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. Chest 2006;129:518-526.

Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, et al. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. Ann Thorac Surg 1997;64:313-9.

Welling JBA, Hartman JE, Ten Hacken NHT, et al. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD ERJ Express. Published on October 22, 2015 as doi: 10.1183/13993003.00535-2015

Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusef RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.

Zoumot Z, Davey C, Jordan S, et al. A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HiFi study
EFFICACY AND MECHANISM EVALUATION VOLUME 2 ISSUE 5 SEPTEMBER 2015
ISSN 2050-4365 National Institute for Health Research (NHS)
DOI:10.3310/eme02050

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Zorgverzekeringswet

Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet omschrijft de behoefte aan geneeskundige zorg als een krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico.

Besluit zorgverzekering

Artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering omschrijft geneeskundige zorg als zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid van dit Besluit bepaalt dat de inhoud en omvang van zorgvormen of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Tenslotte bepaalt artikel 2.1, derde lid van het Besluit zorgverzekering dat een verzekerde slechts recht heeft op een zorg of dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Bijlage 2 – Zoekstrategie search

Zoekstrategie literatuur

Wij hebben in april 2016 een literatuursearch gedaan met de zoekstrategie:
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] OR "Pulmonary Emphysema"[MeSH] OR "Emphysema"[MeSH] OR COPD[tiab] OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"[tiab] OR emphysema[tiab])

AND

(valve[tiab] OR valves[tiab] OR BLVR[tiab] OR IBV[tiab] OR EBV[tiab]) AND endobronchial*[tiab]

Limit: vanaf 2012/03

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline (Pubmed) en de Cochrane Library vanaf maart 2012.

Inclusie en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de full-teksten bekeken. De selectie is gebaseerd op de in- en exclusiecriteria zoals beschreven in paragraaf 3.4.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten over endobronchiale longvolume reductie bij emfyseem: AETNA, Blue Cross Shield, CIGNA, G-BA, HAS, HTA database, IQWIG, KCE, LBI.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op aanwezigheid van richtlijnen over endobronchiale longvolume reductie bij emfyseem: AWMF, Diligide, Dynamed, GIN, Kwaliteitskoepel.nl, NICE, SIGN, KCE.

In het trialregister is met de zoektermen Pulmonary Emphysema gezocht naar lopende klinische trials.

Bijlage 3 – Reden voor exclusie studies

Artikel	Reden voor exclusie
Choi et al, 2015	Andere populatie
Davey et al, 2015	Andere populatie
Iftikhar et al, 2014	Andere populatie
Liu et al, 2015	Andere populatie

Bijlage 4 – Kenmerken geïncludeerde studie

Eerste auteur, Jaar van publicatie, type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie	Loopafstand (6MWT)	Kwaliteit van leven (SGRQ)	Complicaties
Klooster, 2015 STELVIO trial: een single center RCT (Nederland)	Ernstig emfyseem en op CT aangetoonde intacte fissuren of aangetoonde afwezigheid van collaterale ventilatie. Post- bronchodilator FEV1 <60% predicted.	6 maanden	BLVR-groep: Unilaterale endobronchiale longvolume reductie middels eenrichtings- kleppen (Zephyr) (n = 34) Controle groep: continueren van behandeling met medicatie (n = 34)	De verbetering was groter in de BLVR groep dan in de controle groep (gemiddeld 74 meter, 95%BI 47-100)	De verbetering was groter in de BLVR groep dan in de controle groep (gemiddeld -14.7 punten, 95%BI -21.8; - 7.6).	Na zes maanden follow- up waren er 23 serious events gemeld in de BLVR-groep en 5 in de controle groep (p < 0.001). Eén patiënt is overleden in de BLVR- groep. Ernstige complicaties die toe te schrijven waren aan de BLVR behandeling waren pneumothorax (18% van de patiënten), klepvervanging (12%) of klep verwijdering (15%).

Bijlage 5 - Overzicht van consensusdocumenten en standpunten van andere organisaties

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum laatste update
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	Er zijn verschillende niet chirurgische bronchoscopische longvolume reductie technieken onderzocht, maar het beschikbare bewijs is insufficiënt om een baten-risico ratio te bepalen en iets te zeggen over kosteneffectiviteit. Deze technieken moeten daarom alleen toegepast worden in onderzoeksverband, totdat meer data beschikbaar komt.	2016
Aetna	Amerikaanse verzekeraar	Aetna beschouwt BLVR middels kleppen bij patiënten met ernstig longemfyseem als experimenteel en een behandeling die vooralsnog alleen in onderzoeksverband mag worden toegepast, vanwege gebrek aan bewijs van effectiviteit. Het gaat hierbij onder ander om het plaatsen van éénrichtingskleppen (bijv. IntraBronchial Valve (IBV); Spiration IBV; Emphasys Endobronchial Valve (EBV) (eerder bekend als de Zephyr EB).	Augustus 2015
Anthem	Amerikaanse verzekeraar	Het gebruik van endobronchiale kleppen wordt beschouwd als experimenteel en medisch niet noodzakelijk voor de behandeling van longemfyseem en pulmonale lekken.	April 2016
Blue Cross	Amerikaanse verzekeraar	Blue Cross beschouwt de behandeling BLVR middels kleppen bij patiënten met COPD of longemfyseem als een behandeling die vooralsnog alleen in onderzoeksverband mag worden toegepast.	Mei 2015
HealthPACT	Queensland Department of Health	Op basis van de huidige literatuur kan niet geconcludeerd worden dat de behandeling met BLVR middels kleppen leidt tot een significante verbetering voor patiënten met COPD. Zeer beperkte data over uitkomsten op lange termijn laten ook geen verbeteringen zien.	Maart 2015

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum laatste update
Blue Regence	Amerikaanse verzekeraar	Blue Regerence beschouwt de behandeling BLVR middels kleppen bij patiënten met COPD of longemfyseem als een behandeling die vooralsnog alleen in onderzoeksverband mag worden toegepast.	Maart 2015
LBI	Oostenrijks HTA instituut	Het beschikbare bewijs laat zien dat behandeling met BLVR middels kleppen even effectief maar minder veilig is ten opzichte van behandeling met medicatie. Opname van BLVR in het pakket wordt op dit moment niet aangeraden. In 2016 wordt dit standpunt geupdate.	2014
KCE	Belgisch federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg	Terugbetaling van BLVR bij patiënten met longemfyseem in de terminale fase kan momenteel niet worden ondersteund, omwille van een onvoldoende aangetoond klinisch voordeel in combinatie met potentiële ongewenste effecten en hoge kosten in verhouding tot een beperkte doeltreffendheid. Deze implantaten kunnen een groter nut hebben bij subgroepen van patiënten. Het is echter nog onduidelijk hoe deze subgroepen kunnen worden geïdentificeerd en of de klinische verbetering de mogelijke nadelen compenseren. Dit moet in die subgroepen aangetoond worden in een prospectieve RCT met ondermeer patiënt georiënteerde eindpunten.	2009

Bijlage 6 Lopende studies

	Design	Interventie	Controle	Inclusiecriteria	Primaire uitkomsten	Secundaire uitkomsten	FU	Verwachting resultaten
Zephyr EBV kleppen (Pulmonx)								
NCT01796392	Multicenter RCT LIBERATE studie USA N=183	BLVR + optimale medische behandeling	Optimale medische behandeling (including smoking cessation program support if necessary, pulmonary rehabilitation, usual medications and oxygen supplementation as necessary).	- Clinical and radiological evidence of emphysema - Non-smoking for 4 months prior to screening interview - BMI less than 35 kg/m ² - Stable on current medication regimen - Forced expiratory volume in one second (FEV1) between 15% and 45% of predicted value	FEV1	6MWT SGRQ Volume reductie long	1 jaar	Dec 2020
NCT02022683	Multicenter RCT TRANSFORM België N=78	BLVR	Standaard behandeling	- Heterogeneous emphysema - 15% pred < or = FEV1 < or = 45% pred - TLC > 100% and RV > or = 180% - 150 m < or = 6MWT < or = 450 m - No collateral ventilation	FEV1	6MWT SGRQ BODE mMRC	3 mnd	Feb 2018
NCT02025205	Multicenter RCT IMPACT Oostenrijk, Duitsland en Nederland N=93	BLVR	Standaard behandeling: optimal drug therapy and medical management according to clinical practice	- Homogeneous emphysema - 15% < or = FEV1 < or = 45% predicted - TLC > 100% predicted - RV > or = 200% predicted - 6-MWT > or = 150 m - Non-smoker > 8 weeks prior to study entry - Absence of Collateral Ventilation in the target lobe	FEV1 (3 mnd)	SGRQ (3,6,12mnd), EQ-5D, 6MWT (3,6 mnd), mMRC (3,6 mnd)	3,6,12 mnd	Dec 2016
Spiration IBV kleppen (Olympus)								

NCT01989182	RCT China N=100	BLVR + medicatie	Medicatie	<ul style="list-style-type: none"> - Subject has severe and heterogeneous emphysema with severe dyspnea - Subject is stable on medical management - Subject must be able to demonstrate physical ability to participate in the study by performing a 6-minute walk distance of ≥ 140 m - Subject has abstained from cigarette smoking for 4 months and is willing to abstain throughout the study - Pulmonary Function Testing Results (PFT's) demonstrate: <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 $\leq 45\%$ of predicted - RV $\geq 150\%$ of predicted - TLC $\geq 100\%$ of predicted 	FEV1	6MWT SGRQ mMRC	3 mnd	Sept 2016
NCT01812447	Multicenter RCT EMPROVE Canada, USA N= 270	BLVR + medicatie	Medicatie	<ul style="list-style-type: none"> - Subject has severe and heterogeneous emphysema with severe dyspnea - Subject certified to meet the criteria of ATS/ERS guidelines for management of stable COPD - Subject must be able to demonstrate physical ability to participate in the study by performing a 6-minute walk distance of ≥ 140 m - Subject has abstained from cigarette smoking for 4 months and is willing to abstain throughout the study - Pulmonary Function Testing Results (PFT's) demonstrate: <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 $\leq 45\%$ of predicted - RV $\geq 150\%$ of predicted - TLC $\geq 100\%$ of predicted 	FEV1	6MWT SGRQ mMRC	6 mnd	Sept 2016

Bijlage 7 Waarborgendocument

**Bronchoscopische Long Volume Reductie voor de behandeling
van patiënten met ernstig emfyseem:
Introductie en Implementatie in Nederland.**

Implementatieplan BLVR 2017

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Inhoud

• Inleiding	3
• Uitgangspunten	4
• Stand van wetenschap en praktijk	5
• Patiënten	6
• De techniek	6
• Gereguleerde implementatie & centralisatie van BLVR in Nederland	7
• Aantallen	10
• Registratie	10
• Kwaliteit	11
• Scholing en Training	12
• Shared decision tools	12
• Stakeholders	12
• Actie- en beleidspunten	14
• Verantwoording	14
• Referenties	15
• Bijlagen	
1. Protocol Landelijke BLVR Registratie “BREATH.NL”	
2. WGBO Informed Consent BLVR (UMC-Groningen)	
3. Patiënten informatiefolder BLVR (UMC-Groningen)	
4. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction	
5. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation	
6. Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Oktober 2014	

Inleiding

Met de introductie van de bronchoscopische long volume reductie (BLVR) voor patiënten met ernstig longemfyseem is er een belangrijke doorbraak gekomen in de behandel mogelijkheden voor deze patiëntengroep. BLVR maakt gebruik van concepten die ook gelden voor long volume reductie chirurgie (LVRS): het uitschakelen van de minst functionerende longdelen geeft een belangrijke afname van de statische hyperinflatie en daardoor verbetering van dyspnoe en inspanningsvermogen. Alhoewel LVRS een bewezen effectieve behandeling is voor een specifieke groep patiënten, is deze wereldwijd zo goed als verlaten vanwege het invasieve karakter en morbiditeit van de ingreep.

De afgelopen 10 jaar zijn er verschillende BLVR technieken ontwikkeld die allemaal tot doel hebben de meest emfysemateuze longdelen in volume te reduceren. Een aantal daarvan, zoals de 'airway bypass procedure', 'biological-LVR' en 'bronchoscopic thermal vapor ablation' zijn nog in een zeer experimenteel stadium, terwijl de behandeling met long volume reductie coils zich inmiddels in een overgangsfase naar klinische implementatie bevindt^[1]. De behandeling met zogeheten een-richtingsventielen (endobronchial valves, EBV) is inmiddels succesvol gebleken voor emfyseem patiënten met een ernstige hyperinflatie en afwezige collaterale ventilatie^[1-7]. Met name de in het UMC-Groningen uitgevoerde en door ZonMW mede gefinancierde investigator initiated studie naar de effecten van de EBV behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem heeft gezorgd voor een stroomversnelling in de klinische implementatie^[6]. Wereldwijd zijn er met deze techniek inmiddels meer dan 12.000 patiënten behandeld. BLVR middels EBV is effectief in 3 van de 4 behandelde patiënten en de 'responders' kunnen vooraf aan de interventie worden geïdentificeerd. De ventielen kunnen verwijderd worden, waarna de patiënt terugkeert op zijn/haar oude niveau.

Het voorliggende implementatieplan beschrijft de introductie, borging en uitvoering van deze techniek in de Nederlandse klinische setting. Uitgangspunt voor dit implementatieplan is het perspectief vanuit een optimale zorg voor de patiënt met ernstig emfyseem. Het exact fenotyperen van de onderliggende ziekte is een eerste voorwaarde voor een effectieve en veilige behandeling. Het gaat niet alleen om het verrichten van een bronchoscopische interventie, maar bovenal om het geven van de juiste zorg aan de juiste patiënt. BLVR is een intensieve tak van sport, die in een dedicated team zal moeten worden uitgevoerd. In dit document staat beschreven hoe deze zorg georganiseerd is in Nederland.

Nederland is één van de toonaangevende landen in de wereld op het gebied van de BLVR en een goed doordachte en geborgde uitrol van deze unieke techniek geeft kansen om

met een beperkt aantal gespecialiseerde centra voor een hoogwaardige klinische zorg en onderzoek in Nederland te zorgen. Belangrijk daarbij is dat het gaat om hoog complexe, laagfrequente, en kostbare zorg. En belangrijk is dat het veld van de bronchoscopische interventies wetenschappelijk nog vol in ontwikkeling is, waarbij het logisch is een stamien op te zetten die van toepassing kan zijn op meer interventies dan alleen de EBV behandeling. Tenslotte moet nadrukkelijk aan de verdere ontwikkeling en innovatie bijgedragen worden.

Op dit moment is het lastig om te voorspellen wat potentieel de omvang is van het BLVR veld. Het is nog een therapie met grote impact, maar ook nog in de kinderschoenen. Een voorzichtige uitrol met een groeimodel lijkt de meest verstandige aanpak. Per jaar zal beoordeeld moeten worden wat de status quo is om hier weer gericht beleid op te maken.

Uitgangspunten in dit document voor goede en geborgde klinische zorg voor BLVR in Nederland

- Optimale additionele behandeling voor patiënten met ernstig emfyseem
- Innovatieve minimaal invasieve bronchoscopische interventies
- Hoog complexe, kostbare en laagfrequente zorg
- Multidisciplinaire aanpak
- Shared decision making
- Registratie, wetenschap en kwaliteitsbewaking
- Gecertificeerde scholing en training
- Instellen landelijke BLVR werkgroep

Stand van wetenschap en praktijk

COPD is een ongeneeslijke ziekte; de progressie ervan kan geremd worden door te stoppen met roken en het voorkomen en adequaat behandelen van exacerbaties. Daarnaast is de behandeling vooral gericht op het verminderen van symptomen. Maximale luchtwegverwijding met inhalatiemedicatie en longrevalidatie spelen hierin een belangrijke rol. Voor slechts een hele kleine groep van deze patiënten is longvolume reductie chirurgie of longtransplantatie mogelijk.

De wetenschap

BLVR door middel van eenrichtingsventielen ('endobronchial valves', EBV), is een minimaal invasieve techniek om in plaats van chirurgisch, nu endoscopisch het longvolume te reduceren bij patiënten met zeer ernstig emfyseem. EBV behandeling kan in patiënten met afwezigheid van collaterale ventilatie tussen twee aanliggende longkwabben leiden tot een belangrijke afname van kortademigheid met een significante verbetering in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. Dit is inmiddels aangetoond in een grote cohort studie en vijf gerandomiseerde studies^[2-7]. Er lopen op dit moment nog twee grote multicenter RCTs in een afrondende fase van onderzoek^[8,9].

Indien patiënten op de juiste wijze worden geselecteerd, de technisch juiste behandelmethode wordt toegepast en de juiste nazorg wordt geboden, heeft ongeveer 3 op de 4 behandelde patiënten een statistisch en klinisch significante respons op EBV behandeling^[6,10-12]. Door de strakke selectie van kandidaten, inclusief het aantonen van de afwezigheid van collaterale ventilatie, is EBV een goed voorbeeld van "personalised medicine", wat dus aansluit bij "gepast gebruik".

De praktijk

In Nederland bestaat in het UMC-Groningen sinds 2006 een BLVR programma. Binnen dit programma hebben de afgelopen 10 jaar belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden, waardoor nu de fase is aangekomen om tot klinische implementatie en dito reguliere vergoeding uit de basisverzekering over te kunnen gaan. In deze 10 jaar zijn er 20 klinische studies verricht en meer dan 50 publicaties verschenen in o.a. tijdschriften als NEJM, LANCET en JAMA. In totaal zijn er in Groningen inmiddels meer dan 400 patiënten behandeld met verschillende vormen van BLVR, waarvan ruim 225 specifiek met EBVs. De ervaring die op deze manier verworven is heeft ervoor gezorgd dat Nederland inmiddels een vooraanstaande positie heeft in de wereld op dit gebied. Ook de internationale richtlijnen, scholings- en trainingsprogramma's voor deze therapie zijn mede onder aanvoering van Groningen ontwikkeld. Naast het programma in Groningen, is in 2016 in het Maastricht UMC/CIRO een tweede programma opgestart. Daar zijn totaal 20 patiënten behandeld met EBVs.

Op basis van bovenstaande is in 2016 het verzoek tot vergoeding uit de basisverzekering opnieuw ingediend bij ZIN.

Patiënten ^[9,11]

- COPD gekenmerkt door ernstig emfyseem, longfunctioneel GOLD III/IV, optimaal behandeld volgens richtlijn, inclusief > 6 maanden rook stop en multidisciplinaire longrevalidatie^[13].
- Symptomatisch (mMRC >1; 6MWT<500m)
- Hyperinflatie (Bodybox: TLC>100%pred; RV>180%pred; RV/TLC>55%)
- Op een hoge resolutie scan van de thorax (HRCT) en perfusiescan een identificeerbaar emfyseem behandel-‘target’ met >50% destructie gemeten op - 910HU middels kwantitatieve CT analyse.
- Op CT >90% complete interlobaire fissuur tussen behandel-‘target’ en aanliggende longkwab(ben)^[15]
- Met Chartis gemeten afwezige collaterale ventilatie^[4,6]
- Belangrijkste exclusie criteria
 - PaCO₂>8.0 kPa, of PaO₂<6.5kPa bij kamerlucht
 - 6-minuten wandel test <140m
 - Ernstig astma, chronische bronchitis of bronchiectasien
 - Eerdere pleurodese (target long), lobectomie, long volume reductive chirurgie of longtransplantatie.
 - Significante cardiale co-morbiditeit (ernstig coronairlijden, LVEF<40%, ernstig kleplijden)
 - Pulmonale hypertensie (RVSP>50mmHg)
 - Gebruik van antistolling die niet gestaakt kan worden voor de procedure
 - Immunodeficientie (>10mg/dg prednisolone of equivalent; CVID; etc)

De techniek ^[9]

- Middels bronchoscope onder algehele anesthesie met flexibele intubatie en positieve druk beademing of starre scopie middels HF-jet ventilatie
- Bevestiging van afwezigheid van collaterale ventilatie middels Chartis meting
- Eén-richtingsventielen: Zephyr EBV (PulmonX, Inc. USA). Indien in zeldzame gevallen de anatomie dit onmogelijk maakt aanvullend met een Olympus IBV. (op dit moment is geen RCT bewijs dat dit device voor volledige behandeling werkzaam is. Zodra voor de IBV er level A bewijs voorhanden is zal door de sectie beoordeeld worden wat de plaats is van dit device in de BLVR behandeling).
- Volledige unilaterale anatomische lobaire occlusie (de mogelijkheden: LBK, LOK, RBK, ROK, MK of RBK+MK)

Gereguleerde implementatie en centralisatie van BLVR in Nederland

De juiste implementatie van deze zorg in Nederland is een belangrijke uitdaging waarvan de verantwoordelijkheid bij de beroepsgroep van longartsen ligt. Deze nieuwe, dure en hoog complexe zorg met niet al te grote patiënten aantallen en een lange leercurve, leent zich niet voor een brede uitrol. Daarom willen wij deze zorg behoedzaam en gefaseerd implementeren om in het belang van de patiënt, en met oog op onnodige kosten, tot een kwalitatief hoog niveau te komen. Ervaringen in landen als o.a. Duitsland, Italië en Australië, waar geen enkele regulering is toegepast, hebben geleerd dat centrumvorming een absolute voorwaarde is om de behandeling succesvol toe te kunnen passen. Versnippering aldaar heeft gezorgd voor onjuiste indicatiestelling, foutieve behandelingen en ongewenste complicaties. De implementatie van BLVR in Nederland sluit aan bij de NVALT adviezen van de werkgroep “concentratie en spreiding van zorg”. Voor eventueel toekomstige BLVR centra –waar nu nog geen activiteit is- is het in eerste instantie van groot belang maximaal draagvlak binnen eigen afdeling en ziekenhuis te krijgen: hiervoor verwijzen we ook naar de “leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk”^[14] (bijlage 4), waar aan voldaan zal moeten worden. Een centrum waar BLVR zal gaan plaatsvinden zal daarnaast moeten voldoen aan alle eisen die gesteld worden aan een ‘kenniscentrum’ zoals opgesteld in het NVALT document “concentratie en spreiding van zorg”:

Kenniscentra [letterlijk overgenomen uit NVALT document].

- Zijn erkend als kenniscentrum door Interventie Pulmonologie Sectie en geaccordeerd door NVALT bestuur
- Vergaren kennis door deelname aan trials en dragen zo bij aan wetenschappelijke output
- Zetten een systeem voor dataregistratie op, in samenwerking met al bestaande ziekte-specifieke registratienetwerken, of NVALT stichting, commerciële aanbieder of via de Federatie DataWareHouse
- Zorgen jaarlijks voor het bestuur van de NVALT en voor de betrokken Sectie transparant maken van aantallen en uitkomsten van deze dataregistratie, al dan niet via al bestaande datasystemen (zoals DLCA)
- Zetten samenwerking op met regionale behandelcentra (“regionaal netwerk”) en maken deze openbaar in de Sectie en aan de NVALT, en hebben adequate interne samenwerking met betrokken specialismen
- Hebben hierover contact met de patiëntenvereniging via bestuurlijk overleg
- Zorgen voor tijdige en kwaliteitsvolle consultfunctie en continue beschikbaarheid, al dan niet via al bestaande functies (zoals IKNL)
- Zorgen voor Kennis Concentratie in plaats van Zorg Concentratie: de patiënt wordt bij voorkeur in het eigen ziekenhuis behandeld. De patiëntenzorg wordt

alleen door het kenniscentrum overgenomen bij bewezen voordeel van verplaatsing van de patiënt naar dat centrum.

- Nemen de leiding in de landelijke scholing van de collega's in de Behandelcentra, en nemen zelf deel aan landelijke of internationale scholing
- Zijn actief lid van de betrokken Sectie
- Verzorgen verdiepingsstage voor de opleiding van AIOS
- Dragen bij aan het ontwikkelen van het desbetreffend opleidings-aandachtsgebied binnen de longgeneeskunde in de Sectie
- Verzorgen, zo nodig, de deelvisite van hun vakgebied binnen de 5-jaarlijkse cyclus van de NVALT kwaliteitsvisite
- Zijn transparant naar andere kenniscentra, Sectie en NVALT bestuur
- Zijn bereid deel te nemen aan een eventuele NVALT audit

Daarnaast zijn er eisen die noodzakelijk zijn in het kader van de medisch inhoudelijke en procedurele technische kant van de behandeling. Ook hier zal een BLVR centrum aan moeten voldoen:

- "COPD expertise centrum"
- Expertise in therapeutische bronchoscopische interventies
- Een 1-2 wekelijks gespecialiseerd spreekuur voor deze patiënten categorie
- Een 1-2 wekelijks COPD multidisciplinair patiënten overleg met daarin bespreking van en adviseren/initiëren van de behandelopties:
 - Medische behandeling:
 - i. Optimaliseren medicamenteuze behandeling
 - ii. Beoordelen noodzakelijke (klinische) longrevalidatie / fysiotherapie
 - iii. Behoeftte onderhoud zuurstof therapie (OZT)
 - iv. Niet-invasieve beademing
 - Longvolumereductie:
 - i. Bronchoscopische LVR middels EBVs
 - ii. Chirurgische longvolume reductie (LVRS)
 - iii. Andere vormen van (experimentele) bronchoscopische interventies voor COPD
 - Longtransplantatie
 - Verder expectatief blijven
- Een wekelijks interventie bronchoscope programma met volledige anesthesiologische ondersteuning (daarbij dedicated anesthesie team met ervaring met deze patiënten groep)
- Minimum aantal uitgevoerde bronchoscopische long volume reducties: 40-50 per jaar (minimaal 1 interventie per week), met in de opstartfase een groeimodel naar dit minimaal aantal toe.
- Anesthesie mogelijk via zowel larynxmasker, flexibele en starre intubatie

- Therapeutisch flexibele- en starre bronchoscope arsenaal aanwezig en inzetbaar
- 24/7 inhoudelijke bereikbaarheid mbt BLVR gerelateerde complicaties
- Dedicated BLVR zorg en organisatie op de verpleegafdeling met 24/7 ondersteuning voor spoedzorg, thoraxdrainages, IC ondersteuning en thoraxchirurgie in huis
- 24/7 mogelijkheid voor het verrichten van een spoed bronchoscope onder volledige anesthesie
- Inhoudelijke ondersteuning van: longfunctie, radiologie en nucleaire geneeskunde, cardiologie en het kunnen uitvoeren van: uitgebreid longfunctie onderzoek, ergometrie, HRCT-scans (ook 24/7 toegang), ventilatie- en perfusie scintigrafie en echocardiografie
- Intensieve samenwerking waardoor en toegang tot 3^e lijns klinische longrevalidatie
- Laagdrempelige toegang tot alternatieve behandelopties:
 - Alternatieve (vaak nog experimentele) bronchoscopische interventies voor de behandeling van COPD
 - Thuisbeademing
 - Longvolume reductie chirurgie
 - Longtransplantatie
- Bij het programma betrokken patiëntenraad
- Organisatie in zorgpad gedefinieerd
- Middels wetenschappelijk onderzoek bijdrage aan verdere ontwikkeling van bronchoscopische interventies bij COPD.
- Audit-proof

Daarnaast verplichte deelname aan:

- Gecertificeerde training en scholing
- Landelijke patiënten registratie en kwantitatieve CT analyse
- Landelijk overleg centra BLVR i.o.
- Kwaliteitscontrole (zie pagina 11)
- Landelijk BLVR patiënten MDO: Instellen van een landelijk MDO (middels videoconferencing) t.b.v. afstemming patiëntselectie. Dit wordt sterk aanbevolen omdat optimale selectie van patiënten van evident belang is en om die reden geborgd moet worden.

Aantallen

Patiënten

Gebaseerd op de verwijzingen die het UMCG tot nu toe heeft ontvangen wordt voor de komende drie tot vijf jaar (2017-20/22) een groeimodel van 75 in 2017 naar 150 behandelingen per jaar in 2020/22 voor Nederland geschat voor de huidige zeer specifieke indicatiestelling voor BLVR middels EBV.

Centra

Gezien de uitgebreide logistiek rondom deze interventies met veel 24/7 zorg die daarvoor nodig is, alsmede het hoge niveau van expertise op het gebied van patiënten selectie, interventie, complicatie management en follow-up, is het minimaal aantal BLVR behandelingen 1 per week / cq 40-50 per jaar en vereiste. In een groeimodel houdt dit in dat voor de komende jaren op basis van de huidig ingeschatte patiënten aantallen er in Nederland twee tot maximaal drie behandelcentra zullen moeten zijn.

Op basis van de jaarlijkse rapportage van de registratie is in de komende jaren te beoordelen of er ruimte gaat zijn voor eventueel meer centra.

Registratie

Alle in Nederland onder de zorgverzekering uitgevoerde BLVR behandelingen zullen verplicht moeten worden geregistreerd. De voordelen van een dergelijke registratie liggen voor de hand en zijn legio, maar meer specifiek voor de BLVR gericht op het verkrijgen van lange termijn data (deze zijn ook internationaal slechts sporadisch voorhanden), zowel op het gebied van effect, maar ook op het gebied van bijwerkingen en kosteneffectiviteit. Hiervoor is inmiddels een protocol geschreven: "BREATH.NL" (Bronchoscopic Emphysema treatment in THE NetherLands, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02815683, bijlage 1). Dit protocol is inmiddels in het UMCG en MUMC in werking. Voor de dataregistratie is er inmiddels een elektronisch-CRF operationeel en dit zal landelijk worden aangeboden. De medisch ethische toetsingscommissie van het UMCG heeft het protocol en de bijbehorende patiënteninformatie reeds beoordeeld.

Database: "BREATH.NL"

- Beheer en onderhoud: 1e 5 jaar: UMCG
- Jaarlijkse rapportage aan NVALT en overige stakeholders
- Basis voor kwaliteitscontrole
- Basis voor gezamenlijke research output
- Deelnemende centra opereren in gezamenlijk overleg in het landelijk BLVR overleg

Kwaliteit

Kwaliteitscontrole zal integraal onderdeel zijn van de uitrol van BLVR in Nederland. De kwaliteitsindicatoren zullen worden verzameld binnen de BREATH.NL database en op de landelijke BLVR werkgroep bijeenkomsten worden besproken. De werkgroep zal een kwaliteitscyclus gebruiken voor verbetering. Jaarlijks zal de rapportage plaatsvinden aan de betrokken secties, NVALT bestuur en overige belanghebbenden.

De kwaliteit wordt op basis van de volgende onderdelen gemeten:

1. Kwaliteitsbewaking – effectiviteit

- a. Volume-respons meting op 45 dagen HRCT follow-up via corelab faciliteit ^[15-17]. De EBV behandeling kan d.m.v. een CT scan op ongeveer een maand na de behandeling zeer nauwkeurig worden geëvalueerd. Op deze scan kan middels speciaal daarvoor ontwikkelde software (Thirona/Radboud UMC, Nijmegen, NL) de exacte volume afname van de behandelde longkwab worden berekend en een behandeling als wel of niet succesvol worden geëvalueerd. Dit instrument wordt in Groningen al jaren naar tevredenheid gebruikt om het eigen handelen te beoordelen en te kunnen verbeteren. De consequentie van deze kwaliteitscontrole kan bijvoorbeeld een extra training, of uitbreiding lokale case-support zijn.
- b. 1-jaars resultaten: Longfunctie, kwaliteit van leven en 6-minuten wandelafstand.

2. Kwaliteitsbewaking – utiliteit

- Aantal dagen opname in ziekenhuis na de behandeling?
- Aantal re-bronchoscopiën
- Aantal IC opnames

3. Kwaliteitsbewaking – complicatieregistratie (binnen de BREATH.NL registratie)

- Overlijden
- Respiratoire Insufficiëntie
- Pneumonie
- COPD exacerbatie
- Pneumothorax
- EBV -dislocatie
- Refractaire hoest
- Lokale granulatie reactie

Scholing en Training

Zowel voor de patiënten selectie, de interventie en het managen van de zeer specifieke complicaties is een scholings- en trainingsprogramma van groot belang. Deze bestaat uit de volgende onderdelen:

- E-learning module (<https://pulmonx.com/ous/professionals/education/>)
- Hands-on workshops
- On site patiënten trainingen
- Lokale case-support gedurende de eerste 30-50 interventies

Voor de scholing van de betrokken professionals en interventie longartsen is inmiddels een uitgebreid certificatie programma opgezet via een e-learning module die wereldwijd ingezet wordt. Daarnaast zal het UMCG trainingsprogramma's verzorgen voor de deelnemende centra/artsen. De leercurve van deze behandeling beslaat voor een ervaren interventie bronchoscopist (+team) ongeveer uit 30-50 patiënten. In deze fase zal er uitgebreide feedback blijven plaatsvinden en zullen er regelmatig terugkomdagen met trainingen verzorgd gaan worden.

Shared decision tools

BLVR is niet de enige behandeling van COPD. Het is daarom van groot belang dat de patiënten die geëvalueerd worden voor deze behandeling zo in kaart gebracht worden dat de patiënt kan meebeslissen over de beste en meest logische behandeling wordt gegeven.

- Met de patiënt alle mogelijke alternatieven bespreken:
 - Verder expectatief blijven
 - Optimaliseren van medicamenteuze behandeling
 - Beoordelen noodzakelijke (klinische) longrevalidatie / fysiotherapie
 - Behoeftte onderhouds zuurstof therapie
 - Niet-invasieve beademing
 - Chirurgische longvolume reductie
 - Longtransplantatie

Stakeholders

- Patiënten
 - Schriftelijke patiënteninformatie: UMCG versie is beschikbaar (zie bijlage)
 - Betrokkenheid patiënten is onmisbaar bij deze implementatie. Daartoe zullen de betrokken centra ook een patiëntenraad moeten hebben. Aldaar kunnen ontwikkelingen besproken worden, spiegelbijeenkomsten worden georganiseerd, voorlichtingsmateriaal getoetst en hier kan ook voor onderzoek gebruik van gemaakt worden.
 - Longfonds: Al jaren vinden er op uitnodiging van het longfonds presentaties plaats op 'longpunt' bijeenkomsten en worden er artikelen

geplaatst over de vorderingen op het gebied van BLVR in het tijdschrift van het longfonds: 'de longwijzer'. 'Mbt de BLVR activiteiten zal vanuit de BLVR werkgroep ook direct overleg gevoerd worden met het longfonds over de vorderingen en deze zo nodig publiek maken via het longfonds.

- Thorax chirurgie

Er bestaat in Nederland geen gestructureerd overleg of orgaan m.b.t. chirurgische LVR. Wel wordt deze verrichting -zij het zeer spaarzaam- lokaal nog uitgevoerd. De huidige uitrol van BLVR voor patiënten met emfyseem gaat door extra aandacht ongetwijfeld ook zorgen voor een groei van potentiële patiënten voor long volume reductie chirurgie. Op deze manier kan ook landelijk de thoraxchirurgie deze interesse delen en oppakken met over verloop van tijd ook een aanzet voor een landelijk LVR chirurgie programma, geïntegreerd met het BLVR programma. Omdat de chirurgische LVR inmiddels zo goed als verlaten is en ook hier veel expertise weer moet worden verworven, is de verwachting dat er c.a. 5 jaar nodig is om tot een meer gestructureerde landelijke aanpak te komen m.b.t. indicatie stelling, interventie techniek en nazorg.

- Verzekeraars

Zorgvuldig en gepast gebruik van BLVR is een van de voorwaarden die gesteld is aan vergoeding van BLVR vanuit de basiszorg. Om daarvoor te zorgen is dit plan geschreven. Landelijke registratie en voortgangsrapportage was een van de aanvullende voorwaarden. Daarnaast is het BLVR veld volop in ontwikkeling en ziet het er naar uit dat ook voor alternatieve interventies een beroep gedaan gaat worden op reguliere vergoeding. Het is derhalve belangrijk om in de komende jaren met ZIN/verzekeraars in gesprek te blijven c.q. regulier overleg te voeren over de BLVR activiteiten.

- NVALT – Secties COPD en Pulmonale Interventies

De BLVR activiteit vindt plaats op het kruispunt van COPD en Interventie pulmonologie. Dit is ook de reden dat beide werkgroepen betrokken zijn bij de indiening van deze zorg bij ZIN. Vanuit beide secties is een kleine ad hoc werkgroep ingesteld om namens beide groepen met een voorstel te komen voor de eerste indiening bij ZIN. Voor de toekomst lijkt het zinvol om één van beide secties leidend te laten zijn in deze activiteit. In gezamenlijk overleg en gezien de uitgebreide logistiek en de natuur van de behandeling zal de Sectie Pulmonale Interventies van de NVALT de leidende sectie voor deze activiteit zijn. Afstemming met de sectie COPD zal daarin maximaal gewaarborgd moeten blijven.

Inhoudelijke Actie- en beleidspunten

- Contact vanuit sectie COPD naar SPI is Vanfleteren, contact vanuit SPI naar COPD is Slebos.
- Instellen landelijke werkgroep BLVR met deelnemende centra (Slebos)
 - Borgen en certificering scholing en training
 - Huishoudelijk reglement landelijke registratie
 - Instellen gezamenlijk regulier patiënten overleg (video conferencing)
- Opstarten bilateraal overleg met thoraxchirurgie

Verantwoording

Om een gepaste uitvoering van de zorg te waarborgen is dit waarborgendocument opgesteld door de NVALT in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Thoraxchirurgie (NVT), het Longfonds en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). De basis van dit document is geschreven door Dr. Dirk-Jan Slebos, longarts Groningen. Commentaar in de eerste ronde is gegeven door de leden van de gezamenlijke werkgroep van de sectie COPD en sectie Pulmonale Interventies. Het plan is door bovengenoemde partijen goedgekeurd. Ingangsdatum voor uitvoering van dit document is 14 september 2017.

Referenties

1. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep 29. pii: S2213-2600(16)30221-1. [Epub]
2. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363:1233-44.
3. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, 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;39:1334-42.
4. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013;41:302-8.
5. 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(9998):1066-1073.
6. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-2335.
7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, 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 Nov 1;194(9):1073-1082.
8. LIBERATE study ("Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema"); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01796392.
9. TRANSFORM study ("To Improve Lung Function and Symptoms for Emphysema Patients Using Zephyr EBV") ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02022683.
10. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2016 Dec 20. [Epub]
11. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration*. 2016 Dec 15. [Epub]
12. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration*. 2016;91:241-50.
13. Zorgstandaard COPD. Long Alliantie Nederland (LAN). 2013.
14. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Oktober 2014.
15. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92:150-7.
16. van Rikxoort EM, de Hoop B, van de Vorst S, Prokop M, van Ginneken B. Automatic segmentation of pulmonary segments from volumetric chest CT scans. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28:621-30.
17. van Rikxoort EM, Goldin JG, Galperin-Aizenberg M, Abtin F, Kim HJ, Lu P, van Ginneken B, Shaw G, Brown MS. A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol*. 2012;22:302-9.
18. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The national emphysema treatment trial (NETT) part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-893.
19. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med*. 2014;14(2):122-127.

Bijlage 1

Protocol BLVR Registratie BREATH.NL

PROTOCOL

**Bronchoscopic lung volume reduction treatment in
clinical practice:
Introduction and implementation in The Netherlands
and evaluation of a national database**

**(BREATHE-NL)
Bronchoscopic EmphysemA treatment in THE
NetherLands.**

Protocol version: 2.0

Date: 16-12-2016

PROTOCOL TITLE ‘Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice: Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database.’

Protocol ID	Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice: Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database.
Short title	BREATHE-NL
EudraCT number	Not applicable
Version	2.0
Date	16-12-2016
Coordinating investigator	Dr. Jorine Hartman, department of pulmonary diseases UMCG
Principal investigator	Dr. Dirk-Jan Slebos, pulmonary physician Department of pulmonary diseases University Medical Center Groningen Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen Telephone: +31503612357 e-mail: d.j.slebos@umcg.nl
Sponsor	Investigator initiated study, Bronchoscopisch interventiecentrum, Afdeling longziekten en tuberculose, UMCG, Groningen, The Netherlands.
Subsidising party	Not applicable
Independent expert	Dr. P.J. Wijkstra, pulmonary physician Department of pulmonology, UMCG
Laboratory sites	Not applicable
Pharmacy	Not applicable
Name of investigation Sites & Investigators	<ol style="list-style-type: none"> 1. UMCG Groningen PI: dr. D.J. Slebos 2. MUMC Maastricht PI: dr. L. Vanfleteren

PROTOCOL SIGNATURE Page & Clinical investigation plan agreement form

Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice:
Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database

BREATHE-NL

I have read this protocol and agree to adhere to the requirements. I will provide copies of this protocol and all pertinent information to the study personnel under my supervision.

I will discuss this material with them and ensure they are fully informed regarding the investigational device and the conduct of the study according to ICH Good Clinical Practice (GCP), ISO 14155, Declaration of Helsinki, 21CFR 50, 56 and 812, and any local regulations.

Clinical Site Name:

Site Principal Investigator:

Name: _____

Signature: _____

Date: _____

Name	Signature	Date
<u>Principal Investigator:</u> Dr. D.J. Slebos, <i>Pulmonologist, department of pulmonary diseases UMCG</i>		

TABLE OF CONTENTS

	<i>Page</i>
1. INTRODUCTION AND RATIONALE	9
2. OBJECTIVES	11
3. STUDY DESIGN	12
4. STUDY POPULATION	13
4.1 Population (base)	13
4.2 Inclusion criteria	13
4.3 Exclusion criteria	13
4.4 Sample size calculation	13
5. TREATMENT OF SUBJECTS	14
5.1 Product and treatment	14
5.2 Use of co-intervention (if applicable)	15
6. INVESTIGATIONAL PRODUCT	15
7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT	16
8. METHODS	16
8.1 Study parameters	16
8.2 Randomisation, blinding and treatment allocation	19
8.3 Study procedures	19
8.4 Withdrawal of individual subjects	20
8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal	20
8.6 Premature termination of the study	20
9. SAFETY REPORTING	20
9.1 Temporary halt for reasons of subject safety	20
9.2 AEs and SAEs	20
9.3 Follow-up of adverse events	21
9.4 Safety Committee	21
10. STATISTICAL ANALYSIS	21
10.1 Primary study parameters	21
10.2 Interim analysis	21
11. ETHICAL CONSIDERATIONS	22
11.1 Regulation statement	22
11.2 Recruitment and consent	22
11.3 Benefits and risks assessment, group relatedness	23
11.4 Compensation for injury	23
11.5 Incentives	23

12.	ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION	23
12.1	Handling and storage of data and documents	23
12.2	Monitoring and Quality Assurance	24
12.3	Amendments	24
12.4	Annual progress report	24
12.5	Temporary halt and (prematurely) end of study report	24
12.6	Public disclosure and publication policy	25
13.	STRUCTURED RISK ANALYSIS	25
13.1	Potential issues of concern	25
13.2	Synthesis	25
14.	REFERENCES	26

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

AE	Adverse event
DSMB	Data Safety Monitoring Board
GCP	Good Clinical Practice
(S)AE	(Serious) Adverse Event
Sponsor	The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor. But referred to as a subsidising party.
Wbp	Personal Data Protection Act (in Dutch: Wet Bescherming persoonsgegevens)
WMO	Medical Research Involving Human Subjects Act (in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen)

SUMMARY

Rationale: New bronchoscopic treatments for emphysema have shown promise in clinical trials, improving lung function, exercise capacity and possibly survival and are now being adopted by a number of centres in the Netherlands. It is important to ensure that the benefits seen in clinical trials are reflected in clinical practice and that the best use of this early 'real world' experience is made to optimise the development and use of these novel therapies.

Objectives: Overall objective: to develop a national database to record bronchoscopic lung volume reduction procedures for patients with emphysema. This is desirable for audit purposes but will also be an important resource for research both in gathering data and in facilitating collaborations.

- 1) Efficacy: To understand the extent to which outcomes in terms of lung function, exercise capacity and quality of life in clinical practice match those from trials. Data from carefully conducted clinical trials has suggested a clinical benefit from the placement of endobronchial valves.
 - To investigate the long term (1-5 years) efficacy of BLVR
 - To investigate the 5 years survival after BLVR
 - Optimal patient selection criteria/ best responder profile
 - What proportion of individuals go on to have Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR)
- 2) Safety:
 - Overall adverse event listing
 - The pneumothorax rate, treatments, and the time post procedure that these occur will be evaluated to help to guide the development of rational strategy (particularly how long post-procedure individuals need to stay in hospital for monitoring)
 - To investigate the long term (1-5 years) safety profile of BLVR
 - To assess the number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues
- 3) Quality:
 - To use an overall quality control of the treatment by using a 45 day post-treatment CT check on a national, local and individual bronchoscopist basis. This also to guide training & education.
 - Patient satisfaction
- 4) Costs:
 - Though not the purpose of this initial application the database will allow economic evaluation of the healthcare costs before and after the intervention to help to measure the value of the procedure.
- 5) Network:
 - The network will provide infrastructure to make the Netherlands an attractive location for trials of future bronchoscopic techniques allowing rapid recruitment of patients from multiple, experienced sites.

Study design: This study is a nationwide, multicenter, observational post-marketing study with long-term follow up (5 years).

Study population: The study population exists of patients with severe emphysema who undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment with one-way endobronchial valves.

Main study parameters/endpoints:

The main study parameter is the assessment of Target Lung Volume Reduction (TLVR) and correct placement of the valves at CT-scan at 30 days post treatment. This is the most accurate and directly treatment related endpoint which will also be used for quality control.

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness: This study has no specific benefits or major risks for the participating patients. The patients will be exposed to filling out a number (max 5) of additional questionnaires during the post-treatment follow-up in the first year and thereafter during the yearly visit to the treatment center. Indirect benefit might be achieved, because, at a group level we will learn more about the value and impact of this treatment in 'real world' on our severe emphysema patients.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

Despite optimal medical care many patients with COPD remain highly symptomatic. New bronchoscopic treatments for emphysema have shown promise in clinical trials, improving lung function, exercise capacity and possibly survival¹⁻⁵ and are now being adopted by a number of centres in the Netherlands. It is important to ensure that the benefits seen in clinical trials are in fact reflected in clinical practice and that the best use of this early 'real world' experience is made to optimise the development and use of these novel therapies.

Emphysema, the destruction of lung parenchyma, is an important feature of COPD. Loss of lung elastic recoil leads to airflow obstruction, gas trapping and increased operating lung volumes. Where the condition is heterogeneous, the worst affected areas of lung expand disproportionately, restricting the ventilation of relatively more healthy areas. Lung volume reduction surgery (LVRS) to resect these areas has been clearly shown to improve outcomes in selected patient groups⁶. However, this surgical intervention is associated with significant morbidity and an early mortality rate of about 5% was reported in the NETT trial, though this is likely to be lower in current practice⁷. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) techniques may reduce lung volumes and gas trapping, either more safely than LVRS, or else in patients for whom LVRS is not an option.

One such approach is the placement of endobronchial valves using a fiberoptic bronchoscope, to allow air to leave but not enter emphysematous areas of the lung, causing them to collapse. In heterogeneous disease this allows the relatively healthier lung to function better by diverting air to more perfused areas and recruiting prior "compressed" alveoli. Initial pilot work was encouraging, demonstrating that valve placement could reduce dynamic hyperinflation, improving exercise capacity in association with improvements in inspiratory capacity and gas transfer⁸. Moreover, follow up of an early cohort showed that all patients in whom radiological atelectasis had occurred (n=5) were alive 6 years post-procedure whereas 8 of the 14 without radiological atelectasis had died³. This has raised the possibility that endobronchial valves may, like LVRS, offer a survival advantage in appropriately selected patients.

The large multi-centre prospective study (VENT) aimed to determine the effectiveness of unilateral endobronchial valves compared to standard medical treatment with co-primary endpoint of forced expiratory volume in one second (FEV₁) and six-minute walk distance (6MWD) at six months¹. Over an 18-month period 321 patients were randomised (2:1) to either unilateral lobar valves (n=220) or standard medical care (n=101). The protocol did not blind the patients or assessors to the allocation of treatment and no sham procedures were carried out and therefore a degree of placebo effect cannot be ruled out. The study achieved statistically but not clinically significant improvements in primary endpoints; a 6.9% difference in FEV₁ and 5.7% difference in 6MWD between treatment and control groups at six months. As the effect size overall was small, it was considered insufficient for FDA approval. However a post hoc analysis identified a subgroup of responders: patients with high heterogeneity and intact interlobar fissures. At 12 month follow up 17.9% improvement was seen in FEV₁ if fissures were intact compared to 2.8% if fissures were incomplete. In addition patients with the greatest degree of heterogeneity on computerised tomography (CT) had significantly greater improvement in both FEV₁ and 6MWD.

These results confirmed the concept of ‘lobar exclusion’, where benefit from endobronchial valve placement is greatest when air is prevented from entering the target lobe both by occlusion of anatomical airways and by the absence of abnormal collateral ventilation through pathological gaps in interlobar fissures.

Recently, in the United Kingdom the BeLieVeR-HiFi study was completed, a double blind randomised controlled trial of valve placement in patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures. This confirmed that a significant benefit occurs in this group of patients identified prospectively rather than as a post hoc sub group analysis, with a 20% improvement in FEV₁ in the treatment arm⁹. Furthermore, a randomized controlled study performed in 1 hospital in Groningen in the Netherlands (STELVIO trial) showed statistically significant and clinically relevant improvements in lung function, exercise capacity and quality of life¹⁰.

The September 2013 NICE interventional procedure guidance 465: ‘*Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema*’, have advised that BLVR should be performed only with special arrangements for clinical governance consent and audit or research and mandate the involvement of a multidisciplinary team together with assessment of lung function, breathlessness, exercise tolerance, quality of life and safety. Furthermore, in the Netherlands a guideline is developed for the introduction of new interventions [11]. This guideline advises to develop a database for purpose of risk analyses, evaluation of the results and if necessary adjustment of processes (Figure 1). This study aims to deliver a coherent national framework for evaluating BLVR techniques to deliver the objectives outlined above.

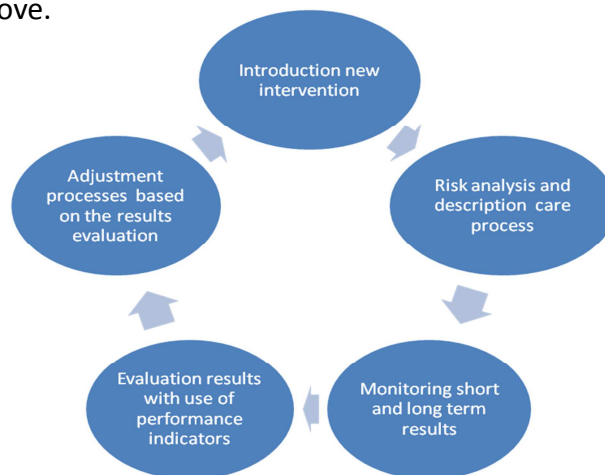


Figure 1: Overview of guideline for the introduction of new interventions in the Netherlands (adapted from reference 11).

Trials mentioned above have shown that using a bronchoscope to place endobronchial valves into the airways can be very effective in carefully selected patients and therefore the technique is now being adopted in a number of hospitals across the Netherlands. Although effective in carefully managed trials, it is important to ensure that the technique is effective in routine clinical practice as well and we therefore propose to establish a national register of procedures. This will allow us to collect data on how many procedures are being done and where, which types of patients are receiving treatments (in terms of their lung function and

exercise capacity and symptoms), how effective the procedures are in the long term (in improving lung function, exercise capacity and symptoms) and how often and when complications occur.

The database will be developed using an electronic platform and patients will be asked to agree for their data to be uploaded.

The general aims of the study are as follows:

- 1) The central collection of high quality data about patient selection, outcomes and complications of treatment will mean that if outcomes in clinical practice differ from those in clinical trials this can be identified quickly and remedied. Having 'real world' information about the effectiveness of treatments will also help to inform decisions about the value of bronchoscopic treatments for emphysema compared to other interventions.
- 2) Answering questions about patient selection. Very specific criteria were used to select patients for clinical trials. For endobronchial valve treatments lobar occlusion (intact interlobar fissures) are clearly important for efficacy. However, the importance of other criteria, particularly measures of disease severity, is less clearly understood. By tracking the outcomes of 'real world' patients it will be possible to evaluate which of these parameters are most important (e.g. exercise capacity at baseline, which of the lung function measures determine response – spirometry, gas trapping or gas transfer measures).
- 3) Collecting real world data on safety will also contribute to knowledge about treatment. About 10% of people treated with valves will experience a collapsed lung. This is usually treatable but occurs unpredictably after the procedure ranging from immediate to several months later. By gathering data to better predict when this will happen and in which people it may be possible to streamline the service. In particular it is not clear how long after the procedure people need to stay in hospital for observation and practice ranges from a day case approach to 3 days of observation. This clearly impacts on the cost and therefore the value of the procedure.
- 4) Investigating the efficacy of the treatment in the long term.

Although the initial focus will be on the most established treatment (with valves) the network created will also allow the more rapid evaluation of new techniques such as lung volume reduction coils and using steam as a technique for volume reduction.

2. OBJECTIVES

Overall objective: to develop a national database to record all bronchoscopic lung volume reduction procedures for patients with emphysema. This is desirable for audit purposes but will also be an important resource for research both in gathering data and in facilitating collaborations.

- 1) Efficacy: To understand the extent to which outcomes in clinical practice match those from trials. Data from carefully conducted clinical trials has suggested a clinical benefit from the placement of endobronchial valves.

- To investigate the long term (1-5 years) efficacy of BLVR in terms of lung function, exercise capacity and quality of life.
- To investigate the 5 years survival after BLVR.
- Optimal patient selection criteria / best responder profile.
- What proportion of individuals go on to have Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

2) Safety:

- Overall adverse event listing.
- The pneumothorax rate, pneumothorax treatments, and the time post procedure that these occur will be evaluated to help to guide the development of rational strategy (particularly how long post-procedure individuals need to stay in hospital for monitoring).
- To investigate the long term (1-5 years) safety profile of BLVR.
- To assess the number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues.

3) Quality:

- To use an overall quality control of the treatment by using a 30 day post-treatment CT check on a national, local and individual bronchoscopist basis. This also to guide training & education.
- Patient satisfaction.

4) Costs:

- Though not the purpose of this initial application the database will allow economic evaluation of the healthcare costs before and after the intervention to help to measure the value of the procedure.

5) Network:

- The network will provide infrastructure to make the Netherlands an attractive location for trials of future bronchoscopic techniques allowing rapid recruitment of patients from multiple, experienced sites.

3. STUDY DESIGN

This study will be nationwide, multicenter, observational post-marketing study with long-term follow up (5 years). All patients that will undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment using one-way endobronchial valves between 1-9-2016 and 1-9-2021 will be asked if their data can be captured in the database and if they will perform some additional test.

Clinical outcomes will be registered at regular visits during baseline, at 30 days after the procedure (including CT scan), 180 days after the procedure and 1 through 5 years after the procedure. Furthermore, characteristics of the procedure will be captured in the database. At every visit, a number of additional questionnaires will be administered to the patients. A flowchart of the study is presented in the figure below.

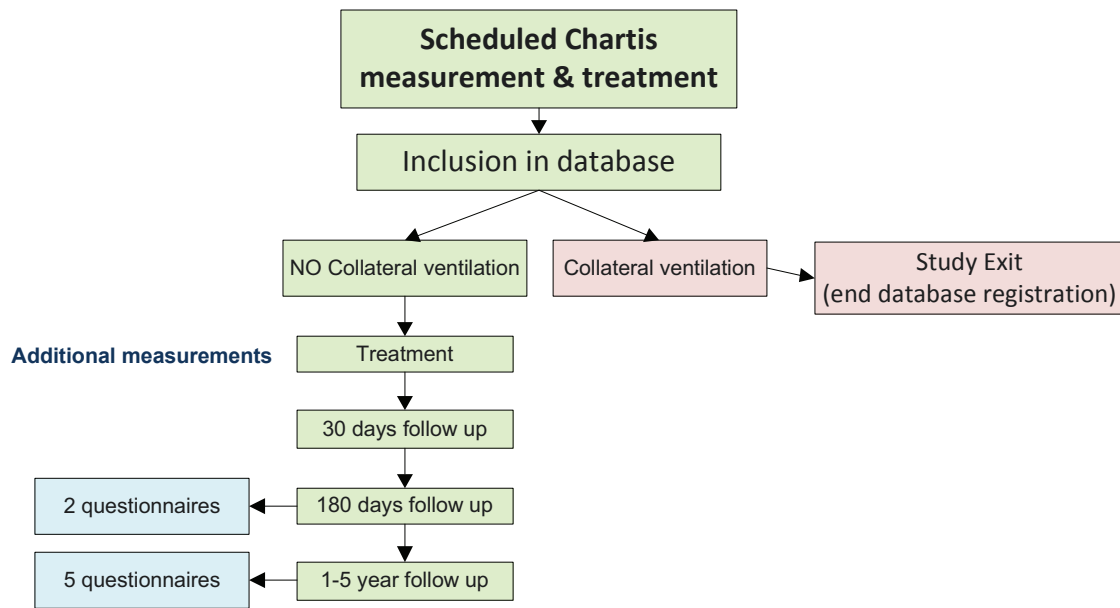


Figure: Study flowchart

4. STUDY POPULATION

4.1 Population

The study population consists of patients with severe emphysema who undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment with one-way endobronchial valves.

4.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

- Patient is scheduled for a bronchoscopic lung volume treatment using one-way valves.

4.3 Exclusion criteria

There are no exclusion criteria for this study.

4.4 Sample size calculation

In the Netherlands, there are approximately 350,000 patients with COPD and this will probably increase in the next decade [12]. Approximately 5% of these patients has very severe COPD and 20% of these patients could be potential candidates for the valve treatment. Therefore, approximately 2100 patients with COPD could be treated with the valve treatment in the Netherlands. We expect that in the first 5 years up to 100 patients per year will be treated in the Netherlands. In total leading to 500 patients who will be included in the database, which we believe will be sufficient to address the objectives of the study.

5. TREATMENT OF SUBJECTS

This is not an interventional study, however we will describe the treatment that patients who participate in this study will undergo.

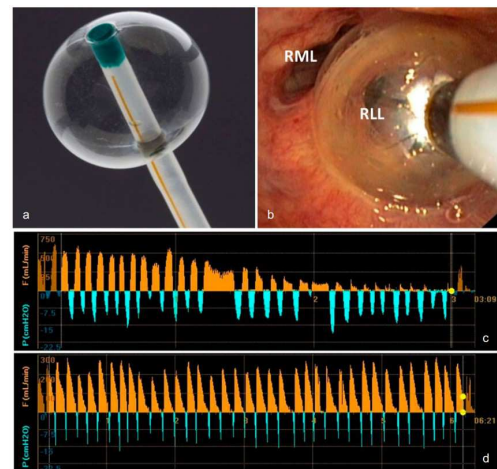
5.1 Product and treatment

At present, there are two main types of valves under investigation: the “endo-bronchial valve” and the “intra-bronchial valve”. Before the treatment, a Chartis measurement will be performed to confirm the absence of collateral ventilation. When there is presence of collateral ventilation, patients will not be treated and the participation in this study will end.

Chartis Measurement

To achieve lung volume reduction it is crucial that there is absence of collateral ventilation between the target lobe and the adjacent lobe. While it was originally thought that airflow into and out of a lobe occurs only via the airways feeding the segment to that lobe, in 1930 Van Allen et al. observed that atelectasis did not invariably occur after blockage of the lobular bronchus, implying the presence of collateral channels in the lung [13]. Temporary occlusion of an airway for the purposes of assessing air flows can be performed using a balloon catheter during bronchoscopy. The balloon temporarily occludes a lobe and the airflow from the sealed compartment is analysed [13]. To be able to real-time measure collateral ventilation, a special system was developed, called “Chartis” (PulmonX Inc. Redwood city, CA, USA). The Chartis system is a balloon catheter-based device that allows sealing of a lung compartment and measurement of air pressure and flow from the sealed compartment. The Chartis system can measure pressure and flow and uses a balloon catheter-based system that allows temporary sealing of a lobe. The system can calculate the resistance of airflow through collateral channels and quantify the amount of collateral ventilation within a specific lobe.

The Chartis system consists of two components, the Chartis catheter and the Chartis Console. The Chartis catheter is a single-patient-use, sterile catheter with a compliant balloon component at the distal tip, designed to be inserted through the working channel of a bronchoscope. After the entrance of the target lobe is accessed by the bronchoscope, the distal tip of the catheter can be placed into the lobe, the balloon can be inflated and will temporarily block the entire lobe. Air can then flow out of the target lobe into the Chartis catheter which is connected to the Chartis console. The Chartis console is an integrated system provided with software designed to measure real-time airflow and pressure through the catheter and display in a graphical format. The proximal end of the Chartis catheter is attached to the Chartis console. One measurement of collateral ventilation takes approximately five minutes.



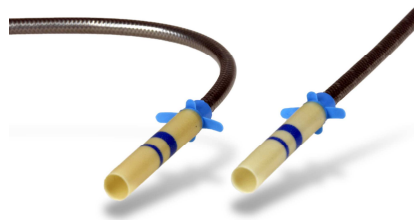
Endobronchial-Valve

The Pulmonx Zephyr Endobronchial Valve (EBV) is a device that incorporates a one-way valve that is implanted in a bronchial lumen. A stent-like self-expanding retainer that secures the

implanted EBV in place supports the one-way valve. The implanted EBV is designed to allow air to be vented from the isolated lung segment while preventing air from refilling the isolated lung during inhalation.

The EBV is assembled from two distinct components: a one-way valve and a retainer.

A one-way polymer valve is mounted inside the retainer. The valve vents during exhalation and closes when flow is reversed (inhalation). The retainer is a self-expanding tubular mesh structure that is laser cut from Nitinol tubing. The retainer is covered with silicone in order to create a seal between the implant and the bronchial wall. When the EBV is delivered into the target lumen, the retainer expands to contact the walls of the bronchial lumen.

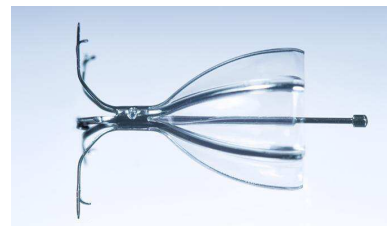


The flexible delivery catheter facilitates placement of the EBV in a targeted bronchial lumen. The delivery catheter is very similar to currently marketed tracheobronchial stent delivery catheters and will be familiar to physicians trained in the placement of airway stents. The EBV is compressed into the retractable distal housing. The EBV is deployed by actuating the deployment handle, which retracts the distal housing and releases the EBV to expand inside the target

lumen. The delivery catheter can then be retracted from the EBV and removed from the patient.

Intra-bronchial valve

The intra-bronchial valve (IBV™ Valve Spiration Inc., Washington, USA) is an umbrella-shaped one-way valve and consists of a nickel-titanium frame covered with a polymer membrane and anchors that securely engage the airway walls. The valve limits airflow into the targeted airways distal to the valve but allows mucus and air movement in the proximal direction. The intra bronchial valve has been investigated in a few studies to date.



In these trials the valves were placed bilaterally in the upper lobes and a partial occlusion approach (one segment of the target lobe was not treated with intra-bronchial valve) was performed. However, despite a high success rate of placing the valves there were no significant improvements in lung function and exercise capacity. Due to the lack of screening for collateral ventilation only in 10% of the patients an atelectasis was reported [14]. From these initial IBV trials it can be learned that significant lung volume reduction will only be achieved when the diseased lobe is fully occluded, allowing the lobe to empty. Therefore in 2013 a large multicenter randomized controlled trial (EMPROVE study; ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01812447) was started to investigate the safety and effectiveness of the intra-bronchial valve treatment aiming at complete occlusion in patients with complete fissures.

5.2 Use of co-intervention

Not applicable

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable.

7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable.

8. METHODS

8.1 Study parameters

Study parameters:

Efficacy will be assessed by:

- The change between baseline and yearly follow up (1-5 years) in lung function, exercise capacity, breathlessness and health status.
- The survival rates 5 years after BLVR.
- Investigating whether a best responder profile can be assessed 1 year after treatment.
- The number of patients who go on to have lung volume reduction surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

Safety will be assessed by:

- The number and type of treatment- related adverse events during 5 years follow up.
- The pneumothorax rate, treatments, hospital admission duration and the time post procedure that these occur.
- The number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues.

Quality will be assessed:

- By a High resolution CT check at 30 day post-treatment of the placement of the valves.
- Patient satisfaction measured by a questionnaire.

The variables that will be captured in the database are presented in the table on the next page.

Table: Variables that will be captured in the database

Baseline	
Patient characteristics	<i>Date of birth, gender, weight, height, pack years, stop smoking date</i>
Co-morbidity	<i>List of COPD co-morbidities</i>
Lung function	<i>TLC, RV (both measured by bodybox), FEV₁, FVC, Tlco, PaO₂, PaCO₂</i>
Exercise capacity	<i>Six minute walk distance</i>
Breathlessness	<i>mMRC dyspnoea score</i>
Health Status	<i>CAT score, SGRQ, EQ-5D-5L, PSK</i>
Chest-CT scan	<i>Physician interpretation: a) Heterogeneous/homogenous, b) Fissure appearance: majorL, major, minor; options: complete, >90%, <90%. c) Emphysema Phenotype: centrilobular, panlobular, d) bronchopathy Y/N bronchiectasis Y/N Quantitative analysis : Lobar volumes, Lobar destruction scores, Fissures % and surface destruction majorL, majorR, minor.</i>
Lung perfusion scan	<i>% uptake per lobe</i>
Procedure	
Date of procedure	
Hospital	
Treating Physician	
Procedure characteristics	<i>Anaesthesia (Awake/Conscious/General) If general: LMA, ET-tube, Rigid Collateral ventilation (Chartis): valid measurement Y/N; CVneg: Y/N Treatment Target: RUL, RUL/ML, ML, RLL, LUL, LLL Device brand used: EBV: 4.0, 4.0LP, 5,5 IBV: 5,6,7,9 (automatic: Number of valves used), Procedure time: minutes</i>
Hospital stay (days) – date of discharge	
Follow up: 30 days, 180 days, 1-5 years	
Lung function	<i>FEV₁, FVC, TLC, RV (both measured by bodybox), Tlco (only @1yr), PaO₂, PaCO₂</i>
Exercise capacity	<i>Six minute walk distance</i>
Breathlessness	<i>mMRC dyspnoea score</i>
Health Status	<i>CAT score, SGRQ, EQ-5D-5L (only 1-5yrs), patient satisfaction score and PSK (both 1 year FU)</i>
HRCT 30 days	<i>Follow-up lobar volumes + (automatic: Target lobar volume reduction) Valves in position Y/N</i>
X-Thorax (180 days-5 yrs FU)	<i>Volume Reduction visible Yes/No?</i>

Adverse events during study	
Death + date / <i>autom time after Tx</i>	
Pneumonia requiring hospitalisation	
Exacerbation requiring hospitalisation	
Pneumothorax	<i>Date (automatic time after Tx)</i> <i>Treatment: A) Observation alone, B) Chest tube, C) Surgery</i> <i>Date of resolution (number of days after PTX automatical)</i>
Valve expectoration Y + date (time after Tx)	
Re-bronchoscopy	<i>Date:</i> <i>Valve removal + Reason:</i> <i>Valve removal</i> <i>PTX</i> <i>Pneumonia</i> <i>Granulation tissue</i> <i>Torsion</i> <i>Worsening of symptoms</i> <i>Haemoptysis</i> <i>Other</i> <i>Valve replacement (yes/no) & Number + Reason</i> <i>Valve migration</i> <i>PTX</i> <i>Granulation tissue</i> <i>Valve expectoration</i> <i>Other</i>

8.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

Not applicable

8.3 Study procedures

Before the Chartis measurement and possible treatment patients will visit the hospital for a second opinion consultation visit with the physician. When the patient is eligible for treatment, study-information will be given to the patient. During the consultation visit when the patient is admitted to the hospital for the Chartis measurement and possible treatment, patients will be asked if they agree that their data will be captured in a database and if the patient wants to perform the additional tests and informed consent will be signed. There is a possibility to add local measurements for specific research questions but these will require separate Ethics Committee approval.

Flow chart of the measurement during the study

		Visit 1 Baseline ± 3 hours	Visit 2 Procedure 6 nights	Visit 3 45 days FU ± 3 hours	Visit 4 180 days FU ± 3 hours	Visit 5 1 year FU ± 3 hours	Visit 6-9 2-5 year FU ± 3 hours
A	Informed consent	X					
B	Medical History & Comorbidity	X					
C	Lungfunction						
	Spirometry	X		X	X	X	X
	Bodyplethysmography	X		X	X	X	X
	Diffusion capacity	X				X	
	Arterial bloodgas	X				X	
D	Exercise capacity						
	6 minute walk distance test	X			X	X	X
E	Breathlessness						
	mMRC questionnaire	X		X	X	X	X
F	Health status Questionnaires						
	CAT	X		X	X	X	X
	EQ-5D-5L	X				X	X
	SGRQ	X		X	X	X	X
	PSK	X				X	
G	Imaging						
	HRCT	X		X			
	Lung perfusion scan	X					
	Chest X-thorax	X	X		X	X	X
H	Bronchoscopic intervention		X				
I	Health status update		X	X	X	X	X
J	Patient satisfaction questionnaire					X	

X= standard treatment related procedure.

X=additional research procedures.

8.4 Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal

Patients will not be replaced after withdrawal.

8.6 Premature termination of the study

The study may be terminated because of unforeseen events (see 9.1), adverse events (see 9.2) or serious adverse events (see 9.2). This will be reported and discussed with the local METC.

9. SAFETY REPORTING

9.1 Temporary halt for reasons of subject safety

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the investigator will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The investigator will notify the accredited METC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the accredited METC. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

9.2 AEs and SAEs

Adverse events (AEs)

Adverse events are defined as any undesirable experience occurring to a subject during the study, whether or not considered related to the investigational product or the experimental intervention. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded.

Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is any untoward medical occurrence or effect that

- results in death;
- is life threatening (at the time of the event);
- requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation;
- results in persistent or significant disability or incapacity;
- is a congenital anomaly or birth defect; or
- any other important medical event that did not result in any of the outcomes listed above due to medical or surgical intervention but could have been based upon appropriate judgement by the investigator.

An elective hospital admission will not be considered as a serious adverse event.

The investigator will report all SAEs to the sponsor without undue delay after obtaining knowledge of the events.

The sponsor will report the SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 7 days of first knowledge for SAEs that result in death or are life threatening followed by a period of maximum of 8 days to complete the initial preliminary report. All other SAEs will be reported within a period of maximum 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.

9.3 Follow-up of adverse events

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist.

SAEs need to be reported till end of study within the Netherlands, as defined in the protocol

9.4 Safety Committee

Since there are no risks associated with participating in this study, no DSMB is established.

10. STATISTICAL ANALYSIS

10.1 Primary study parameters

Efficacy:

- The change in lung function, exercise capacity, breathlessness and health status between baseline and yearly follow up (1-5 years) will be measured by a paired samples t-test or a Wilcoxon signed rank test in case of non-normal distribution.
- Survival rates will be calculated 5 years after BLVR.
- To investigate if we can identify a best-responder profile, we will perform a linear regression analysis to identify the variables that are independently associated with the change in outcome variables.
- We will calculate the number of patients who go on to have lung volume reduction surgery (LVRS) within 12 months after treatment (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

Safety:

Safety will be evaluated by the collection of adverse events after the treatment. During post treatment study visits, the patients will be instructed to report to the investigator any adverse physical or mental changes they experienced since the previous visit/interview. All such adverse events reported by the patients or observed by the investigators will be recorded.

In specific the following variables will be recorded:

- The number and type of treatment- related adverse events during 5 years follow up
- The pneumothorax rate, treatments, hospital admission duration and the time post procedure that these occur
- The number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues

Quality:

- The number of patients with TLVR (quantitative) and additionally in the patients with no TLVR the placement of the valves will be assessed. This will be performed at 30-45 day post-treatment of the placement of the valves by treating physician on CT.
- Patient satisfaction will be measured at 1 year follow-up.

In general, we will check the assumptions underlying the proposed statistical techniques on the collected data and p-values < 0.05 will be considered statistically significant.

10.2 Interim analysis

After closure of the study the complete analysis will be performed including the statistical analyses described above. However, yearly we will create a report which will include some descriptive statistics on numbers of patients included and some interim results of efficacy, safety and quality outcomes.

11. ETHICAL CONSIDERATIONS

11.1 Regulation statement

This clinical investigation shall be conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice (GCP) guidelines, ethics committee approval and regulatory authority approval, and shall follow the guidelines as set down in the 'Declaration of Helsinki'.

The clinical investigation shall only proceed at an investigation site after the protocol and informed consent form have been approved by a duly constituted ethics committee for the centre, or equivalent institutional review board. The ethics committee shall receive a copy of the Final Report signed and dated by all relevant parties. Section B, Point No. 13. (Declaration of Helsinki) "The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol". This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which shall be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects."

11.2 Recruitment and consent

Severe emphysema patients are referrals from other pulmonologists in the Netherlands to the treating center(s). Before the patient will be invited in one of the treating hospitals for a "second opinion" the referred patient data (CT scan, pulmonary function test and medical history) will be evaluated and be used as a "pre-screening" for potential treatment eligibility. If the patients seems to be eligible for a bronchoscopic lung volume reduction, we will invite the patient for a consultation with one of the lung physicians of the BLVR intervention team. During this consultation the physician will inform the patient about the treatment

possibilities and provide the study-information. When the patients returns to the hospital to be admitted for the Chartis measurement and possible treatment, signed participant consent will be obtained, in case the patient wants to participate in the study. The right of the participant to refuse to participate without giving reasons will be respected. All participants are free to withdraw at any time from the protocol without giving reasons and without prejudicing further treatment.

11.3 Benefits and risks assessment, group relatedness

This study has no specific benefits or major risks for the participating patients. The patients will be exposed to one additional HRCT for quality control of optimal valve placement, and a number (4) of additional questionnaires during the yearly visit to the treatment center. Indirect benefit might be achieved, because, at a group level we will learn more about the treatment in 'real world' which could potentially improve the treatment procedures and patient selection for the treatment.

11.4 Compensation for injury

Because this study doesn't contain any risk for the participants, the accredited METC grant exemption from the liability insurance in accordance with article 4, subsection 1 of the WMO.

11.5 Incentives

Participating patients will not get paid for participating in this study. The study measurements will be performed during a regular consultation visit or an already scheduled bronchoscopy. Also there is a clearly treatment benefit. Therefore, participants will not receive a financial compensation for their travel costs.

12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION

12.1 Handling and storage of data and documents

The Investigator shall permit access to all the clinical investigation data and patient source documents including original medical records by applicable regulatory authorities or appointed members of the Ethics Committees, and consent to this documentation being available for review on request. CRF will be completed for every patient and will capture all relevant patient information, including procedure observations and details of any complications or adverse reactions. The CRF will be completed by properly trained and authorized study personnel in legible writing. On completion, each CRF will be signed and dated by the investigator or study-coordinator ensuring the data accurately reflects the patient's clinical results. The clinical data in the CRF will be entered into a computerized database for secure storage, and in preparation for analysis.

Data will be handled confidentially and if possible anonymously. Where it is necessary to be able to trace data to an individual subject, a subject identification code list will be used to link the data to the subject. The code will not be based on the patient initials and birth-date. The code will be based on the number of entering in the study. For example, the first patient included in the study in the UMCG will get number 1-001. The key to the code will be safeguarded by the investigator or an independent person in case the data or human

material is kept for a longer period of time. The handling of personal data will comply with the Dutch Personal Data Protection Act.

12.2 Monitoring and Quality Assurance

This study will be monitored according to GCP guidelines. A qualified and independent monitor from the UMCG will be assigned to the study. This monitor is not directly involved in the study.

Data management and handling will be conducted in accordance with applicable guidelines and the standard operating procedures (SOP). The subject's personal data will be de-identified and coded. For example, the first subject included in the UMCG receives study code 101. During the investigation, the monitor will have regular contacts with the investigation site. The second acts will include visits to confirm that the facilities remain adequate to specified standards and that the investigation team is carrying out the procedure stated in the CIP. All data must be accurately recorded in the CRF. Source data verification (a comparison of data in the CRF with the subject's medical records and other records at the investigation site) with access to records will also be performed. All data will be 100% monitored to source documentation verification. The monitor will be available between visits if the Clinical Investigator or other staff at the site needs information and/or advice. Regulatory agencies may visit the site to perform audits/inspections, including source data verification. The principal investigator will be responsible to overseeing the progress of a clinical investigation and to ensure that it is conducted, recorded, and reported in accordance with this CIP, with the monitoring manual, International Standards and the applicable regulatory requirements.

12.3 Amendments

Amendments are changes made to the research after a favourable opinion by the accredited METC has been given. All amendments will be notified to the METC that gave a favourable opinion.

12.4 Annual progress report

The investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

12.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report

The investigator will notify the accredited METC of the end of the study within a period of 8 weeks. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC.

12.6 Public disclosure and publication policy

Since this trial is investigator initiated, and no commercial sponsors are involved, no disclosures are warranted. Results will be published in peer reviewed journals and disseminated through national and international meetings. The publication process will be driven by the Steering Committee of this trial. Investigators can apply for data from the database by sending in a proposal with the research question and analysis plan.

13. STRUCTURED RISK ANALYSIS

13.1 Potential issues of concern

This study has no specific benefits for the participating patients and the study also has no major risks.

13.2 Synthesis

This low risk study does not have individual benefits for the participating patients. However, we believe that the establishment and evaluation of data from this database will enable more rapid refinement of the treatment and patient selection for bronchoscopic lung volume reduction treatments.

14. REFERENCES

1. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-1244.
2. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J*. 2014;43(2):387-396.
3. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1346-1351.
4. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):453-460.
5. Shah P, Zoumot Z, Bicknell S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-240.
6. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The national emphysema treatment trial (NETT) part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-893.
7. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med*. 2014;14(2):122-127.
8. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014;69(3):280-286.
9. 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(9998):1066-1073.
10. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-2335.
11. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Oktober 2014.
12. Zorgstandaard COPD. Long Alliantie Nederland (LAN). 2013.
13. Van Allen CM, Lindskog GE, Richter HG. Gaseous Interchange Between Adjacent Lung Lobules. *Yale J Biol Med* 1930;2:297-300.
14. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012;142:900-8.

Bijlage 2

Informed Consent BLVR UMCG



INFORMATIE VOOR PATIËNTEN & TOESTEMMINGSVERKLARING

Bronchoscopische longvolume reductie behandeling met éénrichtingsventielen

‘Bronchoscopische long volume reductie behandeling in de klinische praktijk:
introductie en implementatie in Nederland (BREATH-NL)’

INLEIDING

U bent verwezen naar onze polikliniek vanwege de behandeling van uw COPD. U komt mogelijk in aanmerking voor een bronchoscopische longvolumereductie behandeling met zogeheten “éénrichtingsventielen”. Deze informatiebrief en toestemmingsverklaring is bedoeld om zeker te weten dat u voldoende bent geïnformeerd over uw huidige ziekte, de behandeling met eenrichtingsventielen, de eventuele te verwachten complicaties, mogelijke complicaties die specifiek bij u te verwachten zijn, de nazorg en alternatieve behandelmogelijkheden anders dan de éénrichtingsventielen.

Daarnaast geeft u toestemming voor het verwerken van uw gegevens in onze landelijke registratie. Met deze registratie zorgen we voor een zo optimaal mogelijke bewaking van de resultaten van deze nieuwe behandeling voor COPD in Nederland. Tot voor kort kon de behandeling met éénrichtingsventielen alleen maar in wetenschappelijk onderzoek worden uitgevoerd. Omdat het nog steeds een hele nieuwe behandeling is waar nog niet heel erg veel ervaring is mee opgedaan, gaan we de behandeling de komende jaren monitoren zodat de behandeling eventueel geoptimaliseerd kan worden.

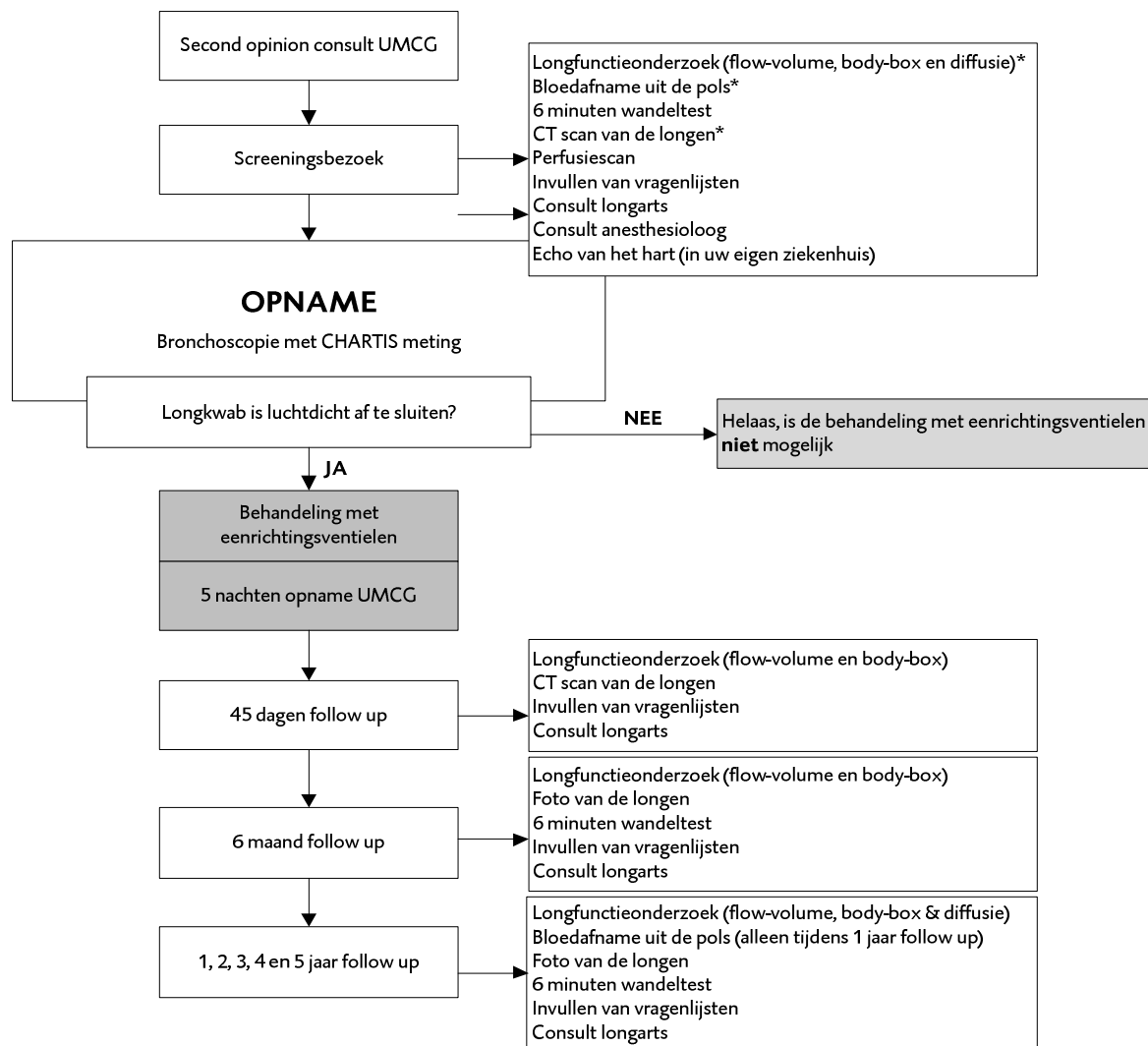
Deze toestemmingsverklaring is tevens een behandelovereenkomst. Zonder ondertekening van de toestemmingsverklaring kan er geen behandeling plaatsvinden.

Als u deze informatiebrief en toestemmingsverklaring gelezen hebt en hierover nog vragen hebt kunt u die met een medewerker van het bronchoscopisch interventie team bespreken. Als u vindt dat u voldoende informatie hebt kunt u aangeven aan Karin Klooster (k.klooster@umcg.nl of tel. 050-3619194 dat u in aanmerking wilt komen voor de behandeling met eenrichtingsventielen. U krijgt vervolgens een afspraak (screeningsbezoek) voor aanvullende onderzoeken en een consult bij de longarts waarbij deze met u de behandeling en bijbehorende risico’s in detail bespreekt. Indien u n.a.v. dit consult nog steeds in aanmerking wilt komen voor de behandeling met eenrichtingsventielen dan zal het toestemmingsformulier door zowel u als de longarts ondertekend worden.

BRONCHOSCOPISCHE BEHANDELING MET EENRICHTINGSVENTIELEN

Bij deze informatiebrief en toestemmingsverklaring ontvangt u onze gedetailleerde patiënten folder over de bronchoscopie met behandeling met eenrichtingsventielen. Hierin kunt u alle informatie vinden over de behandeling. Om aan deze behandeling te kunnen deelnemen moet in ieder geval uw COPD in een stabiele fase zijn, uw medicatie optimaal zijn ingesteld, moet u minimaal een half jaar helemaal gestopt zijn met roken en komt u wekelijks bij de fysiotherapeut, sportschool, of heeft u een andere structurele bewegingsactiviteit. Daarna zal ons team op basis van al uw medische gegevens, de longfunctietesten, de CT-scan van de longen, de perfusiescan en eventueel extra onderzoeken (bijvoorbeeld echo van het hart, bloedonderzoek) beoordelen of u een geschikte kandidaat bent voor behandeling met ventielen en of deze behandeling veilig is voor u.

In het kader van de behandeling zult u de volgende bezoeken aan het UMCG brengen:



* Indien u recent de onderzoeken heeft gehad, dan zal het onderzoeksteam nagaan of u deze metingen wel of niet opnieuw moet uitvoeren tijdens de screeningsvisite.

De verschillende onderzoeken die zullen worden gedaan tijdens de bezoeken aan het UMCG en de mogelijke risico's hiervan staan beschreven in bijlage 1.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE VOORDELEN VOOR U?

Mogelijke voordelen van de behandeling zijn dat het plaatsen van de éénrichtingsventielen de long capaciteit kan verbeteren wat kan leiden tot verminderde kortademigheid, verbetering in inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. We kunnen dat echter niet garanderen en verbeteringen die u ondervindt kunnen van tijdelijke aard zijn.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN

De belangrijkste bijwerkingen die mogelijk op kunnen treden zijn: op de korte termijn ontstaan van een klaplong, meer hoesten, tijdelijk bloed in het slijm, longontsteking en/of een longaanval (ook wel

exacerbatie genoemd). Op de lange termijn kan het effect van de behandeling weer verdwijnen als gevolg van zeer verschillende oorzaken waardoor opnieuw een bronchoscopie nodig kan zijn of eventueel de éénrichtingsventielen tijdelijk of definitief moeten worden verwijderd. Alle mogelijke bijwerkingen/risico's van de bronchoscopie en de behandeling staan beschreven in bijlage 1.

VERWERKEN VAN GEGEVENS IN DATABASE

Omdat deze behandeling erg nieuw is, er nog niet zoveel patiënten mee behandeld zijn en er nog geen gegevens bekend zijn over de lange termijn resultaten, worden de komende jaren veel gegevens verzameld in een landelijke database. Hierin verzamelen we gegevens zoals longfunctie, vragenlijsten, CT scans, looptesten en details over de bronchoscopie om zo de behandeling met eenrichtingsventielen te kunnen monitoren en eventueel te optimaliseren. Alle gegevens over u die worden verzameld voor de landelijke database zullen anoniem en vertrouwelijk worden behandeld. Deze gegevens worden op aparte formulieren ingevuld waarop alleen een nummer voorkomt, niet voorzien van uw naam of persoonlijke gegevens. Alleen enkelen die daartoe bevoegd zijn kunnen met behulp van een sleutel de gegevens tot u herleiden. Dit zijn medewerkers van het bronchoscopisch interventieteam of vertegenwoordigers van toezichthoudende instanties zoals de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De onderzoeksgegevens kunnen dan worden vergeleken met gegevens uit uw medisch dossier. Degene die deze controles uitvoeren hebben allen een geheimhoudingsplicht. Uw naam zal nooit openbaar worden gemaakt. De resultaten van het onderzoek kunnen worden gepubliceerd in wetenschappelijke artikelen. Ook hierin zal uw naam nooit worden genoemd.

CONTACT MET HUISARTS EN LONGARTS

Uw eigen huisarts en behandelend longarts zullen op de hoogte worden gebracht als u de behandeling ondergaat met eenrichtingsventielen. Ook zullen zij informatie ontvangen over de resultaten van uw behandeling.

REIS- EN VERBLIJFKOSTEN

Vanuit het UMCG kunnen er geen reis- of verblijfkosten worden vergoed. U kunt wel bij uw eigen zorgverzekeraar nagaan of er eventueel een vergoeding voor reis- of verblijfkosten mogelijk is. Wij kunnen eventueel wel, indien beschikbaar, een overnachting tegen gereduceerd tarief regelen, voor u of familie van u, in het NH hotel tegenover het UMCG. Als u hier meer over wilt weten kunt u dit navragen bij onze secretaresse Gea Zwart (e-mail: g.zwart@umcg.nl of tel. 050-3619194). U kunt vooraf zelf bij uw zorgverzekeraar navragen of u in aanmerking komt voor een tegemoetkoming in verblijfskosten.

WILT U VERDER NOG IETS WETEN?

Mocht u na het lezen van deze informatiebrief, voor of na de behandeling nog nadere informatie willen ontvangen of komen er nog vragen bij u op dan kunt u altijd telefonisch of per email contact opnemen met één van de personen van het team.

ALS U DE BEHANDELING WILT ONDERGAAN

Als u vindt dat u voldoende informatie hebt kunt u beslissen of u in aanmerking wilt komen voor deze behandeling. Mocht u in aanmerking willen komen dan kunt u bij voorkeur per e-mail contact opnemen met Karin Klooster, e-mail k.klooster@umcg.nl of via het telefoon-nummer 050-3619194.

TOESTEMMINGSVERKLARING

Als u besluit de behandeling te willen ondergaan dan zal tijdens de screeningsvisite de toestemmingsverklaring (tevens behandelovereenkomst) door u en de longarts van het UMCG (hoofdbehandelaar) worden ondertekend. Met deze toestemmingsverklaring bevestigt u dat u geïnformeerd bent over de behandeling met eenrichtingsventielen en de bijkomende risico's van deze

behandeling en dat u deze informatiebrief en de bijgeleverde folder goed heeft gelezen en dat uw gegevens mogen worden verwerkt in de landelijk database.

Hartelijk dank dat u de moeite heeft genomen om deze informatie door te lezen.

Met vriendelijke groeten,

Bronchoscopisch interventieteam UMCG

Coördinatoren : dr. Karin Klooster
k.klooster@umcg.nl
dr. Jorine Hartman
j.hartman@umcg.nl

Longarts/hoofdbehandelaar : dr. Dirk-Jan Slebos

Longarts/hoofdbehandelaar : dr. Nick ten Hacken

Op werkdagen tussen 08.00 uur en 16.30 uur kunt u het bronchoscopisch interventieteam telefonisch bereiken op telefoonnummer 050-3619194.

BIJLAGEN:

1. Beschrijving van behandeling en de onderzoeken/metingen die mogelijk worden gedaan en eventuele risico's
2. Toestemmingsverklaring

BIJLAGE 1

Beschrijving van behandeling en de onderzoeken/metingen die mogelijk worden gedaan en eventuele risico's

DE BRONCHOSCOPIE EN BEHANDELING

De bronchoscopie staat gepland op de tweede opnamedag tussen 8.00 en 14.00 uur. Omdat u onder narcose gaat dient u nuchter te zijn.

Bronchoscopie met Chartis meting

Een verpleegkundige brengt u naar de onderzoekskamer op het endoscopiecentrum. U komt op een onderzoekstafel te liggen, de anesthesist zal een infuus inbrengen in uw arm. Als u een kunstgebit heeft, moet deze uit uw mond. Op uw beide schouders en op de borstwand worden plakkers voor de hartbewaking aangebracht en u krijgt een zuurstofmeter aan uw vinger. Vervolgens krijgt u een slaapmiddel via het infuus ingespoten. Zodra u in slaap bent wordt een beademingsbuis ingebracht. Deze gaat via uw keel in uw luchtpijp en wordt aangesloten op de beademingsmachine. De longarts brengt een buigzame slang via uw neus of mond in de luchtpijp (bronchoscoop). In de slang zit een lens, waarmee de longarts uw luchtwegen bekijkt.

Eerst zal de meting met het Chartis systeem worden uitgevoerd om te kijken of de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is. Tijdens de bronchoscopie wordt er een Chartis-katheter, met aan het uiteinde een ballon, geplaatst in de luchtweg van een gedeelte van de long die eventueel in aanmerking komt voor het plaatsen van eenrichtingsventielen. De arts zal de ballon vullen om de luchtweg af te sluiten, het uiteinde van de katheter sluit de arts aan op het Chartis-meetapparaat. Dit meetapparaat meet de stroom en druk van de lucht die uit long komt terwijl u normaal ademhaalt. De longarts kan meerdere metingen doen op verschillende plaatsen in uw longen. Het gebruik van de Chartis-katheter veroorzaakt geen pijn of kortademigheid. De onderzoeksprocedure duurt maximaal 30 minuten.

Bijkomende risico's die mogelijk door de Chartis-katheter worden veroorzaakt zijn onder andere perforatie (een gat in de luchtweg), infectie of koorts, tijdelijke verergering van COPD (toename van benauwdheid, hoesten, slijm ed.) en bloeden of irritatie op de plek in de luchtweg waar de ballon wordt gevuld. Het risico op ernstige problemen met het Chartis-systeem zijn echter uiterst klein.

Indien de meting met het Chartis systeem gunstig uitvalt, dat wil zeggen dat de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is, dan zal de longarts de eenrichtingsventielen gaan plaatsen. Indien blijkt dat de te behandelen longkwab niet luchtdicht af te sluiten is dan zullen de eenrichtingsventielen niet geplaatst worden. Indien er geen complicaties zijn mag u aan het einde van de middag naar huis (u mag niet zelf autorijden i.v.m. de narcose). De longarts beslist of u naar huis mag.

Bronchoscopische long volume reductie (plaatsen van de eenrichtingsventielen)

Indien de Chartis-meting goed uitvalt dan zal er door worden gegaan met het plaatsen van de eenrichtingsventielen. Via dezelfde slang zal de longarts de eenrichtingsventielen plaatsen in uw luchtwegen. Tijdens de CT analyse wordt bepaald welk gedeelte van de long behandeld zal worden.

U merkt niets van de bronchoscopie want u bent onder narcose. In totaal duurt het plaatsen van de eenrichtingsventielen ongeveer een half uur. Er worden circa 3 tot 5 eenrichtingsventielen geplaatst in een longkwab; de ventielen zorgen ervoor dat er geen lucht meer in deze longkwab komt, er kan echter nog wel lucht uitstromen. Doordat er lucht uit de longkwab stroomt, en er geen nieuwe lucht naar binnen kan gaan, zal de longkwab kleiner worden. Dit kleiner worden van de longkwab zorgt voor longvolume reductie. Indien er geen complicaties zijn mag u na 5 nachten observatie in het ziekenhuis naar huis. De longarts beslist of u naar huis mag. Een controle longfoto zal in ieder geval voor de behandeling, direct na

de behandeling, de dag na de behandeling en op dag 4 gemaakt worden om na te gaan of er geen complicaties zijn.

De risico's van een routinematige flexibele bronchoscopie zijn o.a. bloeden, infectie, koorts, bronchospasme (samentrekking van de spieren in de longwand), laryngospasme (samentrekking van de spieren in de keel), hypoxie (laag zuurstofgehalte in het bloed), aritmie (abnormale hartslag), keelpijn of droge keel en lippen, lage of hoge bloeddruk, klaplong; hierbij is er lucht vanuit de long in uw borstholte terecht gekomen (u krijgt dan een klein flexibel buisje in uw borstholte ingebracht, door dit buisje kan de lucht in uw borstholte afgevoerd worden), perforatie van (gat in) de long en mogelijk overlijden. Deze risico's worden in het algemeen als zeer klein beschouwd. Als gevolg van de bronchoscopische volume reductie, is de verwachting dat het afgesloten longdeel kleiner gaat worden. Dit kleiner worden van de long kan gepaard gaan met pijn tijdens de ademhaling, tijdelijk meer kortademig en een klaplong(*). Ook komt het voor dat u een aantal dagen een heel klein beetje bloed in uw sputum aantreft.

Risico's in verband met de narcose, zijn o.a. allergische reactie op de medicatie, misselijkheid of braken, hoofdpijn, pijn of blauwe plekken op de plaats waar het infuus in uw arm wordt gebracht, wazig of dubbel zien, koorts en ademhalingsproblemen. De anesthesist zal tijdens het consult alle risico's met u bespreken.

(*) Klaplong (Pneumothorax): Bij circa één op de 4 patiënten die een bronchoscopische longvolume reductie hebben ondergaan middels het plaatsen van eenrichtingsventielen, ontstaat een klaplong. Dit gebeurt meestal binnen 24 uur nadat de eenrichtingsventielen geplaatst zijn.

Wat is een klaplong?

De longen zijn omgeven door het longvlies. Ook de binnenzijde van de borstkas is omgeven door een vlies, namelijk het borstvlies. Onder normale omstandigheden glijden deze vliezen soepel langs elkaar. De long is een elastisch orgaan, dat de neiging heeft samen te vallen. Door de negatieve druk in de borstholte blijft de long ontplooid. Als de negatieve druk wegvalt (door een gaatje in de long of de borstkas), valt de long samen. Dit wordt een klaplong genoemd. De borstholte vult zich dan met lucht, die zich tussen de long en de borstkaswand bevindt.

Wat zijn de klachten?

Een klaplong kan gepaard gaan met hevige pijn op de borst, een moeizame ademhaling en kortademigheid. De pijn wordt meestal gevoeld aan de rugzijde, ter hoogte van de schouderbladen. Na enige tijd kan de kortademigheid verminderen, doordat het lichaam zich instelt op het ademen met één long.

De behandeling van een klaplong

Onder plaatselijke verdoving krijgt u tussen twee ribben een slangetje (drain) ingebracht waar een apparaat gedurende een aantal dagen aan zuigt. Daardoor verdwijnt de lucht tussen de long en de borstkaswand en kan de long weer ontplooiën. Tijdens de opname worden er regelmatig röntgenfoto's van uw longen gemaakt, om te kijken of de long al weer mooi ontplooid is. Afhankelijk van het genezingsproces kan het bij COPD langer dan een aantal dagen duren, soms duurt het een aantal weken, dat de drain moet blijven zitten. U verblijft dan de gehele tijd in het ziekenhuis. Indien er meer dan een week grote luchtlekkage blijft ontstaan, kan de longarts besluiten om tijdelijk een ventiel (tijdens een bronchoscopie onder narcose) te verwijderen. De long kan zich dan gemakkelijker ontplooiën, waardoor het genezingsproces bevorderd wordt. U verblijft zolang in het ziekenhuis tot dat de klaplong genezen is. Na circa 8 weken zal u opnieuw opgenomen worden, waarbij er een nieuw ventiel terug geplaatst wordt. U zal daarna nog zeker 5 nachten opgenomen blijven om na te gaan of er niet opnieuw een klaplong

optreedt. De kans dat er opnieuw een klaplong optreedt is klein echter niet uit te sluiten. Indien er opnieuw een klaplong optreedt dan kan de longarts besluiten op alle ventielen definitief te verwijderen.

Leefregels na ontslag na een klaplong

Er is geen bezwaar tegen snelle hervatting van zittend werk. Gedurende zes weken mag u niet zwaar tillen, geen zwaar huishoudelijk werk uitvoeren. Als u wilt vliegen dient u dit eerst te overleggen met de hoofdbehandelaar. U mag wel rustig sporten en uw conditie mag wel langzaam opgebouwd worden. Duiken met perslucht mag de rest van uw leven niet meer, snorkelen mag wel. De pijnklachten kunnen nog een aantal weken aanhouden. Belangrijk is dat u niet perst bij de toiletgang gedurende ongeveer zes weken. Als u na ontslag uit het ziekenhuis klachten krijgt dient u contact op te nemen met een medewerker van het bronchoscopisch interventie team UMCG Afdeling Longziekten, Tel. 050-3613279 in **noodgevallen** dient u altijd eerst **112** te bellen.

ONDERZOEKEN DIE ZULLEN WORDEN UITGEVOERD

Bloedafname uit de polsslagader (ook wel arteriepunctie genoemd)

Bij dit onderzoek wordt de hoeveelheid zuurstof en koolstofdioxide in uw bloed gemeten. Hiervoor wordt er bloed afgenomen (± 2 ml.), uit de slagader in uw pols. Na de bloedafname wordt het wondje afgedekt met een watje en een drukverband om uw pols die gedurende 30 minuten blijft zitten. De prik kan in sommige gevallen pijnlijk zijn en er kan een blauwe plek ontstaan.

Hartfilmpje en echo van het hart

Met een hartfilmpje wordt gekeken hoe het hart werkt (hoe snel het klopt, hoe vaak, met welk ritme). De laborante haalt u uit de wachtkamer. U wordt gevraagd om uw bovenlichaam te ontbloten, vervolgens gaat u op een onderzoeksbank liggen. U krijgt plakkers op het lichaam, op deze plakkers zit een metalen knopje. Aan dit knopje wordt een draadje vast geklikt dat naar een computer gaat. U moet dan even stil blijven liggen. De computer maakt dan een filmpje van uw hart. U voelt er niets van als het hartfilmpje gemaakt wordt. De plakkers kunnen een beetje koud en glibberig aanvoelen. Bij een echo van het hart worden er met (onschadelijke) geluidsgolven beelden gemaakt van uw hart. De geluidsgolven worden vanaf de borstkas naar het hart toegezonden. De weerkaatsing van de geluidsgolven (echo) wordt in beeld omgezet en zo kunnen verschillende beelden van het hart worden gemaakt. De functie van het hart en de hartkleppen kunnen zo worden beoordeeld. De laborant haalt u uit de wachtruimte. U wordt gevraagd om uw bovenlichaam te ontbloten. Vervolgens gaat u op uw rug of linkerkant op de onderzoekstafel liggen. Het echo-onderzoek kan wat gevoelig zijn door de druk van de echoknop tegen de ribben. Het onderzoek duurt ongeveer 30 minuten. De echo van het hart zal mogelijk in uw eigen ziekenhuis verricht worden, dit zullen wij bespreken met uw longarts en met u.

Longfunctieonderzoek

De longfunctie-assistent haalt u uit de wachtkamer en vertelt u bij ieder onderzoek precies wat er gaat gebeuren en wat er van u wordt verwacht. U krijgt eerst een luchtwegverruimer toegediend, deze luchtwegverruimer moet 15 minuten inwerken. Bij de onderzoeken krijgt u een neusklem op en een mondstuk in uw mond. U kunt gewoon door uw mond blijven ademen. De onderzoeken bestaan uit een aantal ademhalingsoefeningen. Bijvoorbeeld: rustig diep uitademen en daarna diep inademen. De longfunctieassistent geeft u hierbij aanwijzingen. Voor een nauwkeurige uitslag dient u de aanwijzingen zo goed mogelijk op te volgen.

De volgende longfunctieonderzoeken worden uitgevoerd:

Flow-volume onderzoek (±15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoeveel lucht u kunt in- en uitademen en hoe hard.

Bodybox onderzoek (± 15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoeveel lucht uw longen bevatten en hoeveel moeite het u kost om gewoon te ademen. U zit hierbij in een soort glazen telefooncel.

Diffusie onderzoek (±15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoe snel de zuurstof vanuit uw longen in uw bloed wordt opgenomen.

6 minuten Looptest

Het doel van deze test is dat u in 6 minuten tijd een zo groot mogelijke afstand probeert te lopen over een aangegeven traject. U krijgt eerst een luchtwegverruimer toegediend, deze luchtwegverruimer moet 15 minuten inwerken. Vooraf wordt o.a de hartslag en zuurstofsaturatie gemeten. U wandelt in een voor u zo hoog mogelijk tempo. Als u niet in staat bent om 6 minuten aaneengesloten te lopen, mag u tijdens de test pauzeren, dat wil zeggen even stilstaan en zelfs, indien nodig, tussentijds gaan zitten. De tijd blijft echter wel doorlopen. Gebruikt u een loopmiddel (wandestok, krukken, rollator, enzovoort), dan kunt u deze tijdens de test blijven gebruiken. Ook indien u zuurstof nodig heeft, kan dit tijdens de test gebruikt worden.

Vragenlijsten

U ontvangt van een medewerker vragenlijsten over de gezondheid. Het invullen van deze vragenlijsten duurt ongeveer 30 minuteng. De vragenlijsten zijn bedoelt om na te gaan hoe u de kwaliteit van leven ervaart. De vragenlijsten worden voor de behandeling en tijdens de follow-up bezoeken aan u gegeven.

Longfoto

Een longfoto is een röntgenfoto van de borstkas. Het onderzoek is pijnloos. U wordt gevraagd uw bovenkleding uit te doen en metalen sieraden af te doen. Deze kunnen namelijk het beeld verstoren. Om duidelijke foto's te krijgen, moet u diep inademen en uw adem even inhouden.

CT scan van de longen

CT staat voor Computer Tomografie. Bij het maken van een CT-scan ligt u op een soort tafel die door een korte tunnel wordt geschoven. Een computer maakt dan afbeeldingen van uw longen. De laborant haalt u uit de wachtkamer op en brengt u naar de kamer waar de CT-scan wordt gemaakt. Daar gaat u op een onderzoekstafel liggen. Tijdens het onderzoek moet u zo stil mogelijk blijven liggen, de tafel waar u op ligt schuift langzaam door de tunnel van het CT-apparaat, er zal aan u gevraagd worden om zo diep mogelijk in te ademen en vervolgens de adem circa 10 seconden vast te houden op dat moment worden afbeeldingen van uw longen gemaakt. Vervolgens hetzelfde herhalen, maar dan zo diep mogelijk uit te ademen. De totale duur van het onderzoek is circa 10 minuten.

Long-perfusie scan

Met dit onderzoek kan worden bekeken hoe de longen worden doorbloed. Bij dit onderzoek krijgt u een radioactieve vloeistof via een bloedvat in uw arm toegediend. Na enige tijd komt deze stof in de bloedvaten van de longen terecht. Dan worden met behulp van een speciale camera foto's gemaakt. Na twee dagen is de radioactieve stof via de urine en de ontlasting uit uw lichaam verdwenen. Het onderzoek duurt ongeveer 30 minuten. De perfusiescan zal mogelijk in uw eigen ziekenhuis verricht worden, dit zullen wij bespreken met uw longarts en met u.

Consult Anesthesioloog

U bezoekt de Preoperatieve Polikliniek Anesthesiologie (POPA-consult). Hier bespreekt u met de anesthesioloog de bijzonderheden en risico's omtrent de anesthesie (narcose) die tijdens de bronchoscopische volume reductie gegeven wordt. De anesthesioloog stelt ook vragen over uw gezondheid en wil weten welke medicijnen u gebruikt. Ook heeft u gelegenheid om vragen te stellen. De anesthesioloog beoordeelt of het veilig voor u is om de narcose te kunnen ondergaan.



TOESTEMMINGSVERKLARING & BEHANDELOVEREENKOMST

Voor de bronchoscopische longvolume reductie behandeling met éénrichtingsventielen

'Bronchoscopische long volume reductie behandeling in de klinische praktijk: introductie en implementatie in Nederland.'
(BREATH-NL)

- ✓ Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over de behandeling met éénrichtingsventielen en heb deze schriftelijke informatiebrief en de folder goed gelezen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over de behandeling te stellen en mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb goed over het laten uitvoeren van deze behandeling kunnen nadenken.
- ✓ Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over mogelijke alternatieven voor de behandeling met éénrichtingsventielen.
- ✓ Ik ben op de hoogte gebracht van de risico's die gepaard gaan met de behandeling met eenrichtingsventielen.
- ✓ Ik heb vrijwillig besloten deze behandeling te laten uitvoeren. Ik ben ervan op de hoogte dat ik de behandeling mag weigeren en dat ik voorafgaand aan de behandeling ten allen tijde mag herroepen zonder opgave van reden. Dit zal geen enkele invloed hebben op mijn verdere medische behandeling.
- ✓ Ik geef toestemming aan het onderzoeksteam om ten behoeve van de behandeling en registratie, inzage in mijn medisch dossier te hebben.
- ✓ Ik geef toestemming om mijn huisarts en longarts op de hoogte te brengen van mijn behandeling.
- ✓ Ik stem erin toe dat mijn gegevens voor registratie in een landelijke database anoniem worden vastgelegd. Ik geef toestemming aan de toezichthoudende instanties om mijn medische gegevens in te zien om te controleren of de gegevens, die voor deze registratie verzameld zijn, juist zijn.
- ✓ Ik geef wel/geen* toestemming om mij te benaderen voor toekomstig onderzoek.
(*doorhalen wat niet van toepassing is)

Ik ga akkoord met de behandeling met eenrichtingsventielen:

Naam : **Handtekening** :

Geb. datum : **Datum** :

In te vullen door de hoofdbehandelaar:

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon zowel schriftelijk als mondeling over de behandeling en de voorkomende risico's geïnformeerd is.

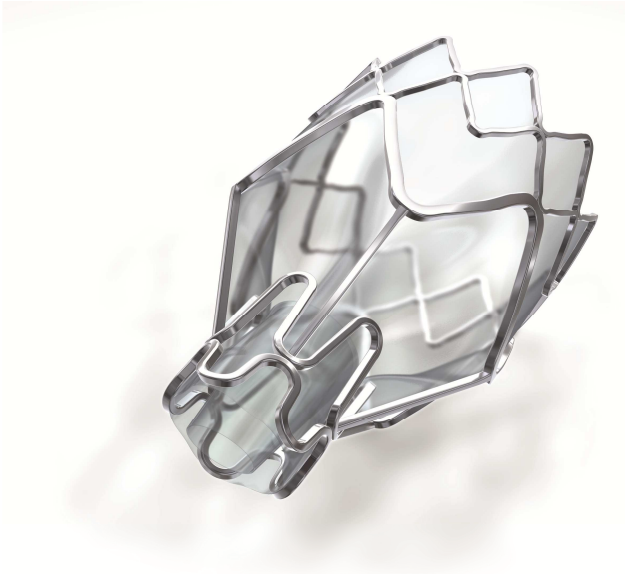
Longarts : **Dr.** **Handtekening** :

Datum :

Bijlage 3

Informatiefolder BLVR UMCG

Bronchoscopische Longvolume reductie middels éénrichtingsventielen



Inhoudsopgave

- Inleiding
- De behandeling
 - De meting met het CHARTIS systeem
 - De behandeling met eenrichtingsventielen
 - Risico's
- Na de behandeling
 - Mogelijke klachten na de behandeling
 - Leefregels na ontslag
 - Controle visites in het UMCG
- Bij vragen

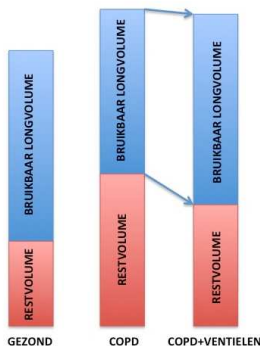
Inleiding

U bent op consult bij een longarts in het UMCG geweest voor een mogelijke bronchoscopische long volume reductie behandeling met eenrichtingsventielen. In deze brochure leest u wat het doel van de behandeling is, hoe de behandeling in zijn werk gaat en hoe het verder gaat na de behandeling.

Doel van de behandeling

Patiënten met ernstig COPD zijn als gevolg van kortademigheid ernstig beperkt in al hun dagelijkse activiteiten. De huidige therapeutische opties als stoppen met roken, optimale medicatie, goede voeding, longrevalidatie en zuurstof zijn marginaal effectief. Sinds een aantal jaren is er echter een weinig belastende bronchoscopische techniek ontwikkeld om longvolume reductie te kunnen uitvoeren bij ernstig COPD. Deze techniek wordt “Bronchoscopische Long Volume Reductie” genoemd.

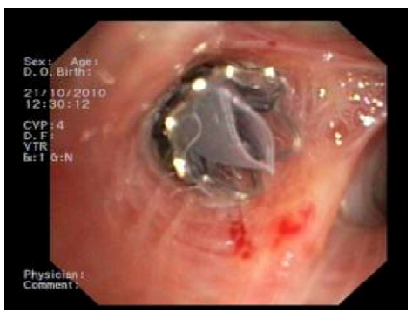
Door het plaatsen van éénrichtingsventielen, worden de meest aangedane longdelen (longkwab) afgesloten, hierdoor zal het “restvolume” (dit is de hoeveelheid lucht in de longen welke u niet gebruikt) kleiner worden, waardoor het “bruikbare” longvolume groter wordt. Deze afname van het “restvolume” kan in patiënten met COPD leiden tot een afname van de kortademigheid en verbeteringen van de longfunctie, het inspanningsvermogen en kwaliteit van leven.



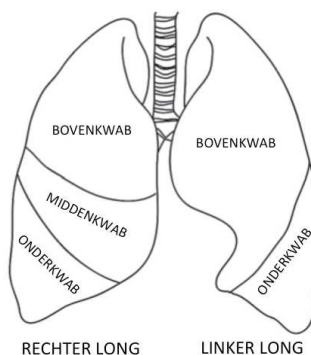
De ventielen zijn gemaakt van een speciaal soort metaal (nitinol), wat goed kan worden verdragen door het lichaam, met een siliconen laagje er omheen. De eenrichtingsventielen zijn zo gemaakt dat ze bij inademing dicht blijven en bij uitademing open gaan en daardoor lucht en slijm naar buiten laten gaan.



Eenrichtingsventiel



Bij de behandeling met eenrichtingsventielen wordt maximaal de helft van een long behandeld. Meer is niet mogelijk omdat de longen dan te klein worden met een te grote kans op bijwerkingen. De rechter long bestaat uit 3 delen ('kwabben'): de bovenkwab, middenkwab en de onderkwab. De linkerlong bestaat uit twee delen: een boven- en een onderkwab. Bij de



behandeling wordt een van deze kwabben afgesloten, met als enige uitzondering dan de boven- en middenkwab ook samen behandeld kunnen worden. Voor de behandeling van een hele longkwab zijn ongeveer 5 ventielen nodig om het longdeel helemaal af te sluiten. Het aantal geplaatste ventielen wordt bepaald door de bouw (anatomie) van de luchtwegen en heeft geen relatie met het uiteindelijke effect.

De longarts van het UMCG zal met u bespreken welke longkwab bij u geschikt is voor de behandeling. De behandeling met eenrichtingsventielen is alleen effectief indien er geen 'lekkage' is tussen 2 longdelen.

De ventielen worden in de longen geplaatst door middel van een bronchoscoop. De bronchoscopie zal plaatsvinden onder narcose. Een bronchoscoop is een dun slangetje met daarin een kleine camera die in de luchtwegen gebracht kan worden. Er vindt geen operatie plaats.

De behandeling

U wordt een dag voor de behandeling opgenomen op verpleegafdeling D3VA van het UMCG en u zult een gesprek hebben met de anesthesioloog. De anesthesioloog zal aangeven vanaf welk tijdstip u nuchter moet zijn.

Op de dag van de opname brengt een verpleegkundige u naar de behandelkamer op het endoscopiecentrum. U komt op een behandeltafel te liggen, de anesthesist zal een infuus inbrengen in uw arm. Op uw beide schouders en op de borstwand worden plakkers voor de hartbewaking aangebracht en u krijgt een zuurstofmeter aan uw vinger. Als u een kunstgebit heeft, moet deze uit uw mond. U krijgt een slaapmiddel via het infuus ingespoten. Zodra u in slaap bent wordt een beademingsbuisje ingebracht. Deze gaat via uw keel in uw luchtpijp en wordt aangesloten op de beademingsmachine. De longarts brengt dan de bronchoscoop door het beademingsbuisje in de luchtwegen.

Voordat de behandeling met de eenrichtingsventielen daadwerkelijk plaatsvindt zal er eerst een getest worden of de ventielen kunnen worden geplaatst. Dit wordt gemeten met het “Chartis systeem” bij u worden verricht. Deze “Chartis” meting is noodzakelijk om na te gaan of de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is. Indien de meting gunstig uitvalt dan zult u daadwerkelijk worden behandeld met de éénrichtingsventielen.

Meting met het Chartis systeem

Tijdens de bronchoscopie wordt er een katheter, met aan het uiteinde een ballon, geplaatst in uw luchtwegen. De ballon wordt

opgeblazen om een afsluiting te vormen tegen de wand van de luchtweg. Door het midden van de katheter kan er lucht uit uw longen stromen, zodat u geen onderbreking in uw ademhaling zult ondervinden. Het andere uiteinde van de katheter is aangesloten aan een meetapparaat, die de luchtstroom en -druk meet. De arts zal de ballon vullen om de luchtweg af te sluiten, het uiteinde van de katheter sluit de arts aan op het meetapparaat. Dit meetapparaat meet de stroom en druk van de lucht die uit long komt terwijl u ademhaalt. Uw arts kan meerdere metingen doen op verschillende plaatsen in uw longen. De meting duurt circa 15 minuten. Het gebruik van de Chartis-katheter veroorzaakt geen pijn of kortademigheid.



Indien deze meting ongunstig uitvalt en dus blijkt dat het te behandelen longdeel **niet** luchtdicht af te sluiten is, kunt u niet behandeld worden met de eenrichtingsventielen.

Als de meting gunstig uitvalt en dus blijkt dat het te behandelen longdeel **wel** luchtdicht af te sluiten is dan zal de behandeling met de eenrichtingsventielen plaatsvinden.

De behandeling met eenrichtingsventielen

Indien de Chartis-meting goed uitvalt dan zal er door worden gegaan met het plaatsen van de eenrichtingsventielen. Via dezelfde slang zal de longarts de éénrichtingsventielen plaatsen in uw luchtwegen.

U merkt niets van de bronchoscope want u bent onder narcose. De plaatsing van de ventielen duurt ongeveer 30 minuten. Er worden circa 2 tot 5 éénrichtingsventielen geplaatst in een longkwab

Risico's

De risico's van een routinematige flexibele bronchoscope zijn o.a. bloeden, infectie, koorts, bronchospasme (samentrekking van de spieren in de longwand), laryngospasme (samentrekking van de spieren in de keel), hypoxie (laag zuurstofgehalte in het bloed), aritmie (abnormale hartslag), keelpijn of droge keel en lippen, lage of hoge bloeddruk, klaplong; hierbij is er lucht vanuit de long in uw borstholte terecht gekomen (u krijgt dan een klein flexibel buisje in uw borstholte ingebracht, door dit buisje kan de lucht in uw borstholte afgevoerd worden), perforatie van (gat in) de long en mogelijk overlijden. Deze risico's worden in het algemeen als zeer klein beschouwd.

Bijkomende risico's die mogelijk door de Chartis-katheter worden veroorzaakt zijn o.a. perforatie (een gat in de luchtweg), infectie of koorts, verergering van COPD (toename van symptomen als u COPD hebt) en bloeden of irritatie op de plek in de luchtweg waar de ballon wordt gevuld. Het risico op ernstige problemen met het Chartis-systeem wordt echter als uiterst klein beschouwd.

Als gevolg van de bronchoscopische volume reductie, is de verwachting dat het afgesloten longdeel kleiner gaat worden. Dit kleiner worden van de long kan gepaard gaan met pijn tijdens de

ademhaling, tijdelijk meer kortademig en een klaplong (*). Ook komt het voor dat u een aantal dagen een heel klein beetje bloed in uw sputum aantreft.

Als er een probleem is met een of meerdere geplaatste eenrichtingsventielen in uw long tijdens of na de procedure dan kan het zijn dat de onderzoeksarts een of meerdere eenrichtingsventielen weer uit uw long haalt. In een eerder onderzoek in Amerika en Europa zijn bij 15% van de deelnemers een of meerdere eenrichtingsventielen verwijderd. Oorzaken hiervoor waren: verplaatsing van het ventiel, longontsteking, bloeden in de long, granulatie (weefselvorming), meer kortademigheid, langdurende COPD exacerbaties of op verzoek van de patiënt. In sommige gevallen zal een eenrichtingsventiel worden vervangen of bijgeplaatst. Het verwijderen, vervangen of bijplaatsen van eenrichtingsventielen zal in overleg met u plaatsvinden.

Risico's in verband met de narcose, zijn o.a. allergische reactie op de medicatie, misselijkheid of braken, hoofdpijn, pijn of blauwe plekken op de plaats waar het infuus in uw arm wordt gebracht, wazig of dubbel zien, koorts en ademhalingsproblemen. De anesthesist zal tijdens het POPA consult alle risico's met u bespreken.

Klaplong (Pneumothorax)

Bij circa één op de 4 patiënten die een bronchoscopische longvolume reductie hebben ondergaan middels het plaatsen van éénrichtingsventielen, ontstaat een klaplong. Dit gebeurt meestal binnen 48 uur nadat de éénrichtingsventielen geplaatst zijn.

Wat is een klaplong?

De longen zijn omgeven door het longvlies. Ook de binnenzijde van de borstkas is omgeven door een vlies, namelijk het borstvlies. Onder normale omstandigheden glijden deze vliezen soepel langs elkaar. De long is een elastisch orgaan, dat de neiging heeft samen te vallen. Door de negatieve druk in de borstholte blijft de long ontplooid. Als de negatieve druk wegvalt (door een gaatje in de long of de borstkas), valt de long samen. Dit wordt een klaplong genoemd. De borstholte vult zich dan met lucht, die zich tussen de long en de borstkaswand bevindt.

Wat zijn de klachten bij een klaplong?

Een klaplong kan gepaard gaan met hevige pijn op de borst, een moeizame ademhaling en kortademigheid. De pijn wordt meestal gevoeld aan de rugzijde, ter hoogte van de schouderbladen. Na enige tijd kan de kortademigheid verminderen, doordat het lichaam zich instelt op het ademen met één long.

Wat is de behandeling van een klaplong?

Onder plaatselijke verdoving krijgt u tussen twee ribben een slangetje (drain) ingebracht waar een apparaat gedurende een aantal dagen aan zuigt. Daardoor verdwijnt de lucht tussen de long en de borstkaswand en kan de long weer ontplooiën. Tijdens de opname worden er regelmatig röntgenfoto's van uw longen gemaakt, om te kijken of de long al weer mooi ontplooid is. Afhankelijk van het genezingsproces kan het bij COPD langer dan een aantal dagen duren, soms duurt het een aantal weken, dat de drain moet blijven zitten. U verblijft dan de gehele tijd in het ziekenhuis. In hele enkele gevallen kan het voorkomen, indien er veel luchtstroom uit de drain komt, dat er tijdelijk onder narcose een eenrichtingsventiel verwijderd zal worden. Door het verwijderen van de ventiel kan de long weer ontplooiën waardoor de herstel van de klaplong voorspoedigd zal worden.

Ongeveer 8 weken na herstel van de klaplong zal de ventiel terug geplaatst worden. De kans op een klaplong na het terugplaatsen is nog steeds aanwezig echter aanzienlijk kleiner.

Leefregels na ontslag bij een klaplong

Er is geen bezwaar tegen snelle hervatting van zittend werk. Gedurende zes weken mag u niet zwaar tillen, geen zwaar huishoudelijk werk uitvoeren. Als u wilt vliegen dient u dit eerst te overleggen met de longarts van het UMCG. U mag wel rustig sporten en uw conditie mag wel langzaam opgebouwd worden. Duiken met perslucht mag de rest van uw leven niet meer, snorkelen mag wel. De pijnklachten kunnen nog een aantal weken aanhouden. Belangrijk is dat u niet perst bij de toiletgang gedurende ongeveer zes weken. Als u na ontslag uit het ziekenhuis klachten krijgt dient u contact op te nemen met een medewerker van het onderzoeksteam UMCG Afdeling Longziekten Tel. 050-3613279 in noodgevallen dient u altijd eerst 112 te bellen.

Na de behandeling

Na de plaatsing met ventielen zal u ongeveer 5 nachten verblijven in het ziekenhuis. Tijdens uw opname zal er nog 1 of meerdere röntgenfoto's van de long worden gemaakt. De longarts zal tijdens uw opname dagelijks bij u langs komen en bepalen wanneer u naar huis mag. Hij zal dit met u bespreken.

Klachten na de behandeling

Wat is normaal?

Rood gekleurd sputum: De eerste paar weken kan het voorkomen dat er een klein beetje bloed in het sputum zit, dit is normaal.

Kortademigheid: De eerste paar weken kunt u iets meer kortademig zijn dan u gewend bent. De kortademigheid wordt veroorzaakt doordat de doorbloeding in de behandelde longkwab tijd nodig heeft om zich aan te passen aan de nieuwe situatie. Gemeten zuurstofsaturaties kunnen daarom iets lager zijn dan u gewend bent. Na \pm 4 weken zal dit genormaliseerd zijn.

Pijnklachten: Het kleiner worden van de behandelde longkwab kan de eerste dagen gepaard gaan met een pijnlijk en trekkend gevoel op de borst en in de rug en/of schouderbladen. De pijn verdwijnt meestal na een aantal dagen. U kunt tegen de pijn paracetamol 2 tabletten á 500 mg per 6 uur innemen.

Neem contact met ons op als een van de volgende klachten de eerste week na uw ontslag uit het ziekenhuis zijn ontstaan:

- plotselinge, of erger geworden heftige hoestklachten
- plotselinge, of toegenomen hoeveelheid bloed (>1/2 kopje) in het sputum
- koorts (gemeten hoger dan 38.5°C)

Telefoonnummer:050-3619194,vragen naar Karin Klooster.

Bel 112 indien u één van de volgende klachten heeft na ontslag:

- plotselinge, heftige pijn op de borst
- plotselinge, heftige kortademigheid

Geef **direct** aan de telefoniste door dat het mogelijk om een **“klaplong gaat bij een ernstige COPD patiënt”**.

Geef in het ziekenhuis aan dat u een longvolume reductie behandeling hebt ondergaan en dat er contact opgenomen kan worden met dr. Slebos, dr. ten Hacken of de ‘dienstdoende’ longarts van de afdeling longziekten UMC-Groningen: tel. 050-3616161.

Leefregels na ontslag

Thuis

Probeer het de eerste week thuis rustig aan te doen. Blijf wel rustig in beweging maar probeer niet uw grenzen op te zoeken. Indien u moet hoesten probeer dit niet te voorkomen; hoesten mag gewoon. Probeer echter niet teveel kracht te zetten. Probeer bij de toiletgang persen te voorkomen en u mag de eerste 4 weken geen zware dingen tillen.

Medicatie

De kuur medicatie die in het ziekenhuis is gestart moet u thuis afmaken. Heeft u na het stoppen van de kuur nog steeds meer klachten dan voorheen, neem dan met ons contact op.

Fysiotherapie/Sporten

Na één week kunt u de fysiotherapie/training weer oppakken. Vermijd de eerste 4 weken wel krachtoefeningen met uw armen en schoudergordel en bouw dit hierna weer rustig op. Probeer vooral niet uw grenzen op te zoeken, dit kan een verergering van klachten geven.

Werk

Na ontslag uit het UMCG kunt u uw werkzaamheden weer oppakken. Probeer hierbij ook niet over uw grenzen te gaan.

Vliegen

Als u van plan bent in de komende maanden te gaan vliegen is het raadzaam dit eerst met ons te overleggen. De eerste 4 weken na de behandeling wordt vliegen afgeraden.

Controle visites in het UMCG

U zult 1 maand, 6 maand en vervolgens ieder jaar na de behandeling worden uitgenodigd voor een controle visite in het UMCG.

Bij vragen

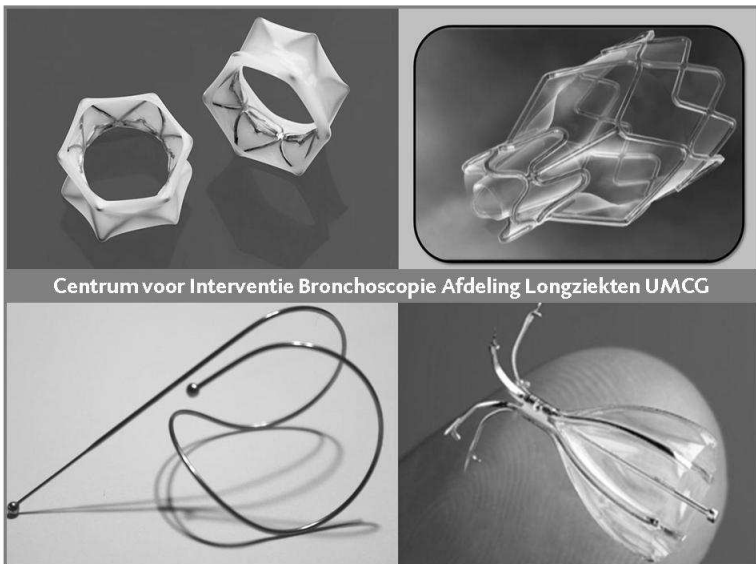
Indien u SPOED vragen heeft dan kunt u contact opnemen met de afdeling longziekten van het UMCG en vragen naar dr. Slebos, dr. ten Hacken of de 'dienstdoende' longarts: tel: 050-3616161.

Voor overige niet-spoed vragen kunt u contact opnemen met:

Karin Klooster of Jorine Hartman

Telefoonnummer: 050-3619194

Email: k.klooster@umcg.nl



Bijlage 4

Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. Respiration. 2016 Dec 20. [Epub]

Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction

Dirk-Jan Slebos^a Pallav L. Shah^{b,c} Felix J.F. Herth^d Arschang Valipour^e

^aDepartment of Pulmonary Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ^bThe National Institute for Health Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, and Imperial College, and ^cChelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ^dDepartment of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRCH), Member of the German Lung Research Foundation (DZL), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ^eDepartment of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

Keywords

Bronchoscopic lung volume reduction · Chronic obstructive pulmonary disease · Collateral ventilation · Emphysema · Endobronchial valves · Hyperinflation · Bronchoscopy

Abstract

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) is being adopted as a treatment option for carefully selected patients suffering from severe emphysema. ELVR with the one-way endobronchial Zephyr valves (EBV) has been demonstrated to improve pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in patients with both heterogeneous and homogenous emphysema without collateral ventilation. In this “expert best practices” review, we will highlight the practical aspects of this therapy. Key selection criteria for ELVR are hyperinflation with a residual volume >175% of predicted, forced expiratory volume <50% of predicted, and a 6-min walking distance >100 m. Patients with repeated infectious complications, severe bronchiectasis, and those with unstable cardiovascular comorbidities should be excluded from EBV treatment. The procedure may be performed with either

conscious sedation or general anesthesia and positive pressure mechanical ventilation using a flexible endotracheal tube or a rigid bronchoscope. Chartis and EBV placement should be performed in 1 procedure when possible. The sequence of valve placement should be orchestrated to avoid obstruction and delivery of subsequent valves. If atelectasis has not occurred by 1 month after procedure, evaluate valve position on CT and consider replacing the valves that are not optimally positioned. Pneumothorax is a common complication and typically occurs in the first 2 days following treatment. A management algorithm for pneumothorax has been previously published. Long-term sequelae from EBV therapy do occur but are easily manageable.

© 2016 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) is being adopted as a treatment option for carefully selected patients suffering from severe emphysema. The Zephyr endobronchial valve (EBV; Pulmonx Corp., Redwood City,

Table 1. Overview of the most relevant endobronchial valves for emphysema trials in the field

Trial [Ref.] (months of follow-up)	Δ RV (L) (treatment vs. control)	<i>p</i> value	Δ FEV ₁ % (treatment vs. control)	<i>p</i> value	Δ 6MWT, m (treatment – control)	<i>p</i> value	Δ SGRQ, points (treatment – control)	<i>p</i> value	Pneumothorax rate, % of total treated
IMPACT [4] (3)	-0.48 (-0.84, -0.11)	0.011	17.0 (8.1, 25.8)	<0.001	40 (15, 65)	0.002	-9.64 (-14.1, -5.2)	<0.001	25.6
STELVIO [9] (6)	-0.83 ^a (-1.10, -0.56)	<0.001	17.8 (7.6, 28)	0.001	74 (47, 100)	<0.001	-14.7a (-21.8, -7.6)	<0.001	18.0
BELIEVER [3] (3)	-0.37 (-0.72, -0.03)	0.079	20.9 (4.3, 37.5)	0.033	33 (-3, 69)	0.012	-5.1 (-14.4, 4.3)	0.345	8.0
VENT ^b [11] (6)	-0.46	0.022	24.8	<0.001	28	0.065	-8.4 (-13.8, -3.0)	0.003	11.4 ^c

Figures in parentheses indicate 95% CI. FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; RV, residual volume; 6MWD, 6-min walk distance; SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire total score. ^a Completed cases data. ^b Subgroup analysis on subjects with complete fissures (*n* = 61 in both groups) and lobar occlusion (*n* = 61 in EBV treatment group). ^c Includes 3 subjects with "ex-vacuo" (stable) pneumothorax.



Fig. 1. X-ray of a typical EBV candidate. Note hyperinflation and subsequent flattening of the diaphragm.

CA, USA) is an implantable device designed to occlude bronchi in diseased regions of the lung and to allow for the expiration of air from the treated lobe of the lung. When placed correctly and in appropriate patients, EBV reduces hyperinflation which manifests in clinical improvement [1]. The effectiveness of EBV is dependent on the absence of collateral ventilation between the lobe with valves and the ipsilateral lobe. The Chartis Diagnostic System (Pulmonx) enables accurate and precise assessment of collateral ventilation status [2]. Used together, the Chartis Diagnostic System and Zephyr EBVs have been demonstrated to provide meaningful benefits of improved pulmonary function, exercise capacity and quality of life in patients with both heterogeneous [3] and homogenous emphysema [4]. Table 1 provides an overview of the most relevant EBVs for emphysema trials in the field.

Based on the extensive experience of the panel members from many of the most experienced centers in Eu-

rope, this monograph discusses practical and effective approaches to optimizing patient outcomes, including patient selection, patient preparation, patient management, and postoperative care and follow-up.

Patient Selection

As with every medical procedure, patient selection remains an integral part of the successful outcomes. Important selection criteria include:

Spirometry and Hyperinflation

There are no absolute spirometry cutoffs when considering patients for EBV treatment. In clinical practice and clinical trials, however, most patients have a postbronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) below 50% of predicted [1, 5], including some patients with FEV₁ values as low as 15% of predicted. More importantly, because ELVR is thought to work primarily by reducing lung hyperinflation, it is imperative to select patients for EBV therapy that have hyperinflated lungs (Fig. 1). Consistent with previous trials and expert recommendations, patients should display evidence of hyperinflation as measured by a TLC >100% and RV >175%, both measured by body plethysmography [1, 6].

Collateral Ventilation

The absence of collateral ventilation between the treated and ipsilateral lobes is critical for procedural success. The Chartis System is the most studied diagnostic tool for identifying potential responders to EBV treatment based on the absence of collateral ventilation in the target lobe [2]. Because of the considerable interoperator variability of determining lobar fissure integrity by visual assess-



Fig. 2. Quantitative CT reconstruction with fissure rendering illustrating a complete major fissure of left lung, a nearly complete major fissure of the right lung (>95%), and an incomplete minor fissure (<80%). Numbers indicate percent of fissure completeness for the lobe mentioned.

ment on high-resolution computed tomography (HRCT) scans, this approach is not generally recommended as a means of ruling patients in or out for EBV treatment. Quantitative CT analysis has shown early promise, with predictive capabilities in the same range as Chartis in small data sets [7]. More recent data [8] support the use of quantitative CT measurements to screen in patients for further analysis and/or treatment with fissure completeness $\geq 80\%$. Patients with fissure integrity $< 80\%$ are not considered for EBV treatment. If quantitative CT analysis shows fissure completeness between 80 and 95%, performing an additional Chartis measurement to confirm absence of collateral flow is very important to avoid non-responders to the treatment. If the fissure completeness is $> 95\%$, EBV treatment can be directly performed, with Chartis being optional. A typical quantitative CT reconstruction of fissure completeness is displayed in Figure 2.

Exercise Capacity

Patients should have some level of preserved exercise capacity in order to tolerate the procedure and potential complications. Patients with a 6-min walk distance (6MWD) between 100 and 500 m should be considered for EBV treatment). In patients with a 6MWD below 200 m, reassessment should be considered after pulmonary rehabilitation.

Emphysema Morphology

A low-dose thin-slice (0.5–1.5 mm) volumetric HRCT scan should be used to evaluate the degree and distribu-

tion of emphysema. Though most clinical research and experience to date has been focused on the benefit of EBV treatment in patients with heterogeneous emphysema, recent findings suggest that EBV benefits patients with homogeneous emphysema [9] and thus, emphysema heterogeneity should no longer be considered an exclusion criterion for this therapy [4, 9]. Coronal, sagittal, and axial reconstructions of HRCT scans can help determine which lobes have greater destruction for purposes of choosing a primary – and if applicable – secondary target lobe. In patients with a more homogeneous disease distribution, a perfusion scan should be performed to provide additional information to select the appropriate target lobe that should exhibit low perfusion compared with the ipsilateral untreated lobe [10].

The physician should carefully review the CT scan for findings, such as bulla in or adjacent to the target lobe (which may suggest the need for additional vigilance after procedure for a pneumothorax), pathologies or nodules (requiring further assessment and/or follow-up), infiltrations or cavity (suggesting active infection, which should be treated before procedure), or disqualifying criteria (such as severe bronchiectasis, severe paraseptal emphysema, extensive fibrosis or other conditions that may significantly impair outcomes; see Fig. 3).

Prior Surgery

For patients who have had previous pulmonary surgeries, a key consideration is whether the target lobe is on the same side of the lung as the previous surgery or the contralateral lung. Patients who have had bullectomies, lobar, segmental-, or wedge resections on the contralateral lung may still be considered candidates if they meet the other screening criteria. Patients with prior surgery on the same side as the target lobe (including bilateral lung transplant or previous bilateral LVRS), or patients with previous pleurodesis should be excluded for safety reasons due to possible lack of compliance in the remaining lobes.

Hypercapnia

Patients with severe hypercapnia (> 60 mm Hg on room air) and/or severe hypoxemia (< 45 mm Hg on room air) should be excluded from EBV treatment [11, 12]. However, in patients that display evidence of hypercapnia, reassessment after a trial of at least 3 months of regular noninvasive ventilation may be warranted.

Medical History and Stability

Available clinical data have shown that EBV treatment benefits patients that are α_1 -antitrypsin deficient [13], have

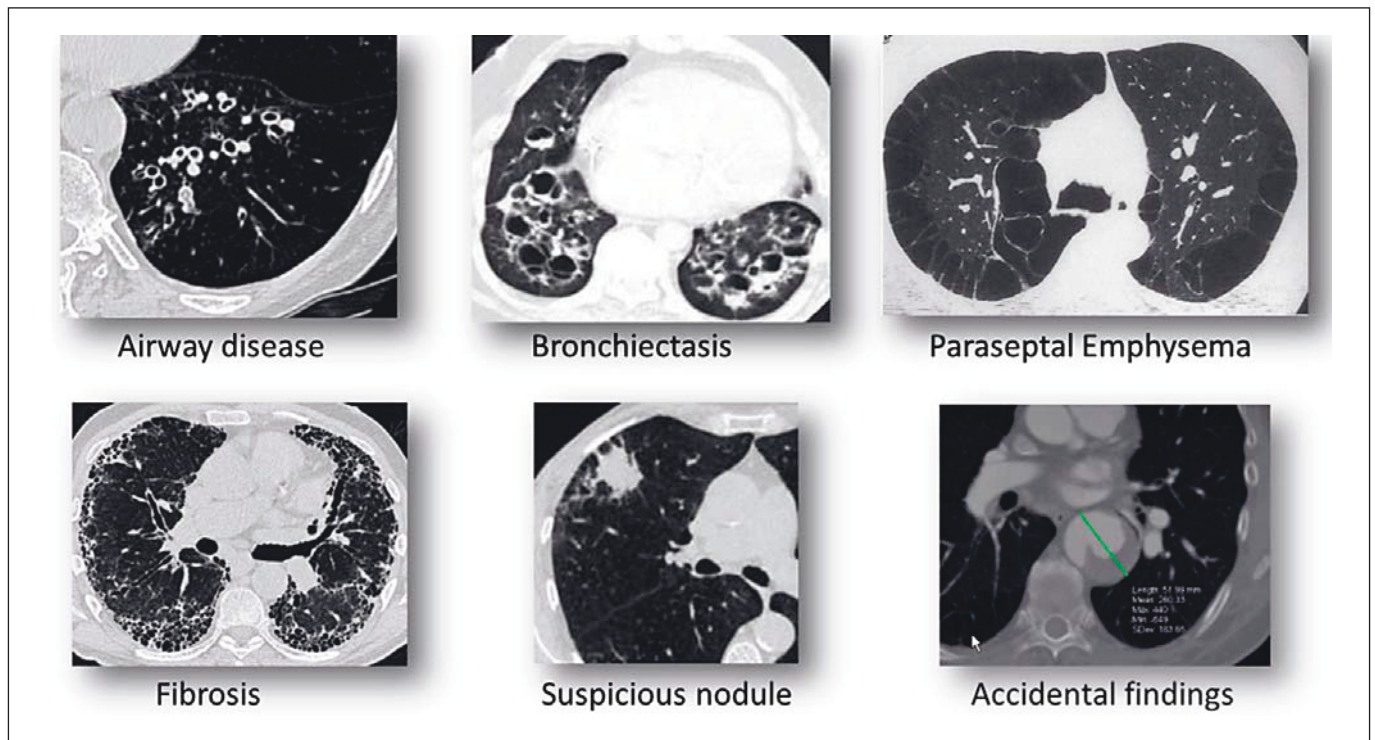


Fig. 3. CT analysis revealing emphysema morphology not recommended for treatment.

homogeneous distribution of emphysema [4, 9], have upper or lower lobe predominant emphysema [14], and have pulmonary hypertension [1, 15]. Patients with unstable cardiovascular disease such as severe heart failure (left ventricular ejection fraction <35% despite optimal medical management), unstable cardiac arrhythmia, myocardial infarction, or stroke within the past 6 months should be excluded until stabilized or improved. Although not an absolute contraindication, patients with pulmonary hypertension with RVSP >45 mm Hg (using echocardiography or right heart catheter measurement) should be treated with caution. Patients that are clinically unstable despite optimal medical management with more than 3 exacerbations resulting in hospitalizations in the previous 12 months are excluded until further stabilized. ELVR should not be performed in patients with significant symptomatic bronchiectasis and chronic sputum production with microbiological colonization, such as pseudomonas or MRSA.

Overall, any one single criterion should not automatically disqualify a candidate if other measures appear favorable, and physicians should exercise caution and sound clinical judgment in selecting appropriate candidates.

Thus, patients for EBV treatment should be selected based on the following minimal criteria:

- Residual volume >175% predicted
- FEV₁ between 15 and 50% of predicted
- No evidence of significant coexistent pulmonary pathology on HRCT
- Little or no collateral ventilation in the targeted lobe for treatment
- Clinically stable prior to the procedure
- Able to safely undergo sedation or general anesthesia and bronchoscopy
- Cessation of smoking

Key Messages

- Residual volume and collateral ventilation are the most important inclusion criteria; patients with emphysema and RV >175% predicted should be evaluated for collateral ventilation
- Patients with either homogeneous or heterogeneous emphysema who are able to tolerate the procedure and any potential complications should be considered candidates for valve treatment

Bronchoscopy and the Chartis Procedure

Both the Chartis procedure and subsequent placement of the EBVs in patients without collateral ventilation negative (CV-) are performed during a bronchoscopy. Once the patient is ready to undergo the bronchoscopy, there are a number of important nuances that can make the procedure easier. It is important that the patient is adequately medicated to provide anxiolysis, analgesia, and topical anesthesia to ensure patient comfort and minimize movement. The approach to patient preparation and management is outlined below.

Patient Management

General Anesthesia

This is the preferred and recommended method both for the Chartis measurement and the subsequent valve placement due to the ease of airway and patient management. Positive pressure ventilation minimizes distortion to the Chartis measurements [8] particularly with low ventilation frequency (8–10×/min) and long expiratory settings (I/E ratio 1:3–1:4).

Where applicable, depending on the sedation approach used, it is also often useful to apply topical lidocaine (1–2%) in the airways, particularly in the lobar bronchus of the target lobe prior to performing the Chartis assessment.

Sedation

It is critically important to achieve or maintain an optimal level of sedation. Individual Institutional sedation guidelines should be followed. Optimal sedation during the Chartis procedure is critical, as the patient must exhibit enough tidal breathing in order to validate the detection of a CV-negative target, but must be adequately sedated to avoid coughing and/or secretion production. An important consideration is that with increasing sedation, a majority of these patients can develop respiratory failure and increased carbon dioxide retention. Thus, moderate sedation is ideal, and deep sedation should be considered at facilities with appropriate support and recovery resources. The choice of medications for good patient management is typically determined by physician preference as well as country or institution-specific guidelines and practices. The most common approach for sedation is using a combination of a short-acting benzodiazepine and a narcotic, which can be easily titrated and readily reversed. Typical combinations for sedation include:

- Propofol + (remi-)fentanyl sedation, and topical lidocaine
- Midazolam + fentanyl + topical lidocaine

Secretion Management

Secretions can be adequately managed with minimal amounts of saline and suction to enhance visibility and device placement. However, excessive suctioning or imprecise scope control can lead to airway edema, mucosal bleeding and inflammation, which can adversely affect valve sizing decisions. The use of antisialogogue agents such as glycopyrrolate or atropine to blunt the production of airway secretions can be considered. Use of either of these drying agents should follow institutional guidelines, and physician's caution should be exercised due to their chronotropic risks.

The Chartis Procedure

The introduction of the Chartis balloon catheter into the bronchoscope is helped by application of a lubricating gel to the front end of the catheter. When the balloon is inserted into the bronchoscope, the obturator should be retained within the balloon catheter to prevent the catheter from kinking and prevent secretions from entering the airflow channel. It is recommended that the balloon and bronchoscope are positioned outside of the ostium of the target lobe with the black marker of the balloon catheter visible prior to balloon inflation. Inflate the balloon just in front of the ostium, then use the bronchoscope to maneuver the balloon into place to initiate contact with the ostium. Carefully inspect the positioning of the catheter to ensure that there is adequate contact between the balloon and the airway wall. An adequate seal is indicated by circumferential blanching of the mucosa. Once verified, the bronchoscope should be gently advanced over the Chartis catheter and rested against the balloon to allow visualization thru the balloon and ensure that the distal end of the catheter is not being obstructed by secretions, the airway wall, or septum (Fig. 4).

When using conscious sedation and once the stylet is removed, regular flow should be seen on the Chartis display prior to initiating the assessment. Be prepared to perform the assessment for up to 6 min, assuming there is good balloon contact. Care should be taken to closely monitor for catheter obstruction, as obstruction can cause an immediate drop of the flow curve and substantially extend the measurement. Once the flow is visualized and measured, the trend is typically quite evident. However, it can take some time to remove the volume of air from the target lobe in hyperinflated patients prior to see-

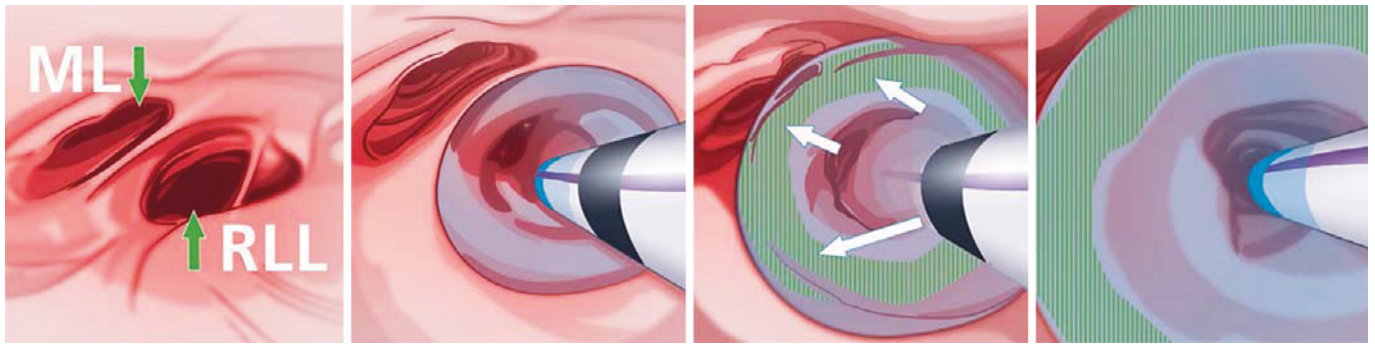


Fig. 4. Correct Chartis balloon catheter placement to occlude the right lower lobe (RLL) airway by inflating the balloon and placing it onto the ostium. Note the circumferential blanching of the bronchial wall, indicating the balloon seal and correct position of the catheter tip. ML, middle lobe.



Fig. 5. Chartis system output screen demonstrating assessment time and volume of exhaled air from the target lobe during assessment. Example shows presence of collateral ventilation.

ing a downward trend in the flow reading. Therefore, it is important to consider the volume of exhaled air (which is displayed on the Chartis console) in addition to the time of assessment in order to conclude definitive collateral ventilation status of the target lobe. It is recommended that the operator observes both a significant volume of air

recorded (800–1,000 mL) and a reasonable assessment time of at least 5–6 min to conclude a positive assessment of collateral ventilation (Fig. 5). Of note, the Chartis measurement is on average shorter when performed under general anesthesia.

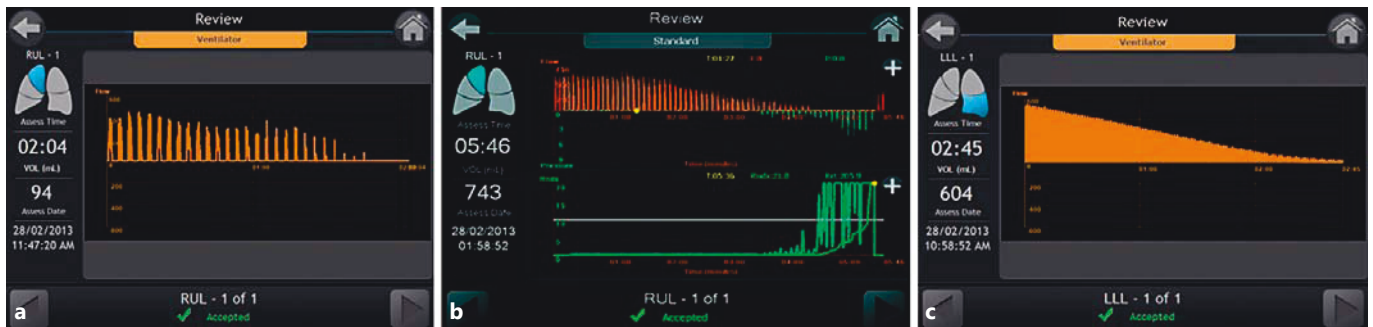


Fig. 6. Chartis procedure showing absence of collateral flow performed under different anesthetic methods. **a** Positive pressure ventilation. **b** Conscious sedation. **c** Jet ventilation.

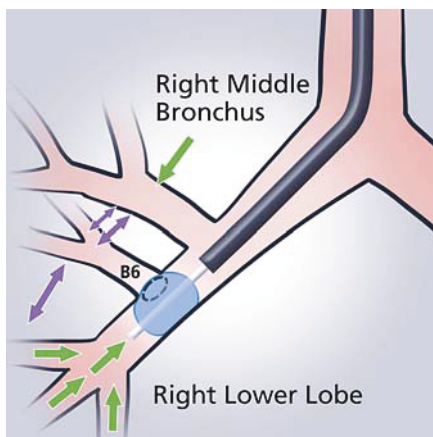


Fig. 7. Chartis balloon placement occluding the RB6 segment in order to achieve appropriate measurement in the right lower lobe.

These parameters will help prevent a false CV-positive assessment. The slope of the flow decrement curve depends on the compliance and pressure of the lobe being measured; however, the decrease should be steady if the lobe is CV negative. The validity of measurement can be confirmed by continuing the measurement after stopping the assessment without deflating or moving the balloon; a notable spike in the expiratory flow once the assessment is stopped, confirms that the measurement was correct.

Occasionally, despite the best technique, testing for collateral ventilation can be inconclusive. For these situations, the ipsilateral lobe can be evaluated as a surrogate for CV negativity in the target lobe. This is straightforward for the left lower lobe, because there is only 1 fissure. To indirectly measure the right lower lobe, plug the right

middle lobe (consider using a regular balloon catheter or Watanabe spigot) and use the Chartis balloon in the right upper lobe.

CV status is confirmed by a gradual decrease and eventual cessation of expiratory airway flow in addition to a corresponding increase in resistance. This will appear differently depending on the ventilation method used (Fig. 6) [16, 17].

Balloon Placement for Right Lower Lobe Assessment

Due to the anatomy of the airway in the right lower lobe, ensure the balloon is inflated at the level of the B6 segment, blocking airflow into the segment but maintaining a patent right middle lobe for correct assessment (Fig. 7).

An important consideration that may affect patient outcome is the effect of oxygen saturations during the assessment procedure: If it decreases significantly during assessment, abort and avoid treating that lobe, as it may indicate wrong assessment or important contribution of the lobe to total V/Q [Slebos, pers. commun.]. Proceed to assess a secondary target lobe if available.

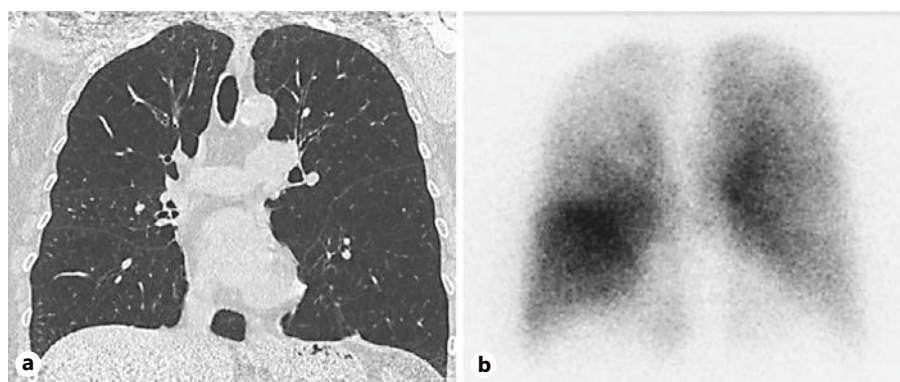
Key Messages

- Using general anesthesia with conventional mechanical positive pressure ventilation is the recommended approach to perform the Chartis assessment and valve placement; both Chartis assessment and valve placement can be successfully performed under conscious sedation also, but this method is technically more challenging
- Perform Chartis and EBV placement in 1 procedure where possible (2 procedures may increase the risk of bronchoscopy induced exacerbations)

Fig. 8. Currently available sizes of Zephyr® endobronchial valves (EBV, Pulmonx) designed to occlude varying bronchial airway lengths, with diameters between 4.0 and 8.5 mm. **a** EBV-TS-4.0-LP. **b** EBV-TS-4.0. **c** EBV-TS-5.5.



Fig. 9. An HRCT scan with homogeneous emphysema distribution (**a**) with an accompanying perfusion scintigraphy scan indicating areas of lower perfusion especially in the right upper zone (**b**).



- If Chartis measurements are inconclusive even after evaluating the ipsilateral (nontarget) lobe or the secondary target lobe, there are 2 options:
 - Study CT scan for fissure completeness; retrospective data suggest a high proportion of patients with fissure completeness above 80% may be responders [3]; this may be further supported if the trend for Chartis suggests no significant collateral ventilation
 - Alternatively, repeat the Chartis assessment after converting the patient to general anesthesia with positive pressure ventilation

EBV Placement

Before placing the valves (Fig. 8), a clear treatment plan should be developed, starting with the selection of the target lobe and then considering the anatomy of the airways leading to that lobe. If possible, identify a secondary target based on the distribution of disease and/or perfusion and negative collateral ventilation status.

The target lobe should be selected combining absence of collateral ventilation, greater emphysema tissue destruction on CT, and confirmation of low lobar perfusion using perfusion scintigraphy. Also in patients where multiple target lobes are identified, perfusion scintigraphy, especially in homogeneous emphysema, may be helpful to identify the target lobe (low perfusion in the target, with high perfusion in the ipsilateral, not to be treated lobe) (Fig. 9) [17, 18–20]. Furthermore, absence of large bulla adjacent to the target lobe, paraseptal emphysema, as well as absence of severe scarring, fibrotic lesions, and significant pleural adhesions is critical.

Efficient placement of the valves requires careful airway evaluation and systematic and thoughtful placement. It is important to review the patient's CT scan prior to the procedure to evaluate the airway anatomy and consider the depth and size of each target segment. This will help define the order of valve placement and prevent overlap of the proximal ends of the valves, which can sometimes obstruct access to subsequent airways where valves are to be placed. Consideration should therefore be given to first placing the valves in the more distal and least accessible

Fig. 10. EBV 4.0 EDC delivery catheter with depth markers illustrating the appropriate length of the valve body for the EBV-TS-4.0-LP (thin blue line) and EBV-TS-4.0 valves (thick blue line).

Fig. 11. EBV delivery catheter width sizing wings used to determine the minimum and maximum diameter of the valve.

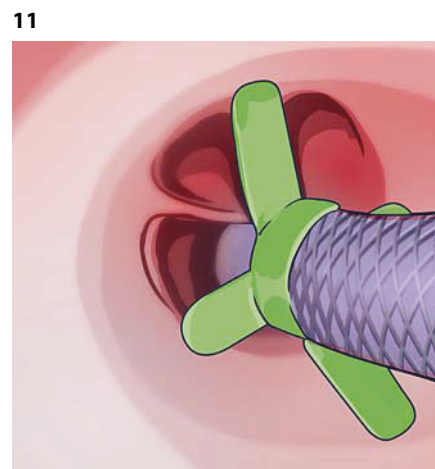
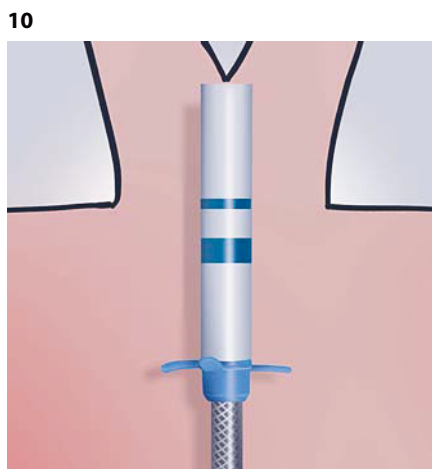
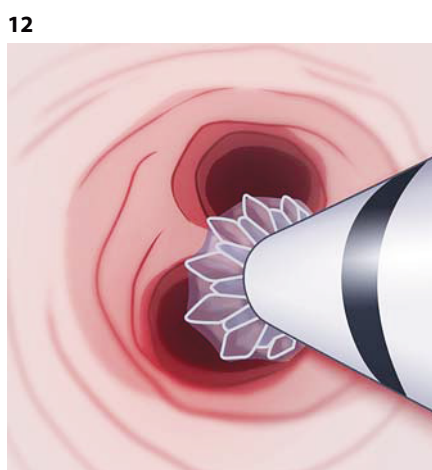


Fig. 12. Partial deployment technique illustrating EBV placed directly onto the next distal carina.

Fig. 13. The EBV delivery catheter with a depth marker distal to the ostium ensuring valve housing sits within the target segmental airway.



airways, prior to the easier more accessible proximal airways. The depth marker on the endobronchial delivery catheter can be used to help determine the distance that the valve will protrude from the landing zone and validate the optimal order of placement. It is very important to ensure the target segment has enough length between the distal bifurcating carina and ostium to land the body of the valve. This can be accomplished by ensuring the length of the airway segment is greater than the distance from the tip of the delivery catheter to the blue marker (Fig. 10). This distance represents the length of the valve housing that should be seated behind the ostium to ensure correct placement.

In addition, the wings on the catheter should be used to identify the minimum and maximum diameter of the valve (Fig. 11). The longer wings, representing the maximum diameter of the valve, should touch the airway walls at the widest point of the lumen. This can be accom-

plished by rotating the catheter by turning the handle when the catheter is in position. The 2 shorter wings indicate the smallest size of the bronchial segment that can be treated. When in doubt, physicians should oversize the diameter of the valve if they have the airway depth to do so, as this will provide a tighter seal.

During the placement of a valve, it can be helpful to locate the tip of the delivery catheter just outside of the bronchoscope and then maneuver as close as possible to the target area. After valve sizing measurements are made, advance the catheter so that the marker on the tip of the catheter is visible and then slowly, partially release the valve proximal to the bifurcating carina (Fig. 12). The entire unit should be then advanced to the carina and then fully deployed; this ensures the valve blocks all airways distal to the target bronchus, i.e. that the valve is not inadvertently deployed down a subsegmental airway. Note that during valve deployment, the catheter will automati-

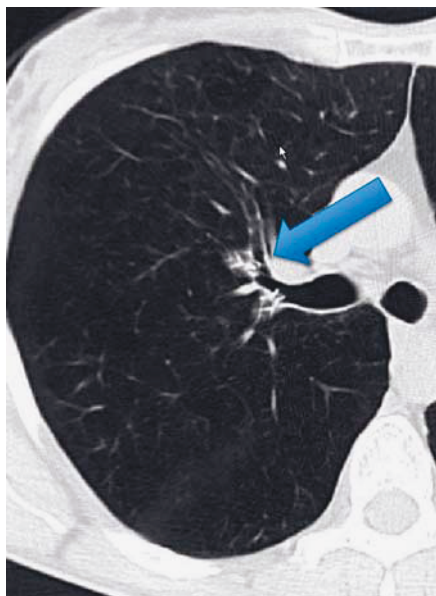


Fig. 14. Axial reconstruction of a CT image demonstrating poor valve misplacement and subsegmental airflow preventing lobar atelectasis.

cally retract into the bronchoscope. Accidental or manual retraction of the delivery catheter during valve deployment is a common cause of valve misplacement.

If there is a longer segment where placement of valves directly on the distal carina is not easily achievable, position the depth marker on the delivery catheter slightly distal (1–2 mm) to the ostium of the target segment and deploy the valve (Fig. 13). It is important to note that a valve should never be deployed before visualizing the location of the distal carina to ensure the valve is correctly positioned to block all the airways of the target segment.

It is often tempting to place a single 5.5 valve in the lower lobes for the basal pyramid; however, this can often result in valve movement (possible dislodgement or loss of volume reduction). Instead, multiple valves should be used at the next bifurcation. In airway targets where the valve protector region is in contact with the proximal airway, irritation and/or formation of granulation tissue could occur [9, 11]. Therefore, shorter valves or deeper placement may be optimal. The “low profile” EBV-TS-4.0-LP valve is often useful for placement in short segments.

After valve placement, chest X-ray evaluation is recommended immediately and again after 4 h. Bed rest and cough suppression can be helpful for patient comfort. Significant volume reduction or atelectasis of the treated

lobe may be observed within the first few days, although in some patients it may take up to a month. If there is no visible volume reduction on X-ray at 1 month, the Panel recommends performing a low dose CT scan to study valve positioning and consider replacing any valve(s) that do not appear to be correctly positioned relative to the anatomy, which may result in a leak into the target lobe (Fig. 14).

Key Messages

- The sequence of valve placement should be in an order so that they do not obstruct the deployment of subsequent valves
- Always ensure a distal bifurcating carina is visualized prior to deploying the valve to ensure the valve is deployed proximal to the carina
- When in doubt, oversize the valves and treat lower lobes more distally
- If atelectasis has not occurred by 1 month after treatment in a lobe that has been confirmed as CV negative, evaluate valve position on CT and consider replacing the incorrectly positioned valves

Management of Acute Complications

The most common complications of EBV placement include pneumothorax, pneumonia, respiratory exacerbations, and valve migrations [2, 11, 21]. All of these require immediate attention, and the medical staff should be instructed to anticipate, recognize and treat these complications. The currently available data suggest that the pneumothorax rate is approximately 20–30% in experienced centers [9]. Because this is relatively common, we recommend vigilance to proactively detect and treat these events. Skilled and aggressive pneumothorax management is warranted in this patient population as every pneumothorax, in particular a tension pneumothorax, can be life threatening. A management algorithm for pneumothorax has been previously published [22] and should be adhered to. There are not a lot of published data regarding the time of occurrence of pneumothorax after treatment. Approximately 80% of pneumothoraces occur in the first 48 h, 10% within days 3–5, and 10% after day 6 [23]. Hence, current practice is to admit patients to hospital for 3–5 days following insertion of EBV. Maintain an emergency pneumothorax kit at the patient’s bedside for rapid decompression.

Patients that demonstrate significant volume reduction on postprocedure chest X-rays may present a higher

risk of pneumothorax due to movement in the pleural cavity and should be closely monitored. Patients and staff should be educated on the signs and symptoms of pneumothorax, and patients' discharge instructions should include clear steps to take if pneumothorax symptoms occur.

After valve placement, up to 20% of patients can manifest acute bronchitis, pneumonia and/or lung infections within the first 3 months of the procedure [11, 21]. Acute bronchitis often occurs following routine bronchoscopy and is independent of valve placement [24]. To decrease the incidence of bronchitis and respiratory exacerbations, many centers prescribe prophylactic antibiotics and a short course of oral steroids. If a bacterial pneumonia occurs, we suggest prescription of a broad spectrum oral antibiotic initially. If pneumonia does not clear with initial course of antibiotic, we suggest removal of valves and prescription of a second course of IV or oral antibiotics. We would then consider replacing valves 6 weeks after the pneumonia has cleared.

Valve migration is rare, but should be suspected when a patient experiences increased coughing or sudden perceived loss of efficacy. A chest X-ray should be performed to exclude a pneumothorax. If this is unremarkable, we recommend conducting a CT scan and/or bronchoscopy to inspect for valve migration and misplacement. During the bronchoscopy, the displaced valve should be removed and replaced immediately. Valve migration predominantly occurs if the initial valve has been seated incorrectly or undersized.

COPD exacerbations are expected but rarely seen during hospitalization as activity is limited. If they occur, standard treatment with bronchodilators, antibiotics, and corticosteroid are recommended. The GOLD guidelines outline this management extensively [25].

Key Messages

- Pneumothorax is a common complication (20% of cases) and typically occurs in the 2 days following treatment, but can occur after discharge
- Signs of significant volume reduction on postprocedure chest X-rays may indicate a higher risk of pneumothorax; patients should be closely monitored
- Patients and staff should be trained to recognize symptoms of pneumothorax
- A management algorithm for pneumothorax has been previously published and should be adhered to
- Infections, pneumonia, and COPD exacerbations should be treated according to standard of care

Long-Term Follow-Up and Management of Complications

Long-term complications do occur after EBV placement; however, the overall risk to benefit ratio favors the use of EBV therapy [26–28]. In most cases, the complications can be managed by the patient's primary pulmonologist, but coordinated and collaborative communication between the primary pulmonologist and treating center is essential and strongly recommended. The most common long-term complications include pneumonia, COPD exacerbations, granulation tissue formation and valve migrations/loss of efficacy [11, 21, 29]. Because the patient will often be back under the care of their primary physician, in order to ensure a smooth transition back to their care, it is critical to keep the patient's referring team apprised of the planned procedure, outcomes, and potential complications.

We recommend following up with the patient's referring physician at 1, 3, and 6 months, and yearly after the procedure to maintain surveillance of all patient outcomes and possible complications. The patient and family should be sufficiently informed and must understand when to alert their treating physician. A 24-h hotline is also recommended so that patients can contact an on call provider if questions or emergencies arise.

In the long term, we re-evaluate patients if there is a loss of effect, no effect, or other complications. If the patient's breathing deteriorates or there is no improvement, we recommend an additional low-dose CT scan to assess valve positioning as appropriate. If the patient has any of the following, we recommend the addition of bronchoscopic evaluation and valve adjustment or replacement:

- No volume reduction (at scheduled 30–45-day check, or symptom triggering study) on CT scan
- Sudden loss of benefit/loss of volume reduction on CT
- Persistent cough
- Persistent hemoptysis
- Obstruction pneumonia
- Pneumothorax management

If the patient is having an increased frequency of respiratory exacerbations, but no changes are seen on the CT scan, we will first assess exacerbation frequency prior to EBV treatment to determine if this is the likely natural course of the disease or due to valves. If it is the natural course of the disease, then we would recommend that the primary pulmonologist consider increasing doses of inhaled bronchodilators and other therapies as outlined in the GOLD guidelines. If the patient has had a loss of effect, we would recommend direct bronchoscopy in order

to evaluate for abnormalities such as migration or granulation tissue formation. Granulation tissue formation has been noted in some cases [9, 11] and can present asymptotically, or with persistent cough, hemoptysis or loss of volume reduction after initial success.

Sometimes, it may not be due to the direct interaction of the valve with the target bronchus itself but due to an interaction of the valve housing with the adjacent bronchial wall or if an edge of an eccentrically placed valve scratches over the mucosa during a cough. In either case, the management is to remove the valve and if needed address any granulation tissue with cryoablation if available. Replace the valve either with one more distally positioned or with a larger-sized valve 6 weeks later, assuming granulation tissue has disappeared (depending on bronchus). Care must be taken to place the valve as centrally as possible to avoid wall irritation.

Airway remodeling or bronchial torsion has been observed on rare occasions [9]. A tightly fitted valve may leak if the bronchus reshapes elliptically. Changing the valve is recommended in such a situation.

Long-term infection is rare, and the recommendation is to follow the standard course of 7–14 days of oral antibiotics. If pneumonia does not clear after appropriate antibiotic therapy, consider removing the valves and prescribing a 2nd course of antibiotic therapy.

Key Messages

- Long-term sequelae from EBV treatment do occur but are generally manageable

- Ongoing communication between the patient's physician and treating physician is important to evaluate symptoms and decide next steps together
- A repeat bronchoscopy may be necessary to restore loss of initial benefit due to valve dislocation, expectoration, or granulation tissue formation

Conclusion

EBV treatment for emphysema is an efficacious therapy that is proven to improve lung function, exercise capacity, and quality of life in patients afflicted with emphysema and absence of collateral ventilation in the target lobe. These clinical best practice recommendations should aid physicians in maximizing the response rate and patient outcomes with EBV treatment.

Acknowledgements

The authors are grateful to Richard Sue, MD, for helping with the preparation of the manuscript and for the critical review of the final document.

Financial Disclosure and Conflicts of Interest

D.-J.S., P.L.S., F.J.F.H. and A.V. are advisors to PulmonX Corp. and all participated in clinical trials funded by PulmonX Corp.

References

- 1 Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL: Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation. *Respiration* 2016;91:241–250.
- 2 Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ: Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302–308.
- 3 Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, Hansell DM, Rubens MB, Banya W, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS: 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.
- 4 Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, 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;194:1073–1082.
- 5 Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S: Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* 2015;7:320–328.
- 6 Shah PL, Herth FJ: Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014;69:280–286.
- 7 Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, Hornberg D, Heussel CP, Wood S, Herth FJ: Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:767–774.
- 8 Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ: Predicting lung volume reduction after endobronchial valve therapy is maximized using a combination of diagnostic tools. *Respiration* 2016;92:150–157.
- 9 Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ: Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325–2335.
- 10 Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner R: Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1245–1259.

- 11 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiaccherini RP, Goldin J, McLennan G; VENT Study Research Group: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–1244.
- 12 Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X: Multi-centre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319–1325.
- 13 Hillerdal G, Mindus S: One- to four-year follow-up of endobronchial lung volume reduction in alpha-1-antitrypsin deficiency patients: a case series. *Respiration* 2014;88:320–328.
- 14 Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D: Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. *Respiration* 2015;90:314–320.
- 15 Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, Gompelmann D, Ehlken N, Herth FJ, Grunig E, Nagel C: Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. *Respiration* 2015;89:41–48.
- 16 Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, Behr J: Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *Eur Respir J* 2016;47:1657–1667.
- 17 Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: Modifying post-operative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence. *PLoS One* 2015;10:e0128097.
- 18 Chung SC, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ: Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010;15:1079–1083.
- 19 Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D: Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction. *Eur Respir J* 2015;45:262–265.
- 20 Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Sciruba FC; VENT Study Group: Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
- 21 Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, 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;39:1334–1342.
- 22 Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, Herth FJ: Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema – potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513–521.
- 23 Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schafer H, Hellmann A, Herth FJ; LIVE Study Investigators: A long-term follow-up investigation of endobronchial valves in emphysema (the LIVE Study): study protocol and six-month interim analysis results of a prospective five-year observational study. *Respiration* 2016;92:118–126.
- 24 Sharif-Kashani B, Shahabi P, Behzadnia N, Mohammad-Taheri Z, Mansouri D, Masjedi MR, Zargari L, Salimi Negad L: Incidence of fever and bacteriemia following flexible fiberoptic bronchoscopy: a prospective study. *Acta Med Iran* 2010;48:385–388.
- 25 Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–365.
- 26 Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL, Polkey MI: Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346–1351.
- 27 Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D’Andrilli A, Fraioli F, Rendina EA, Coloni GF: Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1084–1089.
- 28 Garner J, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS: Survival after endobronchial valve placement for emphysema: a 10-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:519–521.
- 29 Klooster K, Hartman J, Ten Hacken N, Slebos DJ: One year follow-up after endobronchial valve treatment in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation (abstract A7910). *Eur Respir Soc Int Congr, London, September 3–7, 2016.*

Bijlage 5

**Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction:
An Expert Panel Recommendation. Respiration. 2016;91:241-50**

Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation

Felix J.F. Herth^b Dirk-Jan Slebos^a Klaus F. Rabe^{c,d} Pallav L. Shah^{e,f}

^aDepartment of Pulmonary Diseases, University Medical Center, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ^bDepartment of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, Translational Lung Research Center Heidelberg, University of Heidelberg, Heidelberg, ^cLungenClinic Grosshansdorf and Airway Research Center North (ARCN), Grosshansdorf, and ^dDepartment of Medicine, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Germany; ^eThe National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton, Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, and ^fChelsea and Westminster Hospital, London, UK

Key Words

Chronic obstructive pulmonary disease · Emphysema ·
Bronchoscopy · Lung volume reduction · Expert statement

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive condition comprising a constellation of disorders from chronic bronchitis, airflow obstruction through to emphysema. The global burden of COPD is estimated at more than 6% of the population. The standard of care is based on a combination of smoking cessation, immunization, pharmacological treatments and pulmonary rehabilitation. However, the more advanced stages of COPD are challenging to manage. In this situation, our current standards of care do not adequately control patient symptoms nor halt the progressive decline. For the emphysema phenotype, lung volume reduction surgery has shown a beneficial effect in selected patients but is counterbalanced by the morbidity experienced by some patients. Bronchoscopic volume reduction technologies have been developed to improve the clinical situation of emphysema patients. This expert statement provides broad guidance regarding patient selection and the current position of the available techniques for patients with advanced emphysema. © 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease of the lungs. The classical symptoms of COPD are shortness of breath, excessive production of sputum, and chronic cough [1]. COPD is progressive and ultimately a life-threatening disorder. Treatment can slow its progression, but it cannot be cured. The emphysema subgroup is characterized by progressive alveolar damage and loss of alveolar structure, particularly alveolar tetherings [2]. The net effect is reduced surface area for gas exchange but also pressure-dependent airway collapse. The physiology is characterized by both static and dynamic hyperinflation [3].

Accurately estimating the prevalence of COPD is difficult due to widely varying diagnostic criteria, varying methods and different reporting rates, e.g. from patients versus diagnosticians. These and other factors may lead to widespread underreporting of COPD [4].

In a systematic review and meta-analysis, the pooled prevalence estimate for COPD was 7.6%, including studies reporting combined chronic bronchitis and emphysema [5]. The burden of the disease results in an estimated economic cost of USD 2.1 trillion for 2010, and USD 4.8 trillion for 2030 [6].

Table 1. Baseline characteristics of the endoscopic lung volume reduction trials compared to the initial NETT trial inclusion criteria

Inclusion criteria	NETT	EBV/VENT	IBV	Coils	Bio-LVR	BTVA
Age, years	40–74	63	65	60	64	63
Emphysema location	All	UL/LL	UL/LL	UL/LL	UL	UL
FEV ₁ , % predicted	20–45	30	31	29	31	31
RV, % predicted	>150	216	221	238	238	237
PaO ₂ , mm Hg	>45	69	68	64	65	64
PaCO ₂ , mm Hg	<50	41	41	42	41	40
6MWT distance, m	>140	333	337	306	293	300

Bio-LVR = Biological lung volume reduction (Aeriseal).

Risk factors for COPD are tobacco smoking and occupational or environmental exposure to particulates or harmful gases. Smoking cessation may be accomplished through patient education and counselling. The medical standard of care for treatment of COPD consists of treatment with one or more bronchodilators, including B₂ agonists and anticholinergic agents. All bronchodilator drugs commonly used to treat stable COPD have been shown to improve symptoms and to reduce the number and duration of exacerbations [7].

COPD is a progressive disease with around half of the severe-stage patients developing severe hyperinflation [8]. In 1957, Brantigan and Mueller [9] performed the first lung volume reduction surgery (LVRS) procedure, in which tissue from one or both lungs is resected in order to treat the physiological consequences of emphysema. Despite the good long-term data in highly selected patients, LVRS is associated with significant mortality and morbidity, especially in high-risk patients.

Despite the demonstrated efficacy in the National Emphysema Treatment Trial (NETT) more than 10 years ago, LVRS is extremely scarcely used. Illustrative of this is the Medicare reported number of 93, 65 and 42 LVRS procedures performed in the USA in the years 2011–2013 [10]. Also the number of post-NETT LVRS published original scientific trial papers is very scarce. A number of new technical changes have been proposed to reduce adverse events, but hardly investigated and only reported as case series and a single RCT. Two interesting techniques, which should be further investigated, involve unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopic surgery [11] and nonresectional LVRS, which entails plication of the most severely emphysematous target areas [12].

LVRS candidates are biological lung volume reduction candidates and vice versa (table 1), and the dramatic im-

provements observed with LVRS in well-selected patients, combined with the need for less invasive options for surgically unfit emphysema patients have stimulated the development of endoscopic lung volume reduction [13, 14].

Patient Selection

Potential evaluable patients for advanced emphysema treatments are those who are already receiving the best medical treatment, i.e. optimal pharmacological therapy mostly with bronchodilators, inhaled corticosteroids, and sometimes maintenance systemic therapies. Patients should also have completed pulmonary rehabilitation and/or are participating in a structured physical therapy program, and have definitely stopped smoking. The key evaluations include a full medical assessment, lung function measurements, CT scan of the thorax, and the 6-minute walk test (6MWT). Based on the available data, patients with severe airflow obstruction [i.e. GOLD stage 3/4 (C/D), FEV₁ 20–45%], hyperinflation (RV >175% or RV/TLC >0.58), and a reduced 6MWT (100–500 m) may be considered for lung volume reduction therapies. Patients with severe pulmonary hypertension (right ventricular systolic pressure measured by echocardiography >50 mm Hg) and significant comorbidities, which cannot be corrected, should be excluded (table 2).

Radiological Assessment

Standardized CT scans are required to characterize the emphysema, evaluate the distribution of the emphysema destruction and determine the integrity of the lobar

Table 2. Main inclusion and exclusion criteria for lung volume reduction therapies

Inclusion	Exclusion
COPD – emphysema phenotype	Clinically significant bronchiectasis
FEV ₁ 20–45% of predicted	Previous lung surgery: lobectomy, pneumonectomy, lung transplantation
RV >175% of predicted	Severe hypercapnia (PaCO ₂ >8 kPa or 60 mm Hg) and/or hypoxia (PaO ₂ <6.0 kPa or 45 mm Hg) both at room air at sea level
RV/TLC >58%	DLCO <20% of predicted
Optimal medical treatment	Significant pulmonary hypertension: right ventricular systolic pressure >50 mm Hg on echocardiography
Nonsmoking	Congestive heart failure (left ventricular ejection fraction <40%)
Postrehabilitation	Significant comorbidities significantly affecting performance and survival
Symptomatic (mMRC >1)	Maintenance anticoagulation: coumarines, low-molecular-weight heparin, clopidogrel or similar antiplatelet agents, dabigatran or similar
6MWT distance 100–500 m	

fissures. The CT protocol should be a standardized non-contrast volume acquisition on a multidetector scanner platform with thin (0.6–1.25 mm) series with some overlap. The primary assessment should also ensure the absence of significant comorbidity or abnormalities that require further assessment. If there are unexpected findings like bronchiectasis, pulmonary nodules, suspected lung cancer, interstitial fibrosis or severe tracheobronchomalacia, then the patients should be evaluated and treated based on the underlying disease. It would be inappropriate to consider them for endoscopic lung volume reduction.

The pattern of emphysema observed on the CT scan can be described as follows:

- centrilobular emphysema (most common)
- panlobular emphysema
- paraseptal emphysema
- localized emphysema.

The centrilobular pattern affects the proximal respiratory bronchioles which are seen as focal lucencies measuring from hardly visible defects up to 10–20 mm in diameter, located centrally within the secondary pulmonary lobule. The changes often involve the upper lobes or the apical segments of the lower lobes. The panlobular form involves the whole of the secondary pulmonary lobule, or even bigger defects, and often affects the lower lobes and tends to lead to more homogeneous involvement. Paraseptal emphysema affects the peripheral parts of the secondary pulmonary lobule. It is typically adjacent to the pleural surfaces and leads to the formation of subpleural bullae, with most often very well preserved more central lung tissue. Focal areas of destruction of the alveolar tissue with preservation of other areas are best described as localized emphysema.

Emphysema quantification on CT is usually expressed as the proportion of pixels of <–910 or –950 Hounsfield units (HU) [15]. The –910 HU density threshold is commonly used for thick-slice (>3 mm) CT scans. This threshold yielded the best correlation between emphysema, as determined from resected lung tissue and 10-mm-thick slice CT measurements [16]. With the advent of multislice scanners, also using volumetric reconstructions, the density thresholds for emphysema for different scan settings have been reinvestigated [17]. The strongest correlation between the pathology of macroscopic and microscopic emphysema and CT measurements has been reported at a threshold of –950 HU in 1-mm noncontrast chest CT scans [18, 19]. Several density thresholds have since been proposed for emphysema quantification, but for thin-slice volumetric chest CT scans, –950 HU is nowadays the most commonly used threshold.

Using emphysema quantification scores, a relative lobar difference of this measure is regarded as heterogeneity. This can be done by simple visual analysis, but more accurate results are produced using software systems. Heterogeneity is the relative or percentage difference in the emphysema scores between ipsilateral lobes. To date, no clear definition exists for heterogeneity. In most trials reported, a >25% difference in the proportion of pixels of <–910 HU or a >15% difference in the proportion of pixels of <–950 HU has been used.

Finally, fissure integrity should be assessed, since this will guide the choice of treatment, and is defined as the completeness of the fissure [more than 85% of the fissure present on thin-slice high-resolution computed tomography (HRCT)] on all three axes (sagittal, axial and coronal view). Once again, this is possible visually with large interobserver variability, but more sophisticated software

analysis produces more consistent results [20]. Based on the opinion of the expert panel, such an option should be used if available.

The Technologies

For all technologies described in this paper, see also table 3.

Endobronchial Valves

Used first in 2002 [21], the one-way endobronchial valve (EBV) therapy remains the best studied until now. Valve treatment is targeted to the most emphysematous destroyed lung lobe, which will need to be completely occluded by the valves. The one-way EBVs are placed bronchoscopically to occlude the emphysematous lobe. The goal is to create an atelectasis of the region of the lung similar to that achieved by LVRS, although with valves. The valves allow the air to be expelled during expiration but not to enter the lobe during inspiration, thus facilitating the creation of a full lobar atelectasis. At the moment, two different valves are commercially available, the EBV (Zephyr, Pulmonx Inc., Neuchâtel, Switzerland) and the intrabronchial valves (IBV; Olympus, Tokyo, Japan).

For the EBV systems, three larger RCTs have been published. Two of them were performed by the VENT study group [22, 23]. The randomized trial with the IBV met its clinical end-point, but there was no difference in quality of life or pulmonary function parameters [24]. The treatment strategy was bilateral incomplete lobar exclusion. The trials with the Zephyr valves demonstrated that the treated group significantly improves compared to an untreated control group. However, the results were not clinically meaningful. A post hoc analysis revealed that patients with a complete interlobar fissure on the HRCT scan experienced the best outcome following EBV implantation. A complete fissure (in this post hoc analysis defined as >90% completeness of the fissure) between target and adjacent lobes on HRCT was used as an indirect surrogate for no or negligible interlobar collateral ventilation [25].

In a recently published trial by Davey et al. [26], this hypothesis was confirmed in a randomized, sham-controlled trial. In this study, unilateral lobar occlusion with EBV in patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures assessed on CT produces significant improvements in lung function as well as improvements in the quality of life. Therefore, a pretreatment fis-

sure analysis must be performed, and patients with an incomplete fissure should not be considered for treatment with valves. The exact completeness of the lobar fissure necessary for an effective treatment is not well known. But there is a strong correlation between fissure completeness and valve treatment effect as measured by the occurrence of the desired lobar atelectasis, or by the measurement of actual collateral ventilation. The current data indicate that if the interlobar fissure between the treatment target lobe and adjacent lobe is less than 85% intact, proceeding to valve treatment is not useful because of the high likelihood of present collateral flow. On the other hand, if the fissure is between 95 and 100% complete on CT, there will be a very low occurrence of significant collateral flow [27].

To assess interlobar collateral flow, dedicated endoscopic measurement of the collateral flow is possible with the Chartis Pulmonary Assessment system (Pulmonx). Whether a patient is a candidate can be decided using bronchoscopy [28]. In a multicenter European study, it was shown that the fissure analysis and the endoscopic measurement have a high correlation [29].

Recently, Klooster [30] published the first results of STELVIO, an RCT, in which the best responder criteria to EBV treatment were evaluated using the measurement with the Chartis system as the primary treatment assessment tool. In this trial, 84 patients with >90% complete fissures on CT were recruited, of whom 13 still showed presence of collateral flow. Intention-to-treat analyses at 6 months showed significant ($p < 0.01$) between-group differences in favor of the EBV group which showed a change of FEV₁ +140 ml (95% CI; 55–225), FVC 347 ml (95% CI; 107–588) and 6MWT distance +74 m (95% CI; 47–100), with an overall clinical significant responder rate to the treatment of 75%.

Combining CT analysis with fissure assessment is even more important since several studies showed the low correlations between the fissure analyses by various – even expert – readers, except for bigger gaps of more than 30% [20]. To illustrate this: in the study by Davey et al. [26], there were 4 patients who were found to have collateral ventilation as measured by Chartis despite an intact fissure, and these patients had no clinical improvement and did not develop atelectasis.

When taking all these trials together, evidence is accumulating that with EBV treatment real personalized medicine for the treatment of patients with severe emphysema is possible, with even as high as a 75% responder rate to treatment when using a combined approach for recruiting potential candidates: assessment of fissure integrity to

Table 3. Summary of trial design, number of patients, follow-up duration and the main efficacy parameters (FEV₁, RV, 6MWT distance and SGRQ) for the endoscopic lung volume reduction trials published

Device/first author, year [Ref.]	Trial design	Patients treated, n	Follow-up duration	ΔFEV ₁	ΔRV	Δ6MWT distance	ΔSGRQ, total score
<i>EBV</i>							
Davey, 2015 [26]	Double-blind sham-controlled RCT Single center	25	3 months	0.06 L (0.02–0.38) 8.77% (2.27–35.85)	–0.26 liters (–1.07 to –0.16) –6.58% (–18.60 to 2.94)	25 (7–64)	–4.40 (–16.93 to 6.76)
Klooster, 2015 [30]	Prospective RCT Single center	34	6 months	216 (128–304) ml		92 (64–120) m	–17.4 (–24.8 to –10.0)
Park, 2015 [53]	Prospective open-label single-arm trial Single center	43	3 months (n = 35)	0.68±0.26 to 0.89±0.37 liters	4.98±1.15 to 3.91±1.15 liters	233.5±114.8 to 283.7±121.6 m	65.59±13.07 to 55.70±13.79
			6 months (n = 27)	0.68±0.26 to 0.92±0.40 liters	4.98±1.15 to 3.67±0.95 liters	233.5±114.8 to 299.6±87.5 m	65.59±13.07 to 53.76±11.40
Herth, 2013 [29]	Nonrandomized prospective trial Multicenter	51 (CV negative patients)	30 days	0.14±0.20 liters 16±22%	4.49±1.22	24±57	–10±13
Herth, 2012 [23]	Prospective RCT Multicenter	44 (intact fissures)	6 months 12 months	16±21% 15±29%		11±34% 13±35%	–6±15 0±15
Sciurba, 2010 [22]	Prospective RCT	220	6 months	4.3% (95% CI: 1.4–7.2) 34.5 ml (10.8–58.3)		2.5% (95% CI: –1.1 to 6.1) 9.3 m (95% CI: –0.5 to 19.1)	–2.8 (–4.7 to –1.0)
<i>IBV</i>							
Szlubowska, 2015 [54]	Prospective observational study Single center	20	3 months				–12.8±11.9
Ninane, 2012 [24]	Single-blinded sham-controlled RCT Multicenter	37	3 months	0.99±0.35 to 0.90±0.34 liters	4.65±1.30 to 4.86±1.35 liters	337±106 to 344±18 m	–4.3±16.2
			6 months				–10.9±18.2
Eberhardt, 2012 [36]	RCT Single center	11 (unilateral) 11 (bilateral)	30 days 30 days	267±154 ml 13±140 ml	–546±1307 ml 61±990 ml	47.8±55.7 m –25.0±81.5 m	–12.2±13.4 –0.3±9.8
Serman, 2010 [55]	Prospective, open enrollment, consecutive case series Multicenter	91	6 months	0.87±0.25 to 0.83±0.29	4.74±1.06 to 4.89±1.17	338±95 to 351±102	–8.2±16.2
			12 months	0.87±0.25 to 0.85±0.33	4.74±1.06 to 4.71±1.27	338±95 to 358±92	–9.5±14.4
<i>Coil</i>							
Gulsen, 2015 [56]	Retrospective analysis Single center	40	6 months	+0.15 liters (+24.7%)	–0.82 liters (–14.5%)	+48 m	–10.4
Deslee, 2015 [41]	Prospective randomized controlled superiority trial Multicenter	50	1 year			36% improvement ≥54 m	
Kontogianni, 2014 [57]	Retrospective analysis Single center	26	90 days	0.10±0.13 liters	–0.6 liters	47±54 m	–7
			180 days	0.04±0.12 liters	–0.42 liters	32±60 m	–6
Klooster, 2014 [42]	Prospective, open-label, cohort trial Single center	10	3–4 months	16.6% (–16 to 55)	–0.79 liters (–1.20 to 0.04)	42 m (15±141)	–11 (–25±6)
Deslee, 2014 [43]	Prospective open-label feasibility study Multicenter	60	6 months	15.4±26.7%	–11.3±15.3%	29.7±74.1 m	–12.1±12.9
			12 months	16.0±35.5%	–13.8±12.7%	51.4±76.1 m	–11.1±13.3
Shah, 2013 [40]	Prospective RCT Multicenter	23	90 days	14.2% (6.8–21.6)	–0.51 liters (–0.73 to –0.30)	51.2 m (27.7–74.7)	–8.1 (–13.8 to 2.4)
Slebos, 2012 [39]	Prospective cohort pilot study Single center	16	3 months	19.9±20.0%	–11.1±9.9%	62.2±76.6 m	–12.6±10.8
			6 months	14.9±17%	–11.4±9%	84.4±73.4 m	–14.9±12.1

Table 3 (continued)

Device/first author, year [Ref.]	Trial design	Patients treated, n	Follow-up duration	Δ FEV ₁	Δ RV	Δ 6MWT distance	Δ SGRQ, total score
<i>Vapor</i>							
Herth, 2016 [58]	RCT Multicenter	44	6 months	+13.1% predicted		+31 m	-11.1
Herth, 2012 [45]	Two open-label, single-arm studies Multicenter	44	6 months	141 ± 166 ml	-406 ± 714 ml	46.5 ± 67.1 m	-14.0 ± 15.1
			12 months	86 ± 174 ml	-303 ± 776 ml	18.5 ± 63.7 m	-11.0 ± 14.0
Snell, 2012 [44]	Pilot study	11	6 months	0.77–0.79 (0.49–1.18)	4.16 (4.00–5.85) to 4.13 (2.99–5.77)	359 (233–495) to 362 (210–527)	64.4 (37–84) to 49.1 (32–64)
<i>AeriSeal</i>							
Come, 2015 [51]	RCT	59	3 months (n = 34)	110 ml (18–211 ml)		not collected	-11 (-18 to -1)
	Multicenter		6 months (n = 21)	100 ml (0–370 ml)		31.0 m (0–41.3 m)	-12 (-22 to -5)
Kramer, 2012 [50]	Single-arm, prospective study Multicenter	20	6 months	335 ± 438 ml	-485 ± 981 ml	11.8 ± 57.5 m	-8.0 ± 17.2
Herth, 2011 [49]	Pilot study, noncontrolled, open-label Multicenter	21	12 months	278 ± 425 ml	-864 ± 948 ml	8.6 ± 65.2 m	-7.0 ± 15.8
			21 weeks	0.070 ± 0.193 liters		35.6 ± 66.7 m	-7.1 ± 14.2
			24 weeks	0.105 ± 0.201 liters		24.6 ± 58.9 m	-7.5 ± 14.4

preselect patients, and confirm absence of collateral flow with Chartis.

The major complications after a valve placement are COPD exacerbations, hemoptysis, valve migration, and pneumothorax. Since the introduction of fissure analysis and Chartis measurement of collateral ventilation for patient selection, there has been a steady increase in the incidence of pneumothoraces, which has been estimated at 20% in the latest series [31]. Providing patients receive prompt treatment, those who experience a pneumothorax have a greater clinical response, and in these cases pneumothorax may even be considered as a predictor of success [32].

Nevertheless, a pneumothorax is a serious complication and therefore strict monitoring of patients within the first 72–96 h following intervention is crucial, as pneumothorax develops most often directly after treatment to within the first 4 days. An expert statement regarding the handling of pneumothorax has already been published [33].

The EBVs have now been used for more than 10 years, and 2 small long-term series have been published on these valves, the only removable endoscopic lung volume reduction technique at the moment. Both series showed a significant survival benefit in the successfully treated compared to the unsuccessfully treated group [34, 35].

Several trials using the EBVs are currently ongoing focusing on the optimal patient selection in patients with absence of collateral ventilation (LIBERATE trial, NCT01796392, and TRANSFORM trial, NCT02022683), long-term follow-up (LIVE study, NCT01580215), evaluation of outcomes of valve therapy in patients with more moderate COPD (REMODEL trial, NCT01969734) or in patients with a homogenous emphysema distribution (IMPACT trial, NCT02025205).

Although the IBV (Olympus) is commercially available, and has been investigated intensively, only one published small (n = 11) trial has shown efficacy [36]. The previously reported intended use of this device, i.e. in a nonlobar occluding bilateral approach, was not clinically effective, and has been abandoned [24, 36].

Coils

Lung volume reduction with coils (PneumRx/BTG, Camberley, UK) is a bronchoscopic bilateral implantation technique of several nitinol coils. The lung volume reduction is achieved by parenchymal compression due to the preformed coiled shape. Improved elastic recoil and changes in compliance as well as reduction of trapped airspace are possible mechanisms of actions [37].

First reports have demonstrated feasibility and safety of the procedure with encouraging results [38, 39]. The

RESET trial provided the randomized controlled evidence for this technology. Forty-seven patients were assigned 1:1 to the treatment or control group, and all treated patients received a bilateral coil implantation [40]. The trial showed statistically and clinically significant improvement in lung function [6MWT and St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): 8.11 vs. 0.25 points]. A multicenter European prospective single-arm trial on 60 patients confirmed the efficacy and demonstrated that the benefits were sustained for up to 1 year after treatment [41]. In a small series, it was suggested that coil implantation might also be an effective approach for patients with homogeneous emphysema [42].

The reported complications of the coil procedure are COPD exacerbations, hemoptysis, transient chest pain, pneumonia, and pneumothorax [37]. Most of the complications occurred in the first weeks following placement, and only mild hemoptysis was seen over time.

Two randomized controlled trials have recently been completed. A multicenter trial from France ($n = 100$) (NCT01822795) [43] has just reported its first results in abstract form showing in their intention-to-treat analysis the superiority of the LVRC group in the number of patients exceeding ≥ 54 m in the 6MWT at 6 months compared to the standard of care control group (36 vs. 17% of the patients, $p < 0.05$). A much larger RCT called the RE-NEW trial (NCT01608490), with 315 patients randomized 1:1 in over 30 centers in the US, Canada, and EU, has just been completed, with the first results expected in mid-2016. In this trial, the questions regarding preimplant selection criteria should be answered, in addition to evaluating the safety of the coil implant, as well as its effects on lung function, exercise capacity and quality of life.

Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation

Bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA; Up-take Medical Corporation, Seattle, Wash., USA) consists of the instillation of heated water in the most destroyed lobe. Thereby, an inflammatory response is induced, which results in an irreversible parenchymal fibrosis and scarring and thus lung volume reduction.

The evidence level for BTVA is limited. In a subsequent multicenter single-arm trial, 44 patients with upper lobe predominant emphysema were studied [44]. The trial was able to show significant changes in FEV₁, vital capacity, 6MWT and SGRQ. A 12-month follow-up confirmed the sustainability of lobar volume changes [45]. However, despite the promising results in these first trials, a high number of serious adverse events occurred, possibly due to a cumulative high-energy dose used, and the approach had

to be abandoned. The most common complication of BTVA was due to the induced inflammation. Most patients developed a severe local inflammatory reaction, associated with fever, cough, sputum, dyspnea, and hemoptysis. Most of the inflammatory reactions gradually resolve within 8–12 weeks after the procedure. Nevertheless, the inflammatory response can lead to a prolonged hospital stay. However, the local inflammatory reaction seems to be essential for the desired lobar volume reduction. Patients who developed respiratory adverse events following BTVA experienced a better clinical outcome [46].

Recently, the initial results of a randomized controlled multicenter trial (STEP-UP trial, NCT01719263) were presented in abstract form [47]. In this trial, much lower BTVA energy doses have been used, still showing significant results for FEV₁ and SGRQ, but with a safer event profile when compared to the previous BTVA efforts. Future trials, with longer-term follow-up, will have to confirm these early findings.

Biological Lung Volume Reduction

Biological lung volume reduction using the lung sealant system (AeriSeal) is another irreversible endoscopic lung volume reduction technique that employs a synthetic polymer to block small airways and collateral channels, promoting atelectasis, remodeling, and scar formation. This results in a reduction of hyperinflation. The technique is independent of collateral ventilation [48]. In open-label pilot studies, the sealant system durably reduced lung volume and improved lung function as well as quality of life, which was more pronounced in heterogeneous emphysema when compared to homogeneous emphysema patients [49, 50]. The most common side effects are comparable to the vapor technology.

Based on these feasibility results, an open-label, prospective, multicenter RCT in patients with advanced, upper lobe predominant emphysema was started (ASPIRE trial, NCT01449292). The study was terminated prematurely for business-related reasons after 95 out of 300 planned patients had been randomized. In the treatment group, the 3-month lung function, dyspnea, and quality of life improved significantly from baseline when compared to controls. Improvements persisted at 6 months with $>50\%$ of treated patients experiencing clinically important improvements; 44% of treated patients experienced adverse events requiring hospitalization with 2 deaths in the treated cohort. Treatment responders tended to be those experiencing respiratory adverse events [51]. This technology is currently undergoing further evaluation prior to further clinical trials.

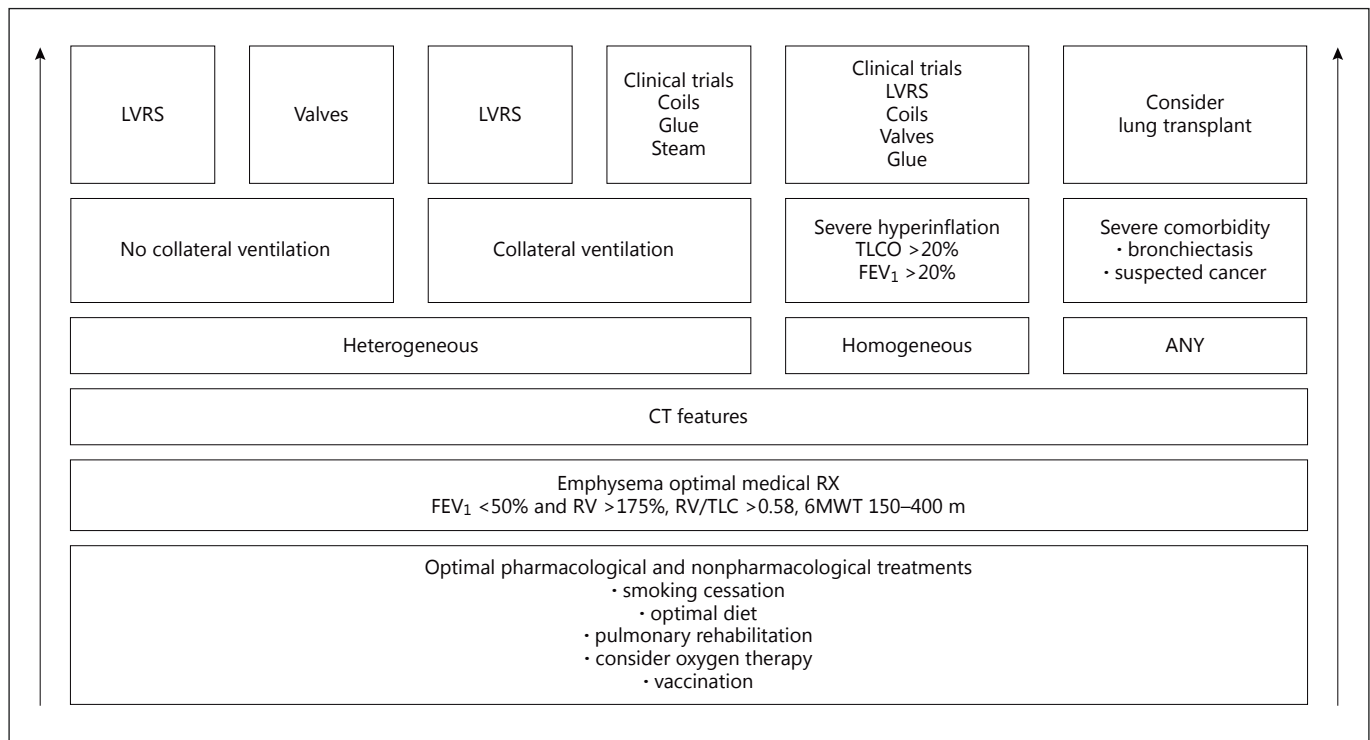


Fig. 1. Algorithm for the advanced treatment of severe emphysema patients.

Expert Algorithm

In a round table discussion starting at the end of 2014, an expert endoscopic panel developed the presented algorithm for the advanced treatment of severe emphysema patients, based on the above-presented literature (fig. 1). All emphysema patients considered should be on optimal pharmacological and nonpharmacological treatment in agreement with the actual GOLD recommendations or the national guidelines [1]. According to the panel members, active smoking is a clear contraindication.

Patients fulfilling these criteria should have a significant hyperinflation measured in the lung by body plethysmography. In the performed CT scan, other relative findings must be reported and might be the reason to stop further evaluation.

All qualified patients should be discussed by a multidisciplinary team including radiologists, pulmonologists, thoracic surgeons as well as an interventional pulmonologist.

For all patients, lung transplantation might be an option, and connection or easy access to a program is recommended. Therefore, this possibility should be consid-

ered as well. The transplant option is not a contraindication for endoscopic lung volume reduction [52]. It can therefore be elegantly used also as a bridging method.

Depending on the heterogeneity of the emphysema and the collateral flow, analyzed by the completeness of the fissure and confirmed with the Chartis system, the algorithm shown in figure 1 recommends the further options. Only LVRS and the EBV reached the evidence level to be used outside of clinical trials. However, both are recommended to still be used in registries.

Current endoscopic developments are significantly progressing as mentioned above, and will for sure add more input to the current algorithm. LVRS is still a valid treatment option; however, nowadays new surgical techniques are available and even more often used than the ones evaluated in NETT, thereby questioning the current validity of the NETT results. The new techniques look solid and promising in creative hands, but the science behind these developments is currently lacking. The evidence for endobronchial therapies is accumulating and the latter represent a viable alternative in selected patients.

References

- 1 Vestbo J, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–365.
- 2 Kemp SV, Polkey MI, Shah PL: The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema. *Thorac Surg Clin* 2009;19:149–158.
- 3 Klooster K, et al: Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2015;90:306–313.
- 4 Jordan RE, et al: Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax* 2010;65:492–498.
- 5 Halbert RJ, et al: Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523–532.
- 6 Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligman B, Stein AZ, Weinstein C: The global economic burden of non-communicable diseases. *World Economic Forum*, 2011. <http://www.weforum.org/EconomicsOfNCD>.
- 7 Qaseem A, et al: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179–191.
- 8 Cooper CB: The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119(suppl 1):21–31.
- 9 Brantigan OC, Mueller E: Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957;23:789–804.
- 10 Marchetti N, Criner GJ: Surgical approaches to treating emphysema: lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:592–608.
- 11 Beckers F, et al: Unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopy leads to the most optimal functional improvement in severe emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014, Epub ahead of print.
- 12 Pompeo E, et al: Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:47–54, 54 e1.
- 13 Criner GJ, et al: The National Emphysema Treatment Trial (NETT). II. Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:881–893.
- 14 Van Raemdonck D, Ninane V: Lung volume reduction for severe emphysema: do we need a scalpel or a scope? *Eur Respir Rev* 2010;19:242–247.
- 15 Lynch DA, Newell JD: Quantitative imaging of COPD. *J Thorac Imaging* 2009;24:189–194.
- 16 Muller NL, et al: 'Density mask'. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782–787.
- 17 Mets OM, et al: Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations. *Lung* 2012;190:133–145.
- 18 Gevenois PA, et al: Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:653–657.
- 19 Gevenois PA, et al: Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187–192.
- 20 Koenigkam-Santos M, et al: Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012;81:4161–4166.
- 21 Toma TP, et al: Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931–933.
- 22 Sciarba FC, et al: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–1244.
- 23 Herth FJ, et al: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334–1342.
- 24 Ninane V, et al: Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319–1325.
- 25 Valipour A, et al: Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014;43:387–396.
- 26 Davey C, 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.
- 27 Schuhmann M, et al: Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:767–774.
- 28 Gompelmann D, et al: Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010;80:419–425.
- 29 Herth FJ, et al: Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302–308.
- 30 Klooster K: Endobronchial valve treatment versus standard medical care in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation (The STELVIO-Trial). *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6312.
- 31 Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F: Endoscopic volume reduction in COPD – a critical review. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:827–833.
- 32 Gompelmann D, et al: Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014;87:485–491.
- 33 Valipour A, et al: Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema – potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513–521.
- 34 Venuta F, et al: Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1084–1089.
- 35 Hopkinson NS, et al: Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346–1351.
- 36 Eberhardt R, et al: Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012;142:900–908.
- 37 Klooster K, Ten Hacken NH, Slebos DJ: The lung volume reduction coil for the treatment of emphysema: a new therapy in development. *Expert Rev Med Devices* 2014;11:481–489.
- 38 Herth FJ, et al: Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225–231.
- 39 Slebos DJ, et al: Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012;142:574–582.
- 40 Shah PL, et al: Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:233–240.
- 41 Deslee G, et al: Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014;69:980–986.
- 42 Klooster K, et al: Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014;88:116–125.
- 43 Deslee G: Lung volume reduction coil treatment improves exercise capacity at 6 months in severe emphysema: preliminary results of the randomized control trial REVOLENS. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6364.
- 44 Snell G, et al: Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1326–1333.
- 45 Herth FJ, et al: Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:397–405.
- 46 Gompelmann D, et al: The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013;86:324–331.

- 47 Bandyopadhyay S, et al: Segmental approach to lung volume reduction therapy for emphysema patients. *Respiration* 2015;89:76–81.
- 48 Magnussen H, et al: Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012;67:302–308.
- 49 Herth FJ, et al: Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* 2011;82:36–45.
- 50 Kramer MR, et al: Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012;142:1111–1117.
- 51 Come CE, et al: A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015;46:651–662.
- 52 Fuehner T, et al: Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015;90:243–250.
- 53 Park TS, Hong Y, Lee JS, Oh SY, Lee SM, Kim N, Seo JB, Oh YM, Lee SD, Lee SW: Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1501–1511.
- 54 Szlubowska S, Zalewska-Puchała J, Majda A, Kocoń P, Soja J, Gnass M1, Pasko E, Ćmiel A, Szlubowski A, Kuźdżał J: The influence of lung volume reduction with intrabronchial valves on the quality of life of patients with heterogeneous emphysema – a prospective study. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83:418–423.
- 55 Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ Jr, Ost DE, Truwit JD, Diaz P, Wahidi MM, Cerfolio R, Maxfield R, Musani AI, Gildea T, Sheski F, Machuzak M, Haas AR, Gonzalez HX, Springmeyer SC; IBV Valve US Pilot Trial Research Team: A multi-center pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010;79:222–233.
- 56 Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H: Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J* 2015, Epub ahead of print.
- 57 Kontogianni K, Gerovasilis V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ, Eberhardt R: Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014;88:52–60.
- 58 Herth FJF, Valipour A, Shah P, et al: STEP-UP randomized controlled trial of segmental vapor ablation in patients with severe emphysema: month results. *Lancet Respir Med* 2016, accepted.

Bijlage 6

Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Oktober 2014.



LEIDRAAD NIKP

Nieuwe Interventies in de
Klinische Praktijk



Orde van Medisch Specialisten



Zorginstituut Nederland



Kennisinstituut
van Medisch Specialisten

COLOFON

De Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk is een uitgave van de Orde van Medisch Specialisten (OMS) en het Zorginstituut Nederland, met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Deze leidraad is tot stand gekomen met financiering van het Zorginstituut Nederland en de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Vormgeving

IJzersterk.nu

Copyright

© Kennisinstituut van Medisch Specialisten
Oktober 2014

Alle opgenomen informatie is eigendom van de OMS en het Zorginstituut Nederland. Overnemen van inhoud, geheel of gedeeltelijk, is toegestaan mits met bronvermelding.

Vrijwaring

De OMS en het Zorginstituut Nederland hebben de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van de Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. Desondanks accepteren wij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst (gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en website: zie boven.



VOORWOORD

In de afgelopen decennia hebben zich grote veranderingen voorgedaan in de zorg. Deze veranderingen hangen samen met de introductie van een groot aantal nieuwe interventies in de klinische praktijk. Veel van deze interventies hebben bijgedragen aan het verbeteren van de prognose en de kwaliteit van leven van patiënten. Daarnaast hebben ook innovaties van het zorgproces de kwaliteit van zorg sterk verbeterd.

Een aanzienlijk deel van deze nieuwe interventies kent een hoge mate van complexiteit. De introductie ervan in de zorgpraktijk stelt dan ook meer dan in het verleden hoge eisen aan individuele zorgverleners en zorgorganisaties. Het is belangrijk om een nieuwe interventie altijd voorafgaand aan zijn introductie te toetsen op de verwachte: 1) effectiviteit, 2) veiligheid en 3) kosten. Ook de vraag moet beantwoord worden in hoeverre een zorg-organisatie in staat is om de juiste condities te creëren waaronder de nieuwe interventie verantwoord kan worden toegepast. Het is gebleken dat het introductieproces een lastig proces kan zijn, waarbij risico's niet altijd goed worden ingeschat of moeilijk voorspelbaar blijken te zijn. Competenties worden overschat en zorgorganisaties creëren niet altijd de juiste randvoorwaarden. In sommige gevallen is het gewoon lastig om te (h)erkennen dat er iets nieuws wordt geïntroduceerd. Een meer gestandaardiseerde wijze van introductie kan hierbij hulp bieden.

Deze leidraad beschrijft waaraan een zorgvuldige introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk moet voldoen en hoe de medisch specialist en andere zorgprofessionals hun rol kunnen invullen in dit proces. Daarnaast beschrijft de leidraad op welke wijze lange termijn follow-up kan worden ingericht. Ten behoeve van de praktische toepassing van de leidraad bevat dit document een stappenplan waardoor de leidraad gebruikt kan worden als toets voorafgaand aan de introductie in de klinische praktijk. De leidraad kan gebruikt worden door toezichthoudende

instanties om het proces van introductie van nieuwe interventies te beoordelen. Zorgverzekeraars kunnen deze leidraad bij de inkoop van zorg betrekken en daarmee de financiering van nieuwe interventies koppelen aan een zorgvuldige introductie. Het werken volgens de leidraad maakt het dus mogelijk enerzijds verantwoordelijkheid te nemen en anderzijds verantwoording af te leggen. De raad van bestuur van een zorgorganisatie, eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van zorg, kan indien de leidraad wordt gevolgd ook beter dan in het verleden verantwoordelijkheid nemen voor veranderingen in het zorgproces.

Alhoewel in alle zorgprocessen de ICT-infrastructuur een steeds grotere rol gaat spelen en deze voor het functioneren van zorginstellingen zelfs cruciaal is, valt de introductie van ICT-zorgsystemen buiten de opdracht van de commissie. Wel wil de commissie opmerken dat gezien het belang van de ICT-infrastructuur en de toenemende verwevenheid met zorgprocessen en apparatuur het belangrijk is dat hier separaat een leidraad voor wordt opgesteld. Dit is met name belangrijk vanwege de risico's die gepaard gaan met de introductie van ICT-infrastructuur en de vaak nog onduidelijke positie van ICT-diensten binnen zorginstellingen.

De leidraad is vastgesteld door de Raad Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten (OMS) en wordt daarmee onderschreven door alle wetenschappelijke verenigingen.



INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	3
Inhoudsopgave	4
Verantwoording werkwijze	5
Inleiding	6
Achtergrond	6
Reikwijdte van deze leidraad	7
Stappenplan: Zorgvuldige introductie innovaties in de klinische praktijk	9
Verantwoording	17
(Inter)nationale initiatieven tot regulering	17
Definitie van nieuwe interventies	20
Veiligheid, effectiviteit en kosten	22
Verdeling verantwoordelijkheden	22
Prospectieve risico inventarisatie	25
Dataregistratie en monitoring bij nieuwe interventies	33
Training van professionals	36
Bijlage 1:	
Voorbeeld matrix voor levenscyclus medische technologie	38



VERANTWOORDING WERKWIJZE

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten in samenwerking met MvE consult fungeerde bij de ontwikkeling van deze leidraad als procesbegeleider. In de aanpak werd voorzien dat een breed draagvlak voor deze leidraad essentieel was om acceptatie in de klinische praktijk te kunnen borgen. De commissie onder voorzitterschap van Prof. Dr. M.J. Schalijs kende dan ook een brede samenstelling en is een jaar bezig geweest met het ontwikkelen van de inhoud van de leidraad. De complexiteit van het onderwerp en het invulling geven aan begrippen als innovatie, verschillende soorten vernieuwing en zorgvuldige introductie hebben ertoe bijgedragen dat de ontwikkelingsduur relatief lang was.

Er is afstemming gezocht met parallelle initiatieven van Wetenschappelijke Verenigingen, de KNAW (“Evaluation of new technology in healthcare; in need of guidance for relevant evidence” rapport door commissie ITZ o.l.v. prof. Moons) en de “Vereniging voor Artsen, Tandartsen en Apothekers werkzaam bij Verzekeraars” (VAGZ). Daarnaast is er twee maal een brede veldraadpleging georganiseerd om de gedachten over het onderwerp te polsen (eerste bijeenkomst) en om de inhoud van de leidraad te toetsen. Naar aanleiding van de veldraadplegingen is de leidraad op punten aangepast. Literatuuronderzoek en het raadplegen van experts zorgden voor extra onderbouwing.

Samenstelling commissie

- prof. dr. M.J. Schalijs, cardioloog, Hartcentrum Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. W.A. Bemelman, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. L. Boersma, cardioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- drs. ir. G.J. Colenbrander, klinisch fysicus, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
- dr. J.F.B.M. Fiolet, internist n.p., Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- dr. R.J.M. Van Geuns, interventie cardioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. Dr. F.W. Jansen, gynaecoloog, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. M. Ostendorf, orthopedisch chirurg, Maartenskliniek, Woerden
- dr. B.P. van Putte, cardio-thoracaal chirurg, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- prof. dr. J.A. Reekers, interventie radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- drs. M. van der Wel, beleidsadviseur, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

Met ondersteuning van:

- ir. T.A. van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- drs. M. van Essen, MvE Consult
- P.H. Broos MSc, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten



INLEIDING

Achtergrond

Internationale vergelijkingen over de kwaliteit van zorg zijn niet eenvoudig en slechts in beperkte mate voorhanden.¹

Toch is duidelijk dat de gezondheidszorg in Nederland op een hoog niveau wordt uitgeoefend, de productiviteit hoog is, het aantal ingrepen relatief laag en de duur van opnames in zorginstellingen in vergelijking met omliggende landen kort is.

Er zijn meerdere verklaringen voor de hoge kwaliteit van zorg in Nederland. Ten eerste is de ontwikkeling van medisch-specialistische zorg goed geborgd. Ieder specialisme heeft zijn eigen wetenschappelijke vereniging die onder meer verantwoordelijk is voor het opstellen van richtlijnen en het uitvoeren van kwaliteitsvisities. Daarnaast wordt door alle verenigingen in toenemende mate samengewerkt onder de paraplu van de Orde van Medisch Specialisten. Een andere verklaring voor het hoge prestatieniveau is dat er sprake is van veel vernieuwing in een toenemend competitieve omgeving, zeker in vergelijking met andere landen. Deze innovatieve omgeving beperkt zich niet uitsluitend tot Universitair Medische Centra, maar ook algemene ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra zijn betrokken bij de noodzakelijk geachte doorontwikkeling van de zorg.

De afgelopen 20 jaar wordt dan ook gekenmerkt door de introductie van een grote hoeveelheid nieuwe technologie, nieuwe medische technieken en procesinnovaties, hierna Nieuwe Interventies (NI's) genoemd. Veel introducties van NI's zijn zeer succesvol geweest en hebben geresulteerd in betere diagnostische mogelijkheden, betere uitkomsten voor de patiënt en/of een verhoging van de efficiency. Al deze zaken zijn van belang voor de ontwikkeling van de gezondheidszorg enerzijds en de beheersbaarheid van groei van volume en kosten anderzijds.

In Nederland is er de laatste jaren relatief veel aandacht voor het zorgvuldig introduceren van NI's in de klinische praktijk. Zoals hierboven beschreven is de introductie van NI's vaak succesvol. Toch blijken de snelle ontwikkelingen in de zorg niet altijd te leiden tot een verbetering van de staande zorgpraktijk. Op termijn blijken NI's helaas ook regelmatig te leiden tot teleurstellende resultaten, gevaarlijke situaties voor de patiënt en/of ongewenste toename van kosten.

Bekende voorbeelden van NI's die op termijn problemen hebben veroorzaakt zijn de Bjork Shiley hartkleppen, borstimplantaten, pacemakers, ICD's, ICD elektrodes en heupprothesen. Uiteenlopende oorzaken, zoals ontwikkelingsfouten, ondeugdelijke en/of zelfs frauduleuze fabricageprocessen en/of ontbrekende monitoringssystemen, hebben bij deze voorbeelden tot onnodige complicaties en zelfs in sommige gevallen tot sterfte geleid. Daarnaast zijn er voorbeelden van regionale introducties van NI's die geleid hebben tot

problemen. De introductie van bariatrische chirurgie in een regionaal ziekenhuis zonder voldoende borging van het proces heeft geresulteerd in soms ernstige zorgschade. De rapporten die zijn opgesteld over dit probleem hebben laten zien dat er sprake was van onvoldoende borging van het proces, een gebrek aan training van de betrokken professionals en onvoldoende monitoring van de resultaten.² Andere voorbeelden die de noodzaak tot regulatie/sturing bij de introductie van NI's onderstrepen worden gegeven in een position paper van Van Dijk.³ In dit stuk van Van Dijk wordt een helder (maar somber) beeld geschetst van een groot aantal initiatieven waarbij van een systematisch aanpak geen sprake bleek te zijn.

Op dit moment is de introductie van NI's in de klinische praktijk niet goed gereguleerd. De zorgvuldigheid en het verantwoordelijkheidsgevoel van de individuele zorgverlener, de betrokken vakgroep/maatschap, de medische staf en/of de instelling bepalen in sterke mate of het toepassen van nieuwe interventies op een verantwoorde en veilige manier gebeurt. De mate waarin deze verantwoordelijkheid ook daadwerkelijk wordt genomen kan in de dagelijkse praktijk helaas aanzienlijk verschillen. Ook het monitoren van korte en lange termijn effecten van NI's op een systematische wijze is niet goed geborgd. Zo is er vaak geen eenduidig systeem van follow-up en bestaat er behoefte aan het formuleren van richtlijnen waaraan een follow-up systeem tenminste moet voldoen.

¹ K. Davis, C. Schoen, and K. Stremikis (2010). "Mirror, Mirror on the Wall: How the Performance of the U.S. Health Care System Compares Internationally 2010 Update", The Commonwealth Fund. Verenigde Staten, juni 2010).

² De Onderzoeksraad voor de Veiligheid. "Vernieuwing op Drift", Den Haag, oktober 2011

³ DBC-Onderhoud. "Position paper Zorginnovatie", Utrecht, mei 2013



Naast het beschrijven van een veilige manier van introduceren en het evalueren van korte en lange termijn resultaten is het ook van belang dat geleerd wordt van deze resultaten zodat aanpassingen in het zorgproces kunnen worden doorgevoerd. Met andere woorden, hoe moet een lerend en aanpassend systeem worden ingericht.

Een leidraad kan in bovenstaande vragen en eisen voorzien. Regulering moet echter niet ten koste gaan van de ruimte voor verantwoord experimenteren in de zorg om innovatie te stimuleren en/of om nieuwe technieken die elders zijn ontwikkeld te verspreiden in de algemene praktijk.⁴

Het te veel reguleren van de introductie van NI's kan resulteren in stilstand in kennisontwikkeling en vernieuwing van de zorg terwijl de noodzaak voor continue innovatie in de zorg nadrukkelijk aanwezig is. Er is sprake van grote uitdagingen zoals de vergrijzing van de bevolking, de toenemende complexiteit van ziektebeelden en uiteraard het behoud van het hoge kwaliteitsniveau van de Nederlandse gezondheidszorg. Zorginnovatie speelt een belangrijke rol bij het creëren van oplossingen voor deze problematiek. Ook het beperken van de kosten en het volume van de zorg kunnen positief worden beïnvloed door NI's. Een voorbeeld hiervan is onder andere de introductie van een toenemend aantal minimaal invasieve interventies waardoor grote operaties overbodig worden en behandelingen vaak in dagverpleging kunnen worden uitgevoerd.

De Orde van Medisch Specialisten en het Kwaliteitsinstituut i.o. (CVZ) hebben daarom gezamenlijk het initiatief genomen om, in samenwerking met andere partijen in de zorg, een algemeen toepasbare leidraad te ontwikkelen ten behoeve van een zorgvuldige en beheerste introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk. Dit document bevat daarnaast een stappenplan dat gebruikt kan worden als toets voorafgaand aan de introductie in de klinische praktijk.

Reikwijdte van deze leidraad

Deze leidraad is nadrukkelijk niet bedoeld om drempels op te werpen voor de introductie van NI's. Het is wenselijk dat de zorg zich voortdurend ontwikkelt en dat daarvoor ruimte wordt geboden. Het snel toepassen van nieuwe zorg(vormen) is vaak de enige manier om ervaring op te kunnen doen en het leer- en ontwikkelingsproces te stimuleren. Het is echter wel noodzakelijk, vanuit het oogpunt van veiligheid, effectiviteit en kosten dat de introductie en de monitoring van NI's in de klinische praktijk gestructureerd wordt aangepakt. Vanuit het perspectief van patiënten en professionals moet in ieder geval duidelijk zijn dat de introductie van een NI onder veilige omstandigheden bijdraagt aan de gezondheid van de patiënt. Voor een brede toepassing van een NI moet duidelijk meerwaarde aangetoond zijn ten opzichte van bestaande interventies. Vanuit een beleidsmatig perspectief moet vergoeding van een NI gebaseerd kunnen worden op een acceptabele verhouding tussen veiligheid, effectiviteit en kosten.

Deze leidraad beoogt dan ook het volgende:

- Het maken van zorgvuldige afwegingen voorafgaand aan de introductie van een NI;
- Het goed voorbereiden van de introductie van NI's door inzet van een gepaste prospectieve risico inventarisatie (PRI);
- Het waarborgen van een goede uitvoering door het creëren van condities (waaronder opleiding en training) in de instelling zodat de NI verantwoord en veilig kan worden toegepast;
- Het monitoren van de effecten van de NI en het zo nodig aanpassen van de procedures;
- Het beoordelen van de meerwaarde ten opzichte van bestaande interventies.

⁴ Hofland. "Innoveren gaat met vallen en opstaan", Medisch Contact (2011) 66:41:2013-15

Toepassing van de leidraad

In beginsel betreft het toepassingsgebied van deze Leidraad alle vormen van nieuwe interventies in de klinische praktijk waarbij de zorg afwijkt van de tot dusver gebruikte methode. Hierbij wordt het perspectief van de individuele zorgprofessional als uitgangspunt genomen. Dit betekent dat zowel een landelijke introductie van een NI, als een lokale introductie van een elders reeds toegepaste interventie tot de scope van deze leidraad behoort.

Een NI zonder onderbouwing voor wat betreft veiligheid, effectiviteit en kosten dient niet zonder meer ingevoerd te worden. Het ligt voor de hand om in dergelijke gevallen eerst voldoende onderbouwing te verkrijgen door het uitvoeren van gecontroleerd wetenschappelijk onderzoek. De praktijk is momenteel echter vaak anders. Zo worden NI's regelmatig in samenwerking met industrie en medisch specialist ontwikkeld en geïmplementeerd in een klinische omgeving. Dit betekent dat er extra verantwoordelijkheid komt te liggen bij de medisch specialist die geacht wordt de risico's te bewaken en zelfs af te zien van implementatie als niet aan bepaalde voorwaarden kan worden voldaan. Het toepassen van deze leidraad in dergelijke gevallen moet voorkomen dat stappen worden overgeslagen. Daarnaast biedt deze leidraad ook houvast voor professionals die een reeds bestaande interventie willen introduceren in een lokale setting al dan niet in samenwerking met de betrokken industrie.

Ten behoeve van de praktische toepassing van de leidraad heeft de commissie een stappenplan opgesteld. Door gebruik te maken van het stappenplan kan de medisch specialist/vakgroep op een eenvoudige en overzichtelijke wijze bepalen of een nieuwe interventie lokaal verantwoord kan worden ingevoerd. De inhoudelijke onderbouwing en verdieping ten aanzien van de verschillende stappen volgt verderop in de leidraad.

Het doorlopen van het gehele stappenplan, inclusief uitgebreide prospectieve risico inventarisatie, ligt niet voor alle nieuwe interventies voor de hand. Hiervoor is geen stelregel te maken omdat dit afhankelijk is van veel factoren. Zo kan een relatief kleine innovatie grote impact hebben op de volksgezondheid wanneer hiermee iets misgaat en het een groot zorgvolume betreft. Het is daarom van belang om op vakgroep- of afdelingsniveau een goede inschatting te maken in hoeverre een aangepaste of volledige PRI noodzakelijk is. Het verdient aanbeveling om deze afweging voorafgaand aan de introductie van de interventie op vakgroepniveau te maken en te documenteren.

STAPPENPLAN: ZORGVULDIGE INTRODUCTIE INNOVATIES IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

STAP 1 BEPAAL INNOVATIEKLASSE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE BINNEN DE VAKGROEP

Deelvragen:

- a** Betreft de nieuwe interventie experimentele zorg die niet wordt toegepast in Nederland en waarvoor geen (inter)nationale richtlijnen en evidentie beschikbaar is?
- Ja → zie af van lokale introductie en bespreek toepassing met relevante wetenschappelijke vereniging(en)
- Nee
- b** Is er kennis beschikbaar vanuit wetenschappelijke verenigingen?
- Ja → verzamel beschikbare kennis via wetenschappelijke vereniging
- Nee
- c** Werd de nieuwe interventie al eerder toegepast in Nederland?
- Ja → inventariseer beschikbare kennis en ervaring over de nieuwe interventie bij deze zorginstellingen
- Nee
- d** Vervangt de innovatie een bestaande techniek of werkwijze binnen het ziekenhuis of binnen de vakgroep?
- Ja
- Nee
- e** Dient een andere vakgroep en/of afdeling binnen het ziekenhuis te worden betrokken bij de introductie van de nieuwe interventie, bijvoorbeeld klinisch fysicus of biomedisch technoloog of ICT afdeling?
- Ja → betrek deze vakgroep en/of afdeling in het verdere traject van de introductie van de nieuwe interventie
- Nee
- f** Beschikt het ziekenhuis over de benodigde infrastructuur om de nieuwe interventie toe te passen? Denk hierbij ook aan ICT.
- Ja
- Nee, maar dit kan op korte termijn worden bewerkstelligd
- Nee

HOOFDVRAAG STAP 1

A De nieuwe interventie betreft innovatieklasse

- A Experimentele zorg → zie af van lokale introductie en bespreek toepassing met relevante wetenschappelijke vereniging(en)
- B Nieuwe interventie voor Nederland
- C Lokaal nieuwe maar in Nederland reeds toegepaste interventie

B Is de vakgroep op basis van bovenstaande antwoorden én verzamelde gegevens in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 2
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 2 BEPAAL DE TOEGEVOEGDE WAARDE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE

Deelvragen: effectiviteit

- a Is een *evidence based* onderbouwing van de veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe interventie beschikbaar?
- Ja
 - Nee
- b Wordt de interventie beschreven in een (inter)nationale richtlijn?
- Ja → raadpleeg wetenschappelijke onderbouwing, conclusies en aanbevelingen over de interventie
 - Nee
- c Is de meerwaarde ten opzichte van bestaande zorg (in het ziekenhuis) voldoende aangetoond?
- Ja (motiveren)
 - Nee

HOOFDVRAAG STAP 2

Is het op basis van de verzamelde gegevens over klinische effectiviteit zinvol om de nieuwe interventie te introduceren?

- Ja → ga naar stap 3
- Nee, niet voldoende onderzoeksgegevens beschikbaar → overweeg introductie in onderzoeksverband samen met wetenschappelijke vereniging en ga naar stap 3
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie

STAP 3

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

STAP 3A BEPAAAL RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID

Deelvragen: veiligheid

- a** Zijn betrokken zorgverleners op dit moment voldoende getraind/opgeleid om de interventie veilig toe te passen?
- Ja (documenteer een trainingsprogramma)
 - Nee → Nee
- b** In welke mate is aanvullende training/opleiding is noodzakelijk om de interventie veilig te introduceren?
- Uitgebreid → graag nader toelichten
 - Beperkt → graag nader toelichten
 - Niet van toepassing → graag nader toelichten
- c** Op welke wijze is de continuïteit van zorg geborgd?
- Specificeer het aantal uitvoerend specialisten
 - Hoe is de continuïteit (7x24) geborgd?
- d** Op welke wijze wordt het gebruik gemonitord en geregistreerd op alle relevante kenmerken?
- e** Op welke wijze wordt er omgegaan met complicaties?
- f** Zijn de te gebruiken (nieuwe) instrumenten goedgekeurd (bijv. CE markering)?
- Ja
 - Nee
 - Niet van toepassing
- g** Op welke wijze worden patiënten voorgelicht en is er (patiënten)informatie beschikbaar?

HOOFDVRAAG STAP 3

De veiligheidsrisico's bij de introductie van de nieuwe interventie zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

Is de vakgroep op basis van bovenstaande antwoorden én verzamelde gegevens in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 3b
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 3

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

(VERVOLG)

STAP 3B

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

Deelvragen: organisatie

- a Op welke wijze is de raad van bestuur en de medische staf gekend in dit proces van vernieuwing en is besluitvorming beleidsmatig vastgelegd?
- b Op welke wijze is voorzien in het vastleggen en het eventueel bijsturen van het proces van innovatie?
- c Specificeer welke afdelingen binnen het ziekenhuis dienen te worden betrokken bij de introductie van deze nieuwe interventie?

Deelvragen: impact op (ziekenhuis)budget

- d Hoe is voorzien in de financiering van de nieuwe interventie?
- e Specificeer het (te verwachten) volume.
- f Op welke wijze kunnen financiële tegenvallers worden gecompenseerd?

HOOFDVRAAG STAP 3B

De risico's op het gebied van organisatie, budget impact en financiële risico's zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

Is de vakgroep met inachtneming van organisatorische en financiële voorwaarden in staat de nieuwe interventie op een verantwoorde wijze/manier te introduceren?

- Ja → ga naar stap 4
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 4 BEPAAL DE ALGEMENE RISICOKLASSE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE

Op vakgroep of afdelingsniveau moet voorafgaande aan de introductie van een nieuwe interventie een korte evaluatie plaatsvinden op basis waarvan wordt besloten al dan niet een uitgebreide prospectieve risico inventarisatie te doorlopen. Het verdient aanbeveling om deze afweging zorgvuldig te documenteren.

De veiligheidsrisico's bij de introductie van de nieuwe interventie zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

De risico's op het gebied van organisatie, budget impact en financiële risico's zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

HOOFDVRAAG STAP 4

De algemene risicoklasse van de nieuwe interventie is:

- Laag → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit
- Middel → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit
- Hoog → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit

Is de vakgroep op basis van de prospectieve risico inventarisatie in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 5
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 5 ONTWIKKEL EEN INTRODUCTIEPLAN

STAP 5A ONTWIKKEL EEN PROTOCOL VOOR TRAINING

De introductie van NI's in de kliniek kan meestal niet zonder gedegen kennisoverdracht en vaardigheidstraining. Het hele team dat met de interventie te maken krijgt moet worden voorbereid. Ook de voorbereiding van de patiënt en de nazorg moet in deze training betrokken worden.

- a Bepaal indien noodzakelijk (zie stap 3a) het type training dat noodzakelijk is voor introductie van de nieuwe interventie.
 - Training van nieuwe medische technieken
 - Training bij introductie van nieuwe technologieën
 - Training in de uitvoering van het nieuwe zorgproces
- b Inventariseer welke opleidingseisen van de eigen of andere beroepsverenigingen relevant zijn.
- c Indien relevant, inventariseer of de producent een rol kan spelen bij de training.
- d Beschrijf wie wordt getraind, wat de inhoud van de training is en hoe wordt geëvalueerd.
- e Beschrijf hoe de voorbereiding van de patiënt en de nazorg is geborgd in deze training.
- f Het verdient aanbeveling getuigschriften van gevolgde trainingen centraal te registreren.

STAP 5B ONTWIKKEL EEN RAAMWERK VOOR DATAREGISTRATIE EN MONITORING

Nadat wordt besloten de nieuwe interventie (in een pilot) te introduceren, dient te worden bepaald welke data nodig zijn en op welke wijze de registratie van data vorm moet krijgen. De opbouw in deze afweging is als volgt:

- a Inventariseer welke uitkomstparameters en basisgegevens nodig zijn om de klinische resultaten te kunnen bepalen.
- b Pas de statusvoering aan, bij voorkeur gekoppeld aan EPD waardoor uitkomsten systematisch op patiëntniveau gevolgd kunnen worden.
- c Uitbreiden van de bestaande lokale complicatieregistratie.
- d Procesindicatoren bijhouden voor de lokale voortgang van implementatie.
- e Aansluiten bij device/innovatie specifieke programma's, vaak postmarketing surveillance en ingezet door industrie.
- f Indien van toepassing aansluiten bij landelijke registratie, bijvoorbeeld implantaatregistraties.
- g Indien beschikbaar aansluiten bij een landelijke Kwaliteitsregistratie inclusief auditinformatie.

STAP 5 ONTWIKKEL EEN INTRODUCTIEPLAN

(VERVOLG)

STAP 5C INFORMEER RELEVANTE PARTIJEN

Informeer relevante organisatie onderdelen partijen (waaronder de rvb) over de start en wijze van de introductie van de nieuwe interventie en over de momenten waarop de voortgang wordt besproken.

HOOFDVRAAG STAP 5

Is de vakgroep in staat een systeem voor training, dataregistratie en monitoring te ontwikkelen en te implementeren bij de introductie van de nieuwe interventie?

- Ja → ga naar stap 6
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 6 EVALUEER DE (ZORG)UITKOMSTEN

Bij de introductie van nieuwe interventies dient na verloop van tijd (bijvoorbeeld na 6 en 12 maanden) op basis van de verzamelde gegevens te worden bekeken welke resultaten zijn geboekt op het gebied van veiligheid en effectiviteit. De evaluatie van de zorg(uitkomsten) wordt niet tot één evaluatiemoment beperkt, maar omvat een evaluatiecyclus. Stap 6 wordt in het proces van de introductie van een nieuwe interventie als het ware periodiek herhaald. Hierbij staat de volgende hoofdvraag centraal:

HOOFDVRAAG STAP 6

Kan op basis van de uitkomsten van het evaluatiemoment de nieuwe interventie in de toekomst blijvend worden toegepast?

- Ja → herhaal stap 6 bij het volgende evaluatiemoment
- Ja, maar aanpassingen aan het zorgtraject zijn noodzakelijk → start met aanpassen procedures en herhaal stap 6 bij het volgende evaluatiemoment
- Nee → zie af van verdere toepassing van de nieuwe interventie

VERANTWOORDING

Het volgende hoofdstuk beschrijft het beleidskader waarbinnen de leidraad is opgesteld. Het hoofdstuk bevat een beschrijving van (inter)nationale voorbeelden van regulering en voorbeelden van vergelijkbare initiatieven die door de commissie als input zijn gebruikt bij het opstellen van deze leidraad. Daarnaast geeft dit hoofdstuk verdieping bij de verschillende stappen van het stappenplan.

Beleidskader

(Inter)nationale Initiatieven Tot Regulering

Zoals eerder beschreven is op dit moment de introductie van NI's in de klinische praktijk niet goed gereguleerd. Regulering moet echter niet ten koste gaan van de ruimte voor verantwoord experimenteren in de zorg om innovatie te stimuleren en/of om nieuwe technieken die elders zijn ontwikkeld te verspreiden in de algemene praktijk. Het te veel reguleren van de introductie van NI's kan resulteren in stilstand in kennisontwikkeling en vernieuwing van de zorg terwijl de noodzaak voor continue innovatie in de zorg nadrukkelijk aanwezig is.

Internationaal is er een aantal richtlijnen gepubliceerd die vaak per land de introductie van innovaties reguleren. In Australië is er bijvoorbeeld sprake van een getrapte vorm van toelating, hetgeen vooral mogelijk is vanwege de inrichting van het Australische zorgsysteem.^{5, 6} Lokale introductie kan in Australië alleen wanneer landelijke toelating al geregeld is. Elders stelt men strenge wetenschappelijke eisen aan nieuwe interventies. In de Nederlandse situatie daarentegen, waar de zorg in toenemende mate wordt gekenmerkt door een gereguleerde marktwerking, is een dergelijke vorm nauwelijks denkbaar. Toch bestaat er een groeiende behoefte om het proces van NI's beter te reguleren.

In Nederland zijn er tot nu toe drie initiatieven bekend. De Vereniging van Adviserend Geneeskundigen bij Zorgverzekeraars (VAGZ) heeft een toetsingskader voor zorginkopers ontwikkeld. In dit toetsingskader worden drie groepen onderscheiden:

1. Diagnostiek en behandeling waarvoor voldoende evidentie bestaat over de effectiviteit en de meerwaarde. Er is al sprake van verzekerde zorg. Het betreft dus een bestaande toepassing in een nieuwe omgeving. Hun toetsingskader is daarop van toepassing.
2. Diagnostiek en behandeling waarvoor al evidentie is, veelbelovende maar nog geen verzekerde zorg. Deze zorg kan buiten de basisverzekering om worden gefinancierd uit de Beleidsregel Innovatie t.b.v. Nieuwe Zorgprestaties. Ook voorwaardelijke toelating is een mogelijkheid waarmee deze zorg gefinancierd kan worden. Het toetsingskader is wederom van toepassing.
3. Experimentele diagnostiek en behandeling. Hier gaat het om wetenschappelijke experimenten waardoor deze zorg niet ingekocht kan worden. Hun toetsingskader is hier niet op van toepassing.

In het algemeen gaat het in de inkoopvraagstukken vooral om de eerste groep. Groep 2 en 3 vragen al om een meer specifieke benadering.

⁵ Royal Australasian College of Surgeons. General Guidelines for Assessing Approving & Introducing New Surgical Procedures into a Hospital or Health Service, 2002

⁶ Department of Health. Clinical Practice - Model Policy for Safe Introduction of New Interventional Procedures (2005)



Het tweede initiatief is ontstaan binnen de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). Naar aanleiding van het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) “risico’s minimaal invasieve chirurgie onderschat”, publiceerde de NVvH een “plan van aanpak en beleid Minimaal Invasieve Chirurgie.”⁷ Hierin wordt een onderverdeling gemaakt in algemene maatregelen, geldend voor alle endoscopisch werkende specialisten, en specifieke maatregelen geldend voor de Chirurgie (inclusief kinderchirurgie). In het verlengde hiervan en naar aanleiding van de problematiek rondom bariatrische chirurgie, waarbij sprake was van onvoldoende borging van een relatief nieuw zorgproces in dit ziekenhuis, ontwikkelde het Scheper Ziekenhuis een checklist voor de introductie van innovaties die ook door IGZ werd overgenomen om ook elders de introductie van nieuwe interventies te toetsen.⁸

Een derde initiatief is de positiebepaling “Introductie Nieuwe Interventietechniek en/of Devices in de Klinische Praktijk” van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT).⁹ In dit document worden de begrippen “interventietechnieken” en “nieuwe technieken” gedefinieerd. Daarnaast worden in het kort randvoorwaarden voor een introductie van een NI (zoals een prospectieve risico-inventarisatie) beschreven.

Bovengenoemde Nederlandse initiatieven hebben landelijk helaas nog te weinig navolging maar, zijn wel verwerkt in de aanpak die deze leidraad voorstaat.

Basisverzekering en zorgvernieuwing

In Nederland valt veel van de geleverde zorg onder de zogenaamde verzekerde zorg die dus wordt betaald door de zorgverzekeringen (basisverzekering volgens de Zorgverzekeringswet). Voor deze basiszorg kennen we een grotendeels open systeem. Dit houdt in dat zorgvormen in de regel niet “vooraf” worden beoordeeld door de pakketbeheerder. Nieuwe innovatieve zorg stroomt automatisch het verzekerde pakket in, indien althans de zorg als effectief kan worden beschouwd. De wettelijke omschrijving hiervoor is dat de zorg moet voldoen aan “de stand van de wetenschap en praktijk”. Sinds enkele jaren bestaat ook de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De minister van VWS kan zorg die nog niet voldoet aan “de stand van de wetenschap en praktijk” tijdelijk toelaten tot het basispakket. Daaraan wordt dan de voorwaarde verbonden dat gegevens moeten worden verzameld over effectiviteit en (eventueel)

⁷ Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Minimaal Invasieve Chirurgie – plan van aanpak (2008)

⁸ Merkhof. Veilige introductie van “nieuwe” behandeling, Medisch Contact (2012) 67:21:1262-55

⁹ Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie. Introductie nieuwe interventietechnieken of devices in de klinische praktijk (2011)

¹⁰ College voor zorgverzekeringen. “Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2014”, Diemen, mei 2013

kosteneffectiviteit in een periode van maximaal vier jaar. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief kan worden toegelaten tot het basispakket. Dit instrument is bedoeld voor zowel veelbelovende innovatieve zorg als voor zorg die al uit de basisverzekering wordt vergoed, maar waarover twijfels bestaan voor wat betreft de effectiviteit¹⁰. Vanwege de beperkte budgettaire ruimte kan dit instrument echter slechts in geringe mate worden ingezet en vormt dus geen volledig vangnet voor alle NI's.

Uitgangspunt in het open systeem dat wij voor de basisverzekering kennen, is het vertrouwen dat professionals alleen zorg bieden die veilig, effectief, en doelmatig is. De praktijk is echter zoals eerder besproken geregeld anders. Zorgver-

nieuwing wordt regelmatig lokaal gestart in nauwe samenwerking tussen industrie en zorgverlener. Niet zelden gaat het om vernieuwingen van bestaande apparatuur of verandering in werkwijzen, waarmee onterecht de suggestie wordt gewekt dat het om al langer bestaande zorg gaat.

Een meer gesloten systeem, waarbij “selectie aan de poort” plaatsvindt en elke NI vooraf (voor toelating tot het basispakket) wordt beoordeeld, zou een te overhaaste introductie en opschaling in de praktijk kunnen tegengaan. Nadeel van een dergelijk systeem kan echter zijn dat het basispakket verzekerde zorg voortdurend achterloopt bij nieuwe ontwikkelingen.

Voorbeeld

Nieuwe interventie in een lokale setting

Marktwerking zorgt voor ruimte om zorginnovatie lokaal te implementeren. Dit biedt zorgverleners de mogelijkheid zich te onderscheiden in de zorgmarkt. Een zorgvuldige voorbereiding is hierbij essentieel.

Het radiotherapiebesluit van 2012 was een voorbeeld waarmee gereguleerde zorg uit de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen goed voorbereid werd vrijgegeven. Het besluit gaf aan dat er ruimte moest zijn voor deregulering op voorwaarde dat de kwaliteit voldoende werd gewaarborgd. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verzocht in aanloop naar deze uittreding de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met voorstellen te komen voor een accreditatiedocument met normen waaraan huidige en nieuw op te richten radiotherapeutische instituten moeten voldoen. Voor nieuw op te richten instituten zou de toetsing van deze normen altijd vooraf plaats moeten vinden.

In dit voorbeeld was er sprake van een gedegen kwaliteitsbeleid vanuit de beroepsgroep waaraan instellingen die dit wilden uitvoeren zich konden spiegelen. Het bovenstaande voorbeeld werd gekenmerkt door langdurige en zorgvuldige voorbereiding. Helaas wordt niet elke introductie/innovatie zo zorgvuldig voorbereid. Deze leidraad moet zorgen voor heldere afwegingen op regionaal of ziekenhuisniveau wanneer men overweegt nieuwe interventies te implementeren in situaties waarvoor zo'n zorgvuldig proces niet mogelijk of noodzakelijk is.

Onderbouwing Stappenplan

Definitie van nieuwe interventies

Algemeen

Het begrip “nieuwe interventies in de klinische praktijk”, kortweg NI's, is een ruim begrip dat vraagt om nadere toelichting. Voor deze leidraad is het van belang om vast te stellen dat het gaat om de volgende terreinen:

1. Medische technologie: Het gaat hier om de inzet van bijvoorbeeld nieuwe diagnostische en therapeutische apparatuur, instrumentarium en implantaten. Het gaat hier in beginsel om interventies die al aan bestaande wet en regelgeving zijn getoetst (toegelaten zorg).
2. Medische technieken: Het gaat hier vooral om nieuwe chirurgische technieken zoals een andere benaderingswijze. Bijvoorbeeld minimaal invasieve chirurgie.
3. Zorgprocessen: Het gaat hier om de wijze waarop zorg wordt georganiseerd, aangeboden en uitgevoerd.

Zorginnovaties, zoals het aanpassen van een zorgproces, een ander ontslagtraject, het gebruik van een Wi-Fi-verbinding bij hartbewaking, een nieuwe infuus pomp of het gebruik van een nieuwe chirurgische techniek, kunnen zonder zorgvuldige introductie en evaluatie ongemerkt resulteren in ongewenste uitkomsten. Deze ruime begripsbepaling moet er dus vooral voor zorgen dat het bewustzijn van zorgverleners verhoogd wordt, in het nadenken over de gevolgen van aanpassingen in het zorgproces.

Voorbeeld

Noodzaak tot het inventariseren van risico's, training en samenwerking tussen afdelingen

Op een afdeling Hartziekten werd besloten het telemetrie-systeem te vervangen en over te gaan tot de aanschaf van een systeem dat gebruik maakte van het algemene Wi-Fi-netwerk van het ziekenhuis. Het nieuwe telemetriesysteem werd geleverd met Wi-Fi accesspoints van de firma X, maar onmiddellijk na aanschaf besloot de ICT-afdeling merk Y te installeren zonder overleg met de afdeling Klinische Technologie.

Nadat het telemetriesysteem werd geïnstalleerd, inclusief de accesspoints van de firma Y, ontstonden problemen met het continu bewaken van patiënten door uitval van het telemetriesysteem. Na onderzoek bleken de gebruikte accesspoints niet compatibel met het telemetriesysteem. Dit bleek vooraf niet te zijn getest. Bij het verhelpen van dit euvel ontstond een bijkomend probleem omdat de werkzaamheden die de ICT-afdeling aan de infrastructuur uitvoerde resulteerden in uitval van het telemetriesysteem. Daarnaast vonden deze werkzaamheden plaats op tijdstippen met een minimale bezetting verplegend personeel op de Hartafdeling.

Oplossing: Dit voorbeeld maakt duidelijk dat scenariotrainingen met alle betrokkenen noodzakelijk zijn bij veranderingen in de infrastructuur. Samenwerking tussen afdelingen klinische technologie en ICT is hierbij essentieel.

Indeling van nieuwe interventies

Voor deze leidraad is de keuze gemaakt om NI's als volgt in te delen:

- Experimentele zorg en dus nieuw voor Nederland: het betreft hier interventies die worden geïntroduceerd in Nederland zonder dat er (inter)nationale richtlijnen en evidentie voor beschikbaar zijn. Het betreft hier experimentele zorg met of zonder CE-markering. Strikt genomen zullen deze interventies alleen in studieverband in Nederland worden toegepast om de meerwaarde vast te stellen en kennis op te doen. Bijvoorbeeld nieuwe catheters kunnen op voorwaarden zonder CE-merk worden getest. Het spreekt voor zich dat men zich voor dergelijke onderwerpen onderwerpt aan de eisen die wetenschappelijke evaluatie met zich meebrengt.
- Nieuwe interventie voor Nederland: het betreft hier interventies waarvoor wel evidentie en/of internationale richtlijnen bestaan, maar waarvan nog niet bekend is of ze in het Nederlandse verzekerde pakket behoren en die een ziekenhuis besluit te introduceren in de klinische praktijk.
- Nieuwe interventie voor een ziekenhuis: het betreft hier in Nederland reeds toegepaste interventies die in een ziekenhuis worden geïntroduceerd, of waarbij er in het ziekenhuis een verschuiving van de ene naar de andere beroepsgroep plaatsvindt, zonder dat er lokaal op voorhand voldoende ervaring en kennis voor handen is. Het betreft hier over het algemeen verzekerde zorg

Voorbeeld

In het ziekenhuis vindt een ontwikkeling plaats waarbij bepaalde behandelingen, of diagnostisch beeldvormende onderzoeken die traditioneel gedaan worden door een hiervoor getrainde beroepsgroep, overgenomen worden door een andere beroepsgroep. Training, ervaring en accreditatie voor dergelijke behandelingen of diagnostiek moeten echter wel gegarandeerd blijven om kwaliteit en patiëntveiligheid te borgen. Bijvoorbeeld: gebruik van een echo-apparaat voor echografisch onderzoek door hiervoor niet geaccrediteerde artsen kan leiden tot ernstige risico's voor de patiëntveiligheid.

Veiligheid, Effectiviteit en Kosten

Voorafgaande aan de introductie van een NI moeten altijd de voor- en nadelen (in termen van veiligheid, effectiviteit en kosten) voor de patiënt worden afgewogen (zie later in de leidraad). Het uitgangspunt hierbij is dat de patiënt een interventie wordt aangeboden waarbij de voordelen opwegen tegen de eventuele risico's. Daarnaast is het belangrijk een inschatting te maken van de budgettaire consequenties van een NI. Voor het maken van de afweging zijn gegevens nodig die idealiter zijn verzameld in kwalitatief goed uitgevoerd onderzoek met een hoge bewijskracht, veelal een randomized controlled trial (RCT). In de praktijk blijkt dat als deze gegevens geheel ontbreken of slechts in beperkte mate aanwezig zijn, er al snel sprake is van experimentele zorg die niet buiten een onderzoeksopzet zou moeten worden toegepast. Een uitzondering zou hierbij nog gemaakt kunnen worden indien het gaat om zorg waarvan de risico's voor de patiënt (en de kosten) zeer laag worden ingeschat. Ook dan geldt dat er toch ook gegevens beschikbaar dienen te zijn over de effectiviteit, aangezien men patiënten geen ineffektieve behandelingen zou moeten willen aanbieden. Of in dit soort situaties (laag risico, lage kosten) ook geëist moet worden dat gegevens van de hoogste bewijskracht beschikbaar zijn (en daarmee de interventie in een onderzoekskader moet worden toegepast) blijft een vraag die per geval zal moeten worden beantwoord.

In het geval van een regionale of eerste toepassing in Nederland zijn over het algemeen meer gegevens (uit buitenlands onderzoek) beschikbaar en kan een betere inschatting van veiligheid, effectiviteit en kosten worden gemaakt.

Hierbij zijn richtlijnen of standpunten van de beroepsgroep leidend. Uiteindelijk zijn hierbij verschillende uitkomsten mogelijk. Een nieuwe interventie kan bijvoorbeeld hetzelfde effect sorteren tegen minder kosten en dan dus toch ingevoerd worden. Aan de andere kant kan een nieuwe interventie weliswaar effectief zijn maar zoveel extra kosten genereren dat introductie economisch gezien geen optie is. Gezien de toenemende noodzaak tot verantwoording van resultaten en kosten, moet iedere introductie voorafgegaan worden door een zorgvuldige evaluatie op deze terreinen. Belangrijk is hierbij deze afweging niet individueel te maken maar zoveel mogelijk aan te sluiten bij de standpunten van de beroepsgroep.

Macro-afwegingen

In een gezondheidszorg die meer en meer marktgericht is en concurrentie tussen zorgaanbieders stimuleert ontstaat het risico op het niet efficiënt/veilig benutten van kostbare investeringen.

Het is niet ondenkbaar dat kostenintensieve interventies voor kleine patiëntengroepen in twee nabij gelegen ziekenhuizen ontwikkeld worden zonder nader overleg.

Het is dan ook essentieel dat bij de introductie van nieuwe interventies ook gekeken gaat worden naar mogelijkheden van regionale samenwerking. Vanzelfsprekend vraagt dit meer van de betrokken zorgprofessionals en bestuurders. In feite gaat het daarbij om de wil om op een andere manier het regionale zorgaanbod in te richten. Hierbij kunnen de betrokken zorgverzekeringen natuurlijk ook een belangrijke rol spelen.

Verdeling verantwoordelijkheden

Bij de introductie van NI's zijn over het algemeen meerdere professionals betrokken. Denk hierbij aan specialisten uit verschillende expertisegebieden, de raad van bestuur, de kwaliteitsmanager van een ziekenhuis, verpleegkundig personeel, leveranciers van apparatuur, etc. Het is van belang dat voor aanvang van de introductie van de NI de verantwoordelijkheden duidelijk worden uitgesproken.

De opbouw van verantwoordelijkheden in een zorginstelling met betrekking tot de introductie van NI's vertoont grote overeenkomsten met de ingebruikname van nieuwe medische apparatuur. In de twee leidraden Medische Technologie van de OMS werd al aangegeven dat de medisch specialist primair verantwoordelijk is voor de kwaliteit en de veiligheid van de zorg die hij of zij levert. Hieruit volgde dat de specialist verantwoordelijkheid heeft voor het gebruik, de kwaliteit en veiligheid van apparatuur die bij een behandeling wordt ingezet. Medische Staf, raad van bestuur en betrokken management dragen de zorg voor het realiseren van een adequate kwaliteitscyclus waardoor individuele verantwoordelijkheden ook genomen kunnen worden. In de genoemde documenten wordt aangegeven hoe deze rollen moeten worden ingevuld, inclusief opmerkingen over de noodzaak om bijvoorbeeld met gekwalificeerd en getraind personeel te werken.

Het Convenant Veilige Toepassing van Medische Technologie in het Ziekenhuis (NVZ, NFU, RN) biedt ook een goed vertrekpunt voor de wijze waarop met NI's kan worden omgegaan.

1. Er is een beleid/strategie waarin de voorgenomen NI past.
2. Er is een gedocumenteerde risicoanalyse behorend bij het proces waarin de NI fungeert.
3. Er is vastgesteld dat (toekomstige) gebruikers bevoegd en bekwaam zijn. Bijvoorbeeld door verplichte additionele (applicatie)trainingen.
4. Eventueel benodigde technici zijn bevoegd en bekwaam.
5. Er is sprake van evaluatiemomenten op gezette tijden.

Het in gebruik nemen van nieuwe technologie is ook onderhevig aan afspraken die gelden voor reeds bestaande technologie. Ook hier is kwaliteitsborging essentieel. Zo is de Wet op de Medische Hulpmiddelen te allen tijde van toepassing op NI's die onder hulpmiddelen vallen, zijnde:

- medische apparatuur
- passieve implantaten
- medisch instrumentarium
- steriele medische hulpmiddelen
- software als medisch hulpmiddel
- op maat gemaakte medische hulpmiddelen
- hulpmiddelen voor klinisch onderzoek
- een hulpstuk
- actieve implantaten
- in vitro diagnostica

Het veilig toepassen van medische technologie kenmerkt zich door een veilig product in handen van getrainde gebruiker, in een daartoe geschikte omgeving. Er worden daarin drie fasen onderscheiden: invoering, gebruik, afstoting. Deze fasen worden ondersteund met een plan en procedures die gericht zijn op:

- Voorbereiding aanschaf
- Eisen ingebruikname
- Bevoegdheid en bekwaamheid gebruikers
- Monitoring resultaten

De praktijk

De introductie van een NI start echter niet zelden bij één medisch specialist. Specifieke interesse kan bijvoorbeeld aanleiding zijn om zorg te innoveren. Het kan echter nooit beperkt blijven tot deze individuele specialist. NI's hebben veelal impact op het resultaat, de risico's, de organisatie en de financiering van zorg die verder gaat dan individuele ambitie. Idealiter maakt zorginnovatie dan ook deel uit van (zorginhoudelijke) keuzes die:

- Onderscreven worden door de vakgroep/maatschap. Zij nemen daarmee verantwoordelijkheid voor de continuïteit van zorg;
- Financieel zijn geborgd op strategisch niveau. De raad van bestuur en het stafbestuur zijn op de hoogte en hebben toestemming gegeven waarmee ook verantwoordelijkheid kan worden genomen;
- Hebben geleid tot een adequaat aangepaste zorgorganisatie.

Medisch specialist

Het is de verantwoordelijkheid van de medisch specialist om:

- De introductie van nieuwe interventies op te (laten) nemen in het beleidsplan van de vakgroep, maatschap of afdelingen;
- Objectieve informatie aan te reiken waarmee een programma van eisen en/of risicoanalyse kan worden uitgewerkt;
- Zorg te dragen voor een werkwijze die leidt tot een goede implementatie en borging van de introductie binnen de organisatie, inclusief passende training, registratie en monitoring;
- Voldoende te waarborgen dat patiënten juist worden geïnformeerd en informed consent wordt verkregen en vastgelegd;
- Niet eerder te starten met een nieuwe interventie dan nadat er een passende prospectieve risico-inventarisatie heeft plaatsgevonden.

Het gaat hier over een verantwoordelijkheid met betrekking tot het leveren van veilige en adequate zorg die tevens is opgenomen in de medische toelatingsovereenkomst.

Ziekenhuisorganisatie

Volgens de Kwaliteitswet Zorginstellingen ligt de eindverantwoordelijkheid voor de kwaliteit van zorg en borging hiervan bij de raad van bestuur (rvb). In 2011 is dit voor de toepassing van medische technologie al uitgewerkt in het convenant "Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis" van de NVZ, de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) en Revalidatie Nederland (RN).

Het "Kwaliteitskader van Medisch Specialisten" (2010) hanteert de volgende uitgangspunten als het gaat om de verantwoordelijkheden van de medisch specialist:

- De medisch specialist is primair verantwoordelijk voor de verleende zorg;
- De medisch specialist is verantwoordelijk voor hulpverleners die onder zijn verantwoordelijkheid betrokken zijn bij het verlenen van zorg;
- De medisch specialist bewaakt de grenzen van zijn mogelijkheden en verwijst zo nodig door;
- De medisch specialist spreekt collegae aan op ongewenst gedrag;
- De medisch specialist heeft een informatieplicht naar SB/raad van bestuur;
- De medisch specialist draagt zorg voor continuïteit van zorg waarbij
 - de naleving van de rechten van de patiënt gewaarborgd is
 - verantwoording afgelegd wordt binnen het ziekenhuis over geleverde kwaliteit en resultaat
 - calamiteiten direct worden gemeld
 - afwijkingen in zorgresultaat onderwerp van bespreking zijn in de vakgroep/maatschap.

De Medische Staf is collectief verantwoordelijk voor kwaliteitsbeleid met betrekking tot de verleende zorg.

Hieruit volgt dat de medisch specialist dus ook verantwoordelijkheid draagt voor het gebruik/introductie van NI's die bij de verleende zorg worden ingezet. Patiënten mogen erop rekenen dat de medisch-specialistische zorg veilig is en voldoet aan de stand der wetenschap. Belangrijke kenmerken hiervan zijn:

- Veiligheid
- Doelmatigheid
- Tijdigheid
- Effectiviteit
- Patiëntgerichtheid

De twee uitgangsdOCUMENTEN, het convenant en het kwaliteitskader, maken duidelijk dat informatie-uitwisseling tussen medisch specialist en de organisatie waarin hij/zij werkt essentieel is.

In het Kwaliteitskader van Medisch Specialisten staat dat een informatieprotocol tussen raad van bestuur en bestuur van de Medische Staf behulpzaam kan zijn om wederzijds systematisch verantwoording af te leggen. Vast gespreksonderwerp in dit informatieprotocol zou de kwaliteitscyclus rond nieuwe interventies moeten zijn.

Het spreekt voor zich dat het nemen van individuele verantwoordelijkheid door de medisch specialist afhankelijk is van de wijze waarop op instellingsniveau waarborgen zijn ingebouwd. Zo hebben UMC's vaak een andere organisatiestructuur dan algemene ziekenhuizen.¹¹ Ongeacht de organisatiestructuur is het echter van belang dat de verantwoordelijke gremia in een ziekenhuis op de hoogte zijn van de introductie en uitkomsten van nieuwe interventies en dus van aanpassingen in het zorgaanbod. Daarnaast dient regelmatig getoetst te worden of de uitvoering plaatsvindt door aantoonbaar bekwame zorgverleners. Hierin spelen de raad van bestuur én het bestuur Medische Staf een hoofdrol.

¹¹ In settings anders dan in de algemene ziekenhuizen, dient de rol van de medische staf overgenomen te worden door een door de beroepsgroep gedragen vertegenwoordiging van medisch specialisten.

Hieronder wordt aangegeven welke zaken op instellingsniveau geregeld moeten zijn:

- De medische staf (of haar vertegenwoordiging) is op de hoogte van de introductie van nieuwe interventies en dus van aanpassingen in het zorgaanbod;
- De raad van bestuur inventariseert samen met de Medische Staf voor welke nieuwe interventies specifieke aanvullende bevoegdheden en bekwaamheden vereist zijn. Onder meer op basis van de analyse van risico's;
- De raad van bestuur en/of de Medische Staf laten regelmatig toetsen of de uitvoering plaatsvindt door aantoonbaar bekwaame zorgverleners. Dit gaat gepaard met het systematisch controleren (visitatie, audit, veiligheidsrondes, risicoanalyses, etc.) of medisch specialisten en overige medewerkers deskundig zijn en adequaat zijn na- en bijgeschoold.

Uitvoering in de praktijk

De introductie van NI's dient ziekenhuisbreed geborgd te worden door gebruikmaking van een multidisciplinair overleg op ziekenhuisniveau en binnen bijvoorbeeld het OK-complex (indien van toepassing). In deze overlegstructuren moet de introductie van NI's een vast agendapunt zijn. Veel ziekenhuizen beschikken al over inkoopstructuren en een OK-commissie. Deze kunnen uiteraard het proces van beheerste introductie van NI's tot hun taak gaan rekenen. Hieronder volgt een voorbeeld van hoe invulling kan worden gegeven aan de verdeling van verantwoordelijkheden en hoe de kwaliteit kan worden geborgd.

Opzet ICT- en Klinische Technologie-afdelingen

In ziekenhuizen bestaan meestal twee gescheiden organisaties. De ene is belast met zaken rondom ICT-infrastructuur en de andere meer met zorggerelateerde technologische zaken. Tot voor enkele jaren was dit een prima te verdedigen organisatiemodel. Echter meer en meer zijn beide zaken niet meer te onderscheiden van elkaar (zoals uit het telemetrie voorbeeld blijkt). Daarmee worden de eisen gesteld aan de ICT infrastructuur ook hoger. Met andere woorden was het tot voor kort geen groot probleem indien het netwerk korte tijd niet beschikbaar was. Nu meer en meer hoogrisico apparatuur ook afhankelijk is van diezelfde ICT-infrastructuur kan uitval onmiddellijk tot grote problemen leiden. Het is dan ook noodzakelijk dat deze gescheiden organisatieon-

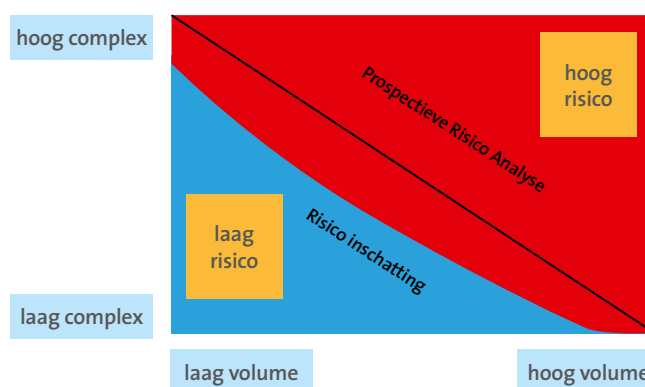
derdelen intensief samenwerken en dat kritisch gekeken wordt naar de eisen die een NI stelt aan de ICT-infrastructuur. Hierbij is het ook noodzakelijk dat duidelijk is wie uiteindelijk aanspreekbaar is in het geval er problemen ontstaan.

Prospectieve risico inventarisatie

Iedere NI in de zorg moet in feite beginnen met de afweging hoe deze NI zorgvuldig kan worden geïntroduceerd. Om zorgschade te voorkomen en te komen tot een veilige introductie van nieuwe interventies is het van belang om voorafgaand aan de introductie van een NI een passende prospectieve risico inventarisatie (PRI) uit te voeren. Dit betekent dat afhankelijk van de complexiteit van de NI de omvang van de PRI moet worden bepaald (figuur 1) (zie hiervoor ook het stappenplan). Omdat de uitvoering van een PRI per interventie en per ziekenhuis een unieke aanpak vraagt is het niet mogelijk een gedetailleerde handleiding voor een PRI uit te werken. De uitvoering van een PRI vraagt dan enige verdieping van de betrokken medisch specialist(en), kwaliteitsmanager en overige betrokken professionals.

Om toch handvatten te kunnen bieden stelt de commissie voor om eerst een algemene risico-afweging te maken en daarna te werken volgens het principe van risicoklasse indeling (zie hieronder).

Figuur 1. Schematische weergave risico-inschatting



Algemene risico-afweging

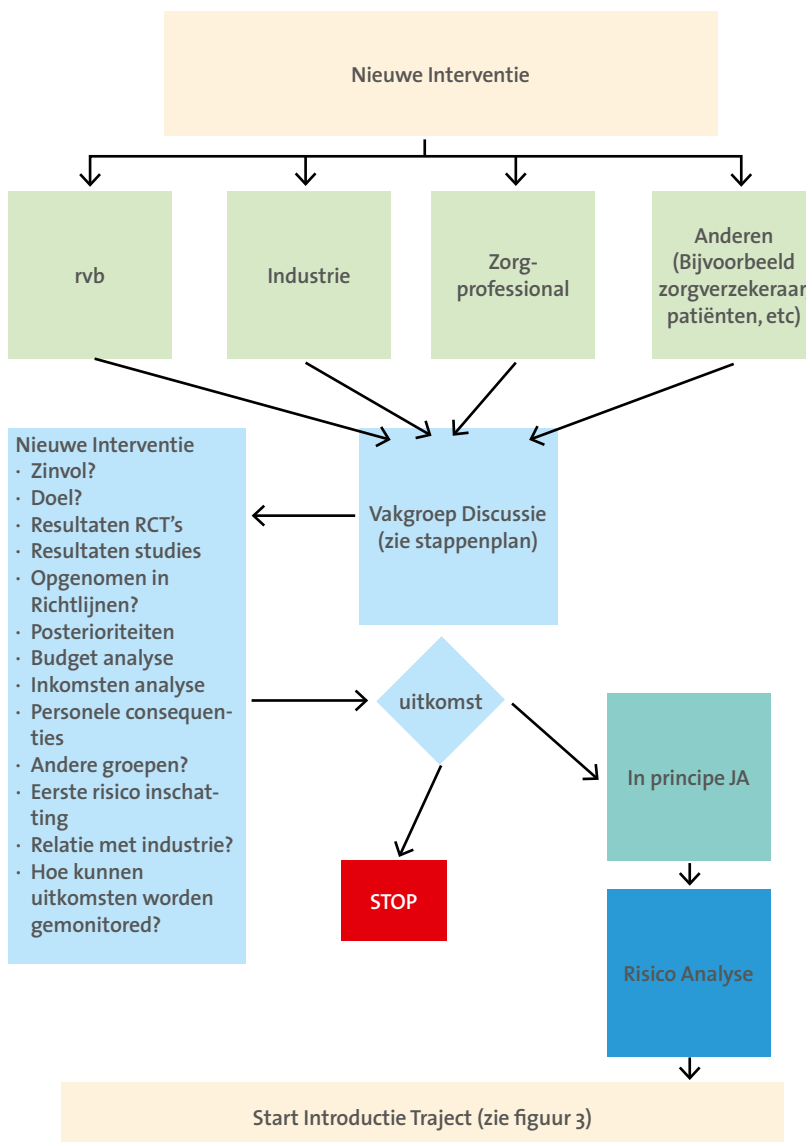
Een nieuwe interventie kan op verschillende manieren zijn entree maken in de zorg (zie figuur 2). Een eerste afweging zal derhalve op uitvoeringsniveau en dus in een betrokken vakgroep/maatschap moeten plaatsvinden vanwege de eerder genoemde verantwoordelijkheid voor de directe zorgverlening. Vragen die hierbij aan de orde moeten komen zijn onder andere gerelateerd aan de te verwachten verbetering van zorg (bij voorkeur gebaseerd op studies), de risico's van de introductie, de kosteneffectiviteit, de budgetimpact, welke andere professionals erbij betrokken zijn, welke relatie

met de betrokken industrie er bestaat (indien van toepassing) en hoe de uitkomsten gemonitord kunnen worden. Een uitgebreide analyse van stakeholders verdient een serieuze plaats in de voorbereiding van de introductie van een NI. De uitkomst van een dergelijke evaluatie kan zijn dat er geen introductie plaats zal vinden. Indien wordt besloten tot de introductie dient een nadere risico-inventarisatie plaats te vinden.

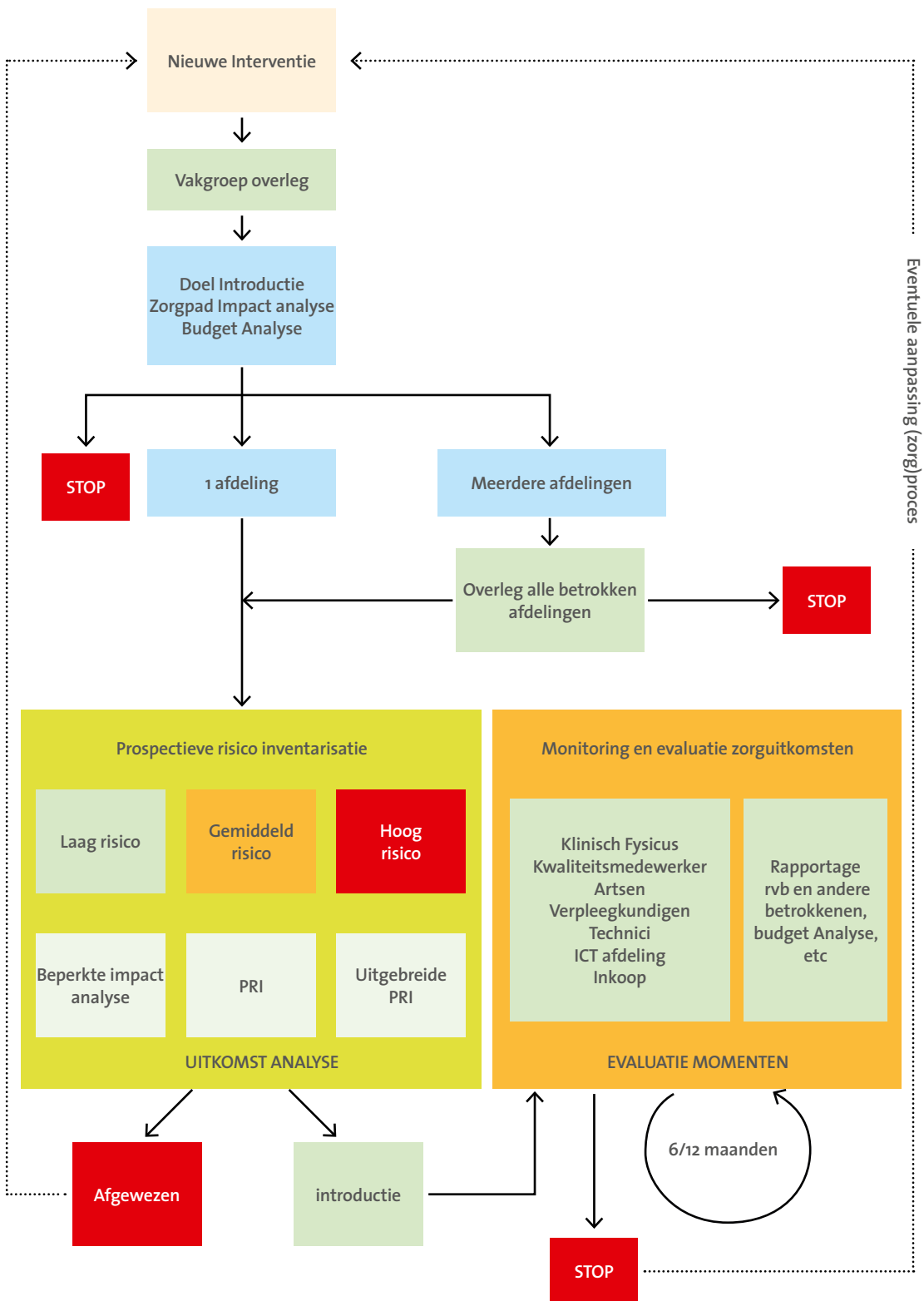
Risicoklasse-indeling

Na deze eerste analyse, waarbij de uitkomst kan zijn dat introductie mogelijk zinvol is, wordt een eerste risicoschatting gemaakt (figuur 3) aan de hand van een risicoclassificatie.

Figuur 2. Algemene risicoafweging bij introductie nieuwe interventie



Figuur 3. Schema introductie van nieuwe en nieuwe interventie



Zoals uit figuur 3 blijkt is gekozen voor een indeling in laag, gemiddeld of hoog risico. In het Besluit Medische Hulpmiddelen wordt uitgegaan van een indeling in 4 klassen (I, IIa, IIb, III). In dit geval worden IIa en IIb als gemiddeld risico beschouwd (zie onderstaand kader).¹²

Risicoclassificatie

Klasse I producten zijn hulpmiddelen met een laag risico, die bedoeld zijn om slechts van korte duur in contact met het lichaam te blijven. Producten in risicoklasse IIa zijn hulpmiddelen met een gemiddeld risico en hulpmiddelen IIb hebben een gemiddeld tot hoog risico. Producten in risicoklasse III zijn producten die rechtstreeks in contact komen met het hart, de centrale bloedsomloop en het centrale zenuwstelsel. Ook hulpmiddelen die een specifiek gebrek aan het hart of de centrale bloedsomloop controleren, diagnosticeren, bewaken of herstellen en rechtstreeks in contact komen met deze lichaamsdelen vallen onder risico klasse III.

Deze klasse-indeling geldt voor medische hulpmiddelen conform de Wet en bijbehorende Besluiten Medische Hulpmiddelen. Deze leidraad is, behalve op apparatuur, ook van toepassing op veranderingen in medische techniek, software als medische techniek en zorgprocessen. Daarom is gekozen voor de indeling in laag, gemiddeld en hoog risico. Het classificeren van veranderingen in zorgprocessen is echter lastig ook al omdat hiervoor geen literatuur beschikbaar is. Ter illustratie volgt hieronder een aantal voorbeelden.

- Een laag risico verandering: het veranderen van de opnameduur na interventie kan over het algemeen als laag risico worden beschouwd.
- Gemiddeld risico: het opzetten van een multidisciplinaire keten of het aanbrengen van veranderingen daarin worden beschouwd als gemiddeld risico.
- Hoog risico: het veranderen van antistollingsbeleid wordt als hoog risico beschouwd.

Een voorbeeld van een introductie met een gemiddeld tot hoog risicoprofiel is bijgevoegd in figuur 4 (vernieuwing zorgpad acuut hartinfarct).

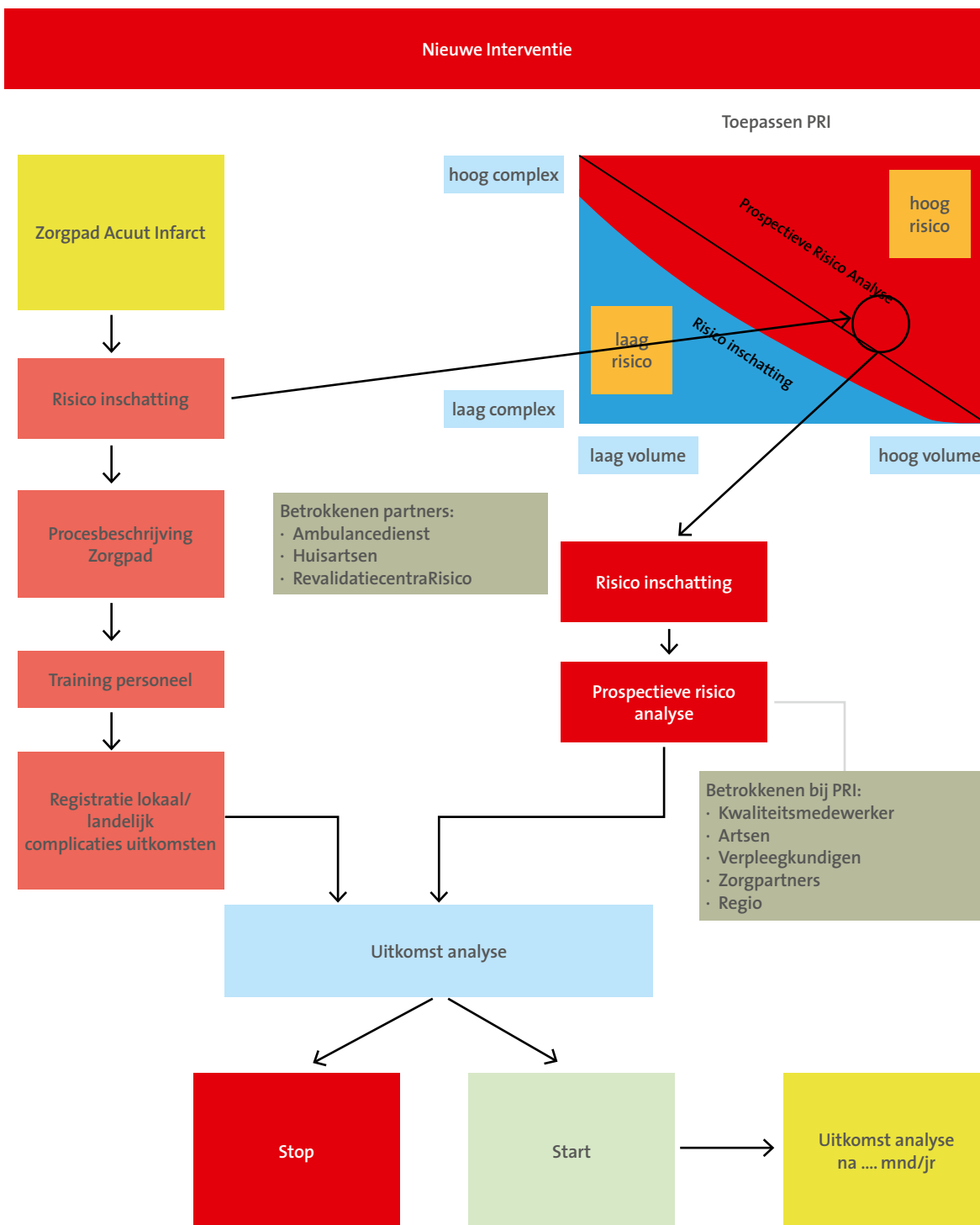
In een aantal gevallen is er sprake van een complexe verandering in een zorgproces en de introductie van een nieuwe techniek. Als voorbeeld (figuur 5) is gekozen voor de introductie van de LVAD (steunhart). Gezien de complexiteit en de vraag of het hier om een te rechtvaardigen therapie gaat is de analyse vanzelfsprekend uitgebreid en toetsbaar door derden. Hierbij moet worden opgemerkt dat toetsing door de IGZ geen standaard activiteit van de IGZ is.

Vanzelfsprekend zal de introductie van een laag risico-interventie een minder uitgebreide analyse behoeven (zie figuur 6).

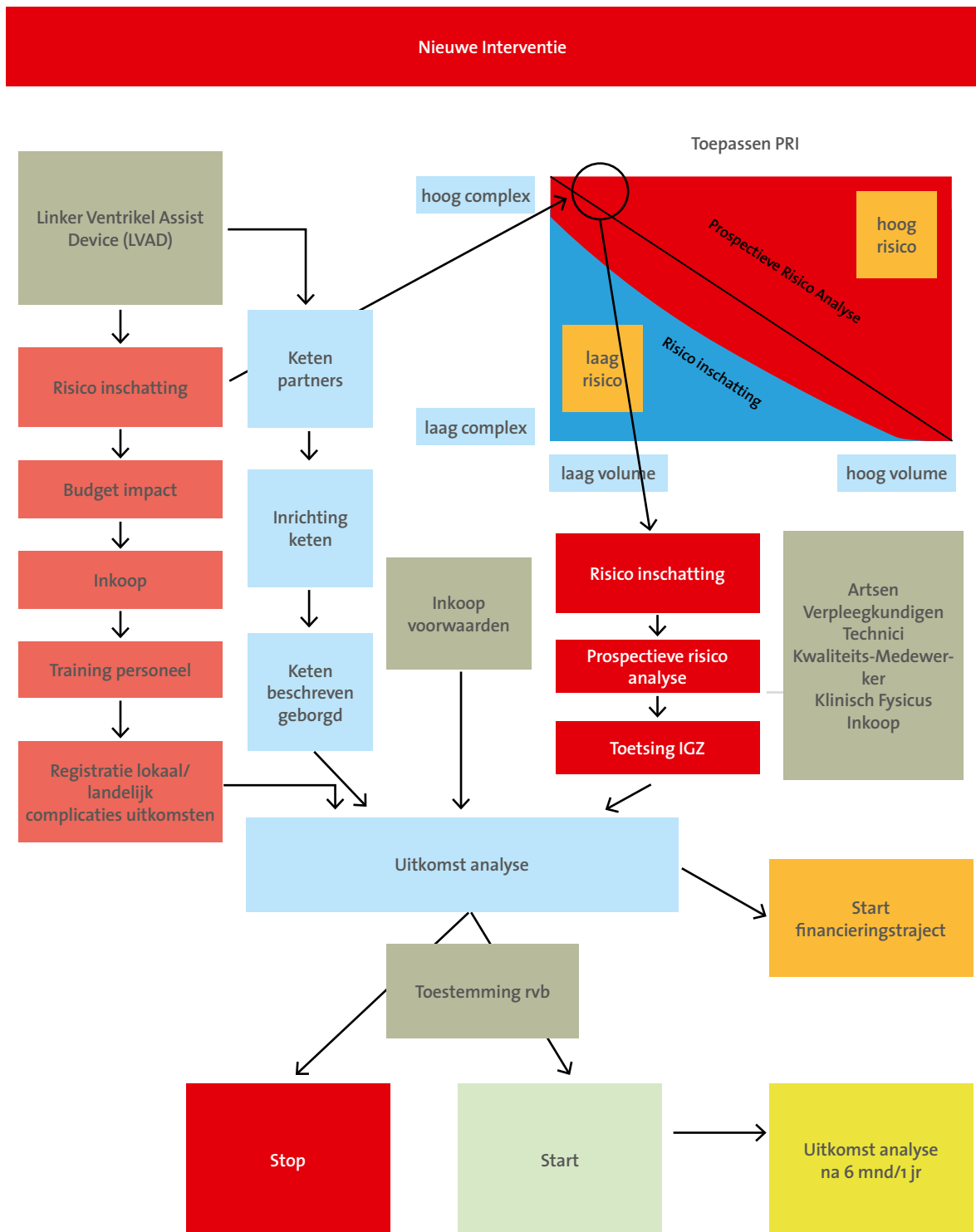
Ook de beoordeling van laag complexe zorg kan echter uitmonden in een hoog risico wanneer er bijvoorbeeld grote volumes mee gepaard gaan. Een kleine afwijking kan dan immers grote gevolgen hebben voor een grote groep patiënten.

¹² Bron: <http://www.nen.nl/NEN-Shop/Vakgebieden/Medische-Hulpmiddelen/Wetgeving-medische-hulpmiddelen/Classificatie-medische-hulpmiddelen.htm>
Dit voorbeeld wordt uitgebreid beschreven in de positiebepaling "Introductie Nieuwe Interventietechnieken of Devices in de Klinische Praktijk" van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT).
Zie: www.nvtnet.nl/includes/download.asp?media_id=572

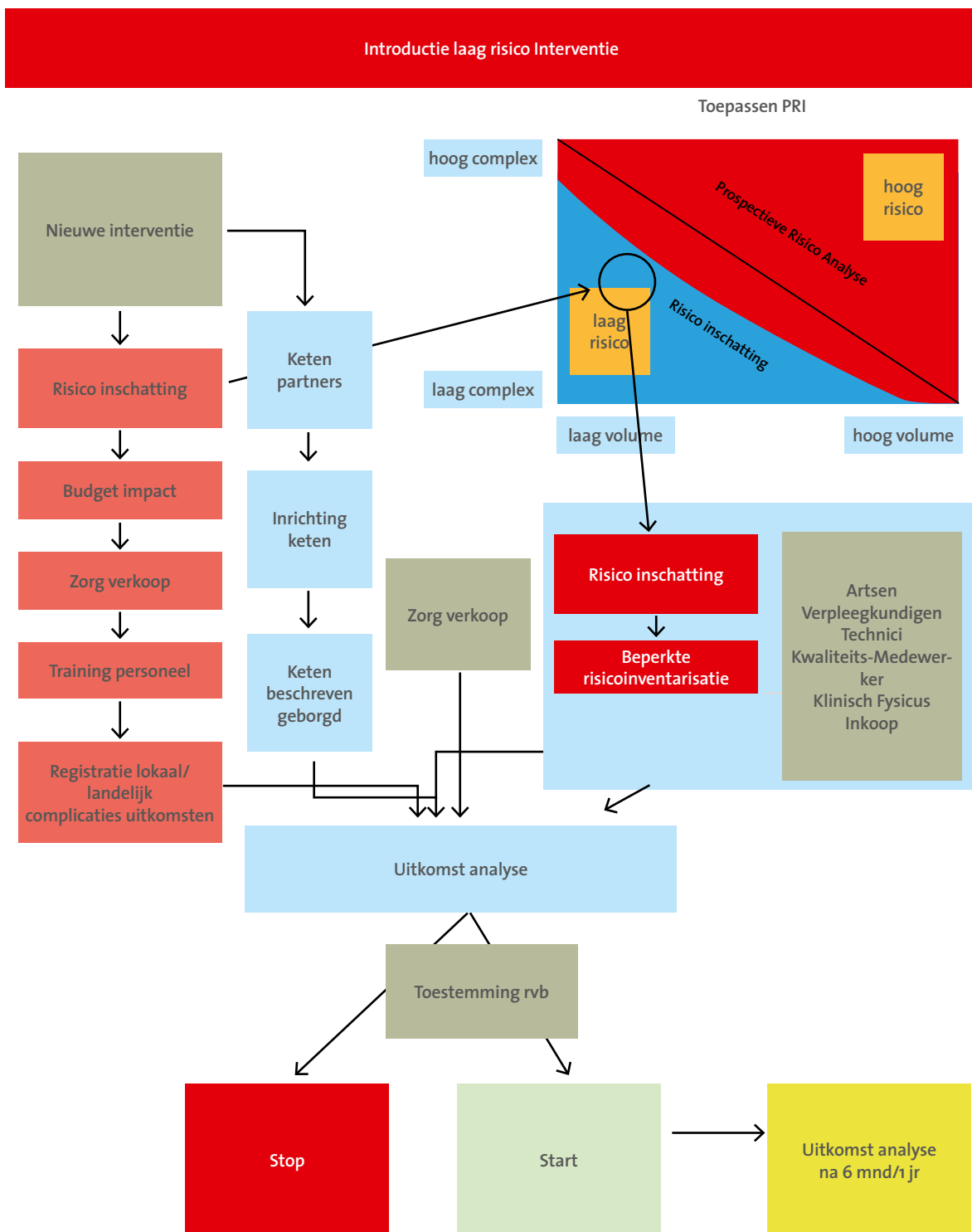
Figuur 4. Schematisch voorbeeld introductie gemiddeld risico interventie (zorgpad acuut infarct)



Figuur 5. Schematisch voorbeeld introductie hoog risico interventie (LVAD introductie; hoog complex en hoog risico)



Figuur 6. Schematisch voorbeeld introductie laag risico interventie



Opzetten van een PRI

Er zijn verschillende manieren om te komen tot een goede prospectieve risico-inventarisatie. Een voorbeeld van een gestandaardiseerde manier voor een goede PRI is de Healthcare Failure Mode and Effect Analysis methode, kortweg de HFMEA-methode.¹⁴

De HFMEA-methode brengt op een gestandaardiseerde manier alle stappen in kaart, waarna deze worden beoordeeld. Belangrijke vragen hierbij zijn hoe het proces kan falen en wat de effecten daarvan op de zorguitkomst kunnen zijn. Aan de hand van deze analyse kan worden bekeken hoe falen kan worden voorkomen en indien een stap in het proces toch faalt hoe dit opgelost kan worden. In Nederland is de HFMEA bekend geworden als de SAFER (Scenario Analyse van Faalwijzen, Effecten en Risico's). Naast de HFMEA zijn er nog andere methoden die meer of minder geschikt zijn voor toepassing in de zorg.

Een andere veel toegepaste methode is de zogenaamde Probabilistic Risk Assessment (PRA).¹⁵ Deze methode werd oorspronkelijk gebruikt om bijvoorbeeld risico's van kerncentrales te berekenen en is later geschikt gemaakt voor de gezondheidszorg. Tijdens een PRA worden drie vragen beantwoord:

1. Wat kan er eventueel fout gaan en wat kan leiden tot het optreden van deze fouten?
2. Wat zijn de mogelijke uitkomsten wanneer deze fouten zich voordoen?
3. Hoe groot is de kans dat deze problemen optreden?

Alle PRI methoden hebben het doel het vooraf identificeren van risico's, het inschatten van de ernst daarvan en het beantwoorden van de vraag op welke wijze risico's zo veel als mogelijk kunnen worden verminderd of uitgebannen.

Voorwaarden voor een succesvolle PRI

Om een PRI succesvol te kunnen uitvoeren is de volgende aanpak noodzakelijk:

1. Vaststellen van de noodzakelijke omvang van het onderzoek en de methode van PRI.
2. Vervolgens het samenstellen van een groep betrokken professionals. Afhankelijk van het soort introductie zal een dergelijke groep in ieder geval bestaan uit:
 - a. de betrokken klinisch fysicus (in het geval van technologische vernieuwing);
 - b. bij voorkeur ook een kwaliteitsmedewerker (zeker in het geval veranderingen in zorgprocessen);
 - c. de betrokken zorgprofessionals.
3. Het beschrijven van het proces aan de hand van een flowchart die de verschillende stappen in het proces omvat.
4. Het beschrijven van de kans op ongewenste uitkomsten per stap en de mogelijke oorzaken van het optreden van de ongewenste uitkomsten.
5. Het beschrijven van maatregelen om de kans op ongewenste uitkomsten zo klein mogelijk te maken.
6. Het samenstellen van een rapport waarin deze stappen systematisch worden beschreven.
7. In het rapport dient ook te worden opgenomen hoe resultaten worden geëvalueerd.

Om de kwaliteit van de PRI zoveel mogelijk te borgen is het nodig om alle stappen zorgvuldig te doorlopen. Kessels-Habraken et al beschreven een aantal valkuilen tijdens de uitvoering.¹⁶

1. De risico-inventarisatie is onbetrouwbaar als gevolg van onvoldoende kritisch beschouwen van de verschillende stappen en risico's.
2. De risico-inventarisatie is onbetrouwbaar door gebrek aan inzicht in de mogelijke risico's.
3. Het onvoldoende inzicht hebben in het optreden van een reeks van gebeurtenissen.

Wil een PRI bijdragen aan een veilige en effectieve introductie van nieuwe interventies dan is het dus van groot belang dat alle betrokkenen het belang ervan inzien, de betrokkenen voldoende deskundig zijn en bereid zijn om processen vooraf te analyseren, de uitvoering te monitoren en het

¹⁴ Healthcare failure mode and effect analysis course materials (HFMEA). Veterans Health Administration National Center for Patient Safety. 2005. Available at: <http://www.patientsafety.gov/HFMEA.html>. Accessed 18 August 2005.

¹⁵ Assessing risk: the role of probabilistic risk assessment (PRA) in patient safety improvement. Wreathall J, Nemeth C. Qual Saf Health Care 2004; 13: 206-212



proces waar nodig te veranderen. Voorwaarde is wel dat de organisatie een centrale structuur voor kwaliteitsborging heeft ingesteld. Specialisten, klinisch fysici, kwaliteitsmedewerkers en andere deskundigen dienen hierop te kunnen terugvallen. Ter illustratie hiervan is een “matrix levenscyclus medische technologie” ontwikkeld welke beschrijft hoe de taken en verantwoordelijkheden kunnen worden ingericht opgenomen in de bijlage 1.

Uitvoering in de praktijk

Bij het opstarten en de uitwerking van een PRI zijn naast betrokken medisch specialisten in het algemeen de klinisch fysicus (in het geval van mogelijk falen van apparatuur), dan wel een gelijkwaardige functionaris, de kwaliteitsmedewerker en/of een coördinator medische technologie direct betrokken. Juist wanneer het medische technologie (apparatuur) betreft moet er extra aandacht zijn voor de levensduur hiervan. Het gaat hierbij om een systematische benadering van de vraagstukken onderhoud en vervanging. In bijlage 1 is een praktijkvoorbeeld opgenomen van een systematiek die al wordt toegepast in ziekenhuizen.

Dataregistratie en monitoring bij nieuwe interventies

Naast een uitgebreide PRI voorafgaande aan de introductie van nieuwe interventies dienen de uitkomsten ook op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Bij de introductie van nieuwe interventies dient na verloop van tijd (bijvoorbeeld na 6 en 12 maanden) op basis van de verzamelde gegevens te worden bekeken welke resultaten zijn geboekt op het gebied van veiligheid en effectiviteit. De evaluatie van de zorg(uitkomsten) wordt niet tot één evaluatiemoment beperkt, maar omvat een evaluatiecyclus. Het spreekt voor zich dat reguliere systemen als het melden van incidenten en calamiteiten en complicatieregistratie hierin een rol moeten spelen. In geval van een NI moeten uitkomsten van zorg echter systematisch worden verzameld, geregistreerd en geanalyseerd. Het is immers belangrijk om te evalueren of de uitkomsten in lijn zijn met de vooraf opgestelde verwachtingen.

De optredende ongewenste uitkomsten moeten kunnen worden toegeschreven aan technische of organisatorische problemen, menselijk falen of andere factoren (bijvoorbeeld patiënten). De PRISMA-methode is hiervoor zeer geschikt.

Voorbeeld

Renale Denervatie, introductie van een interventie zonder overweging van veiligheid, effectiviteit en kosten

Al decennialang worden chirurgische denervaties van de Arterie Renalis uitgevoerd bij patiënten met een onbehandelbare hoge bloeddruk. Na de introductie van verschillende medicijnen voor deze indicatie werd deze ingreep obsoleet. Echter, er blijven patiënten met een onbehandelbare hoge bloeddruk. In verband hiermee werd een nieuwe catheter-onderzoek techniek ontwikkeld om renale denervatie te bewerkstelligen. Het systeem werd CE gecertificeerd, op de markt gebracht en vervolgens toegepast in verschillende ziekenhuizen. Hoewel slechts beperkte klinische evidentie in de vorm van kleine studies beschikbaar was, bleek dit geen beletsel om de interventie in Nederland op veel plaatsen in de klinische praktijk te introduceren. Hoewel dit door veel betrokkenen als een ongewenste ontwikkeling werd beschouwd, werd in eerste instantie niet regulerend opgetreden. Resultaten van deze ingrepen zijn dan ook (op enkele uitzonderingen na) niet bekend, ook is niet bekend op welke wijze werd voldaan aan de eisen van veiligheid, effectiviteit en kosten. Na enkele jaren wordt nu als nog getracht hier enige ordening in te brengen met behulp van het CVZ-instrument Voorwaardelijke Financiering en verplichte registratie.

¹⁶ Kessels-Habraken, M., Schaaf, T. van der, Jonge, J. de, Rutte, C., & Kerkvliet, K. (2009). Integration of prospective and retrospective methods for risk analysis in hospitals. *International Journal for Quality in Health Care*, 21(6), 427-432

Een nieuwe interventie kan in deze tijd niet zonder het gedegen vastleggen van de klinische resultaten die daarmee worden bereikt. Er zal vooraf nadrukkelijk bepaald moeten worden welke data nodig zijn en op welke wijze de registratie van data vorm moet krijgen.

De opbouw in deze afweging is als volgt:

- Inventariseer welke uitkomstparameters en basisgegevens nodig zijn om de klinische resultaten te kunnen bepalen.
- Stel normen voor de uitkomstparameters op.
- Pas de statusvoering aan, bij voorkeur gekoppeld aan EPD waardoor uitkomsten systematisch op patiëntniveau gevolgd kunnen worden.
- Breid de bestaande lokale complicatieregistratie uit.
- Houd procesindicatoren bij voor de lokale voortgang van implementatie.
- Sluit aan bij device/innovatie specifieke programma's, vaak postmarketing surveillance ingezet door industrie.

- Indien van toepassing, sluit aan bij landelijke registratie zoals bijvoorbeeld implantatenregistraties.
- Indien beschikbaar sluit aan bij een landelijke kwaliteitsregistratie inclusief auditinformatie.

Hier wordt nadrukkelijk gesteld dat het begint met het lokaal aanpassen van de statusvoering en de wijze waarop NI's worden gevolgd omdat landelijke initiatieven vaak niet voor handen zijn of niet noodzakelijk zijn in geval van een lokale introductie. In onderstaand kader wordt aangegeven waaraan men moet denken op het moment dat een nieuwe interventie wordt geïmplementeerd.

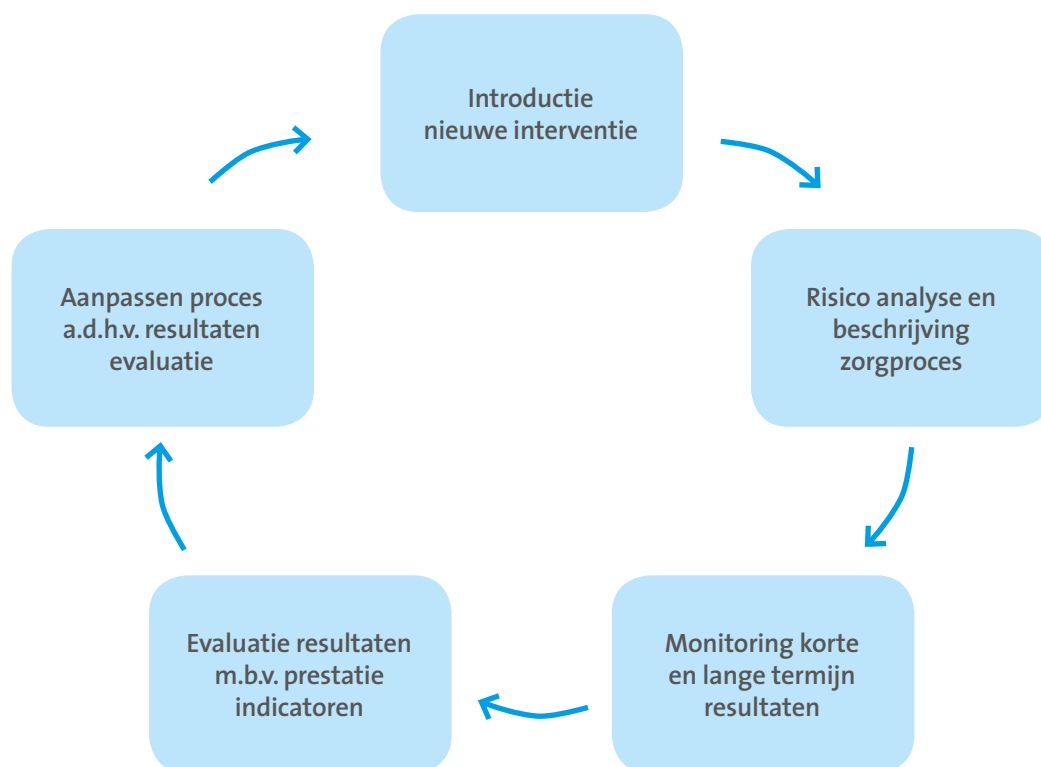
Voorwaarden lokale dataregistratie in geval van een nieuwe interventie

1. Statusvoering bij voorkeur koppelen aan EPD.
2. Patiëntgegevens uitbreiden op grond van nieuwe interventie
3. Relevante ziekte geschiedenis
 - Relevante diagnostische gegevens
 - Indicatiebespreking
 - Medicatie
4. Interventiegegevens
 - Betrokkenen
 - Medicatie
 - Uitkomst interventie
 - Complicatieregistratie
 - Indien van toepassing: Implantaat registratie (serie nummer, lotnummer)
 - Follow –up op vaste tijdstippen (bijvoorbeeld 3, 6, 12 maanden)
 - Uitkomst interventie
 - i. Ongewenste uitkomst interventie
 - ii. Herstel etc.
 - Lange termijn complicaties
 - Relevante functionele status
 - Medicatie
5. Dataregistratie moet voldoen aan vigerende wetgeving met betrekking tot privacy en veiligheid ICT-systemen.

Monitoring is vaak lokaal maatwerk

Bij de introductie van nieuwe interventies dient dus per interventie te worden bekeken op welke wijze monitoring het beste kan worden gerealiseerd. De uitkomst van de risicoanalyse zal hierin ook een rol spelen. Het gaat niet alleen om de vastlegging maar vooral ook om de systematiek waarmee de uitkomsten gevolgd en besproken worden. In het schema hieronder wordt nog eens verhelderd hoe deze systematiek moet werken.

Figuur 7. Cyclus introductie van nieuwe interventies



Landelijke kwaliteitsregistraties

Hoewel monitoring vaak lokaal maatwerk is, kan bij de introductie van een NI gestart worden met of aangesloten worden bij een landelijke kwaliteitsregistratie. In toenemende mate komen er landelijke kwaliteitsregistraties beschikbaar, ontwikkeld door of in samenwerking met wetenschappelijke verenigingen. De inzet van een dergelijk instrument is niet voor alle specialismen en onderwerpen even vanzelfsprekend. Waar bepaalde operatieve behandelingen met gewrichtsimplantaten of borstprothesen zich goed lenen voor het vastleggen in een kwaliteitsregistratie is dit lastiger voor het monitoren van een nieuwe infuuspomp, bestralingsapparatuur, of een complexe vernieuwing van een zorgproces. Om een nieuwe interventie te registreren moet er sprake zijn van een duidelijk te identificeren aanpak of behandeling en moet er sprake zijn van een goed te definiëren uitkomstparameter (bijvoorbeeld complicaties, of ziektevrije overleving). De mogelijkheid om de kwaliteit van zorg te verbeteren is eveneens een belangrijk argument voor de inzet van een kwaliteitsregistratie. Het verdient aanbeveling om landelijke registratiesystemen voor nieuwe interventies in de zorg zoveel mogelijk te laten aansluiten bij de visie van medisch specialisten op informatiebeleid om doelmatigheid te verbeteren en registratielast te beperken.¹⁷

Het opzetten en implementeren van een (landelijke) kwaliteitsregistratie kost tijd en geld. Zonder draagvlak binnen de wetenschappelijke vereniging van een specialisme en goede ondersteuning hiervan is het opzetten van een goede kwaliteitsregistratie niet uitvoerbaar. Na het opzetten van de kwaliteitsregistratie moet deze worden geïmplementeerd, de gegevens worden verzameld, analyses en terugkoppelingen worden gedaan en onderhoud worden gepleegd (zowel technisch als inhoudelijk).

De kosten die hiermee gepaard gaan moeten specifiek opgenomen worden in de vergoeding van de te registreren aanpak, onderwerp of interventie.¹⁸

Training van professionals

Introductie van NI's in de kliniek kan meestal niet zonder gedegen kennisoverdracht en vaardigheidstraining. Het hele team dat met de NI te maken krijgt moet worden voorbereid.

Ook de voorbereiding van de patiënt en de nazorg moet in deze training betrokken worden. Afhankelijk van de uitkomsten van de risicoanalyse dient vooraf een trainingstraject te worden afgesproken waarbij, indien aanwezig, opleidingseisen van de eigen of andere beroepsverenigingen leidend moeten zijn. Indien wordt afgeweken van bestaande opleidingseisen dient dit gemotiveerd te worden. Het verdient aanbeveling getuigschriften van gevolgde training centraal te registreren.

Voorbeeld

Vaardigheidseisen aan minimaal invasieve chirurgie

In de richtlijn minimaal invasieve chirurgie (2011) wordt aanbevolen dat indien het toepassen van nieuwe minimaal invasieve technieken vaardigheden vereist die men niet beheerst, men zich hierin dient te scholen alvorens de techniek zelfstandig en zonder supervisie toe te passen. (ref1)

Er zijn in essentie drie soorten trainingen bij introducties te onderscheiden.

1. Training van een nieuwe medische techniek
2. Training bij introductie van nieuwe technologieën (voorbeeld nieuwe
3. Training in de uitvoering van het nieuwe zorgproces. Meer en meer wordt erkend dat complexe zorg slechts kan worden geleverd indien sprake is van multidisciplinaire teams die met behulp van simulatietrainingen (scenario-trainingen) het proces vooraf oefenen en evalueren.

Ad 1. Training van nieuwe medische technieken.

Er valt hier een aantal situaties te onderscheiden.

- Modificaties op bestaand gebruik.
- Nieuwe techniek vanuit het vakgebied.
- Nieuwe techniek van buiten het vakgebied.

Bij modificaties van bestaande behandelingen, kan in het algemeen, intercollegiale training/ begeleiding volstaan. Hiervoor is geen trainingsplan nodig.

¹⁷ Visie Raad Kwaliteit: Het informatielandschap Duurzaam Ingericht, september 2013

¹⁸ Visie Raad Kwaliteit: Het informatielandschap Duurzaam Ingericht, september 2013

Nieuwe technieken in het vakgebied waarmee de betreffende arts nog geen ervaring heeft, dienen via een introductieplan te worden geïntroduceerd. In dit introductieplan is aangegeven wie wordt getraind, wat de inhoud van de training is en hoe wordt geëvalueerd. Intercollegiale training en/of specifieke cursussen, bijvoorbeeld van de beroepsvereniging of industrie, kunnen hiervoor worden gebruikt.

Nieuwe technieken van buiten het vakgebied, die traditioneel door een andere beroepsgroep worden uitgevoerd, verdienen meer aandacht. Hiervoor dient eerst te worden gemotiveerd wat de voordelen van de nieuwe techniek zijn en welke risico's voor de patiëntveiligheid hieraan zijn verbonden. Indien een substitutie van de ene vakgroep naar de andere vakgroep gewenst is, dienen dezelfde opleidings- en kwaliteitseisen te gelden als aanwezig bij de beroepsgroep die met deze behandelingen ervaring heeft. Dit geldt bijvoorbeeld voor de introductie van echotechnieken op een operatiekamer of IC door niet getrainde specialisten.

Bestaande richtlijnen van beroepsverenigingen zijn hierbij leidend voor een adequate borging van de kwaliteit van training.

Ad 2. Training bij introductie van nieuwe technologieën

- Modificatie van een bestaande technologie
- Nieuw en/of onbekend technologie

Bij modificatie/doorontwikkeling van een bestaande technologie (bijvoorbeeld een nieuw type stent) volstaat vaak een korte specifieke training. De producent van de technologie kan hier via lokale of externe training een belangrijke rol spelen. Ook intercollegiale training is hier mogelijk.

Voor een nieuwe en onbekende technologie dient een opleidingsplan te worden gemaakt. Indien van toepassing moet worden aangesloten bij opleidings/certificeringseisen van eigen of andere beroepsverenigingen. Ook hier kan de producent een belangrijke rol spelen in de training. Ook specifieke trainingen door de beroepsvereniging zijn hier van belang. Het doel van de training dient echter wel van tevoren in competentie-eisen te worden beschreven. Voor elk lid van de vakgroep dient de opgedane kennis geborgd te worden. Registratie van geschoolde medewerkers is belangrijk.¹⁹

Ad 3 Training bij nieuw zorgproces

In het geval van veranderingen in complexe zorg processen kan het nuttig zijn om verschillende scenario's in de praktijk te oefenen. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van simulatoren indien beschikbaar of van vooraf opgestelde scenario's. Deze trainingen moeten vooraf worden ontwikkeld door betrokken medewerkers met behulp van bijvoorbeeld de betrokken kwaliteitsmedewerker van de zorginstelling. Met behulp van scenario-trainingen kan het niveau van opleiding, het niveau van samenwerking en alertheid van betrokken medewerkers worden getest. Idealiter zouden de training voorafgaande aan de verandering in het zorgproces moeten worden uitgevoerd en vervolgens op vastgestelde tijdstippen moeten worden herhaald.

Borging bekwaamheid

Het is duidelijk dat voorafgaande aan de introductie van nieuwe interventies het betrokken personeel voldoende is getraind. Het toetsen van bekwaamheden vindt plaats door training af te sluiten met certificaten. Iedere zorginstelling dient volgens het Convenant Veilige Toepassing Medische Technologie zorg te dragen voor borging van de verworvenheden.

Dit vraagt om een goede registratie van bevoegdheden en bekwaamheden. Daarnaast wordt vanuit deze leidraad geadviseerd NI's toe te voegen aan het programma van interne audits van het ziekenhuis. Dit is niet alleen van belang voor een veilige toepassing van medische technologie en medische technieken maar eveneens voor de borging van complexe zorgprocessen. Daarnaast is het van belang dat ook het team als zodanig is gekwalificeerd. Hiervoor kunnen bijvoorbeeld scenario-trainingen worden opgezet. Het spreekt vanzelf dat bekwaamheid ook op regelmatige basis getoetst moet worden.

²⁰ Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Richtlijn Minimaal invasieve chirurgie, 2011

BIJLAGE 1

VOORBEELD MATRIX VOOR LEVENSCYCLUS MEDISCHE TECHNOLOGIE

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
Meerjaarlijks						
1	ontwikkelen en vaststellen van meerjaren ziekenhuisbeleidsplannen	V	A			A
2	voorbereiden, vaststellen en communiceren van criteria voor investeringswensen	V				A
3	ontwikkelen en vaststellen van meerjaren afdelingsplannen inclusief investeringsplannen		V			A
4	beoordelen en honoreren van meerjaren afdelingsplannen	V				
Jaarlijks						
5	periodiek evalueren tijdens de gebruiksfase van de aanwezige apparatuur en software			V	A	
6	kaderstelling op ziekenhuisniveau inclusief geactualiseerde criteria voor investeringswensen	V				
7	indienen investeringsaanvraag		V	A		
8	vaststellen van jaarbegroting inclusief investeringsbegroting	V	A			
9	vaststellen programma van functionele, technische en overige eisen (incl software specificaties)			V	A	A
10	vaststellen long-list leveranciers			V	A	
11	uitvoeren risico-inventarisatie voor nieuw apparaat/instrumentarium					V
12	pakket van eisen naar Inkoop			V		
13	plan van aanpak vervolgstappen investering, inclusief realisatie interne randvoorwaarden					
14	uitbrengen offerteaanvragen			A		
15	beoordelen offertes		A	A	A	A
16	vaststellen short list leveranciers		V	A		
17	organiseren proefplaatsing volgens checklist (nog te ontwikkelen)			A	A	A

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
	A		A					
	A		A					
			A					
A	A	A			A	A	A	A
	A	A						
								A
	V							
	V							
A	V	A			A	A	A	A
	A							
A	V				A	A	A	A

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
18	evaluatie proefplaatsing en besluit		V	A	A	
19	onderhandelen en contracteren (inclusief externe onderhoudsafspraken)		A			
20	realiseren overige interne voorzieningen volgens checklist (nog te ontwikkelen)			V		
21	indeling in risicoklasse			A	V	A
22	opstellen testprotocol (technisch, veiligheidskundig en functioneel)				V	A
23	opstellen onderhoudsprotocol				V	A
24	opstellen gebruiksprotocol			V	A	A
25	installeren en testen				V	A
26	trainen gebruikers			V	A	
27	vaststellen interne onderhoudsafspraken		A	A	V	
28	completeren vermeldingen in medisch technisch databestand				V	
29	technisch vrijgeven			A	V	
30	functioneel vrijgeven			V	A	
31	financieel afhandelen		V	A		
32	evalueren van aanschaf- en implementatietraject			V		
Gebruiksperiode						
33	gebruiken			V	A	
34	onderhouden			V	A	
35	periodiek evalueren van gebruik en onderhoud (zie 5)			V	A	

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
	A	A						
	V							
A		A						
								A
A				A				
				A				
A				A	A	A	A	A
				A				A
A		A						
	A							
				A				

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
36	beoordelen van incidenten			V		
37	bijstellen van levensverwachting				V	A
38	herhaald instrueren			V	A	
39	voorbereiden buiten gebruik stelling (zie 3 en 7)			V	A	
40	recall			A	A	
Buiten gebruik stelling						
41	buiten gebruik stellen, eventueel na technische afkeuring, al dan niet gekoppeld aan vervanging				V	
42	eventueel realloceren		A		A	V
43	afvoeren			V	A	

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
				A				A
	V				A			
			A					



Orde van Medisch Specialisten

postbus 20057

3502 LB Utrecht

(030) 28 23 650

communicatie@orde.nl

Bijlage 8 Update search

Artikel	Inclusie	Exclusie (reden)
Zoumot Z, Davey C, Jordan S, et al. Endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and without interlobar collateral ventilation: open label treatment following the BeLieVeR-HiFi study. <i>Thorax</i> 2017; 72(3): 277-9.		Geen RCT
van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017; 2: CD012158.	Cochrane review naar diverse behandelvormen van emfyseem waaronder BLVR.	
Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. <i>Respiration</i> 2017; 93(2): 138-50.		Geen klinische studie
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. <i>Respiration</i> 2017; 93(2): 112-21.	STELVIO trial; resultaten na 1 jaar follow up	
Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2016; 194(9): 1073-82.		IMPACT study; te korte follow-up (3 mnd)
Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2016; 194(4): 519-21.		Geen RCT
Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, et al. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. <i>Respir Med</i> 2016; 117: 116-21.		STELVIO trial; andere uitkomstmaat
Fiorelli A, D'Andrilli A, Anile M, et al. Sequential Bilateral Bronchoscopic Lung Volume Reduction With One-Way Valves for Heterogeneous Emphysema. <i>Ann Thorac Surg</i> 2016; 102(1): 287-94.		Geen RCT
Thomsen C, Theilig D, Herzog D, et al. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 2016; 11: 1245-59.		Geen RCT
Jarad N. Clinical review: Endobronchial valve treatment for emphysema. <i>Chron Respir Dis</i> 2016; 13(2): 173-88.		Niet systematische review
Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial		Geen RCT

Valves in Low-FEV1 Patients. Respiration 2016; 92(6): 414-9.		
Trudzinski FC, Lepper PM, Leppert D, et al. Bilateral Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients with Severe Emphysema. Respiration 2016; 92(5): 356-8.		Geen RCT
Trudzinski FC, Hoink AJ, Leppert D, et al. Endoscopic Lung Volume Reduction Using Endobronchial Valves in Patients with Severe Emphysema and Very Low FEV1. Respiration 2016; 92(4): 258-65.		Geen RCT
Skowasch D, Fertl A, Schwick B, et al. A Long-Term Follow-Up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study. Respiration 2016; 92(2): 118-26.		Geen RCT

Bijlage 9 Reactie partijen na consultatie

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Ondergetekende heeft, vanuit zijn functie als voorzitter van de Commissie Longchirurgie van de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) en daartoe gevraagd door het bestuur van de NVT, met belangstelling het conceptadvies over de "Endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem" gelezen.

Om te beginnen hecht ondergetekende er aan het ZINL te complimenteren met de gedegen wijze waarop dit conceptadvies tot stand is gekomen.

Terecht besteedt u in paragraaf 3.1.8 aandacht aan de LVRC als potentiële behandeloptie voor geselecteerde patiënten met zeer ernstig longemfyseem, waarbij u stelt dat deze behandeling leidt tot een verbetering van de kwantiteit en kwaliteit van leven. De mortaliteitscijfers die u daarbij uit de literatuur haalt zijn echter wat pessimistisch (initiële mortaliteit van ongeveer 5%).

Ondergetekende is van mening dat de mortaliteit in Nederland lager ligt. Zo heeft het Leids Universitair Medisch Centrum bijvoorbeeld 86 van dergelijke operaties gedaan met een mortaliteit van 2,3% (n=2). Verder stelt u dat bij deze procedure een pneumothorax als complicatie kan optreden. Ondergetekende denkt dat dit een misvatting is. Bij het reseceren van de slechtste delen van de long wordt mechanische hechtapparatuur gebruikt (staplers). Ook als deze staplerpatronen gewapend worden met strips om de gaatjes van de nietjes zo veel mogelijk te bedekken, is de kwaliteit van het longweefsel vaak zo slecht dat er toch honderden kleine scheurtjes in de viscerale pleura ontstaan rond de gaatjes van de nietjes, waardoor er postoperatief sprake is van langdurig luchttek. Het is gebruikelijk om langdurig luchttek na een longoperatie te beschouwen als complicatie, doch feitelijk is het na een LVRC een te verwachten gebeuren.

In paragraaf 3.1.9 presenteert u de endobronchiale longvolumereductie (BLVR) als alternatief voor de LVRC.

De indicatiecriteria van de BLVR en de LVRC overlappen elkaar echter slechts ten dele.

Ondergetekende mist in uw conceptrapportage een duidelijke tabel waarin de indicatiecriteria voor beide behandelingen naast elkaar worden geplaatst. Op deze wijze kan duidelijker worden gemaakt welke patiënten specifiek in aanmerking komen voor BLVR óf LVRC, maar ook waar beide behandelwijzen een optie zouden kunnen zijn.

Het ZINL komt tot haar positieve advies ten aanzien van deze BLVR feitelijk op één studie, namelijk die van Klooster en collegae. Dit is een wat smalle basis, vooral waar het rapport zelf stelt dat de bewijskracht van lage tot middelmatige kwaliteit is. Ondergetekende meent te begrijpen dat het ZINL om die reden dan ook adviseert om te komen tot een landelijke registratie van de BLVR met vastleggen van de uitgangssituatie, opgetreden complicaties en follow up (zie 3.7.1; pagina 25: "Aandachtspunten voor een gepaste uitvoering van zorg"), want u verlangt over deze zaken na 2 jaar een publicatie. Toch blijft ondergetekende van mening de basis voor het positieve advies van het ZINL erg smal is.

Ondergetekende mist verder aanbevelingen over (de samenstelling van) een landelijke stuurgroep, die toezicht houdt op genoemd register. In een dergelijke stuurgroep zouden zowel longartsen met expertise in longemfyseem, die de BLVR toepassen als collegae, die deze behandeling niet

toepassen, zitting moeten hebben. Dit zou bovendien kunnen bijdragen aan een scherpe controle op de juiste indicatiestelling.

Ondergetekende mist een aanbeveling of op zijn minst de overweging om te komen tot een landelijk registratie van zowel de BLVR áls ook de LVRC (eventueel hetzelfde register).

Ondergetekende kan namens de Commissie Longchirurgie van de NVT toezeggen dat de commissie bereid is te participeren (door middel van afgevaardigde leden) in het opstellen van een consensusdocument met betrekking tot de plaats van BLVR in het totaalpakket van behandelopties voor patiënten met ernstig longemfyseem. Gezien de vakantieperiode zal de beraadslaging hierover met alle betrokkenen vermoedelijk pas na augustus plaats kunnen vinden. Ondergetekende neemt aan dat de NVALT hierin het voortouw zal nemen.

Desgewenst gaarne bereid tot nadere toelichting,

met vriendelijke groet,

Michel Versteegh
voorzitter Commissie Longchirurgie NVT
12 juli 2016.

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Excuses voor de verlate reactie. We hebben het conceptstandpunt doorgenomen. Medisch inhoudelijk is de conclusie voor het Longfonds lastig te beoordelen, daarop varen we op de kennis en expertise van de NVALT. Vanuit het perspectief van patiënten onderschrijven we de voorlopige conclusie van het conceptstandpunt. Het betekent een nieuwe behandelmogelijkheid voor patiënten met ernstig emfyseem. Aan deze methode zitten echter risico's voor de patiënt. Hier wordt rekening mee gehouden in de *aandachtspunten voor een gepaste uitvoering van zorg*. Deze zijn goed omschreven in het conceptstandpunt en het waarborgen hiervan in een door de beroepsgroep opgesteld consensusdocument is noodzakelijk. Het Longfonds is bereid de beroepsgroep hierin te ondersteunen.

Met vriendelijke groet,

Bas Holverda
Projectleider

(033) 43 41 230

basholverda@longfonds.nl

Geachte mw. Blekkenhorst,

Via de heer Mellema van ZN ontving ik onderstaand verzoek.

Hoewel ZN als koepel geen uitspraak doet over concept standpunten van het Zorginstituut, ben ik persoonlijk wel geïnteresseerd in Waardborgen voor goede zorg. Deze zijn immers de basis voor de inkoop.

Zou u mij een exemplaar van het conceptstandpunt toe kunnen sturen en uw gedachten tav een consensusdocument?

Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groeten,

Geert van Hoof, arts M&G
medisch adviseur Innovatie & Advies
CZ

tel: (013) 593 84 02

www.cz.nl



Aan Mw.Mr.B.Bleckenhorst,

Beste Barbara ,

Naar aanleiding van uw e-mail en bijgevoegd concept standpunt endobronchiale longvolumereductie bij patiënten met ernstig emfyseem hieronder onze reactie:

Het concept standpunt ziet er op vele punten goed uit –nuances kunnen anders uitvallen, maar maakt de zaak niet heel veel anders- de insteek van ZIN is restrictief en controlerend te noemen, maar voor wat betreft beide punten zitten we helemaal op dezelfde lijn.

Alleen de financiële paragraaf klopt in onze ogen niet:

- a) De door u gehanteerde berekeningen kloppen niet met de werkelijkheid: een aanpassing is te lezen in Hoofdstuk 5 van het bijgevoegde document.
- b) Het is niet geheel duidelijk hoe de vergoeding is voor verwijzende centra die patiënten kunnen voor-screenen voordat ze verwezen worden naar de expert centra en hoe de vergoeding is voor de expert centra indien een patient daar wel uitgebreid gezien is, maar niet geschikt blijkt: ergo er lijken zowel een tariefstelling te moeten komen voor “voorscreening ELVR” alsmede “screening LVR”.

De hoofditems door U aangedragen “Voor een gepaste uitvoering van zorg is het noodzakelijk dat aan een aantal waarborgen is voldaan zoals onder meer”:

- 1) het ontwikkelen van een shared decision tool: Het overleg met de patiënt zal in een hoog vaandel staan, dat is voor deze behandeling ook zeer noodzakelijk. Patiënten zullen ook optimaal geïnformeerd moeten zijn over de risk/benefits, maximaal/optimaal volgens huidige richtlijnen behandeld zijn en duidelijk voldoen aan de gestelde behandelcriteria. Op dit moment bestaat er al een zeer gedetailleerde patiënten informatie, is er een website/forum voor patiënten om gedachten en ervaringen uit te wisselen. Ook zal een van de belangrijkste eindpunten een patient reported outcome measurement gaan worden, een tool die wij nu ook al in ontwikkeling hebben in het UMC-Groningen voor deze specifieke interventie. Aan de behandelaarskant wordt gewerkt aan het

- opzetten van een landelijk MDO middels videoconferencing, dit om volledig uniforme selectie te kunnen waarborgen in de 1^e 5 jaar
- 2) goede schriftelijke patiënteninformatie: zie ook hierboven, bestaat reeds in het UMC-Groningen en zal landelijk beschikbaar worden gesteld
 - 3) dataregistratie: e-CRF is inmiddels ingericht en zal landelijk kunnen worden aangeboden; inmiddels ook een protocol voor deze registratie af welke binnenkort zal worden aangeboden aan de METc-UMC-Groningen.
 - 4) Eigen punt: kwaliteits-controle: kwantitatieve beoordeling van de kwaliteit van de behandeling op een CT scan na de behandeling is zeer goed uitvoerbaar en zal een essentieel onderdeel worden van de individuele patiënten evaluatie en landelijke kwaliteitscontrole
 - 5) welke gespecialiseerde centra de behandeling gaan uitvoeren: onderwerp van verdere planning in een daarvoor inmiddels opgezette en actieve werkgroep van de belanghebbende secties van de NVALT (secties “COPD” en “Endoscopie”)
 - 6) Deze waarborgen dienen door de bij de behandeling van ernstig emfyseem betrokken beroepsgroepen en patiëntenvereniging te worden vastgelegd in een consensusdocument, Dit document zal onderdeel uitmaken van het definitieve standpunt van het Zorginstituut: er is op verzoek van het NVALT bestuur namens de sectie COPD en endoscopie een werkgroep “Bronchosopische Longvolumereductie” ingesteld die een dergelijk document gaat opstellen met hierin de beschrijving van deze activiteit in detail met de gehele uitwerking daarvan met als oa belangrijkste onderwerpen:
 - Waarom gereguleerd/bijzondere verrichting
 - Vereisten expertisecentrum & Minimale aantallen & draagvlak in eigen afdeling en ziekenhuis: implementatie conform “leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk”
 - Initiatieperiode duur / voorstel landelijke uitroltraject
 - Training en scholing op patiënten selectie en vaardigheden
 - Kwaliteit & -controle: Landelijk MDO/Videoconferencing en Kwaliteitscheck
 - Landelijke data registratie tbv kwaliteitsmeting & wetenschap
 - Vereiste behandel Protocollen
 - Patiënten informatie, patiënten betrokkenheid en forum

Nota bene: Indien u meer informatie wil hebben is de volgende –nog vertrouwelijke/niet gepubliceerde informatie- op aanvraag beschikbaar:
-De 1 jaars-follow-up data van de Stelvio-trial - abstract onder embargo -
-De 1^e uitkomsten van de NCT02025205 (Impact trial) - abstract onder embargo -
-Het protocol voor de data registratie - onder embargo -

Bijlage: het document met gemarkeerde opm van onze inhoudsdeskundige.

Met vriendelijke groet,
Namens het Bestuur van de NVALT,

Eric van Haren, Voorzitter.

NB 1 Mogen wij van u een ontvangstbevestiging van deze mail tegemoet zien ?

NB 2 In CC staat Dr DJ Slebos van het UMCG, de inhoudsdeskundige

NB 3 Mijn secretaris Thomas Macken is met vakantie gegaan, vandaar dat ondergetekende voorzitter van de NVALT zelf deze mail en bijlage aan u verzonden heeft.

Dr EHJ van Haren, MD,PhD
Longarts, Opleider Longziekten
Voorzitter Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Zuyderland mc Heerlen
H.Dunantstraat 5
6419 PC Heerlen
045-5766066
e.vanharen@zuyderland.nl

**Bronchoscopische Long Volume Reductie voor de behandeling
van patiënten met ernstig emfyseem:
Introductie en Implementatie in Nederland.**

Implementatieplan BLVR 2017

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)



Inhoud

• Inleiding	3
• Uitgangspunten	4
• Stand van wetenschap en praktijk	5
• Patiënten	6
• De techniek	6
• Gereguleerde implementatie & centralisatie van BLVR in Nederland	7
• Aantallen	10
• Registratie	10
• Kwaliteit	11
• Scholing en Training	12
• Shared decision tools	12
• Stakeholders	12
• Actie- en beleidspunten	14
• Verantwoording	14
• Referenties	15
• Bijlagen	
1. Protocol Landelijke BLVR Registratie “BREATH.NL”	
2. WGBO Informed Consent BLVR (UMC-Groningen)	
3. Patiënten informatiefolder BLVR (UMC-Groningen)	
4. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction	
5. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation	
6. Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Oktober 2014	

Inleiding

Met de introductie van de bronchoscopische long volume reductie (BLVR) voor patiënten met ernstig longemfyseem is er een belangrijke doorbraak gekomen in de behandel mogelijkheden voor deze patiëntengroep. BLVR maakt gebruik van concepten die ook gelden voor long volume reductie chirurgie (LVRS): het uitschakelen van de minst functionerende longdelen geeft een belangrijke afname van de statische hyperinflatie en daardoor verbetering van dyspnoe en inspanningsvermogen. Alhoewel LVRS een bewezen effectieve behandeling is voor een specifieke groep patiënten, is deze wereldwijd zo goed als verlaten vanwege het invasieve karakter en morbiditeit van de ingreep.

De afgelopen 10 jaar zijn er verschillende BLVR technieken ontwikkeld die allemaal tot doel hebben de meest emfysemateuze longdelen in volume te reduceren. Een aantal daarvan, zoals de 'airway bypass procedure', 'biological-LVR' en 'bronchoscopic thermal vapor ablation' zijn nog in een zeer experimenteel stadium, terwijl de behandeling met long volume reductie coils zich inmiddels in een overgangsfase naar klinische implementatie bevindt^[1]. De behandeling met zogeheten een-richtingsventielen (endobronchial valves, EBV) is inmiddels succesvol gebleken voor emfyseem patiënten met een ernstige hyperinflatie en afwezige collaterale ventilatie^[1-7]. Met name de in het UMC-Groningen uitgevoerde en door ZonMW mede gefinancierde investigator initiated studie naar de effecten van de EBV behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem heeft gezorgd voor een stroomversnelling in de klinische implementatie^[6]. Wereldwijd zijn er met deze techniek inmiddels meer dan 12.000 patiënten behandeld. BLVR middels EBV is effectief in 3 van de 4 behandelde patiënten en de 'responders' kunnen vooraf aan de interventie worden geïdentificeerd. De ventielen kunnen verwijderd worden, waarna de patiënt terugkeert op zijn/haar oude niveau.

Het voorliggende implementatieplan beschrijft de introductie, borging en uitvoering van deze techniek in de Nederlandse klinische setting. Uitgangspunt voor dit implementatieplan is het perspectief vanuit een optimale zorg voor de patiënt met ernstig emfyseem. Het exact fenotyperen van de onderliggende ziekte is een eerste voorwaarde voor een effectieve en veilige behandeling. Het gaat niet alleen om het verrichten van een bronchoscopische interventie, maar bovenal om het geven van de juiste zorg aan de juiste patiënt. BLVR is een intensieve tak van sport, die in een dedicated team zal moeten worden uitgevoerd. In dit document staat beschreven hoe deze zorg georganiseerd is in Nederland.

Nederland is één van de toonaangevende landen in de wereld op het gebied van de BLVR en een goed doordachte en geborgde uitrol van deze unieke techniek geeft kansen om

met een beperkt aantal gespecialiseerde centra voor een hoogwaardige klinische zorg en onderzoek in Nederland te zorgen. Belangrijk daarbij is dat het gaat om hoog complexe, laagfrequente, en kostbare zorg. En belangrijk is dat het veld van de bronchoscopische interventies wetenschappelijk nog vol in ontwikkeling is, waarbij het logisch is een stamien op te zetten die van toepassing kan zijn op meer interventies dan alleen de EBV behandeling. Tenslotte moet nadrukkelijk aan de verdere ontwikkeling en innovatie bijgedragen worden.

Op dit moment is het lastig om te voorspellen wat potentieel de omvang is van het BLVR veld. Het is nog een therapie met grote impact, maar ook nog in de kinderschoenen. Een voorzichtige uitrol met een groeimodel lijkt de meest verstandige aanpak. Per jaar zal beoordeeld moeten worden wat de status quo is om hier weer gericht beleid op te maken.

Uitgangspunten in dit document voor goede en geborgde klinische zorg voor BLVR in Nederland

- Optimale additionele behandeling voor patiënten met ernstig emfyseem
- Innovatieve minimaal invasieve bronchoscopische interventies
- Hoog complexe, kostbare en laagfrequente zorg
- Multidisciplinaire aanpak
- Shared decision making
- Registratie, wetenschap en kwaliteitsbewaking
- Gecertificeerde scholing en training
- Instellen landelijke BLVR werkgroep

Stand van wetenschap en praktijk

COPD is een ongeneeslijke ziekte; de progressie ervan kan geremd worden door te stoppen met roken en het voorkomen en adequaat behandelen van exacerbaties. Daarnaast is de behandeling vooral gericht op het verminderen van symptomen. Maximale luchtwegverwijding met inhalatiemedicatie en longrevalidatie spelen hierin een belangrijke rol. Voor slechts een hele kleine groep van deze patiënten is longvolume reductie chirurgie of longtransplantatie mogelijk.

De wetenschap

BLVR door middel van eenrichtingsventielen ('endobronchial valves', EBV), is een minimaal invasieve techniek om in plaats van chirurgisch, nu endoscopisch het longvolume te reduceren bij patiënten met zeer ernstig emfyseem. EBV behandeling kan in patiënten met afwezigheid van collaterale ventilatie tussen twee aanliggende longkwabben leiden tot een belangrijke afname van kortademigheid met een significante verbetering in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. Dit is inmiddels aangetoond in een grote cohort studie en vijf gerandomiseerde studies^[2-7]. Er lopen op dit moment nog twee grote multicenter RCTs in een afrondende fase van onderzoek^[8,9].

Indien patiënten op de juiste wijze worden geselecteerd, de technisch juiste behandelmethode wordt toegepast en de juiste nazorg wordt geboden, heeft ongeveer 3 op de 4 behandelde patiënten een statistisch en klinisch significante respons op EBV behandeling^[6,10-12]. Door de strakke selectie van kandidaten, inclusief het aantonen van de afwezigheid van collaterale ventilatie, is EBV een goed voorbeeld van "personalised medicine", wat dus aansluit bij "gepast gebruik".

De praktijk

In Nederland bestaat in het UMC-Groningen sinds 2006 een BLVR programma. Binnen dit programma hebben de afgelopen 10 jaar belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden, waardoor nu de fase is aangekomen om tot klinische implementatie en dito reguliere vergoeding uit de basisverzekering over te kunnen gaan. In deze 10 jaar zijn er 20 klinische studies verricht en meer dan 50 publicaties verschenen in o.a. tijdschriften als NEJM, LANCET en JAMA. In totaal zijn er in Groningen inmiddels meer dan 400 patiënten behandeld met verschillende vormen van BLVR, waarvan ruim 225 specifiek met EBVs. De ervaring die op deze manier verworven is heeft ervoor gezorgd dat Nederland inmiddels een vooraanstaande positie heeft in de wereld op dit gebied. Ook de internationale richtlijnen, scholings- en trainingsprogramma's voor deze therapie zijn mede onder aanvoering van Groningen ontwikkeld. Naast het programma in Groningen, is in 2016 in het Maastricht UMC/CIRO een tweede programma opgestart. Daar zijn totaal 20 patiënten behandeld met EBVs.

Op basis van bovenstaande is in 2016 het verzoek tot vergoeding uit de basisverzekering opnieuw ingediend bij ZIN.

Patiënten ^[9,11]

- COPD gekenmerkt door ernstig emfyseem, longfunctioneel GOLD III/IV, optimaal behandeld volgens richtlijn, inclusief > 6 maanden rook stop en multidisciplinaire longrevalidatie^[13].
- Symptomatisch (mMRC >1; 6MWT<500m)
- Hyperinflatie (Bodybox: TLC>100%pred; RV>180%pred; RV/TLC>55%)
- Op een hoge resolutie scan van de thorax (HRCT) en perfusiescan een identificeerbaar emfyseem behandel-‘target’ met >50% destructie gemeten op - 910HU middels kwantitatieve CT analyse.
- Op CT >90% complete interlobaire fissuur tussen behandel-‘target’ en aanliggende longkwab(ben)^[15]
- Met Chartis gemeten afwezige collaterale ventilatie^[4,6]
- Belangrijkste exclusie criteria
 - PaCO₂>8.0 kPa, of PaO₂<6.5kPa bij kamerlucht
 - 6-minuten wandel test <140m
 - Ernstig astma, chronische bronchitis of bronchiectasien
 - Eerdere pleurodese (target long), lobectomie, long volume reductive chirurgie of longtransplantatie.
 - Significante cardiale co-morbiditeit (ernstig coronairlijden, LVEF<40%, ernstig kleplijden)
 - Pulmonale hypertensie (RVSP>50mmHg)
 - Gebruik van antistolling die niet gestaakt kan worden voor de procedure
 - Immunodeficientie (>10mg/dg prednisolone of equivalent; CVID; etc)

De techniek ^[9]

- Middels bronchoscopie onder algehele anesthesie met flexibele intubatie en positieve druk beademing of starre scopie middels HF-jet ventilatie
- Bepaling van afwezigheid van collaterale ventilatie middels Chartis meting
- Eén-richtingsventielen: Zephyr EBV (PulmonX, Inc. USA). Indien in zeldzame gevallen de anatomie dit onmogelijk maakt aanvullend met een Olympus IBV. (op dit moment is geen RCT bewijs dat dit device voor volledige behandeling werkzaam is. Zodra voor de IBV er level A bewijs voorhanden is zal door de sectie beoordeeld worden wat de plaats is van dit device in de BLVR behandeling).
- Volledige unilaterale anatomische lobaire occlusie (de mogelijkheden: LBK, LOK, RBK, ROK, MK of RBK+MK)

Gereguleerde implementatie en centralisatie van BLVR in Nederland

De juiste implementatie van deze zorg in Nederland is een belangrijke uitdaging waarvan de verantwoordelijkheid bij de beroepsgroep van longartsen ligt. Deze nieuwe, dure en hoog complexe zorg met niet al te grote patiënten aantallen en een lange leercurve, leent zich niet voor een brede uitrol. Daarom willen wij deze zorg behoedzaam en gefaseerd implementeren om in het belang van de patiënt, en met oog op onnodige kosten, tot een kwalitatief hoog niveau te komen. Ervaringen in landen als o.a. Duitsland, Italië en Australië, waar geen enkele regulering is toegepast, hebben geleerd dat centrumvorming een absolute voorwaarde is om de behandeling succesvol toe te kunnen passen. Versnippering aldaar heeft gezorgd voor onjuiste indicatiestelling, foutieve behandelingen en ongewenste complicaties. De implementatie van BLVR in Nederland sluit aan bij de NVALT adviezen van de werkgroep “concentratie en spreiding van zorg”. Voor eventueel toekomstige BLVR centra –waar nu nog geen activiteit is- is het in eerste instantie van groot belang maximaal draagvlak binnen eigen afdeling en ziekenhuis te krijgen: hiervoor verwijzen we ook naar de “leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk”^[14] (bijlage 4), waar aan voldaan zal moeten worden. Een centrum waar BLVR zal gaan plaatsvinden zal daarnaast moeten voldoen aan alle eisen die gesteld worden aan een ‘kenniscentrum’ zoals opgesteld in het NVALT document “concentratie en spreiding van zorg”:

Kenniscentra [letterlijk overgenomen uit NVALT document].

- Zijn erkend als kenniscentrum door Interventie Pulmonologie Sectie en geaccordeerd door NVALT bestuur
- Vergaren kennis door deelname aan trials en dragen zo bij aan wetenschappelijke output
- Zetten een systeem voor dataregistratie op, in samenwerking met al bestaande ziekte-specifieke registratienetwerken, of NVALT stichting, commerciële aanbieder of via de Federatie DataWareHouse
- Zorgen jaarlijks voor het bestuur van de NVALT en voor de betrokken Sectie transparant maken van aantallen en uitkomsten van deze dataregistratie, al dan niet via al bestaande datasystemen (zoals DLCA)
- Zetten samenwerking op met regionale behandelcentra (“regionaal netwerk”) en maken deze openbaar in de Sectie en aan de NVALT, en hebben adequate interne samenwerking met betrokken specialismen
- Hebben hierover contact met de patiëntenvereniging via bestuurlijk overleg
- Zorgen voor tijdige en kwaliteitsvolle consultfunctie en continue beschikbaarheid, al dan niet via al bestaande functies (zoals IKNL)
- Zorgen voor Kennis Concentratie in plaats van Zorg Concentratie: de patiënt wordt bij voorkeur in het eigen ziekenhuis behandeld. De patiëntenzorg wordt

alleen door het kenniscentrum overgenomen bij bewezen voordeel van verplaatsing van de patiënt naar dat centrum.

- Nemen de leiding in de landelijke scholing van de collega's in de Behandelcentra, en nemen zelf deel aan landelijke of internationale scholing
- Zijn actief lid van de betrokken Sectie
- Verzorgen verdiepingstage voor de opleiding van AIOS
- Dragen bij aan het ontwikkelen van het desbetreffend opleidings-aandachtsgebied binnen de longgeneeskunde in de Sectie
- Verzorgen, zo nodig, de deelvisitatie van hun vakgebied binnen de 5-jaarlijkse cyclus van de NVALT kwaliteitsvisitatie
- Zijn transparant naar andere kenniscentra, Sectie en NVALT bestuur
- Zijn bereid deel te nemen aan een eventuele NVALT audit

Daarnaast zijn er eisen die noodzakelijk zijn in het kader van de medisch inhoudelijke en procedurele technische kant van de behandeling. Ook hier zal een BLVR centrum aan moeten voldoen:

- "COPD expertise centrum"
- Expertise in therapeutische bronchoscopische interventies
- Een 1-2 wekelijks gespecialiseerd spreekuur voor deze patiënten categorie
- Een 1-2 wekelijks COPD multidisciplinair patiënten overleg met daarin bespreking van en adviseren/initiëren van de behandelopties:
 - Medische behandeling:
 - i. Optimaliseren medicamenteuze behandeling
 - ii. Beoordelen noodzakelijke (klinische) longrevalidatie / fysiotherapie
 - iii. Behoeftte onderhoud zuurstof therapie (OZT)
 - iv. Niet-invasieve beademing
 - Longvolumereductie:
 - i. Bronchoscopische LVR middels EBVs
 - ii. Chirurgische longvolume reductie (LVRS)
 - iii. Andere vormen van (experimentele) bronchoscopische interventies voor COPD
 - Longtransplantatie
 - Verder expectatief blijven
- Een wekelijks interventie bronchoscoopie programma met volledige anesthesiologische ondersteuning (daarbij dedicated anesthesie team met ervaring met deze patiënten groep)
- Minimum aantal uitgevoerde bronchoscopische long volume reducties: 40-50 per jaar (minimaal 1 interventie per week), met in de opstartfase een groeimodel naar dit minimaal aantal toe.
- Anesthesie mogelijk via zowel larynxmasker, flexibele en starre intubatie

- Therapeutisch flexibele- en starre bronchoscopie arsenaal aanwezig en inzetbaar
- 24/7 inhoudelijke bereikbaarheid mbt BLVR gerelateerde complicaties
- Dedicated BLVR zorg en organisatie op de verpleegafdeling met 24/7 ondersteuning voor spoedzorg, thoraxdrainages, IC ondersteuning en thoraxchirurgie in huis
- 24/7 mogelijkheid voor het verrichten van een spoed bronchoscopie onder volledige anesthesie
- Inhoudelijke ondersteuning van: longfunctie, radiologie en nucleaire geneeskunde, cardiologie en het kunnen uitvoeren van: uitgebreid longfunctie onderzoek, ergometrie, HRCT-scans (ook 24/7 toegang), ventilatie- en perfusie scintigrafie en echocardiografie
- Intensieve samenwerking waardoor en toegang tot 3^e lijns klinische longrevalidatie
- Laagdrempelige toegang tot alternatieve behandelopties:
 - Alternatieve (vaak nog experimentele) bronchoscopische interventies voor de behandeling van COPD
 - Thuisbeademing
 - Longvolume reductie chirurgie
 - Longtransplantatie
- Bij het programma betrokken patiëntenraad
- Organisatie in zorgpad gedefinieerd
- Middels wetenschappelijk onderzoek bijdrage aan verdere ontwikkeling van bronchoscopische interventies bij COPD.
- Audit-proof

Daarnaast verplichte deelname aan:

- Gecertificeerde training en scholing
- Landelijke patiënten registratie en kwantitatieve CT analyse
- Landelijk overleg centra BLVR i.o.
- Kwaliteitscontrole (zie pagina 11)
- Landelijk BLVR patiënten MDO: Instellen van een landelijk MDO (middels videoconferencing) t.b.v. afstemming patiëntselectie. Dit wordt sterk aanbevolen omdat optimale selectie van patiënten van evident belang is en om die reden geborgd moet worden.

Aantallen

Patiënten

Gebaseerd op de verwijzingen die het UMCG tot nu toe heeft ontvangen wordt voor de komende drie tot vijf jaar (2017-20/22) een groeimodel van 75 in 2017 naar 150 behandelingen per jaar in 2020/22 voor Nederland geschat voor de huidige zeer specifieke indicatiestelling voor BLVR middels EBV.

Centra

Gezien de uitgebreide logistiek rondom deze interventies met veel 24/7 zorg die daarvoor nodig is, alsmede het hoge niveau van expertise op het gebied van patiënten selectie, interventie, complicatie management en follow-up, is het minimaal aantal BLVR behandelingen 1 per week / cq 40-50 per jaar en vereiste. In een groeimodel houdt dit in dat voor de komende jaren op basis van de huidig ingeschatte patiënten aantallen er in Nederland twee tot maximaal drie behandelcentra zullen moeten zijn.

Op basis van de jaarlijkse rapportage van de registratie is in de komende jaren te beoordelen of er ruimte gaat zijn voor eventueel meer centra.

Registratie

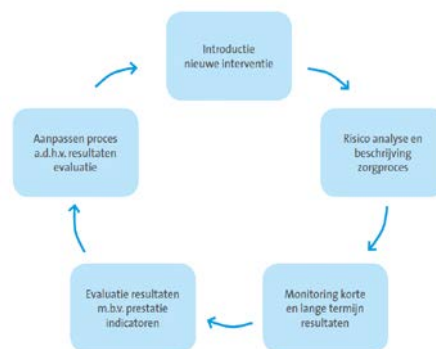
Alle in Nederland onder de zorgverzekering uitgevoerde BLVR behandelingen zullen verplicht moeten worden geregistreerd. De voordelen van een dergelijke registratie liggen voor de hand en zijn legio, maar meer specifiek voor de BLVR gericht op het verkrijgen van lange termijn data (deze zijn ook internationaal slechts sporadisch voorhanden), zowel op het gebied van effect, maar ook op het gebied van bijwerkingen en kosteneffectiviteit. Hiervoor is inmiddels een protocol geschreven: "BREATH.NL" (Bronchoscopic Emphysema treatment in THE NetherLands, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02815683, bijlage 1). Dit protocol is inmiddels in het UMCG en MUMC in werking. Voor de dataregistratie is er inmiddels een elektronisch-CRF operationeel en dit zal landelijk worden aangeboden. De medisch ethische toetsingscommissie van het UMCG heeft het protocol en de bijbehorende patiënteninformatie reeds beoordeeld.

Database: "BREATH.NL"

- Beheer en onderhoud: 1e 5 jaar: UMCG
- Jaarlijkse rapportage aan NVALT en overige stakeholders
- Basis voor kwaliteitscontrole
- Basis voor gezamenlijke research output
- Deelnemende centra opereren in gezamenlijk overleg in het landelijk BLVR overleg

Kwaliteit

Kwaliteitscontrole zal integraal onderdeel zijn van de uitrol van BLVR in Nederland. De kwaliteitsindicatoren zullen worden verzameld binnen de BREATH.NL database en op de landelijke BLVR werkgroep bijeenkomsten worden besproken. De werkgroep zal een kwaliteitscyclus gebruiken voor verbetering. Jaarlijks zal de rapportage plaatsvinden aan de betrokken secties, NVALT bestuur en overige belanghebbenden.



De kwaliteit wordt op basis van de volgende onderdelen gemeten:

1. Kwaliteitsbewaking – effectiviteit

- a. Volume-respons meting op 45 dagen HRCT follow-up via corelab faciliteit ^[15-17]. De EBV behandeling kan d.m.v. een CT scan op ongeveer een maand na de behandeling zeer nauwkeurig worden geëvalueerd. Op deze scan kan middels speciaal daarvoor ontwikkelde software (Thirona/Radboud UMC, Nijmegen, NL) de exacte volume afname van de behandelde longkwab worden berekend en een behandeling als wel of niet succesvol worden geëvalueerd. Dit instrument wordt in Groningen al jaren naar tevredenheid gebruikt om het eigen handelen te beoordelen en te kunnen verbeteren. De consequentie van deze kwaliteitscontrole kan bijvoorbeeld een extra training, of uitbreiding lokale case-support zijn.
- b. 1-jaars resultaten: Longfunctie, kwaliteit van leven en 6-minuten wandelafstand.

2. Kwaliteitsbewaking – utiliteit

- Aantal dagen opname in ziekenhuis na de behandeling?
- Aantal re-bronchoscopiën
- Aantal IC opnames

3. Kwaliteitsbewaking – complicatieregistratie (binnen de BREATH.NL registratie)

- Overlijden
- Respiratoire Insufficiëntie
- Pneumonie
- COPD exacerbatie
- Pneumothorax
- EBV -dislocatie
- Refractaire hoest
- Lokale granulatie reactie

Scholing en Training

Zowel voor de patiënten selectie, de interventie en het managen van de zeer specifieke complicaties is een scholings- en trainingsprogramma van groot belang. Deze bestaat uit de volgende onderdelen:

- E-learning module (<https://pulmonx.com/ous/professionals/education/>)
- Hands-on workshops
- On site patiënten trainingen
- Lokale case-support gedurende de eerste 30-50 interventies

Voor de scholing van de betrokken professionals en interventie longartsen is inmiddels een uitgebreid certificatie programma opgezet via een e-learning module die wereldwijd ingezet wordt. Daarnaast zal het UMCG trainingsprogramma's verzorgen voor de deelnemende centra/artsen. De leercurve van deze behandeling beslaat voor een ervaren interventie bronchoscopist (+team) ongeveer uit 30-50 patiënten. In deze fase zal er uitgebreide feedback blijven plaatsvinden en zullen er regelmatig terugkomdagen met trainingen verzorgd gaan worden.

Shared decision tools

BLVR is niet de enige behandeling van COPD. Het is daarom van groot belang dat de patiënten die geëvalueerd worden voor deze behandeling zo in kaart gebracht worden dat de patiënt kan meebeslissen over de beste en meest logische behandeling wordt gegeven.

- Met de patiënt alle mogelijke alternatieven bespreken:
 - Verder expectatief blijven
 - Optimaliseren van medicamenteuze behandeling
 - Beoordelen noodzakelijke (klinische) longrevalidatie / fysiotherapie
 - Behoeftte onderhouds zuurstof therapie
 - Niet-invasieve beademing
 - Chirurgische longvolume reductie
 - Longtransplantatie

Stakeholders

- Patiënten
 - Schriftelijke patiënteninformatie: UMCG versie is beschikbaar (zie bijlage)
 - Betrokkenheid patiënten is onmisbaar bij deze implementatie. Daartoe zullen de betrokken centra ook een patiëntenraad moeten hebben. Aldaar kunnen ontwikkelingen besproken worden, spiegelbijeenkomsten worden georganiseerd, voorlichtingsmateriaal getoetst en hier kan ook voor onderzoek gebruik van gemaakt worden.
 - Longfonds: Al jaren vinden er op uitnodiging van het longfonds presentaties plaats op 'longpunt' bijeenkomsten en worden er artikelen

geplaatst over de vorderingen op het gebied van BLVR in het tijdschrift van het longfonds: 'de longwijzer'. 'Mbt de BLVR activiteiten zal vanuit de BLVR werkgroep ook direct overleg gevoerd worden met het longfonds over de vorderingen en deze zo nodig publiek maken via het longfonds.

- Thorax chirurgie

Er bestaat in Nederland geen gestructureerd overleg of orgaan m.b.t. chirurgische LVR. Wel wordt deze verrichting -zij het zeer spaarzaam- lokaal nog uitgevoerd. De huidige uitrol van BLVR voor patiënten met emfyseem gaat door extra aandacht ongetwijfeld ook zorgen voor een groei van potentiële patiënten voor long volume reductie chirurgie. Op deze manier kan ook landelijk de thoraxchirurgie deze interesse delen en oppakken met over verloop van tijd ook een aanzet voor een landelijk LVR chirurgie programma, geïntegreerd met het BLVR programma. Omdat de chirurgische LVR inmiddels zo goed als verlaten is en ook hier veel expertise weer moet worden verworven, is de verwachting dat er c.a. 5 jaar nodig is om tot een meer gestructureerde landelijke aanpak te komen m.b.t. indicatie stelling, interventie techniek en nazorg.

- Verzekeraars

Zorgvuldig en gepast gebruik van BLVR is een van de voorwaarden die gesteld is aan vergoeding van BLVR vanuit de basiszorg. Om daarvoor te zorgen is dit plan geschreven. Landelijke registratie en voortgangsrapportage was een van de aanvullende voorwaarden. Daarnaast is het BLVR veld volop in ontwikkeling en ziet het er naar uit dat ook voor alternatieve interventies een beroep gedaan gaat worden op reguliere vergoeding. Het is derhalve belangrijk om in de komende jaren met ZIN/verzekeraars in gesprek te blijven c.q. regulier overleg te voeren over de BLVR activiteiten.

- NVALT – Secties COPD en Pulmonale Interventies

De BLVR activiteit vindt plaats op het kruispunt van COPD en Interventie pulmonologie. Dit is ook de reden dat beide werkgroepen betrokken zijn bij de indiening van deze zorg bij ZIN. Vanuit beide secties is een kleine ad hoc werkgroep ingesteld om namens beide groepen met een voorstel te komen voor de eerste indiening bij ZIN. Voor de toekomst lijkt het zinvol om één van beide secties leidend te laten zijn in deze activiteit. In gezamenlijk overleg en gezien de uitgebreide logistiek en de natuur van de behandeling zal de Sectie Pulmonale Interventies van de NVALT de leidende sectie voor deze activiteit zijn. Afstemming met de sectie COPD zal daarin maximaal gewaarborgd moeten blijven.

Inhoudelijke Actie- en beleidspunten

- Contact vanuit sectie COPD naar SPI is Vanfleteren, contact vanuit SPI naar COPD is Slebos.
- Instellen landelijke werkgroep BLVR met deelnemende centra (Slebos)
 - Borgen en certificering scholing en training
 - Huishoudelijk reglement landelijke registratie
 - Instellen gezamenlijk regulier patiënten overleg (video conferencing)
- Opstarten bilateraal overleg met thoraxchirurgie

Verantwoording

Dit implementatieplan cq waarborgen document is mede in opdracht van ZIN en het NVALT bestuur geschreven voor de gereguleerde implementatie en borging van het uitvoeren van bronchoscopische long volume reductie voor de behandeling van patiënten met ernstig emfyseem in Nederland. De basis van dit document is geschreven door Dr. Dirk-Jan Slebos, longarts Groningen. Commentaar in de eerste ronde is gegeven door de leden van de gezamenlijke werkgroep van de sectie COPD en sectie Pulmonale Interventies. Het plan is door beide goedgekeurd.

Referenties

1. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep 29. pii: S2213-2600(16)30221-1. [Epub]
2. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363:1233-44.
3. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, 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;39:1334-42.
4. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013;41:302-8.
5. 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(9998):1066-1073.
6. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-2335.
7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, 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 Nov 1;194(9):1073-1082.
8. LIBERATE study ("Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema"); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01796392.
9. TRANSFORM study ("To Improve Lung Function and Symptoms for Emphysema Patients Using Zephyr EBV") ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02022683.
10. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2016 Dec 20. [Epub]
11. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration*. 2016 Dec 15. [Epub]
12. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration*. 2016;91:241-50.
13. Zorgstandaard COPD. Long Alliantie Nederland (LAN). 2013.
14. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Oktober 2014.
15. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92:150-7.
16. van Rikxoort EM, de Hoop B, van de Vorst S, Prokop M, van Ginneken B. Automatic segmentation of pulmonary segments from volumetric chest CT scans. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28:621-30.
17. van Rikxoort EM, Goldin JG, Galperin-Aizenberg M, Abtin F, Kim HJ, Lu P, van Ginneken B, Shaw G, Brown MS. A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol*. 2012;22:302-9.
18. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The national emphysema treatment trial (NETT) part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-893.
19. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med*. 2014;14(2):122-127.

PROTOCOL

**Bronchoscopic lung volume reduction treatment in
clinical practice:
Introduction and implementation in The Netherlands
and evaluation of a national database**

**(BREATHE-NL)
Bronchoscopic EmphysemA treatment in THE
NetherLands.**

Protocol version: 2.0

Date: 16-12-2016

PROTOCOL TITLE ‘Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice: Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database.’

Protocol ID	Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice: Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database.
Short title	BREATHE-NL
EudraCT number	Not applicable
Version	2.0
Date	16-12-2016
Coordinating investigator	Dr. Jorine Hartman, department of pulmonary diseases UMCG
Principal investigator	Dr. Dirk-Jan Slebos, pulmonary physician Department of pulmonary diseases University Medical Center Groningen Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen Telephone: +31503612357 e-mail: d.j.slebos@umcg.nl
Sponsor	Investigator initiated study, Bronchoscopisch interventiecentrum, Afdeling longziekten en tuberculose, UMCG, Groningen, The Netherlands.
Subsidising party	Not applicable
Independent expert	Dr. P.J. Wijkstra, pulmonary physician Department of pulmonology, UMCG
Laboratory sites	Not applicable
Pharmacy	Not applicable
Name of investigation Sites & Investigators	<ol style="list-style-type: none"> 1. UMCG Groningen PI: dr. D.J. Slebos 2. MUMC Maastricht PI: dr. L. Vanfleteren

PROTOCOL SIGNATURE Page & Clinical investigation plan agreement form

Bronchoscopic lung volume reduction treatment in clinical practice:
Introduction and implementation in The Netherlands and evaluation of a national database

BREATHE-NL

I have read this protocol and agree to adhere to the requirements. I will provide copies of this protocol and all pertinent information to the study personnel under my supervision.

I will discuss this material with them and ensure they are fully informed regarding the investigational device and the conduct of the study according to ICH Good Clinical Practice (GCP), ISO 14155, Declaration of Helsinki, 21CFR 50, 56 and 812, and any local regulations.

Clinical Site Name:

Site Principal Investigator:

Name: _____

Signature: _____

Date: _____

Name	Signature	Date
<u>Principal Investigator:</u> Dr. D.J. Slebos, <i>Pulmonologist, department of pulmonary diseases UMCG</i>		

TABLE OF CONTENTS

	<i>Page</i>
1. INTRODUCTION AND RATIONALE	9
2. OBJECTIVES	11
3. STUDY DESIGN	12
4. STUDY POPULATION	13
4.1 Population (base)	13
4.2 Inclusion criteria	13
4.3 Exclusion criteria	13
4.4 Sample size calculation	13
5. TREATMENT OF SUBJECTS	14
5.1 Product and treatment	14
5.2 Use of co-intervention (if applicable)	15
6. INVESTIGATIONAL PRODUCT	15
7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT	16
8. METHODS	16
8.1 Study parameters	16
8.2 Randomisation, blinding and treatment allocation	19
8.3 Study procedures	19
8.4 Withdrawal of individual subjects	20
8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal	20
8.6 Premature termination of the study	20
9. SAFETY REPORTING	20
9.1 Temporary halt for reasons of subject safety	20
9.2 AEs and SAEs	20
9.3 Follow-up of adverse events	21
9.4 Safety Committee	21
10. STATISTICAL ANALYSIS	21
10.1 Primary study parameters	21
10.2 Interim analysis	21
11. ETHICAL CONSIDERATIONS	22
11.1 Regulation statement	22
11.2 Recruitment and consent	22
11.3 Benefits and risks assessment, group relatedness	23
11.4 Compensation for injury	23
11.5 Incentives	23

12.	ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION	23
12.1	Handling and storage of data and documents	23
12.2	Monitoring and Quality Assurance	24
12.3	Amendments	24
12.4	Annual progress report	24
12.5	Temporary halt and (prematurely) end of study report	24
12.6	Public disclosure and publication policy	25
13.	STRUCTURED RISK ANALYSIS	25
13.1	Potential issues of concern	25
13.2	Synthesis	25
14.	REFERENCES	26

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

AE	Adverse event
DSMB	Data Safety Monitoring Board
GCP	Good Clinical Practice
(S)AE	(Serious) Adverse Event
Sponsor	The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor. But referred to as a subsidising party.
Wbp	Personal Data Protection Act (in Dutch: Wet Bescherming persoonsgegevens)
WMO	Medical Research Involving Human Subjects Act (in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen)

SUMMARY

Rationale: New bronchoscopic treatments for emphysema have shown promise in clinical trials, improving lung function, exercise capacity and possibly survival and are now being adopted by a number of centres in the Netherlands. It is important to ensure that the benefits seen in clinical trials are reflected in clinical practice and that the best use of this early 'real world' experience is made to optimise the development and use of these novel therapies.

Objectives: Overall objective: to develop a national database to record bronchoscopic lung volume reduction procedures for patients with emphysema. This is desirable for audit purposes but will also be an important resource for research both in gathering data and in facilitating collaborations.

- 1) Efficacy: To understand the extent to which outcomes in terms of lung function, exercise capacity and quality of life in clinical practice match those from trials. Data from carefully conducted clinical trials has suggested a clinical benefit from the placement of endobronchial valves.
 - To investigate the long term (1-5 years) efficacy of BLVR
 - To investigate the 5 years survival after BLVR
 - Optimal patient selection criteria/ best responder profile
 - What proportion of individuals go on to have Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR)
- 2) Safety:
 - Overall adverse event listing
 - The pneumothorax rate, treatments, and the time post procedure that these occur will be evaluated to help to guide the development of rational strategy (particularly how long post-procedure individuals need to stay in hospital for monitoring)
 - To investigate the long term (1-5 years) safety profile of BLVR
 - To assess the number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues
- 3) Quality:
 - To use an overall quality control of the treatment by using a 45 day post-treatment CT check on a national, local and individual bronchoscopist basis. This also to guide training & education.
 - Patient satisfaction
- 4) Costs:
 - Though not the purpose of this initial application the database will allow economic evaluation of the healthcare costs before and after the intervention to help to measure the value of the procedure.
- 5) Network:
 - The network will provide infrastructure to make the Netherlands an attractive location for trials of future bronchoscopic techniques allowing rapid recruitment of patients from multiple, experienced sites.

Study design: This study is a nationwide, multicenter, observational post-marketing study with long-term follow up (5 years).

Study population: The study population exists of patients with severe emphysema who undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment with one-way endobronchial valves.

Main study parameters/endpoints:

The main study parameter is the assessment of Target Lung Volume Reduction (TLVR) and correct placement of the valves at CT-scan at 30 days post treatment. This is the most accurate and directly treatment related endpoint which will also be used for quality control.

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness: This study has no specific benefits or major risks for the participating patients. The patients will be exposed to filling out a number (max 5) of additional questionnaires during the post-treatment follow-up in the first year and thereafter during the yearly visit to the treatment center. Indirect benefit might be achieved, because, at a group level we will learn more about the value and impact of this treatment in 'real world' on our severe emphysema patients.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

Despite optimal medical care many patients with COPD remain highly symptomatic. New bronchoscopic treatments for emphysema have shown promise in clinical trials, improving lung function, exercise capacity and possibly survival¹⁻⁵ and are now being adopted by a number of centres in the Netherlands. It is important to ensure that the benefits seen in clinical trials are in fact reflected in clinical practice and that the best use of this early 'real world' experience is made to optimise the development and use of these novel therapies.

Emphysema, the destruction of lung parenchyma, is an important feature of COPD. Loss of lung elastic recoil leads to airflow obstruction, gas trapping and increased operating lung volumes. Where the condition is heterogeneous, the worst affected areas of lung expand disproportionately, restricting the ventilation of relatively more healthy areas. Lung volume reduction surgery (LVRS) to resect these areas has been clearly shown to improve outcomes in selected patient groups⁶. However, this surgical intervention is associated with significant morbidity and an early mortality rate of about 5% was reported in the NETT trial, though this is likely to be lower in current practice⁷. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) techniques may reduce lung volumes and gas trapping, either more safely than LVRS, or else in patients for whom LVRS is not an option.

One such approach is the placement of endobronchial valves using a fiberoptic bronchoscope, to allow air to leave but not enter emphysematous areas of the lung, causing them to collapse. In heterogeneous disease this allows the relatively healthier lung to function better by diverting air to more perfused areas and recruiting prior "compressed" alveoli. Initial pilot work was encouraging, demonstrating that valve placement could reduce dynamic hyperinflation, improving exercise capacity in association with improvements in inspiratory capacity and gas transfer⁸. Moreover, follow up of an early cohort showed that all patients in whom radiological atelectasis had occurred (n=5) were alive 6 years post-procedure whereas 8 of the 14 without radiological atelectasis had died³. This has raised the possibility that endobronchial valves may, like LVRS, offer a survival advantage in appropriately selected patients.

The large multi-centre prospective study (VENT) aimed to determine the effectiveness of unilateral endobronchial valves compared to standard medical treatment with co-primary endpoint of forced expiratory volume in one second (FEV₁) and six-minute walk distance (6MWD) at six months¹. Over an 18-month period 321 patients were randomised (2:1) to either unilateral lobar valves (n=220) or standard medical care (n=101). The protocol did not blind the patients or assessors to the allocation of treatment and no sham procedures were carried out and therefore a degree of placebo effect cannot be ruled out. The study achieved statistically but not clinically significant improvements in primary endpoints; a 6.9% difference in FEV₁ and 5.7% difference in 6MWD between treatment and control groups at six months. As the effect size overall was small, it was considered insufficient for FDA approval. However a post hoc analysis identified a subgroup of responders: patients with high heterogeneity and intact interlobar fissures. At 12 month follow up 17.9% improvement was seen in FEV₁ if fissures were intact compared to 2.8% if fissures were incomplete. In addition patients with the greatest degree of heterogeneity on computerised tomography (CT) had significantly greater improvement in both FEV₁ and 6MWD.

These results confirmed the concept of ‘lobar exclusion’, where benefit from endobronchial valve placement is greatest when air is prevented from entering the target lobe both by occlusion of anatomical airways and by the absence of abnormal collateral ventilation through pathological gaps in interlobar fissures.

Recently, in the United Kingdom the BeLieVeR-HiFi study was completed, a double blind randomised controlled trial of valve placement in patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures. This confirmed that a significant benefit occurs in this group of patients identified prospectively rather than as a post hoc sub group analysis, with a 20% improvement in FEV₁ in the treatment arm⁹. Furthermore, a randomized controlled study performed in 1 hospital in Groningen in the Netherlands (STELVIO trial) showed statistically significant and clinically relevant improvements in lung function, exercise capacity and quality of life¹⁰.

The September 2013 NICE interventional procedure guidance 465: ‘Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema’, have advised that BLVR should be performed only with special arrangements for clinical governance consent and audit or research and mandate the involvement of a multidisciplinary team together with assessment of lung function, breathlessness, exercise tolerance, quality of life and safety. Furthermore, in the Netherlands a guideline is developed for the introduction of new interventions [11]. This guideline advises to develop a database for purpose of risk analyses, evaluation of the results and if necessary adjustment of processes (Figure 1). This study aims to deliver a coherent national framework for evaluating BLVR techniques to deliver the objectives outlined above.

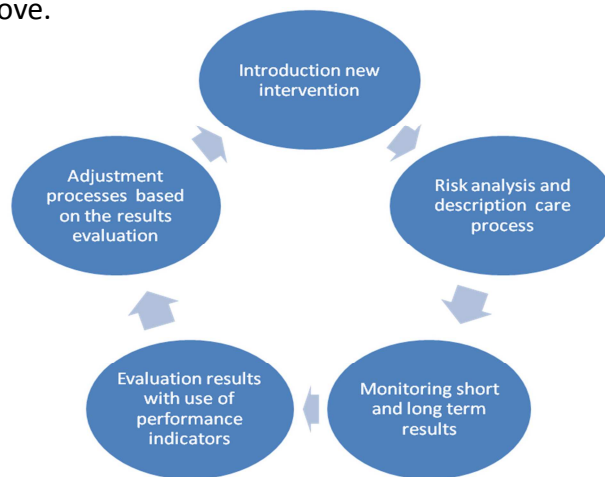


Figure 1: Overview of guideline for the introduction of new interventions in the Netherlands (adapted from reference 11).

Trials mentioned above have shown that using a bronchoscope to place endobronchial valves into the airways can be very effective in carefully selected patients and therefore the technique is now being adopted in a number of hospitals across the Netherlands. Although effective in carefully managed trials, it is important to ensure that the technique is effective in routine clinical practice as well and we therefore propose to establish a national register of procedures. This will allow us to collect data on how many procedures are being done and where, which types of patients are receiving treatments (in terms of their lung function and

exercise capacity and symptoms), how effective the procedures are in the long term (in improving lung function, exercise capacity and symptoms) and how often and when complications occur.

The database will be developed using an electronic platform and patients will be asked to agree for their data to be uploaded.

The general aims of the study are as follows:

- 1) The central collection of high quality data about patient selection, outcomes and complications of treatment will mean that if outcomes in clinical practice differ from those in clinical trials this can be identified quickly and remedied. Having 'real world' information about the effectiveness of treatments will also help to inform decisions about the value of bronchoscopic treatments for emphysema compared to other interventions.
- 2) Answering questions about patient selection. Very specific criteria were used to select patients for clinical trials. For endobronchial valve treatments lobar occlusion (intact interlobar fissures) are clearly important for efficacy. However, the importance of other criteria, particularly measures of disease severity, is less clearly understood. By tracking the outcomes of 'real world' patients it will be possible to evaluate which of these parameters are most important (e.g. exercise capacity at baseline, which of the lung function measures determine response – spirometry, gas trapping or gas transfer measures).
- 3) Collecting real world data on safety will also contribute to knowledge about treatment. About 10% of people treated with valves will experience a collapsed lung. This is usually treatable but occurs unpredictably after the procedure ranging from immediate to several months later. By gathering data to better predict when this will happen and in which people it may be possible to streamline the service. In particular it is not clear how long after the procedure people need to stay in hospital for observation and practice ranges from a day case approach to 3 days of observation. This clearly impacts on the cost and therefore the value of the procedure.
- 4) Investigating the efficacy of the treatment in the long term.

Although the initial focus will be on the most established treatment (with valves) the network created will also allow the more rapid evaluation of new techniques such as lung volume reduction coils and using steam as a technique for volume reduction.

2. OBJECTIVES

Overall objective: to develop a national database to record all bronchoscopic lung volume reduction procedures for patients with emphysema. This is desirable for audit purposes but will also be an important resource for research both in gathering data and in facilitating collaborations.

- 1) Efficacy: To understand the extent to which outcomes in clinical practice match those from trials. Data from carefully conducted clinical trials has suggested a clinical benefit from the placement of endobronchial valves.

- To investigate the long term (1-5 years) efficacy of BLVR in terms of lung function, exercise capacity and quality of life.
- To investigate the 5 years survival after BLVR.
- Optimal patient selection criteria / best responder profile.
- What proportion of individuals go on to have Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

2) Safety:

- Overall adverse event listing.
- The pneumothorax rate, pneumothorax treatments, and the time post procedure that these occur will be evaluated to help to guide the development of rational strategy (particularly how long post-procedure individuals need to stay in hospital for monitoring).
- To investigate the long term (1-5 years) safety profile of BLVR.
- To assess the number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues.

3) Quality:

- To use an overall quality control of the treatment by using a 30 day post-treatment CT check on a national, local and individual bronchoscopist basis. This also to guide training & education.
- Patient satisfaction.

4) Costs:

- Though not the purpose of this initial application the database will allow economic evaluation of the healthcare costs before and after the intervention to help to measure the value of the procedure.

5) Network:

- The network will provide infrastructure to make the Netherlands an attractive location for trials of future bronchoscopic techniques allowing rapid recruitment of patients from multiple, experienced sites.

3. STUDY DESIGN

This study will be nationwide, multicenter, observational post-marketing study with long-term follow up (5 years). All patients that will undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment using one-way endobronchial valves between 1-9-2016 and 1-9-2021 will be asked if their data can be captured in the database and if they will perform some additional test.

Clinical outcomes will be registered at regular visits during baseline, at 30 days after the procedure (including CT scan), 180 days after the procedure and 1 through 5 years after the procedure. Furthermore, characteristics of the procedure will be captured in the database. At every visit, a number of additional questionnaires will be administered to the patients. A flowchart of the study is presented in the figure below.

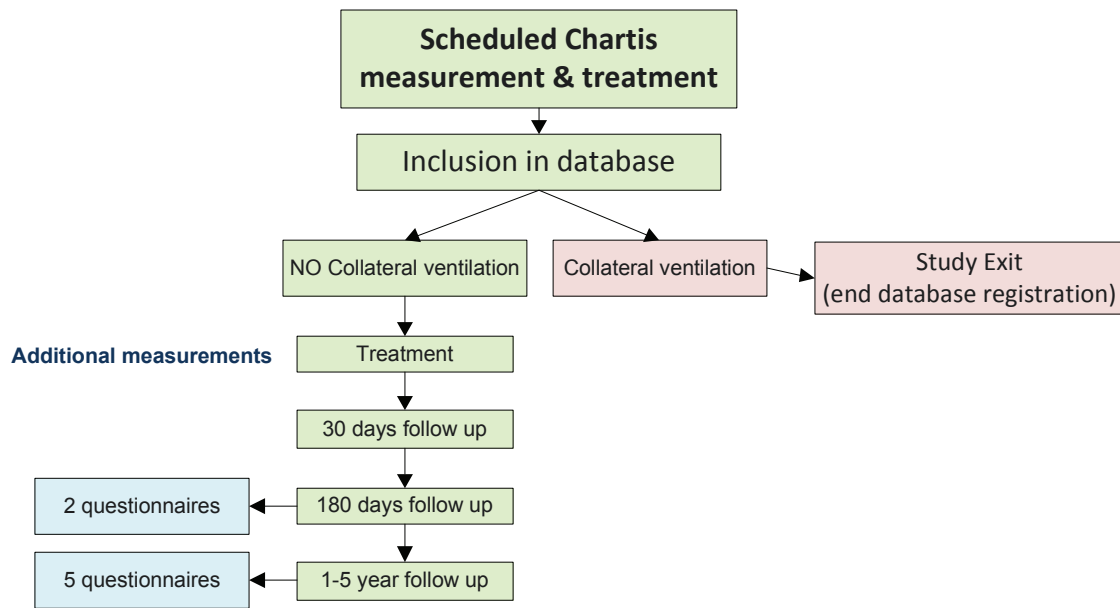


Figure: Study flowchart

4. STUDY POPULATION

4.1 Population

The study population consists of patients with severe emphysema who undergo a bronchoscopic lung volume reduction treatment with one-way endobronchial valves.

4.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

- Patient is scheduled for a bronchoscopic lung volume treatment using one-way valves.

4.3 Exclusion criteria

There are no exclusion criteria for this study.

4.4 Sample size calculation

In the Netherlands, there are approximately 350,000 patients with COPD and this will probably increase in the next decade [12]. Approximately 5% of these patients have very severe COPD and 20% of these patients could be potential candidates for the valve treatment. Therefore, approximately 2100 patients with COPD could be treated with the valve treatment in the Netherlands. We expect that in the first 5 years up to 100 patients per year will be treated in the Netherlands. In total leading to 500 patients who will be included in the database, which we believe will be sufficient to address the objectives of the study.

5. TREATMENT OF SUBJECTS

This is not an interventional study, however we will describe the treatment that patients who participate in this study will undergo.

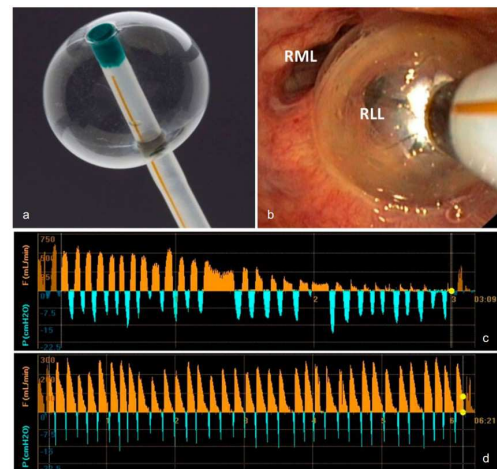
5.1 Product and treatment

At present, there are two main types of valves under investigation: the “endo-bronchial valve” and the “intra-bronchial valve”. Before the treatment, a Chartis measurement will be performed to confirm the absence of collateral ventilation. When there is presence of collateral ventilation, patients will not be treated and the participation in this study will end.

Chartis Measurement

To achieve lung volume reduction it is crucial that there is absence of collateral ventilation between the target lobe and the adjacent lobe. While it was originally thought that airflow into and out of a lobe occurs only via the airways feeding the segment to that lobe, in 1930 Van Allen et al. observed that atelectasis did not invariably occur after blockage of the lobular bronchus, implying the presence of collateral channels in the lung [13]. Temporary occlusion of an airway for the purposes of assessing air flows can be performed using a balloon catheter during bronchoscopy. The balloon temporarily occludes a lobe and the airflow from the sealed compartment is analysed [13]. To be able to real-time measure collateral ventilation, a special system was developed, called “Chartis” (PulmonX Inc. Redwood city, CA, USA). The Chartis system is a balloon catheter-based device that allows sealing of a lung compartment and measurement of air pressure and flow from the sealed compartment. The Chartis system can measure pressure and flow and uses a balloon catheter-based system that allows temporary sealing of a lobe. The system can calculate the resistance of airflow through collateral channels and quantify the amount of collateral ventilation within a specific lobe.

The Chartis system consists of two components, the Chartis catheter and the Chartis Console. The Chartis catheter is a single-patient-use, sterile catheter with a compliant balloon component at the distal tip, designed to be inserted through the working channel of a bronchoscope. After the entrance of the target lobe is accessed by the bronchoscope, the distal tip of the catheter can be placed into the lobe, the balloon can be inflated and will temporarily block the entire lobe. Air can then flow out of the target lobe into the Chartis catheter which is connected to the Chartis console. The Chartis console is an integrated system provided with software designed to measure real-time airflow and pressure through the catheter and display in a graphical format. The proximal end of the Chartis catheter is attached to the Chartis console. One measurement of collateral ventilation takes approximately five minutes.



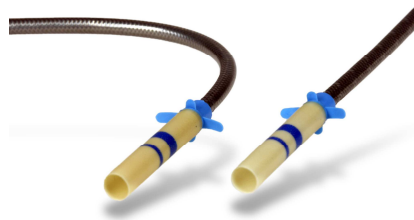
Endobronchial-Valve

The Pulmonx Zephyr Endobronchial Valve (EBV) is a device that incorporates a one-way valve that is implanted in a bronchial lumen. A stent-like self-expanding retainer that secures the

implanted EBV in place supports the one-way valve. The implanted EBV is designed to allow air to be vented from the isolated lung segment while preventing air from refilling the isolated lung during inhalation.

The EBV is assembled from two distinct components: a one-way valve and a retainer.

A one-way polymer valve is mounted inside the retainer. The valve vents during exhalation and closes when flow is reversed (inhalation). The retainer is a self-expanding tubular mesh structure that is laser cut from Nitinol tubing. The retainer is covered with silicone in order to create a seal between the implant and the bronchial wall. When the EBV is delivered into the target lumen, the retainer expands to contact the walls of the bronchial lumen.

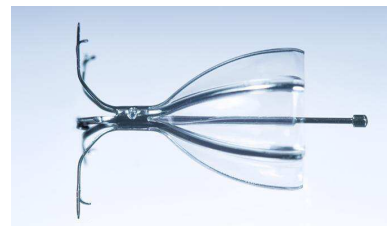


The flexible delivery catheter facilitates placement of the EBV in a targeted bronchial lumen. The delivery catheter is very similar to currently marketed tracheobronchial stent delivery catheters and will be familiar to physicians trained in the placement of airway stents. The EBV is compressed into the retractable distal housing. The EBV is deployed by actuating the deployment handle, which retracts the distal housing and releases the EBV to expand inside the target

lumen. The delivery catheter can then be retracted from the EBV and removed from the patient.

Intra-bronchial valve

The intra-bronchial valve (IBV™ Valve Spiration Inc., Washington, USA) is an umbrella-shaped one-way valve and consists of a nickel-titanium frame covered with a polymer membrane and anchors that securely engage the airway walls. The valve limits airflow into the targeted airways distal to the valve but allows mucus and air movement in the proximal direction. The intra bronchial valve has been investigated in a few studies to date.



In these trials the valves were placed bilaterally in the upper lobes and a partial occlusion approach (one segment of the target lobe was not treated with intra-bronchial valve) was performed. However, despite a high success rate of placing the valves there were no significant improvements in lung function and exercise capacity. Due to the lack of screening for collateral ventilation only in 10% of the patients an atelectasis was reported [14]. From these initial IBV trials it can be learned that significant lung volume reduction will only be achieved when the diseased lobe is fully occluded, allowing the lobe to empty. Therefore in 2013 a large multicenter randomized controlled trial (EMPROVE study; ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01812447) was started to investigate the safety and effectiveness of the intra-bronchial valve treatment aiming at complete occlusion in patients with complete fissures.

5.2 Use of co-intervention

Not applicable

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable.

7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable.

8. METHODS

8.1 Study parameters

Study parameters:

Efficacy will be assessed by:

- The change between baseline and yearly follow up (1-5 years) in lung function, exercise capacity, breathlessness and health status.
- The survival rates 5 years after BLVR.
- Investigating whether a best responder profile can be assessed 1 year after treatment.
- The number of patients who go on to have lung volume reduction surgery (LVRS) within 12 months (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

Safety will be assessed by:

- The number and type of treatment- related adverse events during 5 years follow up.
- The pneumothorax rate, treatments, hospital admission duration and the time post procedure that these occur.
- The number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues.

Quality will be assess:

- By a High resolution CT check at 30 day post-treatment of the placement of the valves.
- Patient satisfaction measured by a questionnaire.

The variables that will be captured in the database are presented in the table on the next page.

Table: Variables that will be captured in the database

Baseline	
Patient characteristics	<i>Date of birth, gender, weight, height, pack years, stop smoking date</i>
Co-morbidity	<i>List of COPD co-morbidities</i>
Lung function	<i>TLC, RV (both measured by bodybox), FEV₁, FVC, Tlco, PaO₂, PaCO₂</i>
Exercise capacity	<i>Six minute walk distance</i>
Breathlessness	<i>mMRC dyspnoea score</i>
Health Status	<i>CAT score, SGRQ, EQ-5D-5L, PSK</i>
Chest-CT scan	<i>Physician interpretation: a) Heterogeneous/homogenous, b) Fissure appearance: majorL, major, minor; options: complete, >90%, <90%. c) Emphysema Phenotype: centrilobular, panlobular, d) bronchopathy Y/N bronchiectasis Y/N Quantitative analysis : Lobar volumes, Lobar destruction scores, Fissures % and surface destruction majorL, majorR, minor.</i>
Lung perfusion scan	<i>% uptake per lobe</i>
Procedure	
Date of procedure	
Hospital	
Treating Physician	
Procedure characteristics	<i>Anaesthesia (Awake/Conscious/General) If general: LMA, ET-tube, Rigid Collateral ventilation (Chartis): valid measurement Y/N; CVneg: Y/N Treatment Target: RUL, RUL/ML, ML, RLL, LUL, LLL Device brand used: EBV: 4.0, 4.0LP, 5,5 IBV: 5,6,7,9 (automatic: Number of valves used), Procedure time: minutes</i>
Hospital stay (days) – date of discharge	
Follow up: 30 days, 180 days, 1-5 years	
Lung function	<i>FEV₁, FVC, TLC, RV (both measured by bodybox), Tlco (only @1yr), PaO₂, PaCO₂</i>
Exercise capacity	<i>Six minute walk distance</i>
Breathlessness	<i>mMRC dyspnoea score</i>
Health Status	<i>CAT score, SGRQ, EQ-5D-5L (only 1-5yrs), patient satisfaction score and PSK (both 1 year FU)</i>
HRCT 30 days	<i>Follow-up lobar volumes + (automatic: Target lobar volume reduction) Valves in position Y/N</i>
X-Thorax (180 days-5 yrs FU)	<i>Volume Reduction visible Yes/No?</i>

Adverse events during study	
Death + date / <i>autom time after Tx</i>)	
Pneumonia requiring hospitalisation	
Exacerbation requiring hospitalisation	
Pneumothorax	<i>Date (automatic time after Tx)</i> <i>Treatment: A) Observation alone, B) Chest tube, C) Surgery</i> <i>Date of resolution (number of days after PTX automatical)</i>
Valve expectoration Y + date (time after Tx)	
Re-bronchoscopy	<i>Date:</i> <i>Valve removal + Reason:</i> <i>Valve removal</i> <i>PTX</i> <i>Pneumonia</i> <i>Granulation tissue</i> <i>Torsion</i> <i>Worsening of symptoms</i> <i>Haemoptysis</i> <i>Other</i> <i>Valve replacement (yes/no) & Number + Reason</i> <i>Valve migration</i> <i>PTX</i> <i>Granulation tissue</i> <i>Valve expectoration</i> <i>Other</i>

8.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

Not applicable

8.3 Study procedures

Before the Chartis measurement and possible treatment patients will visit the hospital for a second opinion consultation visit with the physician. When the patient is eligible for treatment, study-information will be given to the patient. During the consultation visit when the patient is admitted to the hospital for the Chartis measurement and possible treatment, patients will be asked if they agree that their data will be captured in a database and if the patient wants to perform the additional tests and informed consent will be signed. There is a possibility to add local measurements for specific research questions but these will require separate Ethics Committee approval.

Flow chart of the measurement during the study

		Visit 1 Baseline ± 3 hours	Visit 2 Procedure 6 nights	Visit 3 45 days FU ± 3 hours	Visit 4 180 days FU ± 3 hours	Visit 5 1 year FU ± 3 hours	Visit 6-9 2-5 year FU ± 3 hours
A	Informed consent	X					
B	Medical History & Comorbidity	X					
C	Lungfunction						
	Spirometry	X		X	X	X	X
	Bodyplethysmography	X		X	X	X	X
	Diffusion capacity	X				X	
	Arterial bloodgas	X				X	
D	Exercise capacity						
	6 minute walk distance test	X			X	X	X
E	Breathlessness						
	mMRC questionnaire	X		X	X	X	X
F	Health status Questionnaires						
	CAT	X		X	X	X	X
	EQ-5D-5L	X				X	X
	SGRQ	X		X	X	X	X
	PSK	X				X	
G	Imaging						
	HRCT	X		X			
	Lung perfusion scan	X					
	Chest X-thorax	X	X		X	X	X
H	Bronchoscopic intervention		X				
I	Health status update		X	X	X	X	X
J	Patient satisfaction questionnaire					X	

X= standard treatment related procedure.

X=additional research procedures.

8.4 Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal

Patients will not be replaced after withdrawal.

8.6 Premature termination of the study

The study may be terminated because of unforeseen events (see 9.1), adverse events (see 9.2) or serious adverse events (see 9.2). This will be reported and discussed with the local METC.

9. SAFETY REPORTING

9.1 Temporary halt for reasons of subject safety

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the investigator will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The investigator will notify the accredited METC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the accredited METC. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

9.2 AEs and SAEs

Adverse events (AEs)

Adverse events are defined as any undesirable experience occurring to a subject during the study, whether or not considered related to the investigational product or the experimental intervention. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded.

Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is any untoward medical occurrence or effect that

- results in death;
- is life threatening (at the time of the event);
- requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation;
- results in persistent or significant disability or incapacity;
- is a congenital anomaly or birth defect; or
- any other important medical event that did not result in any of the outcomes listed above due to medical or surgical intervention but could have been based upon appropriate judgement by the investigator.

An elective hospital admission will not be considered as a serious adverse event.

The investigator will report all SAEs to the sponsor without undue delay after obtaining knowledge of the events.

The sponsor will report the SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 7 days of first knowledge for SAEs that result in death or are life threatening followed by a period of maximum of 8 days to complete the initial preliminary report. All other SAEs will be reported within a period of maximum 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.

9.3 Follow-up of adverse events

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist.

SAEs need to be reported till end of study within the Netherlands, as defined in the protocol

9.4 Safety Committee

Since there are no risks associated with participating in this study, no DSMB is established.

10. STATISTICAL ANALYSIS

10.1 Primary study parameters

Efficacy:

- The change in lung function, exercise capacity, breathlessness and health status between baseline and yearly follow up (1-5 years) will be measured by a paired samples t-test or a Wilcoxon signed rank test in case of non-normal distribution.
- Survival rates will be calculated 5 years after BLVR.
- To investigate if we can identify a best-responder profile, we will perform a linear regression analysis to identify the variables that are independently associated with the change in outcome variables.
- We will calculate the number of patients who go on to have lung volume reduction surgery (LVRS) within 12 months after treatment (suggesting overall an inadequate response to BLVR).

Safety:

Safety will be evaluated by the collection of adverse events after the treatment. During post treatment study visits, the patients will be instructed to report to the investigator any adverse physical or mental changes they experienced since the previous visit/interview. All such adverse events reported by the patients or observed by the investigators will be recorded.

In specific the following variables will be recorded:

- The number and type of treatment- related adverse events during 5 years follow up
- The pneumothorax rate, treatments, hospital admission duration and the time post procedure that these occur
- The number, and kind of surgical procedures necessary in relation to BLVR induced safety issues

Quality:

- The number of patients with TLVR (quantitative) and additionally in the patients with no TLVR the placement of the valves will be assessed. This will be performed at 30-45 day post-treatment of the placement of the valves by treating physician on CT.
- Patient satisfaction will be measured at 1 year follow-up.

In general, we will check the assumptions underlying the proposed statistical techniques on the collected data and p-values < 0.05 will be considered statistically significant.

10.2 Interim analysis

After closure of the study the complete analysis will be performed including the statistical analyses described above. However, yearly we will create a report which will include some descriptive statistics on numbers of patients included and some interim results of efficacy, safety and quality outcomes.

11. ETHICAL CONSIDERATIONS

11.1 Regulation statement

This clinical investigation shall be conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice (GCP) guidelines, ethics committee approval and regulatory authority approval, and shall follow the guidelines as set down in the 'Declaration of Helsinki'.

The clinical investigation shall only proceed at an investigation site after the protocol and informed consent form have been approved by a duly constituted ethics committee for the centre, or equivalent institutional review board. The ethics committee shall receive a copy of the Final Report signed and dated by all relevant parties. Section B, Point No. 13. (Declaration of Helsinki) "The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol". This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which shall be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects."

11.2 Recruitment and consent

Severe emphysema patients are referrals from other pulmonologists in the Netherlands to the treating center(s). Before the patient will be invited in one of the treating hospitals for a "second opinion" the referred patient data (CT scan, pulmonary function test and medical history) will be evaluated and be used as a "pre-screening" for potential treatment eligibility. If the patients seems to be eligible for a bronchoscopic lung volume reduction, we will invite the patient for a consultation with one of the lung physicians of the BLVR intervention team. During this consultation the physician will inform the patient about the treatment

possibilities and provide the study-information. When the patients returns to the hospital to be admitted for the Chartis measurement and possible treatment, signed participant consent will be obtained, in case the patient wants to participate in the study. The right of the participant to refuse to participate without giving reasons will be respected. All participants are free to withdraw at any time from the protocol without giving reasons and without prejudicing further treatment.

11.3 Benefits and risks assessment, group relatedness

This study has no specific benefits or major risks for the participating patients. The patients will be exposed to one additional HRCT for quality control of optimal valve placement, and a number (4) of additional questionnaires during the yearly visit to the treatment center. Indirect benefit might be achieved, because, at a group level we will learn more about the treatment in 'real world' which could potentially improve the treatment procedures and patient selection for the treatment.

11.4 Compensation for injury

Because this study doesn't contain any risk for the participants, the accredited METC grant exemption from the liability insurance in accordance with article 4, subsection 1 of the WMO.

11.5 Incentives

Participating patients will not get paid for participating in this study. The study measurements will be performed during a regular consultation visit or an already scheduled bronchoscopy. Also there is a clearly treatment benefit. Therefore, participants will not receive a financial compensation for their travel costs.

12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION

12.1 Handling and storage of data and documents

The Investigator shall permit access to all the clinical investigation data and patient source documents including original medical records by applicable regulatory authorities or appointed members of the Ethics Committees, and consent to this documentation being available for review on request. CRF will be completed for every patient and will capture all relevant patient information, including procedure observations and details of any complications or adverse reactions. The CRF will be completed by properly trained and authorized study personnel in legible writing. On completion, each CRF will be signed and dated by the investigator or study-coordinator ensuring the data accurately reflects the patient's clinical results. The clinical data in the CRF will be entered into a computerized database for secure storage, and in preparation for analysis.

Data will be handled confidentially and if possible anonymously. Where it is necessary to be able to trace data to an individual subject, a subject identification code list will be used to link the data to the subject. The code will not be based on the patient initials and birth-date. The code will be based on the number of entering in the study. For example, the first patient included in the study in the UMCG will get number 1-001. The key to the code will be safeguarded by the investigator or an independent person in case the data or human

material is kept for a longer period of time. The handling of personal data will comply with the Dutch Personal Data Protection Act.

12.2 Monitoring and Quality Assurance

This study will be monitored according to GCP guidelines. A qualified and independent monitor from the UMCG will be assigned to the study. This monitor is not directly involved in the study.

Data management and handling will be conducted in accordance with applicable guidelines and the standard operating procedures (SOP). The subject's personal data will be de-identified and coded. For example, the first subject included in the UMCG receives study code 101. During the investigation, the monitor will have regular contacts with the investigation site. The second acts will include visits to confirm that the facilities remain adequate to specified standards and that the investigation team is carrying out the procedure stated in the CIP. All data must be accurately recorded in the CRF. Source data verification (a comparison of data in the CRF with the subject's medical records and other records at the investigation site) with access to records will also be performed. All data will be 100% monitored to source documentation verification. The monitor will be available between visits if the Clinical Investigator or other staff at the site needs information and/or advice. Regulatory agencies may visit the site to perform audits/inspections, including source data verification. The principal investigator will be responsible to overseeing the progress of a clinical investigation and to ensure that it is conducted, recorded, and reported in accordance with this CIP, with the monitoring manual, International Standards and the applicable regulatory requirements.

12.3 Amendments

Amendments are changes made to the research after a favourable opinion by the accredited METC has been given. All amendments will be notified to the METC that gave a favourable opinion.

12.4 Annual progress report

The investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

12.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report

The investigator will notify the accredited METC of the end of the study within a period of 8 weeks. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC.

12.6 Public disclosure and publication policy

Since this trial is investigator initiated, and no commercial sponsors are involved, no disclosures are warranted. Results will be published in peer reviewed journals and disseminated through national and international meetings. The publication process will be driven by the Steering Committee of this trial. Investigators can apply for data from the database by sending in a proposal with the research question and analysis plan.

13. STRUCTURED RISK ANALYSIS

13.1 Potential issues of concern

This study has no specific benefits for the participating patients and the study also has no major risks.

13.2 Synthesis

This low risk study does not have individual benefits for the participating patients. However, we believe that the establishment and evaluation of data from this database will enable more rapid refinement of the treatment and patient selection for bronchoscopic lung volume reduction treatments.

14. REFERENCES

1. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-1244.
2. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J*. 2014;43(2):387-396.
3. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1346-1351.
4. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):453-460.
5. Shah P, Zoumot Z, Bicknell S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-240.
6. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The national emphysema treatment trial (NETT) part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-893.
7. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med*. 2014;14(2):122-127.
8. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014;69(3):280-286.
9. 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(9998):1066-1073.
10. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-2335.
11. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Oktober 2014.
12. Zorgstandaard COPD. Long Alliantie Nederland (LAN). 2013.
13. Van Allen CM, Lindskog GE, Richter HG. Gaseous Interchange Between Adjacent Lung Lobules. *Yale J Biol Med* 1930;2:297-300.
14. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012;142:900-8.

Bijlage 1

Protocol BLVR Registratie BREATH.NL



INFORMATIE VOOR PATIËNTEN & TOESTEMMINGSVERKLARING

Bronchoscopische longvolume reductie behandeling met éénrichtingsventielen

‘Bronchoscopische long volume reductie behandeling in de klinische praktijk:
introductie en implementatie in Nederland (BREATH-NL)’

INLEIDING

U bent verwezen naar onze polikliniek vanwege de behandeling van uw COPD. U komt mogelijk in aanmerking voor een bronchoscopische longvolumereductie behandeling met zogeheten “éénrichtingsventielen”. Deze informatiebrief en toestemmingsverklaring is bedoeld om zeker te weten dat u voldoende bent geïnformeerd over uw huidige ziekte, de behandeling met eenrichtingsventielen, de eventuele te verwachten complicaties, mogelijke complicaties die specifiek bij u te verwachten zijn, de nazorg en alternatieve behandelmogelijkheden anders dan de éénrichtingsventielen.

Daarnaast geeft u toestemming voor het verwerken van uw gegevens in onze landelijke registratie. Met deze registratie zorgen we voor een zo optimaal mogelijke bewaking van de resultaten van deze nieuwe behandeling voor COPD in Nederland. Tot voor kort kon de behandeling met éénrichtingsventielen alleen maar in wetenschappelijk onderzoek worden uitgevoerd. Omdat het nog steeds een hele nieuwe behandeling is waar nog niet heel erg veel ervaring is mee opgedaan, gaan we de behandeling de komende jaren monitoren zodat de behandeling eventueel geoptimaliseerd kan worden.

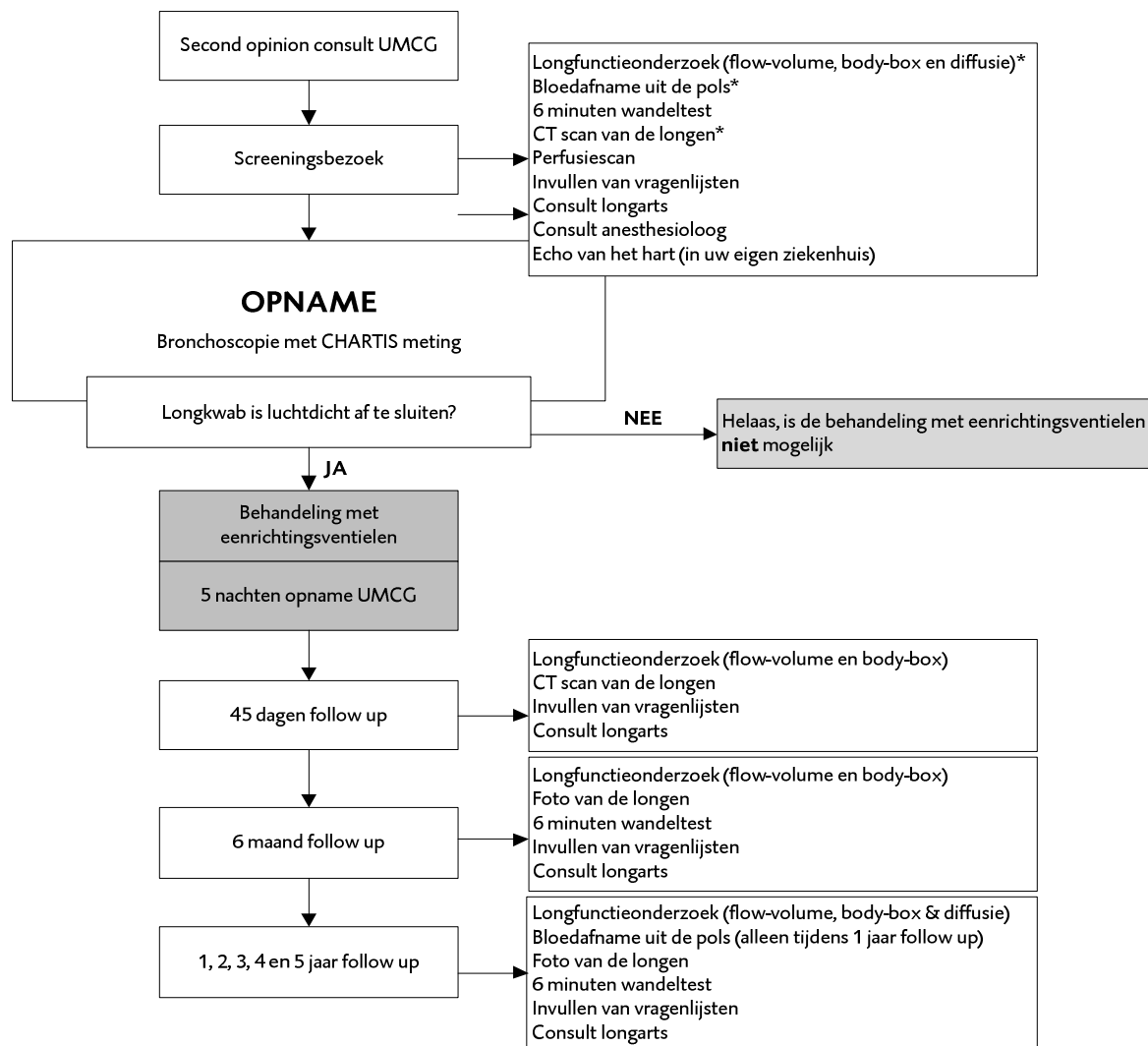
Deze toestemmingsverklaring is tevens een behandelovereenkomst. Zonder ondertekening van de toestemmingsverklaring kan er geen behandeling plaatsvinden.

Als u deze informatiebrief en toestemmingsverklaring gelezen hebt en hierover nog vragen hebt kunt u die met een medewerker van het bronchoscopisch interventie team bespreken. Als u vindt dat u voldoende informatie hebt kunt u aangeven aan Karin Klooster (k.klooster@umcg.nl of tel. 050-3619194 dat u in aanmerking wilt komen voor de behandeling met eenrichtingsventielen. U krijgt vervolgens een afspraak (screeningsbezoek) voor aanvullende onderzoeken en een consult bij de longarts waarbij deze met u de behandeling en bijbehorende risico’s in detail bespreekt. Indien u n.a.v. dit consult nog steeds in aanmerking wilt komen voor de behandeling met eenrichtingsventielen dan zal het toestemmingsformulier door zowel u als de longarts ondertekend worden.

BRONCHOSCOPISCHE BEHANDELING MET EENRICHTINGSVENTIELEN

Bij deze informatiebrief en toestemmingsverklaring ontvangt u onze gedetailleerde patiënten folder over de bronchoscopie met behandeling met eenrichtingsventielen. Hierin kunt u alle informatie vinden over de behandeling. Om aan deze behandeling te kunnen deelnemen moet in ieder geval uw COPD in een stabiele fase zijn, uw medicatie optimaal zijn ingesteld, moet u minimaal een half jaar helemaal gestopt zijn met roken en komt u wekelijks bij de fysiotherapeut, sportschool, of heeft u een andere structurele bewegingsactiviteit. Daarna zal ons team op basis van al uw medische gegevens, de longfunctietesten, de CT-scan van de longen, de perfusiescan en eventueel extra onderzoeken (bijvoorbeeld echo van het hart, bloedonderzoek) beoordelen of u een geschikte kandidaat bent voor behandeling met ventielen en of deze behandeling veilig is voor u.

In het kader van de behandeling zult u de volgende bezoeken aan het UMCG brengen:



* Indien u recent de onderzoeken heeft gehad, dan zal het onderzoeksteam nagaan of u deze metingen wel of niet opnieuw moet uitvoeren tijdens de screeningsvisite.

De verschillende onderzoeken die zullen worden gedaan tijdens de bezoeken aan het UMCG en de mogelijke risico's hiervan staan beschreven in bijlage 1.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE VOORDELEN VOOR U?

Mogelijke voordelen van de behandeling zijn dat het plaatsen van de éénrichtingsventielen de long capaciteit kan verbeteren wat kan leiden tot verminderde kortademigheid, verbetering in inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. We kunnen dat echter niet garanderen en verbeteringen die u ondervindt kunnen van tijdelijke aard zijn.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN

De belangrijkste bijwerkingen die mogelijk op kunnen treden zijn: op de korte termijn ontstaan van een klaplong, meer hoesten, tijdelijk bloed in het slijm, longontsteking en/of een longaanval (ook wel

exacerbatie genoemd). Op de lange termijn kan het effect van de behandeling weer verdwijnen als gevolg van zeer verschillende oorzaken waardoor opnieuw een bronchoscopie nodig kan zijn of eventueel de éénrichtingsventielen tijdelijk of definitief moeten worden verwijderd. Alle mogelijke bijwerkingen/risico's van de bronchoscopie en de behandeling staan beschreven in bijlage 1.

VERWERKEN VAN GEGEVENS IN DATABASE

Omdat deze behandeling erg nieuw is, er nog niet zoveel patiënten mee behandeld zijn en er nog geen gegevens bekend zijn over de lange termijn resultaten, worden de komende jaren veel gegevens verzameld in een landelijke database. Hierin verzamelen we gegevens zoals longfunctie, vragenlijsten, CT scans, looptesten en details over de bronchoscopie om zo de behandeling met eenrichtingsventielen te kunnen monitoren en eventueel te optimaliseren. Alle gegevens over u die worden verzameld voor de landelijke database zullen anoniem en vertrouwelijk worden behandeld. Deze gegevens worden op aparte formulieren ingevuld waarop alleen een nummer voorkomt, niet voorzien van uw naam of persoonlijke gegevens. Alleen enkelen die daartoe bevoegd zijn kunnen met behulp van een sleutel de gegevens tot u herleiden. Dit zijn medewerkers van het bronchoscopisch interventieteam of vertegenwoordigers van toezichthoudende instanties zoals de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De onderzoeksgegevens kunnen dan worden vergeleken met gegevens uit uw medisch dossier. Degene die deze controles uitvoeren hebben allen een geheimhoudingsplicht. Uw naam zal nooit openbaar worden gemaakt. De resultaten van het onderzoek kunnen worden gepubliceerd in wetenschappelijke artikelen. Ook hierin zal uw naam nooit worden genoemd.

CONTACT MET HUISARTS EN LONGARTS

Uw eigen huisarts en behandelend longarts zullen op de hoogte worden gebracht als u de behandeling ondergaat met eenrichtingsventielen. Ook zullen zij informatie ontvangen over de resultaten van uw behandeling.

REIS- EN VERBLIJFKOSTEN

Vanuit het UMCG kunnen er geen reis- of verblijfkosten worden vergoed. U kunt wel bij uw eigen zorgverzekeraar nagaan of er eventueel een vergoeding voor reis- of verblijfkosten mogelijk is. Wij kunnen eventueel wel, indien beschikbaar, een overnachting tegen gereduceerd tarief regelen, voor u of familie van u, in het NH hotel tegenover het UMCG. Als u hier meer over wilt weten kunt u dit navragen bij onze secretaresse Gea Zwart (e-mail: g.zwart@umcg.nl of tel. 050-3619194). U kunt vooraf zelf bij uw zorgverzekeraar navragen of u in aanmerking komt voor een tegemoetkoming in verblijfskosten.

WILT U VERDER NOG IETS WETEN?

Mocht u na het lezen van deze informatiebrief, voor of na de behandeling nog nadere informatie willen ontvangen of komen er nog vragen bij u op dan kunt u altijd telefonisch of per email contact opnemen met één van de personen van het team.

ALS U DE BEHANDELING WILT ONDERGAAN

Als u vindt dat u voldoende informatie hebt kunt u beslissen of u in aanmerking wilt komen voor deze behandeling. Mocht u in aanmerking willen komen dan kunt u bij voorkeur per e-mail contact opnemen met Karin Klooster, e-mail k.klooster@umcg.nl of via het telefoon-nummer 050-3619194.

TOESTEMMINGSVERKLARING

Als u besluit de behandeling te willen ondergaan dan zal tijdens de screeningsvisite de toestemmingsverklaring (tevens behandelovereenkomst) door u en de longarts van het UMCG (hoofdbehandelaar) worden ondertekend. Met deze toestemmingsverklaring bevestigt u dat u geïnformeerd bent over de behandeling met eenrichtingsventielen en de bijkomende risico's van deze

behandeling en dat u deze informatiebrief en de bijgeleverde folder goed heeft gelezen en dat uw gegevens mogen worden verwerkt in de landelijk database.

Hartelijk dank dat u de moeite heeft genomen om deze informatie door te lezen.

Met vriendelijke groeten,

Bronchoscopisch interventieteam UMCG

Coördinatoren : dr. Karin Klooster
k.klooster@umcg.nl
dr. Jorine Hartman
j.hartman@umcg.nl

Longarts/hoofdbehandelaar : dr. Dirk-Jan Slebos

Longarts/hoofdbehandelaar : dr. Nick ten Hacken

Op werkdagen tussen 08.00 uur en 16.30 uur kunt u het bronchoscopisch interventieteam telefonisch bereiken op telefoonnummer 050-3619194.

BIJLAGEN:

1. Beschrijving van behandeling en de onderzoeken/metingen die mogelijk worden gedaan en eventuele risico's
2. Toestemmingsverklaring

BIJLAGE 1

Beschrijving van behandeling en de onderzoeken/metingen die mogelijk worden gedaan en eventuele risico's

DE BRONCHOSCOPIE EN BEHANDELING

De bronchoscopie staat gepland op de tweede opnamedag tussen 8.00 en 14.00 uur. Omdat u onder narcose gaat dient u nuchter te zijn.

Bronchoscopie met Chartis meting

Een verpleegkundige brengt u naar de onderzoekskamer op het endoscopiecentrum. U komt op een onderzoekstafel te liggen, de anesthesist zal een infuus inbrengen in uw arm. Als u een kunstgebit heeft, moet deze uit uw mond. Op uw beide schouders en op de borstwand worden plakkers voor de hartbewaking aangebracht en u krijgt een zuurstofmeter aan uw vinger. Vervolgens krijgt u een slaapmiddel via het infuus ingespoten. Zodra u in slaap bent wordt een beademingsbuis ingebracht. Deze gaat via uw keel in uw luchtpijp en wordt aangesloten op de beademingsmachine. De longarts brengt een buigzame slang via uw neus of mond in de luchtpijp (bronchoscoop). In de slang zit een lens, waarmee de longarts uw luchtwegen bekijkt.

Eerst zal de meting met het Chartis systeem worden uitgevoerd om te kijken of de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is. Tijdens de bronchoscopie wordt er een Chartis-katheter, met aan het uiteinde een ballon, geplaatst in de luchtweg van een gedeelte van de long die eventueel in aanmerking komt voor het plaatsen van eenrichtingsventielen. De arts zal de ballon vullen om de luchtweg af te sluiten, het uiteinde van de katheter sluit de arts aan op het Chartis-meetapparaat. Dit meetapparaat meet de stroom en druk van de lucht die uit long komt terwijl u normaal ademhaalt. De longarts kan meerdere metingen doen op verschillende plaatsen in uw longen. Het gebruik van de Chartis-katheter veroorzaakt geen pijn of kortademigheid. De onderzoeksprocedure duurt maximaal 30 minuten.

Bijkomende risico's die mogelijk door de Chartis-katheter worden veroorzaakt zijn onder andere perforatie (een gat in de luchtweg), infectie of koorts, tijdelijke verergering van COPD (toename van benauwdheid, hoesten, slijm ed.) en bloeden of irritatie op de plek in de luchtweg waar de ballon wordt gevuld. Het risico op ernstige problemen met het Chartis-systeem zijn echter uiterst klein.

Indien de meting met het Chartis systeem gunstig uitvalt, dat wil zeggen dat de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is, dan zal de longarts de eenrichtingsventielen gaan plaatsen. Indien blijkt dat de te behandelen longkwab niet luchtdicht af te sluiten is dan zullen de eenrichtingsventielen niet geplaatst worden. Indien er geen complicaties zijn mag u aan het einde van de middag naar huis (u mag niet zelf autorijden i.v.m. de narcose). De longarts beslist of u naar huis mag.

Bronchoscopische long volume reductie (plaatsen van de eenrichtingsventielen)

Indien de Chartis-meting goed uitvalt dan zal er door worden gegaan met het plaatsen van de eenrichtingsventielen. Via dezelfde slang zal de longarts de eenrichtingsventielen plaatsen in uw luchtwegen. Tijdens de CT analyse wordt bepaald welk gedeelte van de long behandeld zal worden.

U merkt niets van de bronchoscopie want u bent onder narcose. In totaal duurt het plaatsen van de eenrichtingsventielen ongeveer een half uur. Er worden circa 3 tot 5 eenrichtingsventielen geplaatst in een longkwab; de ventielen zorgen ervoor dat er geen lucht meer in deze longkwab komt, er kan echter nog wel lucht uitstromen. Doordat er lucht uit de longkwab stroomt, en er geen nieuwe lucht naar binnen kan gaan, zal de longkwab kleiner worden. Dit kleiner worden van de longkwab zorgt voor longvolume reductie. Indien er geen complicaties zijn mag u na 5 nachten observatie in het ziekenhuis naar huis. De longarts beslist of u naar huis mag. Een controle longfoto zal in ieder geval voor de behandeling, direct na

de behandeling, de dag na de behandeling en op dag 4 gemaakt worden om na te gaan of er geen complicaties zijn.

De risico's van een routinematige flexibele bronchoscopie zijn o.a. bloeden, infectie, koorts, bronchospasme (samentrekking van de spieren in de longwand), laryngospasme (samentrekking van de spieren in de keel), hypoxie (laag zuurstofgehalte in het bloed), aritmie (abnormale hartslag), keelpijn of droge keel en lippen, lage of hoge bloeddruk, klaplong; hierbij is er lucht vanuit de long in uw borstholte terecht gekomen (u krijgt dan een klein flexibel buisje in uw borstholte ingebracht, door dit buisje kan de lucht in uw borstholte afgevoerd worden), perforatie van (gat in) de long en mogelijk overlijden. Deze risico's worden in het algemeen als zeer klein beschouwd. Als gevolg van de bronchoscopische volume reductie, is de verwachting dat het afgesloten longdeel kleiner gaat worden. Dit kleiner worden van de long kan gepaard gaan met pijn tijdens de ademhaling, tijdelijk meer kortademig en een klaplong(*). Ook komt het voor dat u een aantal dagen een heel klein beetje bloed in uw sputum aantreft.

Risico's in verband met de narcose, zijn o.a. allergische reactie op de medicatie, misselijkheid of braken, hoofdpijn, pijn of blauwe plekken op de plaats waar het infuus in uw arm wordt gebracht, wazig of dubbel zien, koorts en ademhalingsproblemen. De anesthesist zal tijdens het consult alle risico's met u bespreken.

(*) Klaplong (Pneumothorax): Bij circa één op de 4 patiënten die een bronchoscopische longvolume reductie hebben ondergaan middels het plaatsen van eenrichtingsventielen, ontstaat een klaplong. Dit gebeurt meestal binnen 24 uur nadat de eenrichtingsventielen geplaatst zijn.

Wat is een klaplong?

De longen zijn omgeven door het longvlies. Ook de binnenzijde van de borstkas is omgeven door een vlies, namelijk het borstvlies. Onder normale omstandigheden glijden deze vliezen soepel langs elkaar. De long is een elastisch orgaan, dat de neiging heeft samen te vallen. Door de negatieve druk in de borstholte blijft de long ontplooid. Als de negatieve druk wegvalt (door een gaatje in de long of de borstkas), valt de long samen. Dit wordt een klaplong genoemd. De borstholte vult zich dan met lucht, die zich tussen de long en de borstkaswand bevindt.

Wat zijn de klachten?

Een klaplong kan gepaard gaan met hevige pijn op de borst, een moeizame ademhaling en kortademigheid. De pijn wordt meestal gevoeld aan de rugzijde, ter hoogte van de schouderbladen. Na enige tijd kan de kortademigheid verminderen, doordat het lichaam zich instelt op het ademen met één long.

De behandeling van een klaplong

Onder plaatselijke verdoving krijgt u tussen twee ribben een slangetje (drain) ingebracht waar een apparaat gedurende een aantal dagen aan zuigt. Daardoor verdwijnt de lucht tussen de long en de borstkaswand en kan de long weer ontplooiën. Tijdens de opname worden er regelmatig röntgenfoto's van uw longen gemaakt, om te kijken of de long al weer mooi ontplooid is. Afhankelijk van het genezingsproces kan het bij COPD langer dan een aantal dagen duren, soms duurt het een aantal weken, dat de drain moet blijven zitten. U verblijft dan de gehele tijd in het ziekenhuis. Indien er meer dan een week grote luchtlekkage blijft ontstaan, kan de longarts besluiten om tijdelijk een ventiel (tijdens een bronchoscopie onder narcose) te verwijderen. De long kan zich dan gemakkelijker ontplooiën, waardoor het genezingsproces bevorderd wordt. U verblijft zolang in het ziekenhuis tot dat de klaplong genezen is. Na circa 8 weken zal u opnieuw opgenomen worden, waarbij er een nieuw ventiel terug geplaatst wordt. U zal daarna nog zeker 5 nachten opgenomen blijven om na te gaan of er niet opnieuw een klaplong

optreedt. De kans dat er opnieuw een klaplong optreedt is klein echter niet uit te sluiten. Indien er opnieuw een klaplong optreedt dan kan de longarts besluiten op alle ventielen definitief te verwijderen.

Leefregels na ontslag na een klaplong

Er is geen bezwaar tegen snelle hervatting van zittend werk. Gedurende zes weken mag u niet zwaar tillen, geen zwaar huishoudelijk werk uitvoeren. Als u wilt vliegen dient u dit eerst te overleggen met de hoofdbehandelaar. U mag wel rustig sporten en uw conditie mag wel langzaam opgebouwd worden. Duiken met perslucht mag de rest van uw leven niet meer, snorkelen mag wel. De pijnklachten kunnen nog een aantal weken aanhouden. Belangrijk is dat u niet perst bij de toiletgang gedurende ongeveer zes weken. Als u na ontslag uit het ziekenhuis klachten krijgt dient u contact op te nemen met een medewerker van het bronchoscopisch interventie team UMCG Afdeling Longziekten, Tel. 050-3613279 in **noodgevallen** dient u altijd eerst **112** te bellen.

ONDERZOEKEN DIE ZULLEN WORDEN UITGEVOERD

Bloedafname uit de polsslagader (ook wel arteriepunctie genoemd)

Bij dit onderzoek wordt de hoeveelheid zuurstof en koolstofdioxide in uw bloed gemeten. Hiervoor wordt er bloed afgenomen (± 2 ml.), uit de slagader in uw pols. Na de bloedafname wordt het wondje afgedekt met een watje en een drukverband om uw pols die gedurende 30 minuten blijft zitten. De prik kan in sommige gevallen pijnlijk zijn en er kan een blauwe plek ontstaan.

Hartfilmpje en echo van het hart

Met een hartfilmpje wordt gekeken hoe het hart werkt (hoe snel het klopt, hoe vaak, met welk ritme). De laborante haalt u uit de wachtkamer. U wordt gevraagd om uw bovenlichaam te ontbloten, vervolgens gaat u op een onderzoeksbank liggen. U krijgt plakkers op het lichaam, op deze plakkers zit een metalen knopje. Aan dit knopje wordt een draadje vast geklikt dat naar een computer gaat. U moet dan even stil blijven liggen. De computer maakt dan een filmpje van uw hart. U voelt er niets van als het hartfilmpje gemaakt wordt. De plakkers kunnen een beetje koud en glibberig aanvoelen. Bij een echo van het hart worden er met (onschadelijke) geluidsgolven beelden gemaakt van uw hart. De geluidsgolven worden vanaf de borstkas naar het hart toegezonden. De weerkaatsing van de geluidsgolven (echo) wordt in beeld omgezet en zo kunnen verschillende beelden van het hart worden gemaakt. De functie van het hart en de hartkleppen kunnen zo worden beoordeeld. De laborant haalt u uit de wachtruimte. U wordt gevraagd om uw bovenlichaam te ontbloten. Vervolgens gaat u op uw rug of linkerkant op de onderzoekstafel liggen. Het echo-onderzoek kan wat gevoelig zijn door de druk van de echoknop tegen de ribben. Het onderzoek duurt ongeveer 30 minuten. De echo van het hart zal mogelijk in uw eigen ziekenhuis verricht worden, dit zullen wij bespreken met uw longarts en met u.

Longfunctieonderzoek

De longfunctie-assistent haalt u uit de wachtkamer en vertelt u bij ieder onderzoek precies wat er gaat gebeuren en wat er van u wordt verwacht. U krijgt eerst een luchtwegverruimer toegediend, deze luchtwegverruimer moet 15 minuten inwerken. Bij de onderzoeken krijgt u een neusklem op en een mondstuk in uw mond. U kunt gewoon door uw mond blijven ademen. De onderzoeken bestaan uit een aantal ademhalingsoefeningen. Bijvoorbeeld: rustig diep uitademen en daarna diep inademen. De longfunctieassistent geeft u hierbij aanwijzingen. Voor een nauwkeurige uitslag dient u de aanwijzingen zo goed mogelijk op te volgen.

De volgende longfunctieonderzoeken worden uitgevoerd:

Flow-volume onderzoek (±15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoeveel lucht u kunt in- en uitademen en hoe hard.

Bodybox onderzoek (± 15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoeveel lucht uw longen bevatten en hoeveel moeite het u kost om gewoon te ademen. U zit hierbij in een soort glazen telefooncel.

Diffusie onderzoek (±15 minuten)

Bij dit onderzoek wordt gemeten hoe snel de zuurstof vanuit uw longen in uw bloed wordt opgenomen.

6 minuten Looptest

Het doel van deze test is dat u in 6 minuten tijd een zo groot mogelijke afstand probeert te lopen over een aangegeven traject. U krijgt eerst een luchtwegverruimer toegediend, deze luchtwegverruimer moet 15 minuten inwerken. Vooraf wordt o.a de hartslag en zuurstofsaturatie gemeten. U wandelt in een voor u zo hoog mogelijk tempo. Als u niet in staat bent om 6 minuten aaneengesloten te lopen, mag u tijdens de test pauzeren, dat wil zeggen even stilstaan en zelfs, indien nodig, tussentijds gaan zitten. De tijd blijft echter wel doorlopen. Gebruikt u een loopmiddel (wandilstok, krukken, rollator, enzovoort), dan kunt u deze tijdens de test blijven gebruiken. Ook indien u zuurstof nodig heeft, kan dit tijdens de test gebruikt worden.

Vragenlijsten

U ontvangt van een medewerker vragenlijsten over de gezondheid. Het invullen van deze vragenlijsten duurt ongeveer 30 minuteng. De vragenlijsten zijn bedoelt om na te gaan hoe u de kwaliteit van leven ervaart. De vragenlijsten worden voor de behandeling en tijdens de follow-up bezoeken aan u gegeven.

Longfoto

Een longfoto is een röntgenfoto van de borstkas. Het onderzoek is pijnloos. U wordt gevraagd uw bovenkleding uit te doen en metalen sieraden af te doen. Deze kunnen namelijk het beeld verstoren. Om duidelijke foto's te krijgen, moet u diep inademen en uw adem even inhouden.

CT scan van de longen

CT staat voor Computer Tomografie. Bij het maken van een CT-scan ligt u op een soort tafel die door een korte tunnel wordt geschoven. Een computer maakt dan afbeeldingen van uw longen. De laborant haalt u uit de wachtkamer op en brengt u naar de kamer waar de CT-scan wordt gemaakt. Daar gaat u op een onderzoekstafel liggen. Tijdens het onderzoek moet u zo stil mogelijk blijven liggen, de tafel waar u op ligt schuift langzaam door de tunnel van het CT-apparaat, er zal aan u gevraagd worden om zo diep mogelijk in te ademen en vervolgens de adem circa 10 seconden vast te houden op dat moment worden afbeeldingen van uw longen gemaakt. Vervolgens hetzelfde herhalen, maar dan zo diep mogelijk uit te ademen. De totale duur van het onderzoek is circa 10 minuten.

Long-perfusie scan

Met dit onderzoek kan worden bekeken hoe de longen worden doorbloed. Bij dit onderzoek krijgt u een radioactieve vloeistof via een bloedvat in uw arm toegediend. Na enige tijd komt deze stof in de bloedvaten van de longen terecht. Dan worden met behulp van een speciale camera foto's gemaakt. Na twee dagen is de radioactieve stof via de urine en de ontlasting uit uw lichaam verdwenen. Het onderzoek duurt ongeveer 30 minuten. De perfusiescan zal mogelijk in uw eigen ziekenhuis verricht worden, dit zullen wij bespreken met uw longarts en met u.

Consult Anesthesioloog

U bezoekt de Preoperatieve Polikliniek Anesthesiologie (POPA-consult). Hier bespreekt u met de anesthesioloog de bijzonderheden en risico's omtrent de anesthesie (narcose) die tijdens de bronchoscopische volume reductie gegeven wordt. De anesthesioloog stelt ook vragen over uw gezondheid en wil weten welke medicijnen u gebruikt. Ook heeft u gelegenheid om vragen te stellen. De anesthesioloog beoordeelt of het veilig voor u is om de narcose te kunnen ondergaan.



TOESTEMMINGSVERKLARING & BEHANDELOVEREENKOMST

Voor de bronchoscopische longvolume reductie behandeling met éénrichtingsventielen

'Bronchoscopische long volume reductie behandeling in de klinische praktijk: introductie en implementatie in Nederland.'
(BREATH-NL)

- ✓ Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over de behandeling met éénrichtingsventielen en heb deze schriftelijke informatiebrief en de folder goed gelezen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over de behandeling te stellen en mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb goed over het laten uitvoeren van deze behandeling kunnen nadenken.
- ✓ Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over mogelijke alternatieven voor de behandeling met éénrichtingsventielen.
- ✓ Ik ben op de hoogte gebracht van de risico's die gepaard gaan met de behandeling met eenrichtingsventielen.
- ✓ Ik heb vrijwillig besloten deze behandeling te laten uitvoeren. Ik ben ervan op de hoogte dat ik de behandeling mag weigeren en dat ik voorafgaand aan de behandeling ten allen tijde mag herroepen zonder opgave van reden. Dit zal geen enkele invloed hebben op mijn verdere medische behandeling.
- ✓ Ik geef toestemming aan het onderzoeksteam om ten behoeve van de behandeling en registratie, inzage in mijn medisch dossier te hebben.
- ✓ Ik geef toestemming om mijn huisarts en longarts op de hoogte te brengen van mijn behandeling.
- ✓ Ik stem erin toe dat mijn gegevens voor registratie in een landelijke database anoniem worden vastgelegd. Ik geef toestemming aan de toezichthoudende instanties om mijn medische gegevens in te zien om te controleren of de gegevens, die voor deze registratie verzameld zijn, juist zijn.
- ✓ Ik geef wel/geen* toestemming om mij te benaderen voor toekomstig onderzoek.
(*doorhalen wat niet van toepassing is)

Ik ga akkoord met de behandeling met eenrichtingsventielen:

Naam : **Handtekening** :

Geb. datum : **Datum** :

In te vullen door de hoofdbehandelaar:

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon zowel schriftelijk als mondeling over de behandeling en de voorkomende risico's geïnformeerd is.

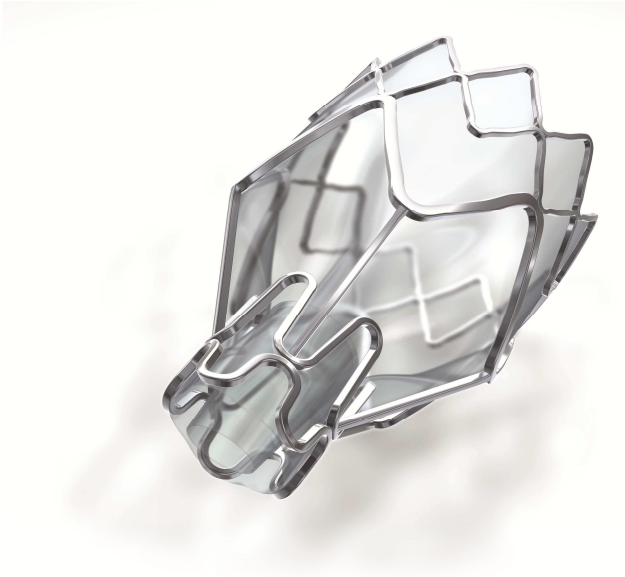
Longarts : **Dr.** **Handtekening** :

Datum :

Bijlage 2

Informed Consent BLVR UMCG

Bronchoscopische Longvolume reductie middels éénrichtingsventielen



Inhoudsopgave

- Inleiding
- De behandeling
 - De meting met het CHARTIS systeem
 - De behandeling met eenrichtingsventielen
 - Risico's
- Na de behandeling
 - Mogelijke klachten na de behandeling
 - Leefregels na ontslag
 - Controle visites in het UMCG
- Bij vragen

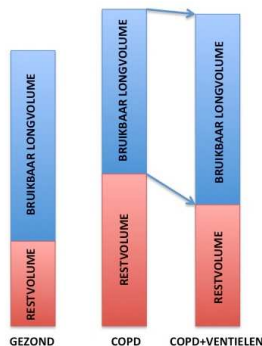
Inleiding

U bent op consult bij een longarts in het UMCG geweest voor een mogelijke bronchoscopische long volume reductie behandeling met eenrichtingsventielen. In deze brochure leest u wat het doel van de behandeling is, hoe de behandeling in zijn werk gaat en hoe het verder gaat na de behandeling.

Doel van de behandeling

Patiënten met ernstig COPD zijn als gevolg van kortademigheid ernstig beperkt in al hun dagelijkse activiteiten. De huidige therapeutische opties als stoppen met roken, optimale medicatie, goede voeding, longrevalidatie en zuurstof zijn marginaal effectief. Sinds een aantal jaren is er echter een weinig belastende bronchoscopische techniek ontwikkeld om longvolume reductie te kunnen uitvoeren bij ernstig COPD. Deze techniek wordt “Bronchoscopische Long Volume Reductie” genoemd.

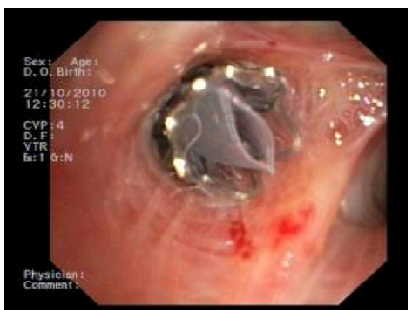
Door het plaatsen van éénrichtingsventielen, worden de meest aangedane longdelen (longkwab) afgesloten, hierdoor zal het “restvolume” (dit is de hoeveelheid lucht in de longen welke u niet gebruikt) kleiner worden, waardoor het “bruikbare” longvolume groter wordt. Deze afname van het “restvolume” kan in patiënten met COPD leiden tot een afname van de kortademigheid en verbeteringen van de longfunctie, het inspanningsvermogen en kwaliteit van leven.



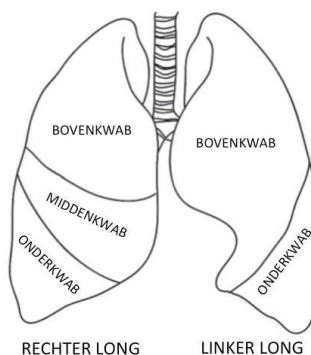
De ventielen zijn gemaakt van een speciaal soort metaal (nitinol), wat goed kan worden verdragen door het lichaam, met een siliconen laagje er omheen. De eenrichtingsventielen zijn zo gemaakt dat ze bij inademing dicht blijven en bij uitademing open gaan en daardoor lucht en slijm naar buiten laten gaan.



Eenrichtingsventiel



Bij de behandeling met eenrichtingsventielen wordt maximaal de helft van een long behandeld. Meer is niet mogelijk omdat de longen dan te klein worden met een te grote kans op bijwerkingen. De rechter long bestaat uit 3 delen ('kwabben'): de bovenkwab, middenkwab en de onderkwab. De linkerlong bestaat uit twee delen: een boven- en een onderkwab. Bij de



behandeling wordt een van deze kwabben afgesloten, met als enige uitzondering dan de boven- en middenkwab ook samen behandeld kunnen worden. Voor de behandeling van een hele longkwab zijn ongeveer 5 ventielen nodig om het longdeel helemaal af te sluiten. Het aantal geplaatste ventielen wordt bepaald door de bouw (anatomie) van de luchtwegen en heeft geen relatie met het uiteindelijke effect.

De longarts van het UMCG zal met u bespreken welke longkwab bij u geschikt is voor de behandeling. De behandeling met eenrichtingsventielen is alleen effectief indien er geen 'lekkage' is tussen 2 longdelen.

De ventielen worden in de longen geplaatst door middel van een bronchoscoop. De bronchoscopie zal plaatsvinden onder narcose. Een bronchoscoop is een dun slangetje met daarin een kleine camera die in de luchtwegen gebracht kan worden. Er vindt geen operatie plaats.

De behandeling

U wordt een dag voor de behandeling opgenomen op verpleegafdeling D3VA van het UMCG en u zult een gesprek hebben met de anesthesioloog. De anesthesioloog zal aangeven vanaf welk tijdstip u nuchter moet zijn.

Op de dag van de opname brengt een verpleegkundige u naar de behandelkamer op het endoscopiecentrum. U komt op een behandeltafel te liggen, de anesthesist zal een infuus inbrengen in uw arm. Op uw beide schouders en op de borstwand worden plakkers voor de hartbewaking aangebracht en u krijgt een zuurstofmeter aan uw vinger. Als u een kunstgebit heeft, moet deze uit uw mond. U krijgt een slaapmiddel via het infuus ingespoten. Zodra u in slaap bent wordt een beademingsbuisje ingebracht. Deze gaat via uw keel in uw luchtpijp en wordt aangesloten op de beademingsmachine. De longarts brengt dan de bronchoscoop door het beademingsbuisje in de luchtwegen.

Voordat de behandeling met de eenrichtingsventielen daadwerkelijk plaatsvindt zal er eerst een getest worden of de ventielen kunnen worden geplaatst. Dit wordt gemeten met het “Chartis systeem” bij u worden verricht. Deze “Chartis” meting is noodzakelijk om na te gaan of de te behandelende longkwab luchtdicht af te sluiten is. Indien de meting gunstig uitvalt dan zult u daadwerkelijk worden behandeld met de éénrichtingsventielen.

Meting met het Chartis systeem

Tijdens de bronchoscopie wordt er een katheter, met aan het uiteinde een ballon, geplaatst in uw luchtwegen. De ballon wordt

opgeblazen om een afsluiting te vormen tegen de wand van de luchtweg. Door het midden van de katheter kan er lucht uit uw longen stromen, zodat u geen onderbreking in uw ademhaling zult ondervinden. Het andere uiteinde van de katheter is aangesloten aan een meetapparaat, die de luchtstroom en -druk meet. De arts zal de ballon vullen om de luchtweg af te sluiten, het uiteinde van de katheter sluit de arts aan op het meetapparaat. Dit meetapparaat meet de stroom en druk van de lucht die uit long komt terwijl u ademhaalt. Uw arts kan meerdere metingen doen op verschillende plaatsen in uw longen. De meting duurt circa 15 minuten. Het gebruik van de Chartis-katheter veroorzaakt geen pijn of kortademigheid.



Indien deze meting ongunstig uitvalt en dus blijkt dat het te behandelen longdeel **niet** luchtdicht af te sluiten is, kunt u niet behandeld worden met de eenrichtingsventielen.

Als de meting gunstig uitvalt en dus blijkt dat het te behandelen longdeel **wel** luchtdicht af te sluiten is dan zal de behandeling met de eenrichtingsventielen plaatsvinden.

De behandeling met eenrichtingsventielen

Indien de Chartis-meting goed uitvalt dan zal er door worden gegaan met het plaatsen van de eenrichtingsventielen. Via dezelfde slang zal de longarts de éénrichtingsventielen plaatsen in uw luchtwegen.

U merkt niets van de bronchoscope want u bent onder narcose. De plaatsing van de ventielen duurt ongeveer 30 minuten. Er worden circa 2 tot 5 éénrichtingsventielen geplaatst in een longkwab

Risico's

De risico's van een routinematige flexibele bronchoscope zijn o.a. bloeden, infectie, koorts, bronchospasme (samentrekking van de spieren in de longwand), laryngospasme (samentrekking van de spieren in de keel), hypoxie (laag zuurstofgehalte in het bloed), aritmie (abnormale hartslag), keelpijn of droge keel en lippen, lage of hoge bloeddruk, klaplong; hierbij is er lucht vanuit de long in uw borstholte terecht gekomen (u krijgt dan een klein flexibel buisje in uw borstholte ingebracht, door dit buisje kan de lucht in uw borstholte afgevoerd worden), perforatie van (gat in) de long en mogelijk overlijden. Deze risico's worden in het algemeen als zeer klein beschouwd.

Bijkomende risico's die mogelijk door de Chartis-katheter worden veroorzaakt zijn o.a. perforatie (een gat in de luchtweg), infectie of koorts, verergering van COPD (toename van symptomen als u COPD hebt) en bloeden of irritatie op de plek in de luchtweg waar de ballon wordt gevuld. Het risico op ernstige problemen met het Chartis-systeem wordt echter als uiterst klein beschouwd.

Als gevolg van de bronchoscopische volume reductie, is de verwachting dat het afgesloten longdeel kleiner gaat worden. Dit kleiner worden van de long kan gepaard gaan met pijn tijdens de

ademhaling, tijdelijk meer kortademig en een klaplong (*). Ook komt het voor dat u een aantal dagen een heel klein beetje bloed in uw sputum aantreft.

Als er een probleem is met een of meerdere geplaatste eenrichtingsventielen in uw long tijdens of na de procedure dan kan het zijn dat de onderzoeksarts een of meerdere eenrichtingsventielen weer uit uw long haalt. In een eerder onderzoek in Amerika en Europa zijn bij 15% van de deelnemers een of meerdere eenrichtingsventielen verwijderd. Oorzaken hiervoor waren: verplaatsing van het ventiel, longontsteking, bloeden in de long, granulatie (weefselvorming), meer kortademigheid, langdurende COPD exacerbaties of op verzoek van de patiënt. In sommige gevallen zal een eenrichtingsventiel worden vervangen of bijgeplaatst. Het verwijderen, vervangen of bijplaatsen van eenrichtingsventielen zal in overleg met u plaatsvinden.

Risico's in verband met de narcose, zijn o.a. allergische reactie op de medicatie, misselijkheid of braken, hoofdpijn, pijn of blauwe plekken op de plaats waar het infuus in uw arm wordt gebracht, wazig of dubbel zien, koorts en ademhalingsproblemen. De anesthesist zal tijdens het POPA consult alle risico's met u bespreken.

Klaplong (Pneumothorax)

Bij circa één op de 4 patiënten die een bronchoscopische longvolume reductie hebben ondergaan middels het plaatsen van éénrichtingsventielen, ontstaat een klaplong. Dit gebeurt meestal binnen 48 uur nadat de éénrichtingsventielen geplaatst zijn.

Wat is een klaplong?

De longen zijn omgeven door het longvlies. Ook de binnenzijde van de borstkas is omgeven door een vlies, namelijk het borstvlies. Onder normale omstandigheden glijden deze vliezen soepel langs elkaar. De long is een elastisch orgaan, dat de neiging heeft samen te vallen. Door de negatieve druk in de borstholte blijft de long ontplooid. Als de negatieve druk wegvalt (door een gaatje in de long of de borstkas), valt de long samen. Dit wordt een klaplong genoemd. De borstholte vult zich dan met lucht, die zich tussen de long en de borstkaswand bevindt.

Wat zijn de klachten bij een klaplong?

Een klaplong kan gepaard gaan met hevige pijn op de borst, een moeizame ademhaling en kortademigheid. De pijn wordt meestal gevoeld aan de rugzijde, ter hoogte van de schouderbladen. Na enige tijd kan de kortademigheid verminderen, doordat het lichaam zich instelt op het ademen met één long.

Wat is de behandeling van een klaplong?

Onder plaatselijke verdoving krijgt u tussen twee ribben een slangetje (drain) ingebracht waar een apparaat gedurende een aantal dagen aan zuigt. Daardoor verdwijnt de lucht tussen de long en de borstkaswand en kan de long weer ontplooiën. Tijdens de opname worden er regelmatig röntgenfoto's van uw longen gemaakt, om te kijken of de long al weer mooi ontplooid is. Afhankelijk van het genezingsproces kan het bij COPD langer dan een aantal dagen duren, soms duurt het een aantal weken, dat de drain moet blijven zitten. U verblijft dan de gehele tijd in het ziekenhuis. In hele enkele gevallen kan het voorkomen, indien er veel luchtstroom uit de drain komt, dat er tijdelijk onder narcose een eenrichtingsventiel verwijderd zal worden. Door het verwijderen van de ventiel kan de long weer ontplooiën waardoor de herstel van de klaplong voorspoedigd zal worden.

Ongeveer 8 weken na herstel van de klaplong zal de ventiel terug geplaatst worden. De kans op een klaplong na het terugplaatsen is nog steeds aanwezig echter aanzienlijk kleiner.

Leefregels na ontslag bij een klaplong

Er is geen bezwaar tegen snelle hervatting van zittend werk. Gedurende zes weken mag u niet zwaar tillen, geen zwaar huishoudelijk werk uitvoeren. Als u wilt vliegen dient u dit eerst te overleggen met de longarts van het UMCG. U mag wel rustig sporten en uw conditie mag wel langzaam opgebouwd worden. Duiken met perslucht mag de rest van uw leven niet meer, snorkelen mag wel. De pijnklachten kunnen nog een aantal weken aanhouden. Belangrijk is dat u niet perst bij de toiletgang gedurende ongeveer zes weken. Als u na ontslag uit het ziekenhuis klachten krijgt dient u contact op te nemen met een medewerker van het onderzoeksteam UMCG Afdeling Longziekten Tel. 050-3613279 in noodgevallen dient u altijd eerst 112 te bellen.

Na de behandeling

Na de plaatsing met ventielen zal u ongeveer 5 nachten verblijven in het ziekenhuis. Tijdens uw opname zal er nog 1 of meerdere röntgenfoto's van de long worden gemaakt. De longarts zal tijdens uw opname dagelijks bij u langs komen en bepalen wanneer u naar huis mag. Hij zal dit met u bespreken.

Klachten na de behandeling

Wat is normaal?

Rood gekleurd sputum: De eerste paar weken kan het voorkomen dat er een klein beetje bloed in het sputum zit, dit is normaal.

Kortademigheid: De eerste paar weken kunt u iets meer kortademig zijn dan u gewend bent. De kortademigheid wordt veroorzaakt doordat de doorbloeding in de behandelde longkwab tijd nodig heeft om zich aan te passen aan de nieuwe situatie. Gemeten zuurstofsaturaties kunnen daarom iets lager zijn dan u gewend bent. Na \pm 4 weken zal dit genormaliseerd zijn.

Pijnklachten: Het kleiner worden van de behandelde longkwab kan de eerste dagen gepaard gaan met een pijnlijk en trekkend gevoel op de borst en in de rug en/of schouderbladen. De pijn verdwijnt meestal na een aantal dagen. U kunt tegen de pijn paracetamol 2 tabletten á 500 mg per 6 uur innemen.

Neem contact met ons op als een van de volgende klachten de eerste week na uw ontslag uit het ziekenhuis zijn ontstaan:

- plotselinge, of erger geworden heftige hoestklachten
- plotselinge, of toegenomen hoeveelheid bloed (>1/2 kopje) in het sputum
- koorts (gemeten hoger dan 38.5°C)

Telefoonnummer:050-3619194,vragen naar Karin Klooster.

Bel 112 indien u één van de volgende klachten heeft na ontslag:

- plotselinge, heftige pijn op de borst
- plotselinge, heftige kortademigheid

Geef **direct** aan de telefoniste door dat het mogelijk om een **“klaplong gaat bij een ernstige COPD patiënt”**.

Geef in het ziekenhuis aan dat u een longvolume reductie behandeling hebt ondergaan en dat er contact opgenomen kan worden met dr. Slebos, dr. ten Hacken of de ‘dienstdoende’ longarts van de afdeling longziekten UMC-Groningen: tel. 050-3616161.

Leefregels na ontslag

Thuis

Probeer het de eerste week thuis rustig aan te doen. Blijf wel rustig in beweging maar probeer niet uw grenzen op te zoeken. Indien u moet hoesten probeer dit niet te voorkomen; hoesten mag gewoon. Probeer echter niet teveel kracht te zetten. Probeer bij de toiletgang persen te voorkomen en u mag de eerste 4 weken geen zware dingen tillen.

Medicatie

De kuur medicatie die in het ziekenhuis is gestart moet u thuis afmaken. Heeft u na het stoppen van de kuur nog steeds meer klachten dan voorheen, neem dan met ons contact op.

Fysiotherapie/Sporten

Na één week kunt u de fysiotherapie/training weer oppakken. Vermijd de eerste 4 weken wel krachtoefeningen met uw armen en schoudergordel en bouw dit hierna weer rustig op. Probeer vooral niet uw grenzen op te zoeken, dit kan een verergering van klachten geven.

Werk

Na ontslag uit het UMCG kunt u uw werkzaamheden weer oppakken. Probeer hierbij ook niet over uw grenzen te gaan.

Vliegen

Als u van plan bent in de komende maanden te gaan vliegen is het raadzaam dit eerst met ons te overleggen. De eerste 4 weken na de behandeling wordt vliegen afgeraden.

Controle visites in het UMCG

U zult 1 maand, 6 maand en vervolgens ieder jaar na de behandeling worden uitgenodigd voor een controle visite in het UMCG.

Bij vragen

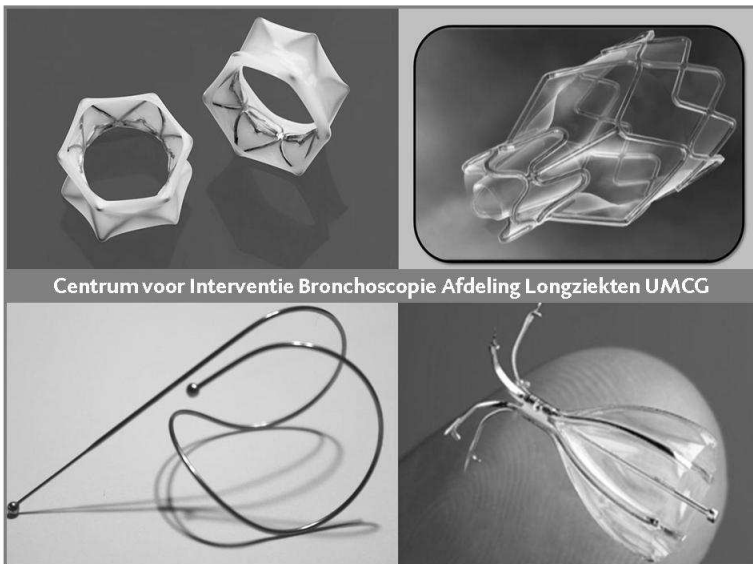
Indien u SPOED vragen heeft dan kunt u contact opnemen met de afdeling longziekten van het UMCG en vragen naar dr. Slebos, dr. ten Hacken of de 'dienstdoende' longarts: tel: 050-3616161.

Voor overige niet-spoed vragen kunt u contact opnemen met:

Karin Klooster of Jorine Hartman

Telefoonnummer: 050-3619194

Email: k.klooster@umcg.nl



Bijlage 3

Informatiefolder BLVR UMCG

Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction

Dirk-Jan Slebos^a Pallav L. Shah^{b,c} Felix J.F. Herth^d Arschang Valipour^e

^aDepartment of Pulmonary Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ^bThe National Institute for Health Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, and Imperial College, and ^cChelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ^dDepartment of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRCH), Member of the German Lung Research Foundation (DZL), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ^eDepartment of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

Keywords

Bronchoscopic lung volume reduction · Chronic obstructive pulmonary disease · Collateral ventilation · Emphysema · Endobronchial valves · Hyperinflation · Bronchoscopy

Abstract

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) is being adopted as a treatment option for carefully selected patients suffering from severe emphysema. ELVR with the one-way endobronchial Zephyr valves (EBV) has been demonstrated to improve pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in patients with both heterogeneous and homogenous emphysema without collateral ventilation. In this “expert best practices” review, we will highlight the practical aspects of this therapy. Key selection criteria for ELVR are hyperinflation with a residual volume >175% of predicted, forced expiratory volume <50% of predicted, and a 6-min walking distance >100 m. Patients with repeated infectious complications, severe bronchiectasis, and those with unstable cardiovascular comorbidities should be excluded from EBV treatment. The procedure may be performed with either

conscious sedation or general anesthesia and positive pressure mechanical ventilation using a flexible endotracheal tube or a rigid bronchoscope. Chartis and EBV placement should be performed in 1 procedure when possible. The sequence of valve placement should be orchestrated to avoid obstruction and delivery of subsequent valves. If atelectasis has not occurred by 1 month after procedure, evaluate valve position on CT and consider replacing the valves that are not optimally positioned. Pneumothorax is a common complication and typically occurs in the first 2 days following treatment. A management algorithm for pneumothorax has been previously published. Long-term sequelae from EBV therapy do occur but are easily manageable.

© 2016 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) is being adopted as a treatment option for carefully selected patients suffering from severe emphysema. The Zephyr endobronchial valve (EBV; Pulmonx Corp., Redwood City,

Table 1. Overview of the most relevant endobronchial valves for emphysema trials in the field

Trial [Ref.] (months of follow-up)	Δ RV (L) (treatment vs. control)	<i>p</i> value	Δ FEV ₁ % (treatment vs. control)	<i>p</i> value	Δ 6MWT, m (treatment – control)	<i>p</i> value	Δ SGRQ, points (treatment – control)	<i>p</i> value	Pneumothorax rate, % of total treated
IMPACT [4] (3)	-0.48 (-0.84, -0.11)	0.011	17.0 (8.1, 25.8)	<0.001	40 (15, 65)	0.002	-9.64 (-14.1, -5.2)	<0.001	25.6
STELVIO [9] (6)	-0.83 ^a (-1.10, -0.56)	<0.001	17.8 (7.6, 28)	0.001	74 (47, 100)	<0.001	-14.7a (-21.8, -7.6)	<0.001	18.0
BELIEVER [3] (3)	-0.37 (-0.72, -0.03)	0.079	20.9 (4.3, 37.5)	0.033	33 (-3, 69)	0.012	-5.1 (-14.4, 4.3)	0.345	8.0
VENT ^b [11] (6)	-0.46	0.022	24.8	<0.001	28	0.065	-8.4 (-13.8, -3.0)	0.003	11.4 ^c

Figures in parentheses indicate 95% CI. FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; RV, residual volume; 6MWD, 6-min walk distance; SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire total score. ^a Completed cases data. ^b Subgroup analysis on subjects with complete fissures (*n* = 61 in both groups) and lobar occlusion (*n* = 61 in EBV treatment group). ^c Includes 3 subjects with "ex-vacuo" (stable) pneumothorax.



Fig. 1. X-ray of a typical EBV candidate. Note hyperinflation and subsequent flattening of the diaphragm.

CA, USA) is an implantable device designed to occlude bronchi in diseased regions of the lung and to allow for the expiration of air from the treated lobe of the lung. When placed correctly and in appropriate patients, EBV reduces hyperinflation which manifests in clinical improvement [1]. The effectiveness of EBV is dependent on the absence of collateral ventilation between the lobe with valves and the ipsilateral lobe. The Chartis Diagnostic System (Pulmonx) enables accurate and precise assessment of collateral ventilation status [2]. Used together, the Chartis Diagnostic System and Zephyr EBVs have been demonstrated to provide meaningful benefits of improved pulmonary function, exercise capacity and quality of life in patients with both heterogeneous [3] and homogenous emphysema [4]. Table 1 provides an overview of the most relevant EBVs for emphysema trials in the field.

Based on the extensive experience of the panel members from many of the most experienced centers in Eu-

rope, this monograph discusses practical and effective approaches to optimizing patient outcomes, including patient selection, patient preparation, patient management, and postoperative care and follow-up.

Patient Selection

As with every medical procedure, patient selection remains an integral part of the successful outcomes. Important selection criteria include:

Spirometry and Hyperinflation

There are no absolute spirometry cutoffs when considering patients for EBV treatment. In clinical practice and clinical trials, however, most patients have a postbronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) below 50% of predicted [1, 5], including some patients with FEV₁ values as low as 15% of predicted. More importantly, because ELVR is thought to work primarily by reducing lung hyperinflation, it is imperative to select patients for EBV therapy that have hyperinflated lungs (Fig. 1). Consistent with previous trials and expert recommendations, patients should display evidence of hyperinflation as measured by a TLC >100% and RV >175%, both measured by body plethysmography [1, 6].

Collateral Ventilation

The absence of collateral ventilation between the treated and ipsilateral lobes is critical for procedural success. The Chartis System is the most studied diagnostic tool for identifying potential responders to EBV treatment based on the absence of collateral ventilation in the target lobe [2]. Because of the considerable interoperator variability of determining lobar fissure integrity by visual assess-

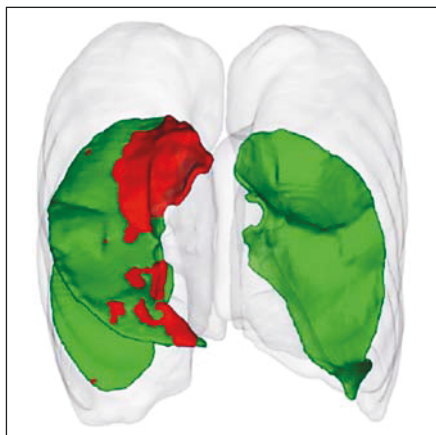


Fig. 2. Quantitative CT reconstruction with fissure rendering illustrating a complete major fissure of left lung, a nearly complete major fissure of the right lung (>95%), and an incomplete minor fissure (<80%). Numbers indicate percent of fissure completeness for the lobe mentioned.

ment on high-resolution computed tomography (HRCT) scans, this approach is not generally recommended as a means of ruling patients in or out for EBV treatment. Quantitative CT analysis has shown early promise, with predictive capabilities in the same range as Chartis in small data sets [7]. More recent data [8] support the use of quantitative CT measurements to screen in patients for further analysis and/or treatment with fissure completeness $\geq 80\%$. Patients with fissure integrity $< 80\%$ are not considered for EBV treatment. If quantitative CT analysis shows fissure completeness between 80 and 95%, performing an additional Chartis measurement to confirm absence of collateral flow is very important to avoid non-responders to the treatment. If the fissure completeness is $> 95\%$, EBV treatment can be directly performed, with Chartis being optional. A typical quantitative CT reconstruction of fissure completeness is displayed in Figure 2.

Exercise Capacity

Patients should have some level of preserved exercise capacity in order to tolerate the procedure and potential complications. Patients with a 6-min walk distance (6MWD) between 100 and 500 m should be considered for EBV treatment). In patients with a 6MWD below 200 m, reassessment should be considered after pulmonary rehabilitation.

Emphysema Morphology

A low-dose thin-slice (0.5–1.5 mm) volumetric HRCT scan should be used to evaluate the degree and distribu-

tion of emphysema. Though most clinical research and experience to date has been focused on the benefit of EBV treatment in patients with heterogeneous emphysema, recent findings suggest that EBV benefits patients with homogeneous emphysema [9] and thus, emphysema heterogeneity should no longer be considered an exclusion criterion for this therapy [4, 9]. Coronal, sagittal, and axial reconstructions of HRCT scans can help determine which lobes have greater destruction for purposes of choosing a primary – and if applicable – secondary target lobe. In patients with a more homogeneous disease distribution, a perfusion scan should be performed to provide additional information to select the appropriate target lobe that should exhibit low perfusion compared with the ipsilateral untreated lobe [10].

The physician should carefully review the CT scan for findings, such as bulla in or adjacent to the target lobe (which may suggest the need for additional vigilance after procedure for a pneumothorax), pathologies or nodules (requiring further assessment and/or follow-up), infiltrations or cavity (suggesting active infection, which should be treated before procedure), or disqualifying criteria (such as severe bronchiectasis, severe paraseptal emphysema, extensive fibrosis or other conditions that may significantly impair outcomes; see Fig. 3).

Prior Surgery

For patients who have had previous pulmonary surgeries, a key consideration is whether the target lobe is on the same side of the lung as the previous surgery or the contralateral lung. Patients who have had bullectomies, lobar, segmental-, or wedge resections on the contralateral lung may still be considered candidates if they meet the other screening criteria. Patients with prior surgery on the same side as the target lobe (including bilateral lung transplant or previous bilateral LVRS), or patients with previous pleurodesis should be excluded for safety reasons due to possible lack of compliance in the remaining lobes.

Hypercapnia

Patients with severe hypercapnia (> 60 mm Hg on room air) and/or severe hypoxemia (< 45 mm Hg on room air) should be excluded from EBV treatment [11, 12]. However, in patients that display evidence of hypercapnia, reassessment after a trial of at least 3 months of regular noninvasive ventilation may be warranted.

Medical History and Stability

Available clinical data have shown that EBV treatment benefits patients that are α_1 -antitrypsin deficient [13], have

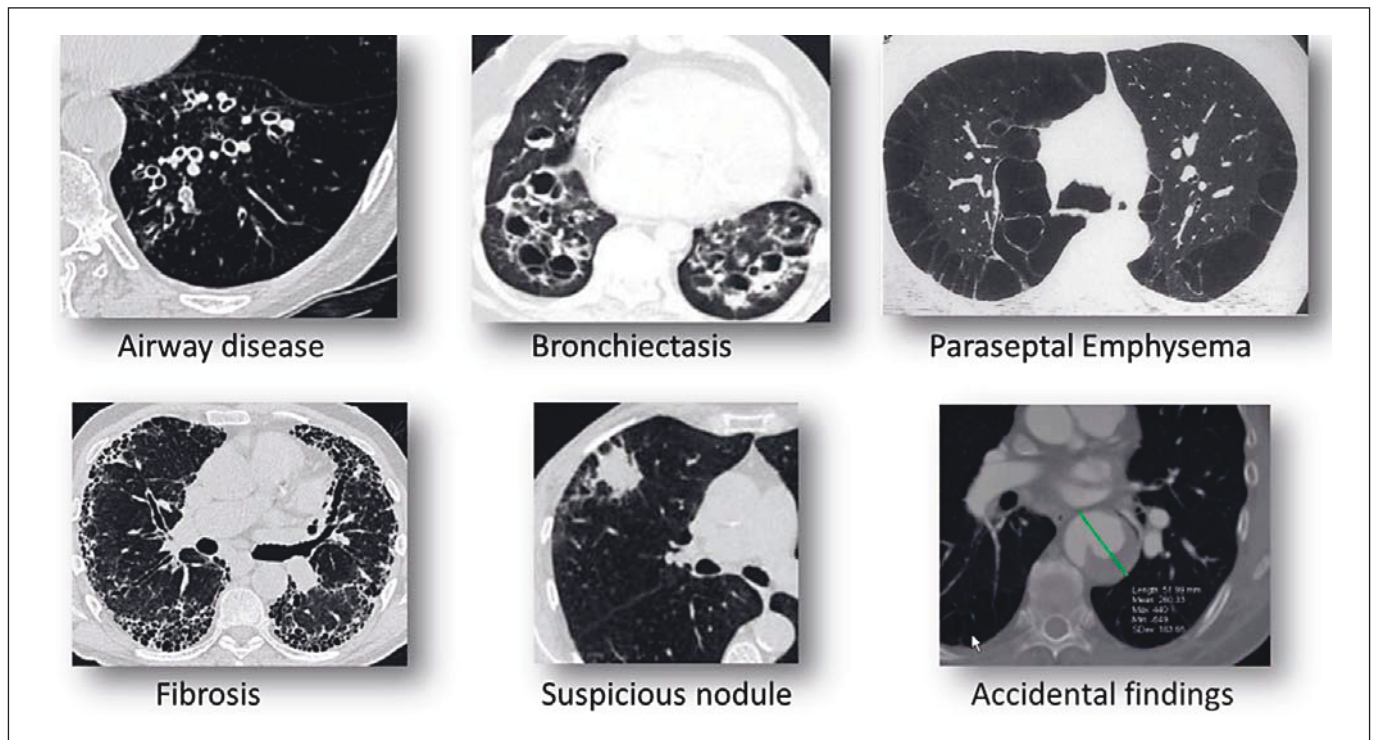


Fig. 3. CT analysis revealing emphysema morphology not recommended for treatment.

homogeneous distribution of emphysema [4, 9], have upper or lower lobe predominant emphysema [14], and have pulmonary hypertension [1, 15]. Patients with unstable cardiovascular disease such as severe heart failure (left ventricular ejection fraction <35% despite optimal medical management), unstable cardiac arrhythmia, myocardial infarction, or stroke within the past 6 months should be excluded until stabilized or improved. Although not an absolute contraindication, patients with pulmonary hypertension with RVSP >45 mm Hg (using echocardiography or right heart catheter measurement) should be treated with caution. Patients that are clinically unstable despite optimal medical management with more than 3 exacerbations resulting in hospitalizations in the previous 12 months are excluded until further stabilized. ELVR should not be performed in patients with significant symptomatic bronchiectasis and chronic sputum production with microbiological colonization, such as pseudomonas or MRSA.

Overall, any one single criterion should not automatically disqualify a candidate if other measures appear favorable, and physicians should exercise caution and sound clinical judgment in selecting appropriate candidates.

Thus, patients for EBV treatment should be selected based on the following minimal criteria:

- Residual volume >175% predicted
- FEV₁ between 15 and 50% of predicted
- No evidence of significant coexistent pulmonary pathology on HRCT
- Little or no collateral ventilation in the targeted lobe for treatment
- Clinically stable prior to the procedure
- Able to safely undergo sedation or general anesthesia and bronchoscopy
- Cessation of smoking

Key Messages

- Residual volume and collateral ventilation are the most important inclusion criteria; patients with emphysema and RV >175% predicted should be evaluated for collateral ventilation
- Patients with either homogeneous or heterogeneous emphysema who are able to tolerate the procedure and any potential complications should be considered candidates for valve treatment

Bronchoscopy and the Chartis Procedure

Both the Chartis procedure and subsequent placement of the EBVs in patients without collateral ventilation negative (CV-) are performed during a bronchoscopy. Once the patient is ready to undergo the bronchoscopy, there are a number of important nuances that can make the procedure easier. It is important that the patient is adequately medicated to provide anxiolysis, analgesia, and topical anesthesia to ensure patient comfort and minimize movement. The approach to patient preparation and management is outlined below.

Patient Management

General Anesthesia

This is the preferred and recommended method both for the Chartis measurement and the subsequent valve placement due to the ease of airway and patient management. Positive pressure ventilation minimizes distortion to the Chartis measurements [8] particularly with low ventilation frequency (8–10×/min) and long expiratory settings (I/E ratio 1:3–1:4).

Where applicable, depending on the sedation approach used, it is also often useful to apply topical lidocaine (1–2%) in the airways, particularly in the lobar bronchus of the target lobe prior to performing the Chartis assessment.

Sedation

It is critically important to achieve or maintain an optimal level of sedation. Individual Institutional sedation guidelines should be followed. Optimal sedation during the Chartis procedure is critical, as the patient must exhibit enough tidal breathing in order to validate the detection of a CV-negative target, but must be adequately sedated to avoid coughing and/or secretion production. An important consideration is that with increasing sedation, a majority of these patients can develop respiratory failure and increased carbon dioxide retention. Thus, moderate sedation is ideal, and deep sedation should be considered at facilities with appropriate support and recovery resources. The choice of medications for good patient management is typically determined by physician preference as well as country or institution-specific guidelines and practices. The most common approach for sedation is using a combination of a short-acting benzodiazepine and a narcotic, which can be easily titrated and readily reversed. Typical combinations for sedation include:

- Propofol + (remi-)fentanyl sedation, and topical lidocaine
- Midazolam + fentanyl + topical lidocaine

Secretion Management

Secretions can be adequately managed with minimal amounts of saline and suction to enhance visibility and device placement. However, excessive suctioning or imprecise scope control can lead to airway edema, mucosal bleeding and inflammation, which can adversely affect valve sizing decisions. The use of antisialogogue agents such as glycopyrrolate or atropine to blunt the production of airway secretions can be considered. Use of either of these drying agents should follow institutional guidelines, and physician's caution should be exercised due to their chronotropic risks.

The Chartis Procedure

The introduction of the Chartis balloon catheter into the bronchoscope is helped by application of a lubricating gel to the front end of the catheter. When the balloon is inserted into the bronchoscope, the obturator should be retained within the balloon catheter to prevent the catheter from kinking and prevent secretions from entering the airflow channel. It is recommended that the balloon and bronchoscope are positioned outside of the ostium of the target lobe with the black marker of the balloon catheter visible prior to balloon inflation. Inflate the balloon just in front of the ostium, then use the bronchoscope to maneuver the balloon into place to initiate contact with the ostium. Carefully inspect the positioning of the catheter to ensure that there is adequate contact between the balloon and the airway wall. An adequate seal is indicated by circumferential blanching of the mucosa. Once verified, the bronchoscope should be gently advanced over the Chartis catheter and rested against the balloon to allow visualization thru the balloon and ensure that the distal end of the catheter is not being obstructed by secretions, the airway wall, or septum (Fig. 4).

When using conscious sedation and once the stylet is removed, regular flow should be seen on the Chartis display prior to initiating the assessment. Be prepared to perform the assessment for up to 6 min, assuming there is good balloon contact. Care should be taken to closely monitor for catheter obstruction, as obstruction can cause an immediate drop of the flow curve and substantially extend the measurement. Once the flow is visualized and measured, the trend is typically quite evident. However, it can take some time to remove the volume of air from the target lobe in hyperinflated patients prior to see-

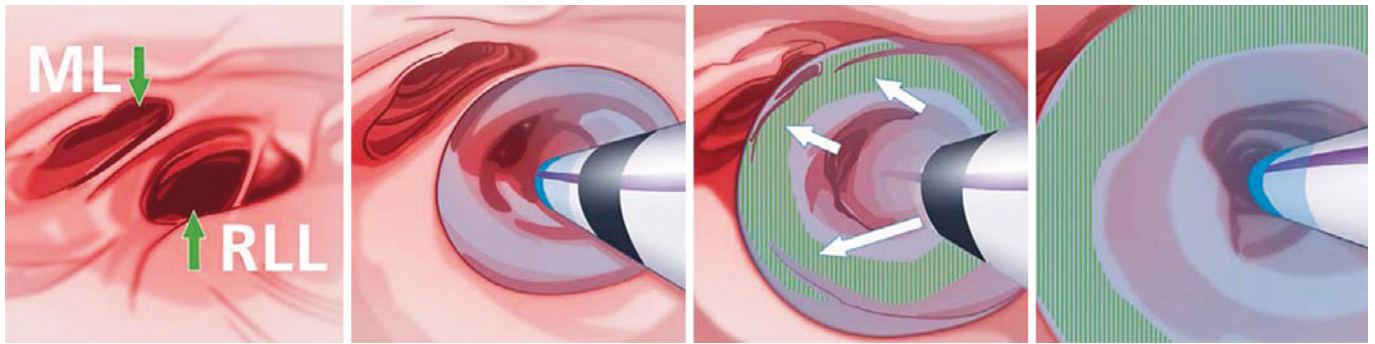


Fig. 4. Correct Chartis balloon catheter placement to occlude the right lower lobe (RLL) airway by inflating the balloon and placing it onto the ostium. Note the circumferential blanching of the bronchial wall, indicating the balloon seal and correct position of the catheter tip. ML, middle lobe.



Fig. 5. Chartis system output screen demonstrating assessment time and volume of exhaled air from the target lobe during assessment. Example shows presence of collateral ventilation.

ing a downward trend in the flow reading. Therefore, it is important to consider the volume of exhaled air (which is displayed on the Chartis console) in addition to the time of assessment in order to conclude definitive collateral ventilation status of the target lobe. It is recommended that the operator observes both a significant volume of air

recorded (800–1,000 mL) and a reasonable assessment time of at least 5–6 min to conclude a positive assessment of collateral ventilation (Fig. 5). Of note, the Chartis measurement is on average shorter when performed under general anesthesia.

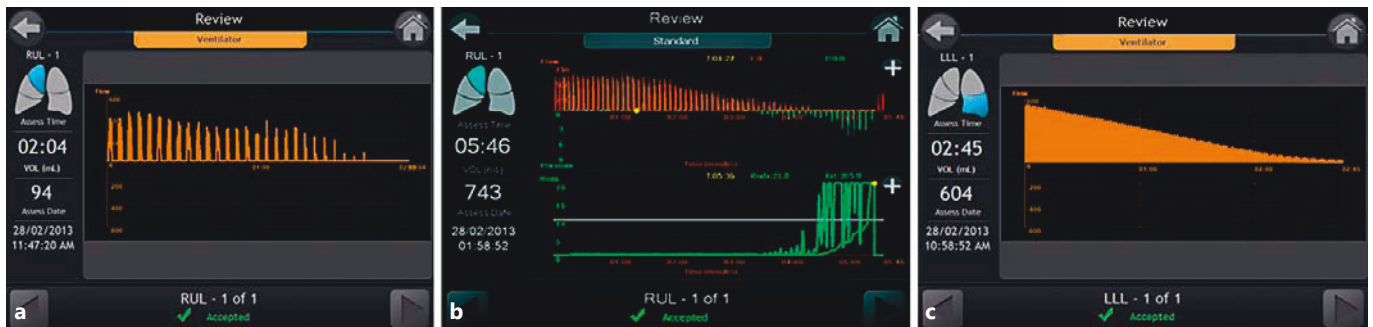


Fig. 6. Chartis procedure showing absence of collateral flow performed under different anesthetic methods. **a** Positive pressure ventilation. **b** Conscious sedation. **c** Jet ventilation.

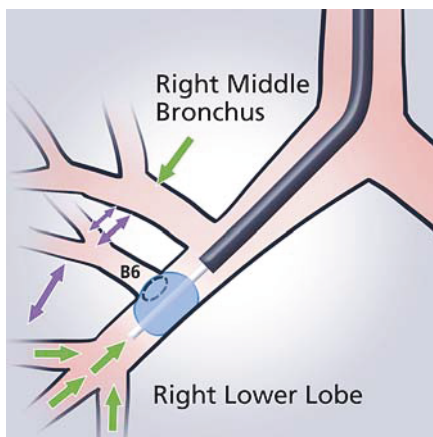


Fig. 7. Chartis balloon placement occluding the RB6 segment in order to achieve appropriate measurement in the right lower lobe.

These parameters will help prevent a false CV-positive assessment. The slope of the flow decrement curve depends on the compliance and pressure of the lobe being measured; however, the decrease should be steady if the lobe is CV negative. The validity of measurement can be confirmed by continuing the measurement after stopping the assessment without deflating or moving the balloon; a notable spike in the expiratory flow once the assessment is stopped, confirms that the measurement was correct.

Occasionally, despite the best technique, testing for collateral ventilation can be inconclusive. For these situations, the ipsilateral lobe can be evaluated as a surrogate for CV negativity in the target lobe. This is straightforward for the left lower lobe, because there is only 1 fissure. To indirectly measure the right lower lobe, plug the right

middle lobe (consider using a regular balloon catheter or Watanabe spigot) and use the Chartis balloon in the right upper lobe.

CV status is confirmed by a gradual decrease and eventual cessation of expiratory airway flow in addition to a corresponding increase in resistance. This will appear differently depending on the ventilation method used (Fig. 6) [16, 17].

Balloon Placement for Right Lower Lobe Assessment

Due to the anatomy of the airway in the right lower lobe, ensure the balloon is inflated at the level of the B6 segment, blocking airflow into the segment but maintaining a patent right middle lobe for correct assessment (Fig. 7).

An important consideration that may affect patient outcome is the effect of oxygen saturations during the assessment procedure: If it decreases significantly during assessment, abort and avoid treating that lobe, as it may indicate wrong assessment or important contribution of the lobe to total V/Q [Slebos, pers. commun.]. Proceed to assess a secondary target lobe if available.

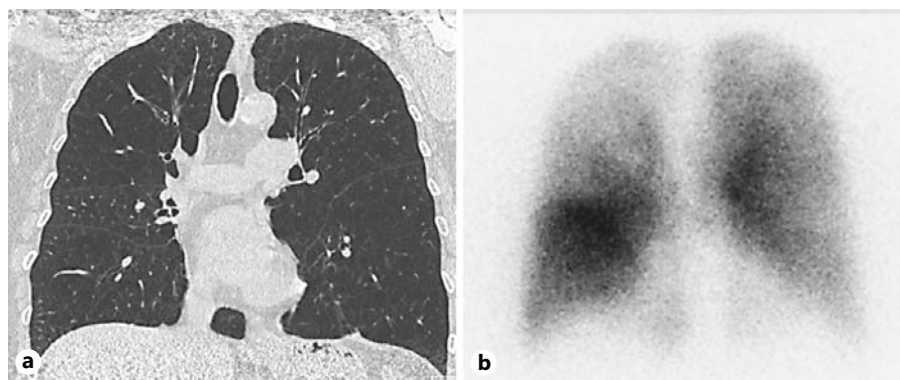
Key Messages

- Using general anesthesia with conventional mechanical positive pressure ventilation is the recommended approach to perform the Chartis assessment and valve placement; both Chartis assessment and valve placement can be successfully performed under conscious sedation also, but this method is technically more challenging
- Perform Chartis and EBV placement in 1 procedure where possible (2 procedures may increase the risk of bronchoscopy induced exacerbations)

Fig. 8. Currently available sizes of Zephyr® endobronchial valves (EBV, Pulmonx) designed to occlude varying bronchial airway lengths, with diameters between 4.0 and 8.5 mm. **a** EBV-TS-4.0-LP. **b** EBV-TS-4.0. **c** EBV-TS-5.5.



Fig. 9. An HRCT scan with homogeneous emphysema distribution (**a**) with an accompanying perfusion scintigraphy scan indicating areas of lower perfusion especially in the right upper zone (**b**).



- If Chartis measurements are inconclusive even after evaluating the ipsilateral (nontarget) lobe or the secondary target lobe, there are 2 options:
 - Study CT scan for fissure completeness; retrospective data suggest a high proportion of patients with fissure completeness above 80% may be responders [3]; this may be further supported if the trend for Chartis suggests no significant collateral ventilation
 - Alternatively, repeat the Chartis assessment after converting the patient to general anesthesia with positive pressure ventilation

EBV Placement

Before placing the valves (Fig. 8), a clear treatment plan should be developed, starting with the selection of the target lobe and then considering the anatomy of the airways leading to that lobe. If possible, identify a secondary target based on the distribution of disease and/or perfusion and negative collateral ventilation status.

The target lobe should be selected combining absence of collateral ventilation, greater emphysema tissue destruction on CT, and confirmation of low lobar perfusion using perfusion scintigraphy. Also in patients where multiple target lobes are identified, perfusion scintigraphy, especially in homogeneous emphysema, may be helpful to identify the target lobe (low perfusion in the target, with high perfusion in the ipsilateral, not to be treated lobe) (Fig. 9) [17, 18–20]. Furthermore, absence of large bulla adjacent to the target lobe, paraseptal emphysema, as well as absence of severe scarring, fibrotic lesions, and significant pleural adhesions is critical.

Efficient placement of the valves requires careful airway evaluation and systematic and thoughtful placement. It is important to review the patient's CT scan prior to the procedure to evaluate the airway anatomy and consider the depth and size of each target segment. This will help define the order of valve placement and prevent overlap of the proximal ends of the valves, which can sometimes obstruct access to subsequent airways where valves are to be placed. Consideration should therefore be given to first placing the valves in the more distal and least accessible

Fig. 10. EBV 4.0 EDC delivery catheter with depth markers illustrating the appropriate length of the valve body for the EBV-TS-4.0-LP (thin blue line) and EBV-TS-4.0 valves (thick blue line).

Fig. 11. EBV delivery catheter width sizing wings used to determine the minimum and maximum diameter of the valve.

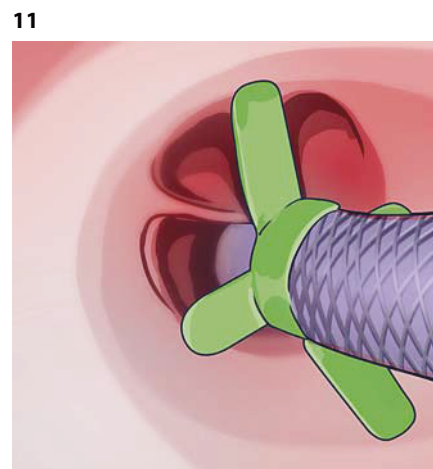
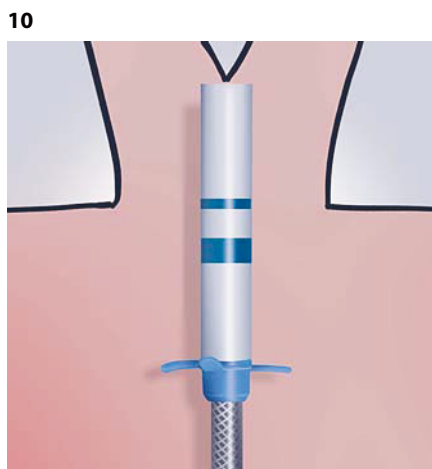
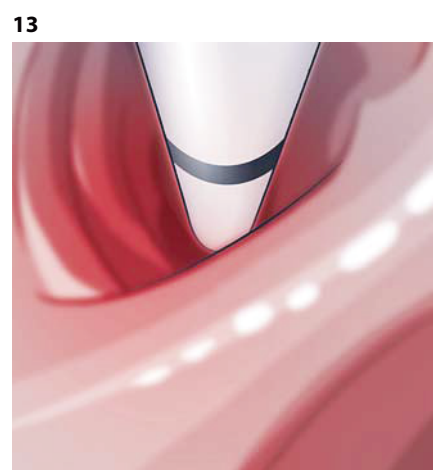
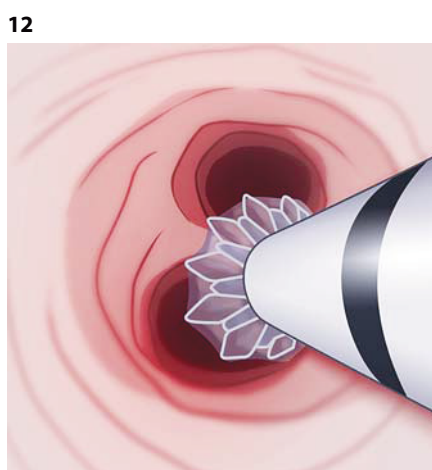


Fig. 12. Partial deployment technique illustrating EBV placed directly onto the next distal carina.

Fig. 13. The EBV delivery catheter with a depth marker distal to the ostium ensuring valve housing sits within the target segmental airway.



airways, prior to the easier more accessible proximal airways. The depth marker on the endobronchial delivery catheter can be used to help determine the distance that the valve will protrude from the landing zone and validate the optimal order of placement. It is very important to ensure the target segment has enough length between the distal bifurcating carina and ostium to land the body of the valve. This can be accomplished by ensuring the length of the airway segment is greater than the distance from the tip of the delivery catheter to the blue marker (Fig. 10). This distance represents the length of the valve housing that should be seated behind the ostium to ensure correct placement.

In addition, the wings on the catheter should be used to identify the minimum and maximum diameter of the valve (Fig. 11). The longer wings, representing the maximum diameter of the valve, should touch the airway walls at the widest point of the lumen. This can be accom-

plished by rotating the catheter by turning the handle when the catheter is in position. The 2 shorter wings indicate the smallest size of the bronchial segment that can be treated. When in doubt, physicians should oversize the diameter of the valve if they have the airway depth to do so, as this will provide a tighter seal.

During the placement of a valve, it can be helpful to locate the tip of the delivery catheter just outside of the bronchoscope and then maneuver as close as possible to the target area. After valve sizing measurements are made, advance the catheter so that the marker on the tip of the catheter is visible and then slowly, partially release the valve proximal to the bifurcating carina (Fig. 12). The entire unit should be then advanced to the carina and then fully deployed; this ensures the valve blocks all airways distal to the target bronchus, i.e. that the valve is not inadvertently deployed down a subsegmental airway. Note that during valve deployment, the catheter will automati-

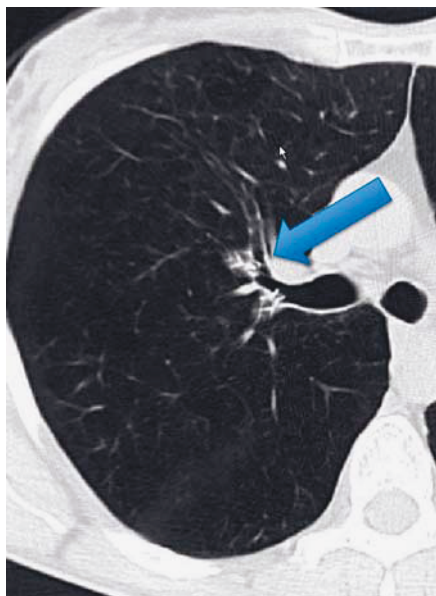


Fig. 14. Axial reconstruction of a CT image demonstrating poor valve misplacement and subsegmental airflow preventing lobar atelectasis.

cally retract into the bronchoscope. Accidental or manual retraction of the delivery catheter during valve deployment is a common cause of valve misplacement.

If there is a longer segment where placement of valves directly on the distal carina is not easily achievable, position the depth marker on the delivery catheter slightly distal (1–2 mm) to the ostium of the target segment and deploy the valve (Fig. 13). It is important to note that a valve should never be deployed before visualizing the location of the distal carina to ensure the valve is correctly positioned to block all the airways of the target segment.

It is often tempting to place a single 5.5 valve in the lower lobes for the basal pyramid; however, this can often result in valve movement (possible dislodgement or loss of volume reduction). Instead, multiple valves should be used at the next bifurcation. In airway targets where the valve protector region is in contact with the proximal airway, irritation and/or formation of granulation tissue could occur [9, 11]. Therefore, shorter valves or deeper placement may be optimal. The “low profile” EBV-TS-4.0-LP valve is often useful for placement in short segments.

After valve placement, chest X-ray evaluation is recommended immediately and again after 4 h. Bed rest and cough suppression can be helpful for patient comfort. Significant volume reduction or atelectasis of the treated

lobe may be observed within the first few days, although in some patients it may take up to a month. If there is no visible volume reduction on X-ray at 1 month, the Panel recommends performing a low dose CT scan to study valve positioning and consider replacing any valve(s) that do not appear to be correctly positioned relative to the anatomy, which may result in a leak into the target lobe (Fig. 14).

Key Messages

- The sequence of valve placement should be in an order so that they do not obstruct the deployment of subsequent valves
- Always ensure a distal bifurcating carina is visualized prior to deploying the valve to ensure the valve is deployed proximal to the carina
- When in doubt, oversize the valves and treat lower lobes more distally
- If atelectasis has not occurred by 1 month after treatment in a lobe that has been confirmed as CV negative, evaluate valve position on CT and consider replacing the incorrectly positioned valves

Management of Acute Complications

The most common complications of EBV placement include pneumothorax, pneumonia, respiratory exacerbations, and valve migrations [2, 11, 21]. All of these require immediate attention, and the medical staff should be instructed to anticipate, recognize and treat these complications. The currently available data suggest that the pneumothorax rate is approximately 20–30% in experienced centers [9]. Because this is relatively common, we recommend vigilance to proactively detect and treat these events. Skilled and aggressive pneumothorax management is warranted in this patient population as every pneumothorax, in particular a tension pneumothorax, can be life threatening. A management algorithm for pneumothorax has been previously published [22] and should be adhered to. There are not a lot of published data regarding the time of occurrence of pneumothorax after treatment. Approximately 80% of pneumothoraces occur in the first 48 h, 10% within days 3–5, and 10% after day 6 [23]. Hence, current practice is to admit patients to hospital for 3–5 days following insertion of EBV. Maintain an emergency pneumothorax kit at the patient’s bedside for rapid decompression.

Patients that demonstrate significant volume reduction on postprocedure chest X-rays may present a higher

risk of pneumothorax due to movement in the pleural cavity and should be closely monitored. Patients and staff should be educated on the signs and symptoms of pneumothorax, and patients' discharge instructions should include clear steps to take if pneumothorax symptoms occur.

After valve placement, up to 20% of patients can manifest acute bronchitis, pneumonia and/or lung infections within the first 3 months of the procedure [11, 21]. Acute bronchitis often occurs following routine bronchoscopy and is independent of valve placement [24]. To decrease the incidence of bronchitis and respiratory exacerbations, many centers prescribe prophylactic antibiotics and a short course of oral steroids. If a bacterial pneumonia occurs, we suggest prescription of a broad spectrum oral antibiotic initially. If pneumonia does not clear with initial course of antibiotic, we suggest removal of valves and prescription of a second course of IV or oral antibiotics. We would then consider replacing valves 6 weeks after the pneumonia has cleared.

Valve migration is rare, but should be suspected when a patient experiences increased coughing or sudden perceived loss of efficacy. A chest X-ray should be performed to exclude a pneumothorax. If this is unremarkable, we recommend conducting a CT scan and/or bronchoscopy to inspect for valve migration and misplacement. During the bronchoscopy, the displaced valve should be removed and replaced immediately. Valve migration predominantly occurs if the initial valve has been seated incorrectly or undersized.

COPD exacerbations are expected but rarely seen during hospitalization as activity is limited. If they occur, standard treatment with bronchodilators, antibiotics, and corticosteroid are recommended. The GOLD guidelines outline this management extensively [25].

Key Messages

- Pneumothorax is a common complication (20% of cases) and typically occurs in the 2 days following treatment, but can occur after discharge
- Signs of significant volume reduction on postprocedure chest X-rays may indicate a higher risk of pneumothorax; patients should be closely monitored
- Patients and staff should be trained to recognize symptoms of pneumothorax
- A management algorithm for pneumothorax has been previously published and should be adhered to
- Infections, pneumonia, and COPD exacerbations should be treated according to standard of care

Long-Term Follow-Up and Management of Complications

Long-term complications do occur after EBV placement; however, the overall risk to benefit ratio favors the use of EBV therapy [26–28]. In most cases, the complications can be managed by the patient's primary pulmonologist, but coordinated and collaborative communication between the primary pulmonologist and treating center is essential and strongly recommended. The most common long-term complications include pneumonia, COPD exacerbations, granulation tissue formation and valve migrations/loss of efficacy [11, 21, 29]. Because the patient will often be back under the care of their primary physician, in order to ensure a smooth transition back to their care, it is critical to keep the patient's referring team apprised of the planned procedure, outcomes, and potential complications.

We recommend following up with the patient's referring physician at 1, 3, and 6 months, and yearly after the procedure to maintain surveillance of all patient outcomes and possible complications. The patient and family should be sufficiently informed and must understand when to alert their treating physician. A 24-h hotline is also recommended so that patients can contact an on call provider if questions or emergencies arise.

In the long term, we re-evaluate patients if there is a loss of effect, no effect, or other complications. If the patient's breathing deteriorates or there is no improvement, we recommend an additional low-dose CT scan to assess valve positioning as appropriate. If the patient has any of the following, we recommend the addition of bronchoscopic evaluation and valve adjustment or replacement:

- No volume reduction (at scheduled 30–45-day check, or symptom triggering study) on CT scan
- Sudden loss of benefit/loss of volume reduction on CT
- Persistent cough
- Persistent hemoptysis
- Obstruction pneumonia
- Pneumothorax management

If the patient is having an increased frequency of respiratory exacerbations, but no changes are seen on the CT scan, we will first assess exacerbation frequency prior to EBV treatment to determine if this is the likely natural course of the disease or due to valves. If it is the natural course of the disease, then we would recommend that the primary pulmonologist consider increasing doses of inhaled bronchodilators and other therapies as outlined in the GOLD guidelines. If the patient has had a loss of effect, we would recommend direct bronchoscopy in order

to evaluate for abnormalities such as migration or granulation tissue formation. Granulation tissue formation has been noted in some cases [9, 11] and can present asymptotically, or with persistent cough, hemoptysis or loss of volume reduction after initial success.

Sometimes, it may not be due to the direct interaction of the valve with the target bronchus itself but due to an interaction of the valve housing with the adjacent bronchial wall or if an edge of an eccentrically placed valve scratches over the mucosa during a cough. In either case, the management is to remove the valve and if needed address any granulation tissue with cryoablation if available. Replace the valve either with one more distally positioned or with a larger-sized valve 6 weeks later, assuming granulation tissue has disappeared (depending on bronchus). Care must be taken to place the valve as centrally as possible to avoid wall irritation.

Airway remodeling or bronchial torsion has been observed on rare occasions [9]. A tightly fitted valve may leak if the bronchus reshapes elliptically. Changing the valve is recommended in such a situation.

Long-term infection is rare, and the recommendation is to follow the standard course of 7–14 days of oral antibiotics. If pneumonia does not clear after appropriate antibiotic therapy, consider removing the valves and prescribing a 2nd course of antibiotic therapy.

Key Messages

- Long-term sequelae from EBV treatment do occur but are generally manageable

- Ongoing communication between the patient's physician and treating physician is important to evaluate symptoms and decide next steps together
- A repeat bronchoscopy may be necessary to restore loss of initial benefit due to valve dislocation, expectoration, or granulation tissue formation

Conclusion

EBV treatment for emphysema is an efficacious therapy that is proven to improve lung function, exercise capacity, and quality of life in patients afflicted with emphysema and absence of collateral ventilation in the target lobe. These clinical best practice recommendations should aid physicians in maximizing the response rate and patient outcomes with EBV treatment.

Acknowledgements

The authors are grateful to Richard Sue, MD, for helping with the preparation of the manuscript and for the critical review of the final document.

Financial Disclosure and Conflicts of Interest

D.-J.S., P.L.S., F.J.F.H. and A.V. are advisors to PulmonX Corp. and all participated in clinical trials funded by PulmonX Corp.

References

- 1 Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL: Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation. *Respiration* 2016;91:241–250.
- 2 Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ: Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302–308.
- 3 Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, Hansell DM, Rubens MB, Banya W, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS: 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.
- 4 Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, 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;194:1073–1082.
- 5 Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S: Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* 2015;7:320–328.
- 6 Shah PL, Herth FJ: Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014;69:280–286.
- 7 Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, Hornberg D, Heussel CP, Wood S, Herth FJ: Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:767–774.
- 8 Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ: Predicting lung volume reduction after endobronchial valve therapy is maximized using a combination of diagnostic tools. *Respiration* 2016;92:150–157.
- 9 Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ: Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325–2335.
- 10 Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner R: Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1245–1259.

- 11 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiaccherini RP, Goldin J, McLennan G; VENT Study Research Group: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–1244.
- 12 Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X: Multi-centre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319–1325.
- 13 Hillerdal G, Mindus S: One- to four-year follow-up of endobronchial lung volume reduction in alpha-1-antitrypsin deficiency patients: a case series. *Respiration* 2014;88:320–328.
- 14 Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D: Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. *Respiration* 2015;90:314–320.
- 15 Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, Gompelmann D, Ehlken N, Herth FJ, Grunig E, Nagel C: Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. *Respiration* 2015;89:41–48.
- 16 Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, Behr J: Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *Eur Respir J* 2016;47:1657–1667.
- 17 Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: Modifying post-operative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence. *PLoS One* 2015;10:e0128097.
- 18 Chung SC, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ: Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010;15:1079–1083.
- 19 Pizarro C, Ahmadzadehfard H, Essler M, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D: Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction. *Eur Respir J* 2015;45:262–265.
- 20 Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Sciruba FC; VENT Study Group: Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
- 21 Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, 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;39:1334–1342.
- 22 Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, Herth FJ: Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema – potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513–521.
- 23 Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schafer H, Hellmann A, Herth FJ; LIVE Study Investigators: A long-term follow-up investigation of endobronchial valves in emphysema (the LIVE Study): study protocol and six-month interim analysis results of a prospective five-year observational study. *Respiration* 2016;92:118–126.
- 24 Sharif-Kashani B, Shahabi P, Behzadnia N, Mohammad-Taheri Z, Mansouri D, Masjedi MR, Zargari L, Salimi Negad L: Incidence of fever and bacteriemia following flexible fiberoptic bronchoscopy: a prospective study. *Acta Med Iran* 2010;48:385–388.
- 25 Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodríguez-Roisin R: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–365.
- 26 Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL, Polkey MI: Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346–1351.
- 27 Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D’Andrilli A, Fraioli F, Rendina EA, Coloni GF: Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1084–1089.
- 28 Garner J, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS: Survival after endobronchial valve placement for emphysema: a 10-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:519–521.
- 29 Klooster K, Hartman J, Ten Hacken N, Slebos DJ: One year follow-up after endobronchial valve treatment in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation (abstract A7910). *Eur Respir Soc Int Congr, London, September 3–7, 2016.*

Bijlage 4

Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. Respiration. 2016 Dec 20. [Epub]

Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation

Felix J.F. Herth^b Dirk-Jan Slebos^a Klaus F. Rabe^{c, d} Pallav L. Shah^{e, f}

^aDepartment of Pulmonary Diseases, University Medical Center, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ^bDepartment of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, Translational Lung Research Center Heidelberg, University of Heidelberg, Heidelberg, ^cLungenClinic Grosshansdorf and Airway Research Center North (ARCN), Grosshansdorf, and ^dDepartment of Medicine, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Germany; ^eThe National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton, Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, and ^fChelsea and Westminster Hospital, London, UK

Key Words

Chronic obstructive pulmonary disease · Emphysema · Bronchoscopy · Lung volume reduction · Expert statement

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive condition comprising a constellation of disorders from chronic bronchitis, airflow obstruction through to emphysema. The global burden of COPD is estimated at more than 6% of the population. The standard of care is based on a combination of smoking cessation, immunization, pharmacological treatments and pulmonary rehabilitation. However, the more advanced stages of COPD are challenging to manage. In this situation, our current standards of care do not adequately control patient symptoms nor halt the progressive decline. For the emphysema phenotype, lung volume reduction surgery has shown a beneficial effect in selected patients but is counterbalanced by the morbidity experienced by some patients. Bronchoscopic volume reduction technologies have been developed to improve the clinical situation of emphysema patients. This expert statement provides broad guidance regarding patient selection and the current position of the available techniques for patients with advanced emphysema. © 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease of the lungs. The classical symptoms of COPD are shortness of breath, excessive production of sputum, and chronic cough [1]. COPD is progressive and ultimately a life-threatening disorder. Treatment can slow its progression, but it cannot be cured. The emphysema subgroup is characterized by progressive alveolar damage and loss of alveolar structure, particularly alveolar tetherings [2]. The net effect is reduced surface area for gas exchange but also pressure-dependent airway collapse. The physiology is characterized by both static and dynamic hyperinflation [3].

Accurately estimating the prevalence of COPD is difficult due to widely varying diagnostic criteria, varying methods and different reporting rates, e.g. from patients versus diagnosticians. These and other factors may lead to widespread underreporting of COPD [4].

In a systematic review and meta-analysis, the pooled prevalence estimate for COPD was 7.6%, including studies reporting combined chronic bronchitis and emphysema [5]. The burden of the disease results in an estimated economic cost of USD 2.1 trillion for 2010, and USD 4.8 trillion for 2030 [6].

Table 1. Baseline characteristics of the endoscopic lung volume reduction trials compared to the initial NETT trial inclusion criteria

Inclusion criteria	NETT	EBV/VENT	IBV	Coils	Bio-LVR	BTVA
Age, years	40–74	63	65	60	64	63
Emphysema location	All	UL/LL	UL/LL	UL/LL	UL	UL
FEV ₁ , % predicted	20–45	30	31	29	31	31
RV, % predicted	>150	216	221	238	238	237
PaO ₂ , mm Hg	>45	69	68	64	65	64
PaCO ₂ , mm Hg	<50	41	41	42	41	40
6MWT distance, m	>140	333	337	306	293	300

Bio-LVR = Biological lung volume reduction (Aeriseal).

Risk factors for COPD are tobacco smoking and occupational or environmental exposure to particulates or harmful gases. Smoking cessation may be accomplished through patient education and counselling. The medical standard of care for treatment of COPD consists of treatment with one or more bronchodilators, including B₂ agonists and anticholinergic agents. All bronchodilator drugs commonly used to treat stable COPD have been shown to improve symptoms and to reduce the number and duration of exacerbations [7].

COPD is a progressive disease with around half of the severe-stage patients developing severe hyperinflation [8]. In 1957, Brantigan and Mueller [9] performed the first lung volume reduction surgery (LVRS) procedure, in which tissue from one or both lungs is resected in order to treat the physiological consequences of emphysema. Despite the good long-term data in highly selected patients, LVRS is associated with significant mortality and morbidity, especially in high-risk patients.

Despite the demonstrated efficacy in the National Emphysema Treatment Trial (NETT) more than 10 years ago, LVRS is extremely scarcely used. Illustrative of this is the Medicare reported number of 93, 65 and 42 LVRS procedures performed in the USA in the years 2011–2013 [10]. Also the number of post-NETT LVRS published original scientific trial papers is very scarce. A number of new technical changes have been proposed to reduce adverse events, but hardly investigated and only reported as case series and a single RCT. Two interesting techniques, which should be further investigated, involve unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopic surgery [11] and nonresectional LVRS, which entails plication of the most severely emphysematous target areas [12].

LVRS candidates are biological lung volume reduction candidates and vice versa (table 1), and the dramatic im-

provements observed with LVRS in well-selected patients, combined with the need for less invasive options for surgically unfit emphysema patients have stimulated the development of endoscopic lung volume reduction [13, 14].

Patient Selection

Potential evaluable patients for advanced emphysema treatments are those who are already receiving the best medical treatment, i.e. optimal pharmacological therapy mostly with bronchodilators, inhaled corticosteroids, and sometimes maintenance systemic therapies. Patients should also have completed pulmonary rehabilitation and/or are participating in a structured physical therapy program, and have definitely stopped smoking. The key evaluations include a full medical assessment, lung function measurements, CT scan of the thorax, and the 6-minute walk test (6MWT). Based on the available data, patients with severe airflow obstruction [i.e. GOLD stage 3/4 (C/D), FEV₁ 20–45%], hyperinflation (RV >175% or RV/TLC >0.58), and a reduced 6MWT (100–500 m) may be considered for lung volume reduction therapies. Patients with severe pulmonary hypertension (right ventricular systolic pressure measured by echocardiography >50 mm Hg) and significant comorbidities, which cannot be corrected, should be excluded (table 2).

Radiological Assessment

Standardized CT scans are required to characterize the emphysema, evaluate the distribution of the emphysema destruction and determine the integrity of the lobar

Table 2. Main inclusion and exclusion criteria for lung volume reduction therapies

Inclusion	Exclusion
COPD – emphysema phenotype	Clinically significant bronchiectasis
FEV ₁ 20–45% of predicted	Previous lung surgery: lobectomy, pneumonectomy, lung transplantation
RV >175% of predicted	Severe hypercapnia (PaCO ₂ >8 kPa or 60 mm Hg) and/or hypoxia (PaO ₂ <6.0 kPa or 45 mm Hg) both at room air at sea level
RV/TLC >58%	DLCO <20% of predicted
Optimal medical treatment	Significant pulmonary hypertension: right ventricular systolic pressure >50 mm Hg on echocardiography
Nonsmoking	Congestive heart failure (left ventricular ejection fraction <40%)
Postrehabilitation	Significant comorbidities significantly affecting performance and survival
Symptomatic (mMRC >1)	Maintenance anticoagulation: coumarines, low-molecular-weight heparin, clopidogrel or similar antiplatelet agents, dabigatran or similar
6MWT distance 100–500 m	

fissures. The CT protocol should be a standardized non-contrast volume acquisition on a multidetector scanner platform with thin (0.6–1.25 mm) series with some overlap. The primary assessment should also ensure the absence of significant comorbidity or abnormalities that require further assessment. If there are unexpected findings like bronchiectasis, pulmonary nodules, suspected lung cancer, interstitial fibrosis or severe tracheobronchomalacia, then the patients should be evaluated and treated based on the underlying disease. It would be inappropriate to consider them for endoscopic lung volume reduction.

The pattern of emphysema observed on the CT scan can be described as follows:

- centrilobular emphysema (most common)
- panlobular emphysema
- paraseptal emphysema
- localized emphysema.

The centrilobular pattern affects the proximal respiratory bronchioles which are seen as focal lucencies measuring from hardly visible defects up to 10–20 mm in diameter, located centrally within the secondary pulmonary lobule. The changes often involve the upper lobes or the apical segments of the lower lobes. The panlobular form involves the whole of the secondary pulmonary lobule, or even bigger defects, and often affects the lower lobes and tends to lead to more homogeneous involvement. Paraseptal emphysema affects the peripheral parts of the secondary pulmonary lobule. It is typically adjacent to the pleural surfaces and leads to the formation of subpleural bullae, with most often very well preserved more central lung tissue. Focal areas of destruction of the alveolar tissue with preservation of other areas are best described as localized emphysema.

Emphysema quantification on CT is usually expressed as the proportion of pixels of <–910 or –950 Hounsfield units (HU) [15]. The –910 HU density threshold is commonly used for thick-slice (>3 mm) CT scans. This threshold yielded the best correlation between emphysema, as determined from resected lung tissue and 10-mm-thick slice CT measurements [16]. With the advent of multislice scanners, also using volumetric reconstructions, the density thresholds for emphysema for different scan settings have been reinvestigated [17]. The strongest correlation between the pathology of macroscopic and microscopic emphysema and CT measurements has been reported at a threshold of –950 HU in 1-mm noncontrast chest CT scans [18, 19]. Several density thresholds have since been proposed for emphysema quantification, but for thin-slice volumetric chest CT scans, –950 HU is nowadays the most commonly used threshold.

Using emphysema quantification scores, a relative lobar difference of this measure is regarded as heterogeneity. This can be done by simple visual analysis, but more accurate results are produced using software systems. Heterogeneity is the relative or percentage difference in the emphysema scores between ipsilateral lobes. To date, no clear definition exists for heterogeneity. In most trials reported, a >25% difference in the proportion of pixels of <–910 HU or a >15% difference in the proportion of pixels of <–950 HU has been used.

Finally, fissure integrity should be assessed, since this will guide the choice of treatment, and is defined as the completeness of the fissure [more than 85% of the fissure present on thin-slice high-resolution computed tomography (HRCT)] on all three axes (sagittal, axial and coronal view). Once again, this is possible visually with large interobserver variability, but more sophisticated software

analysis produces more consistent results [20]. Based on the opinion of the expert panel, such an option should be used if available.

The Technologies

For all technologies described in this paper, see also table 3.

Endobronchial Valves

Used first in 2002 [21], the one-way endobronchial valve (EBV) therapy remains the best studied until now. Valve treatment is targeted to the most emphysematous destroyed lung lobe, which will need to be completely occluded by the valves. The one-way EBVs are placed bronchoscopically to occlude the emphysematous lobe. The goal is to create an atelectasis of the region of the lung similar to that achieved by LVRS, although with valves. The valves allow the air to be expelled during expiration but not to enter the lobe during inspiration, thus facilitating the creation of a full lobar atelectasis. At the moment, two different valves are commercially available, the EBV (Zephyr, Pulmonx Inc., Neuchâtel, Switzerland) and the intrabronchial valves (IBV; Olympus, Tokyo, Japan).

For the EBV systems, three larger RCTs have been published. Two of them were performed by the VENT study group [22, 23]. The randomized trial with the IBV met its clinical end-point, but there was no difference in quality of life or pulmonary function parameters [24]. The treatment strategy was bilateral incomplete lobar exclusion. The trials with the Zephyr valves demonstrated that the treated group significantly improves compared to an untreated control group. However, the results were not clinically meaningful. A post hoc analysis revealed that patients with a complete interlobar fissure on the HRCT scan experienced the best outcome following EBV implantation. A complete fissure (in this post hoc analysis defined as >90% completeness of the fissure) between target and adjacent lobes on HRCT was used as an indirect surrogate for no or negligible interlobar collateral ventilation [25].

In a recently published trial by Davey et al. [26], this hypothesis was confirmed in a randomized, sham-controlled trial. In this study, unilateral lobar occlusion with EBV in patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures assessed on CT produces significant improvements in lung function as well as improvements in the quality of life. Therefore, a pretreatment fis-

sure analysis must be performed, and patients with an incomplete fissure should not be considered for treatment with valves. The exact completeness of the lobar fissure necessary for an effective treatment is not well known. But there is a strong correlation between fissure completeness and valve treatment effect as measured by the occurrence of the desired lobar atelectasis, or by the measurement of actual collateral ventilation. The current data indicate that if the interlobar fissure between the treatment target lobe and adjacent lobe is less than 85% intact, proceeding to valve treatment is not useful because of the high likelihood of present collateral flow. On the other hand, if the fissure is between 95 and 100% complete on CT, there will be a very low occurrence of significant collateral flow [27].

To assess interlobar collateral flow, dedicated endoscopic measurement of the collateral flow is possible with the Chartis Pulmonary Assessment system (Pulmonx). Whether a patient is a candidate can be decided using bronchoscopy [28]. In a multicenter European study, it was shown that the fissure analysis and the endoscopic measurement have a high correlation [29].

Recently, Klooster [30] published the first results of STELVIO, an RCT, in which the best responder criteria to EBV treatment were evaluated using the measurement with the Chartis system as the primary treatment assessment tool. In this trial, 84 patients with >90% complete fissures on CT were recruited, of whom 13 still showed presence of collateral flow. Intention-to-treat analyses at 6 months showed significant ($p < 0.01$) between-group differences in favor of the EBV group which showed a change of FEV₁ +140 ml (95% CI; 55–225), FVC 347 ml (95% CI; 107–588) and 6MWT distance +74 m (95% CI; 47–100), with an overall clinical significant responder rate to the treatment of 75%.

Combining CT analysis with fissure assessment is even more important since several studies showed the low correlations between the fissure analyses by various – even expert – readers, except for bigger gaps of more than 30% [20]. To illustrate this: in the study by Davey et al. [26], there were 4 patients who were found to have collateral ventilation as measured by Chartis despite an intact fissure, and these patients had no clinical improvement and did not develop atelectasis.

When taking all these trials together, evidence is accumulating that with EBV treatment real personalized medicine for the treatment of patients with severe emphysema is possible, with even as high as a 75% responder rate to treatment when using a combined approach for recruiting potential candidates: assessment of fissure integrity to

Table 3. Summary of trial design, number of patients, follow-up duration and the main efficacy parameters (FEV₁, RV, 6MWT distance and SGRQ) for the endoscopic lung volume reduction trials published

Device/first author, year [Ref.]	Trial design	Patients treated, n	Follow-up duration	ΔFEV ₁	ΔRV	Δ6MWT distance	ΔSGRQ, total score
<i>EBV</i>							
Davey, 2015 [26]	Double-blind sham-controlled RCT Single center	25	3 months	0.06 L (0.02–0.38) 8.77% (2.27–35.85)	–0.26 liters (–1.07 to –0.16) –6.58% (–18.60 to 2.94)	25 (7–64)	–4.40 (–16.93 to 6.76)
Klooster, 2015 [30]	Prospective RCT Single center	34	6 months	216 (128–304) ml		92 (64–120) m	–17.4 (–24.8 to –10.0)
Park, 2015 [53]	Prospective open-label single-arm trial Single center	43	3 months (n = 35)	0.68±0.26 to 0.89±0.37 liters	4.98±1.15 to 3.91±1.15 liters	233.5±114.8 to 283.7±121.6 m	65.59±13.07 to 55.70±13.79
			6 months (n = 27)	0.68±0.26 to 0.92±0.40 liters	4.98±1.15 to 3.67±0.95 liters	233.5±114.8 to 299.6±87.5 m	65.59±13.07 to 53.76±11.40
Herth, 2013 [29]	Nonrandomized prospective trial Multicenter	51 (CV negative patients)	30 days	0.14±0.20 liters 16±22%	4.49±1.22	24±57	–10±13
Herth, 2012 [23]	Prospective RCT Multicenter	44 (intact fissures)	6 months 12 months	16±21% 15±29%		11±34% 13±35%	–6±15 0±15
Sciurba, 2010 [22]	Prospective RCT	220	6 months	4.3% (95% CI: 1.4–7.2) 34.5 ml (10.8–58.3)		2.5% (95% CI: –1.1 to 6.1) 9.3 m (95% CI: –0.5 to 19.1)	–2.8 (–4.7 to –1.0)
<i>IBV</i>							
Szlubowska, 2015 [54]	Prospective observational study Single center	20	3 months				–12.8±11.9
Ninane, 2012 [24]	Single-blinded sham-controlled RCT Multicenter	37	3 months	0.99±0.35 to 0.90±0.34 liters	4.65±1.30 to 4.86±1.35 liters	337±106 to 344±18 m	–4.3±16.2
			6 months				–10.9±18.2
Eberhardt, 2012 [36]	RCT Single center	11 (unilateral) 11 (bilateral)	30 days 30 days	267±154 ml 13±140 ml	–546±1307 ml 61±990 ml	47.8±55.7 m –25.0±81.5 m	–12.2±13.4 –0.3±9.8
Serman, 2010 [55]	Prospective, open enrollment, consecutive case series Multicenter	91	6 months	0.87±0.25 to 0.83±0.29	4.74±1.06 to 4.89±1.17	338±95 to 351±102	–8.2±16.2
			12 months	0.87±0.25 to 0.85±0.33	4.74±1.06 to 4.71±1.27	338±95 to 358±92	–9.5±14.4
<i>Coil</i>							
Gulsen, 2015 [56]	Retrospective analysis Single center	40	6 months	+0.15 liters (+24.7%)	–0.82 liters (–14.5%)	+48 m	–10.4
Deslee, 2015 [41]	Prospective randomized controlled superiority trial Multicenter	50	1 year			36% improvement ≥54 m	
Kontogianni, 2014 [57]	Retrospective analysis Single center	26	90 days	0.10±0.13 liters	–0.6 liters	47±54 m	–7
			180 days	0.04±0.12 liters	–0.42 liters	32±60 m	–6
Klooster, 2014 [42]	Prospective, open-label, cohort trial Single center	10	3–4 months	16.6% (–16 to 55)	–0.79 liters (–1.20 to 0.04)	42 m (15±141)	–11 (–25±6)
Deslee, 2014 [43]	Prospective open-label feasibility study Multicenter	60	6 months	15.4±26.7%	–11.3±15.3%	29.7±74.1 m	–12.1±12.9
			12 months	16.0±35.5%	–13.8±12.7%	51.4±76.1 m	–11.1±13.3
Shah, 2013 [40]	Prospective RCT Multicenter	23	90 days	14.2% (6.8–21.6)	–0.51 liters (–0.73 to –0.30)	51.2 m (27.7–74.7)	–8.1 (–13.8 to 2.4)
Slebos, 2012 [39]	Prospective cohort pilot study Single center	16	3 months	19.9±20.0%	–11.1±9.9%	62.2±76.6 m	–12.6±10.8
			6 months	14.9±17%	–11.4±9%	84.4±73.4 m	–14.9±12.1

Table 3 (continued)

Device/first author, year [Ref.]	Trial design	Patients treated, n	Follow-up duration	Δ FEV ₁	Δ RV	Δ 6MWT distance	Δ SGRQ, total score
<i>Vapor</i>							
Herth, 2016 [58]	RCT Multicenter	44	6 months	+13.1% predicted		+31 m	-11.1
Herth, 2012 [45]	Two open-label, single-arm studies Multicenter	44	6 months	141 ± 166 ml	-406 ± 714 ml	46.5 ± 67.1 m	-14.0 ± 15.1
			12 months	86 ± 174 ml	-303 ± 776 ml	18.5 ± 63.7 m	-11.0 ± 14.0
Snell, 2012 [44]	Pilot study	11	6 months	0.77–0.79 (0.49–1.18)	4.16 (4.00–5.85) to 4.13 (2.99–5.77)	359 (233–495) to 362 (210–527)	64.4 (37–84) to 49.1 (32–64)
<i>AeriSeal</i>							
Come, 2015 [51]	RCT	59	3 months (n = 34)	110 ml (18–211 ml)		not collected	-11 (-18 to -1)
	Multicenter		6 months (n = 21)	100 ml (0–370 ml)		31.0 m (0–41.3 m)	-12 (-22 to -5)
Kramer, 2012 [50]	Single-arm, prospective study Multicenter	20	6 months	335 ± 438 ml	-485 ± 981 ml	11.8 ± 57.5 m	-8.0 ± 17.2
Herth, 2011 [49]	Pilot study, noncontrolled, open-label Multicenter	21	12 months	278 ± 425 ml	-864 ± 948 ml	8.6 ± 65.2 m	-7.0 ± 15.8
			21 weeks	0.070 ± 0.193 liters		35.6 ± 66.7 m	-7.1 ± 14.2
			24 weeks	0.105 ± 0.201 liters		24.6 ± 58.9 m	-7.5 ± 14.4

preselect patients, and confirm absence of collateral flow with Chartis.

The major complications after a valve placement are COPD exacerbations, hemoptysis, valve migration, and pneumothorax. Since the introduction of fissure analysis and Chartis measurement of collateral ventilation for patient selection, there has been a steady increase in the incidence of pneumothoraces, which has been estimated at 20% in the latest series [31]. Providing patients receive prompt treatment, those who experience a pneumothorax have a greater clinical response, and in these cases pneumothorax may even be considered as a predictor of success [32].

Nevertheless, a pneumothorax is a serious complication and therefore strict monitoring of patients within the first 72–96 h following intervention is crucial, as pneumothorax develops most often directly after treatment to within the first 4 days. An expert statement regarding the handling of pneumothorax has already been published [33].

The EBVs have now been used for more than 10 years, and 2 small long-term series have been published on these valves, the only removable endoscopic lung volume reduction technique at the moment. Both series showed a significant survival benefit in the successfully treated compared to the unsuccessfully treated group [34, 35].

Several trials using the EBVs are currently ongoing focusing on the optimal patient selection in patients with absence of collateral ventilation (LIBERATE trial, NCT01796392, and TRANSFORM trial, NCT02022683), long-term follow-up (LIVE study, NCT01580215), evaluation of outcomes of valve therapy in patients with more moderate COPD (REMODEL trial, NCT01969734) or in patients with a homogenous emphysema distribution (IMPACT trial, NCT02025205).

Although the IBV (Olympus) is commercially available, and has been investigated intensively, only one published small (n = 11) trial has shown efficacy [36]. The previously reported intended use of this device, i.e. in a nonlobar occluding bilateral approach, was not clinically effective, and has been abandoned [24, 36].

Coils

Lung volume reduction with coils (PneumRx/BTG, Camberley, UK) is a bronchoscopic bilateral implantation technique of several nitinol coils. The lung volume reduction is achieved by parenchymal compression due to the preformed coiled shape. Improved elastic recoil and changes in compliance as well as reduction of trapped airspace are possible mechanisms of actions [37].

First reports have demonstrated feasibility and safety of the procedure with encouraging results [38, 39]. The

RESET trial provided the randomized controlled evidence for this technology. Forty-seven patients were assigned 1:1 to the treatment or control group, and all treated patients received a bilateral coil implantation [40]. The trial showed statistically and clinically significant improvement in lung function [6MWT and St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): 8.11 vs. 0.25 points]. A multicenter European prospective single-arm trial on 60 patients confirmed the efficacy and demonstrated that the benefits were sustained for up to 1 year after treatment [41]. In a small series, it was suggested that coil implantation might also be an effective approach for patients with homogeneous emphysema [42].

The reported complications of the coil procedure are COPD exacerbations, hemoptysis, transient chest pain, pneumonia, and pneumothorax [37]. Most of the complications occurred in the first weeks following placement, and only mild hemoptysis was seen over time.

Two randomized controlled trials have recently been completed. A multicenter trial from France ($n = 100$) (NCT01822795) [43] has just reported its first results in abstract form showing in their intention-to-treat analysis the superiority of the LVRC group in the number of patients exceeding ≥ 54 m in the 6MWT at 6 months compared to the standard of care control group (36 vs. 17% of the patients, $p < 0.05$). A much larger RCT called the RE-NEW trial (NCT01608490), with 315 patients randomized 1:1 in over 30 centers in the US, Canada, and EU, has just been completed, with the first results expected in mid-2016. In this trial, the questions regarding preimplant selection criteria should be answered, in addition to evaluating the safety of the coil implant, as well as its effects on lung function, exercise capacity and quality of life.

Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation

Bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA; Up-take Medical Corporation, Seattle, Wash., USA) consists of the instillation of heated water in the most destroyed lobe. Thereby, an inflammatory response is induced, which results in an irreversible parenchymal fibrosis and scarring and thus lung volume reduction.

The evidence level for BTVA is limited. In a subsequent multicenter single-arm trial, 44 patients with upper lobe predominant emphysema were studied [44]. The trial was able to show significant changes in FEV₁, vital capacity, 6MWT and SGRQ. A 12-month follow-up confirmed the sustainability of lobar volume changes [45]. However, despite the promising results in these first trials, a high number of serious adverse events occurred, possibly due to a cumulative high-energy dose used, and the approach had

to be abandoned. The most common complication of BTVA was due to the induced inflammation. Most patients developed a severe local inflammatory reaction, associated with fever, cough, sputum, dyspnea, and hemoptysis. Most of the inflammatory reactions gradually resolve within 8–12 weeks after the procedure. Nevertheless, the inflammatory response can lead to a prolonged hospital stay. However, the local inflammatory reaction seems to be essential for the desired lobar volume reduction. Patients who developed respiratory adverse events following BTVA experienced a better clinical outcome [46].

Recently, the initial results of a randomized controlled multicenter trial (STEP-UP trial, NCT01719263) were presented in abstract form [47]. In this trial, much lower BTVA energy doses have been used, still showing significant results for FEV₁ and SGRQ, but with a safer event profile when compared to the previous BTVA efforts. Future trials, with longer-term follow-up, will have to confirm these early findings.

Biological Lung Volume Reduction

Biological lung volume reduction using the lung sealant system (AeriSeal) is another irreversible endoscopic lung volume reduction technique that employs a synthetic polymer to block small airways and collateral channels, promoting atelectasis, remodeling, and scar formation. This results in a reduction of hyperinflation. The technique is independent of collateral ventilation [48]. In open-label pilot studies, the sealant system durably reduced lung volume and improved lung function as well as quality of life, which was more pronounced in heterogeneous emphysema when compared to homogeneous emphysema patients [49, 50]. The most common side effects are comparable to the vapor technology.

Based on these feasibility results, an open-label, prospective, multicenter RCT in patients with advanced, upper lobe predominant emphysema was started (ASPIRE trial, NCT01449292). The study was terminated prematurely for business-related reasons after 95 out of 300 planned patients had been randomized. In the treatment group, the 3-month lung function, dyspnea, and quality of life improved significantly from baseline when compared to controls. Improvements persisted at 6 months with $>50\%$ of treated patients experiencing clinically important improvements; 44% of treated patients experienced adverse events requiring hospitalization with 2 deaths in the treated cohort. Treatment responders tended to be those experiencing respiratory adverse events [51]. This technology is currently undergoing further evaluation prior to further clinical trials.

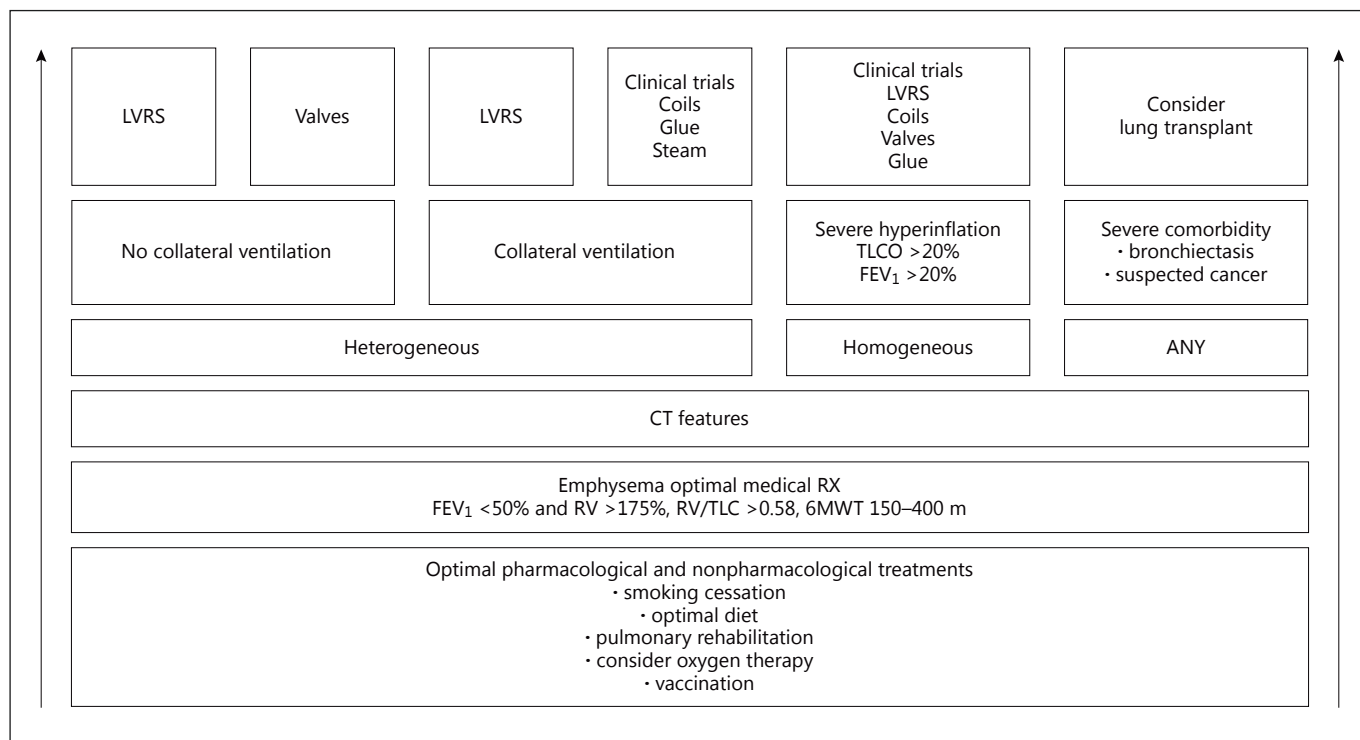


Fig. 1. Algorithm for the advanced treatment of severe emphysema patients.

Expert Algorithm

In a round table discussion starting at the end of 2014, an expert endoscopic panel developed the presented algorithm for the advanced treatment of severe emphysema patients, based on the above-presented literature (fig. 1). All emphysema patients considered should be on optimal pharmacological and nonpharmacological treatment in agreement with the actual GOLD recommendations or the national guidelines [1]. According to the panel members, active smoking is a clear contraindication.

Patients fulfilling these criteria should have a significant hyperinflation measured in the lung by body plethysmography. In the performed CT scan, other relative findings must be reported and might be the reason to stop further evaluation.

All qualified patients should be discussed by a multidisciplinary team including radiologists, pulmonologists, thoracic surgeons as well as an interventional pulmonologist.

For all patients, lung transplantation might be an option, and connection or easy access to a program is recommended. Therefore, this possibility should be consid-

ered as well. The transplant option is not a contraindication for endoscopic lung volume reduction [52]. It can therefore be elegantly used also as a bridging method.

Depending on the heterogeneity of the emphysema and the collateral flow, analyzed by the completeness of the fissure and confirmed with the Chartis system, the algorithm shown in figure 1 recommends the further options. Only LVRS and the EBV reached the evidence level to be used outside of clinical trials. However, both are recommended to still be used in registries.

Current endoscopic developments are significantly progressing as mentioned above, and will for sure add more input to the current algorithm. LVRS is still a valid treatment option; however, nowadays new surgical techniques are available and even more often used than the ones evaluated in NETT, thereby questioning the current validity of the NETT results. The new techniques look solid and promising in creative hands, but the science behind these developments is currently lacking. The evidence for endobronchial therapies is accumulating and the latter represent a viable alternative in selected patients.

References

- 1 Vestbo J, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–365.
- 2 Kemp SV, Polkey MI, Shah PL: The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema. *Thorac Surg Clin* 2009;19:149–158.
- 3 Klooster K, et al: Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2015;90:306–313.
- 4 Jordan RE, et al: Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax* 2010;65:492–498.
- 5 Halbert RJ, et al: Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523–532.
- 6 Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligman B, Stein AZ, Weinstein C: The global economic burden of non-communicable diseases. *World Economic Forum*, 2011. <http://www.weforum.org/EconomicsOfNCD>.
- 7 Qaseem A, et al: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179–191.
- 8 Cooper CB: The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119(suppl 1):21–31.
- 9 Brantigan OC, Mueller E: Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957;23:789–804.
- 10 Marchetti N, Criner GJ: Surgical approaches to treating emphysema: lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:592–608.
- 11 Beckers F, et al: Unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopy leads to the most optimal functional improvement in severe emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014, Epub ahead of print.
- 12 Pompeo E, et al: Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:47–54, 54 e1.
- 13 Criner GJ, et al: The National Emphysema Treatment Trial (NETT). II. Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:881–893.
- 14 Van Raemdonck D, Ninane V: Lung volume reduction for severe emphysema: do we need a scalpel or a scope? *Eur Respir Rev* 2010;19:242–247.
- 15 Lynch DA, Newell JD: Quantitative imaging of COPD. *J Thorac Imaging* 2009;24:189–194.
- 16 Muller NL, et al: 'Density mask'. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782–787.
- 17 Mets OM, et al: Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations. *Lung* 2012;190:133–145.
- 18 Gevenois PA, et al: Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:653–657.
- 19 Gevenois PA, et al: Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187–192.
- 20 Koenigkam-Santos M, et al: Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012;81:4161–4166.
- 21 Toma TP, et al: Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931–933.
- 22 Sciarba FC, et al: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–1244.
- 23 Herth FJ, et al: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334–1342.
- 24 Ninane V, et al: Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319–1325.
- 25 Valipour A, et al: Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014;43:387–396.
- 26 Davey C, 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.
- 27 Schuhmann M, et al: Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:767–774.
- 28 Gompelmann D, et al: Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010;80:419–425.
- 29 Herth FJ, et al: Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302–308.
- 30 Klooster K: Endobronchial valve treatment versus standard medical care in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation (The STELVIO-Trial). *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6312.
- 31 Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F: Endoscopic volume reduction in COPD – a critical review. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:827–833.
- 32 Gompelmann D, et al: Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014;87:485–491.
- 33 Valipour A, et al: Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema – potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513–521.
- 34 Venuta F, et al: Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1084–1089.
- 35 Hopkinson NS, et al: Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346–1351.
- 36 Eberhardt R, et al: Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012;142:900–908.
- 37 Klooster K, Ten Hacken NH, Slebos DJ: The lung volume reduction coil for the treatment of emphysema: a new therapy in development. *Expert Rev Med Devices* 2014;11:481–489.
- 38 Herth FJ, et al: Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225–231.
- 39 Slebos DJ, et al: Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012;142:574–582.
- 40 Shah PL, et al: Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:233–240.
- 41 Deslee G, et al: Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014;69:980–986.
- 42 Klooster K, et al: Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014;88:116–125.
- 43 Deslee G: Lung volume reduction coil treatment improves exercise capacity at 6 months in severe emphysema: preliminary results of the randomized control trial REVOLENS. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6364.
- 44 Snell G, et al: Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1326–1333.
- 45 Herth FJ, et al: Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:397–405.
- 46 Gompelmann D, et al: The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013;86:324–331.

- 47 Bandyopadhyay S, et al: Segmental approach to lung volume reduction therapy for emphysema patients. *Respiration* 2015;89:76–81.
- 48 Magnussen H, et al: Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012;67:302–308.
- 49 Herth FJ, et al: Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* 2011;82:36–45.
- 50 Kramer MR, et al: Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012;142:1111–1117.
- 51 Come CE, et al: A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015;46:651–662.
- 52 Fuehner T, et al: Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015;90:243–250.
- 53 Park TS, Hong Y, Lee JS, Oh SY, Lee SM, Kim N, Seo JB, Oh YM, Lee SD, Lee SW: Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1501–1511.
- 54 Szlubowska S, Zalewska-Puchała J, Majda A, Kocoń P, Soja J, Gnass M1, Pasko E, Ćmiel A, Szlubowski A, Kuźdżał J: The influence of lung volume reduction with intrabronchial valves on the quality of life of patients with heterogeneous emphysema – a prospective study. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83:418–423.
- 55 Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ Jr, Ost DE, Truwit JD, Diaz P, Wahidi MM, Cerfolio R, Maxfield R, Musani AI, Gildea T, Sheski F, Machuzak M, Haas AR, Gonzalez HX, Springmeyer SC; IBV Valve US Pilot Trial Research Team: A multi-center pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010;79:222–233.
- 56 Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H: Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J* 2015, Epub ahead of print.
- 57 Kontogianni K, Gerovasilis V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ, Eberhardt R: Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014;88:52–60.
- 58 Herth FJF, Valipour A, Shah P, et al: STEP-UP randomized controlled trial of segmental vapor ablation in patients with severe emphysema: month results. *Lancet Respir Med* 2016, accepted.

Bijlage 5

**Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction:
An Expert Panel Recommendation. Respiration. 2016;91:241-50**



LEIDRAAD NIKP

Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk



Orde van Medisch Specialisten



Zorginstituut Nederland



Kennisinstituut
van Medisch Specialisten

COLOFON

De Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk is een uitgave van de Orde van Medisch Specialisten (OMS) en het Zorginstituut Nederland, met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Deze leidraad is tot stand gekomen met financiering van het Zorginstituut Nederland en de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Vormgeving

IJzersterk.nu

Copyright

© Kennisinstituut van Medisch Specialisten
Oktober 2014

Alle opgenomen informatie is eigendom van de OMS en het Zorginstituut Nederland. Overnemen van inhoud, geheel of gedeeltelijk, is toegestaan mits met bronvermelding.

Vrijwaring

De OMS en het Zorginstituut Nederland hebben de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van de Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. Desondanks accepteren wij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst (gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en website: zie boven.



VOORWOORD

In de afgelopen decennia hebben zich grote veranderingen voorgedaan in de zorg. Deze veranderingen hangen samen met de introductie van een groot aantal nieuwe interventies in de klinische praktijk. Veel van deze interventies hebben bijgedragen aan het verbeteren van de prognose en de kwaliteit van leven van patiënten. Daarnaast hebben ook innovaties van het zorgproces de kwaliteit van zorg sterk verbeterd.

Een aanzienlijk deel van deze nieuwe interventies kent een hoge mate van complexiteit. De introductie ervan in de zorgpraktijk stelt dan ook meer dan in het verleden hoge eisen aan individuele zorgverleners en zorgorganisaties. Het is belangrijk om een nieuwe interventie altijd voorafgaand aan zijn introductie te toetsen op de verwachte: 1) effectiviteit, 2) veiligheid en 3) kosten. Ook de vraag moet beantwoord worden in hoeverre een zorg-organisatie in staat is om de juiste condities te creëren waaronder de nieuwe interventie verantwoord kan worden toegepast. Het is gebleken dat het introductieproces een lastig proces kan zijn, waarbij risico's niet altijd goed worden ingeschat of moeilijk voorspelbaar blijken te zijn. Competenties worden overschat en zorgorganisaties creëren niet altijd de juiste randvoorwaarden. In sommige gevallen is het gewoon lastig om te (h)erkennen dat er iets nieuws wordt geïntroduceerd. Een meer gestandaardiseerde wijze van introductie kan hierbij hulp bieden.

Deze leidraad beschrijft waaraan een zorgvuldige introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk moet voldoen en hoe de medisch specialist en andere zorgprofessionals hun rol kunnen invullen in dit proces. Daarnaast beschrijft de leidraad op welke wijze lange termijn follow-up kan worden ingericht. Ten behoeve van de praktische toepassing van de leidraad bevat dit document een stappenplan waardoor de leidraad gebruikt kan worden als toets voorafgaand aan de introductie in de klinische praktijk. De leidraad kan gebruikt worden door toezichthoudende

instanties om het proces van introductie van nieuwe interventies te beoordelen. Zorgverzekeraars kunnen deze leidraad bij de inkoop van zorg betrekken en daarmee de financiering van nieuwe interventies koppelen aan een zorgvuldige introductie. Het werken volgens de leidraad maakt het dus mogelijk enerzijds verantwoordelijkheid te nemen en anderzijds verantwoording af te leggen. De raad van bestuur van een zorgorganisatie, eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van zorg, kan indien de leidraad wordt gevolgd ook beter dan in het verleden verantwoordelijkheid nemen voor veranderingen in het zorgproces.

Alhoewel in alle zorgprocessen de ICT-infrastructuur een steeds grotere rol gaat spelen en deze voor het functioneren van zorginstellingen zelfs cruciaal is, valt de introductie van ICT-zorgsystemen buiten de opdracht van de commissie. Wel wil de commissie opmerken dat gezien het belang van de ICT-infrastructuur en de toenemende verwevenheid met zorgprocessen en apparatuur het belangrijk is dat hier separaat een leidraad voor wordt opgesteld. Dit is met name belangrijk vanwege de risico's die gepaard gaan met de introductie van ICT-infrastructuur en de vaak nog onduidelijke positie van ICT-diensten binnen zorginstellingen.

De leidraad is vastgesteld door de Raad Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten (OMS) en wordt daarmee onderschreven door alle wetenschappelijke verenigingen.



INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	3
Inhoudsopgave	4
Verantwoording werkwijze	5
Inleiding	6
Achtergrond	6
Reikwijdte van deze leidraad	7
Stappenplan: Zorgvuldige introductie innovaties in de klinische praktijk	9
Verantwoording	17
(Inter)nationale initiatieven tot regulering	17
Definitie van nieuwe interventies	20
Veiligheid, effectiviteit en kosten	22
Verdeling verantwoordelijkheden	22
Prospectieve risico inventarisatie	25
Dataregistratie en monitoring bij nieuwe interventies	33
Training van professionals	36
Bijlage 1:	
Voorbeeld matrix voor levenscyclus medische technologie	38



VERANTWOORDING WERKWIJZE

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten in samenwerking met MvE consult fungeerde bij de ontwikkeling van deze leidraad als procesbegeleider. In de aanpak werd voorzien dat een breed draagvlak voor deze leidraad essentieel was om acceptatie in de klinische praktijk te kunnen borgen. De commissie onder voorzitterschap van Prof. Dr. M.J. Schalijs kende dan ook een brede samenstelling en is een jaar bezig geweest met het ontwikkelen van de inhoud van de leidraad. De complexiteit van het onderwerp en het invulling geven aan begrippen als innovatie, verschillende soorten vernieuwing en zorgvuldige introductie hebben ertoe bijgedragen dat de ontwikkelingsduur relatief lang was.

Er is afstemming gezocht met parallelle initiatieven van Wetenschappelijke Verenigingen, de KNAW (“Evaluation of new technology in healthcare; in need of guidance for relevant evidence” rapport door commissie ITZ o.l.v. prof. Moons) en de “Vereniging voor Artsen, Tandartsen en Apothekers werkzaam bij Verzekeraars” (VAGZ). Daarnaast is er twee maal een brede veldraadpleging georganiseerd om de gedachten over het onderwerp te polsen (eerste bijeenkomst) en om de inhoud van de leidraad te toetsen. Naar aanleiding van de veldraadplegingen is de leidraad op punten aangepast. Literatuuronderzoek en het raadplegen van experts zorgden voor extra onderbouwing.

Samenstelling commissie

- prof. dr. M.J. Schalijs, cardioloog, Hartcentrum Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. W.A. Bemelman, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. L. Boersma, cardioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- drs. ir. G.J. Colenbrander, klinisch fysisch, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
- dr. J.F.B.M. Fiolet, internist n.p., Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- dr. R.J.M. Van Geuns, interventie cardioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. Dr. F.W. Jansen, gynaecoloog, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. M. Ostendorf, orthopedisch chirurg, Maartenskliniek, Woerden
- dr. B.P. van Putte, cardio-thoracaal chirurg, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- prof. dr. J.A. Reekers, interventie radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- drs. M. van der Wel, beleidsadviseur, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

Met ondersteuning van:

- ir. T.A. van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- drs. M. van Essen, MvE Consult
- P.H. Broos MSc, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten



INLEIDING

Achtergrond

Internationale vergelijkingen over de kwaliteit van zorg zijn niet eenvoudig en slechts in beperkte mate voorhanden.¹ Toch is duidelijk dat de gezondheidszorg in Nederland op een hoog niveau wordt uitgeoefend, de productiviteit hoog is, het aantal ingrepen relatief laag en de duur van opnames in zorginstellingen in vergelijking met omliggende landen kort is. Er zijn meerdere verklaringen voor de hoge kwaliteit van zorg in Nederland. Ten eerste is de ontwikkeling van medisch-specialistische zorg goed geborgd. Ieder specialisme heeft zijn eigen wetenschappelijke vereniging die onder meer verantwoordelijk is voor het opstellen van richtlijnen en het uitvoeren van kwaliteitsvisities. Daarnaast wordt door alle verenigingen in toenemende mate samengewerkt onder de paraplu van de Orde van Medisch Specialisten. Een andere verklaring voor het hoge prestatieniveau is dat er sprake is van veel vernieuwing in een toenemend competitieve omgeving, zeker in vergelijking met andere landen. Deze innovatieve omgeving beperkt zich niet uitsluitend tot Universitair Medische Centra, maar ook algemene ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra zijn betrokken bij de noodzakelijk geachte doorontwikkeling van de zorg.

De afgelopen 20 jaar wordt dan ook gekenmerkt door de introductie van een grote hoeveelheid nieuwe technologie, nieuwe medische technieken en procesinnovaties, hierna Nieuwe Interventies (NI's) genoemd. Veel introducties van NI's zijn zeer succesvol geweest en hebben geresulteerd in betere diagnostische mogelijkheden, betere uitkomsten voor de patiënt en/of een verhoging van de efficiency. Al deze zaken zijn van belang voor de ontwikkeling van de gezondheidszorg enerzijds en de beheersbaarheid van groei van volume en kosten anderzijds.

In Nederland is er de laatste jaren relatief veel aandacht voor het zorgvuldig introduceren van NI's in de klinische praktijk. Zoals hierboven beschreven is de introductie van NI's vaak succesvol. Toch blijken de snelle ontwikkelingen in de zorg niet altijd te leiden tot een verbetering van de staande zorgpraktijk. Op termijn blijken NI's helaas ook regelmatig te leiden tot teleurstellende resultaten, gevaarlijke situaties voor de patiënt en/of ongewenste toename van kosten.

Bekende voorbeelden van NI's die op termijn problemen hebben veroorzaakt zijn de Bjork Shiley hartkleppen, borstimplantaten, pacemakers, ICD's, ICD elektrodes en heupprothesen. Uiteenlopende oorzaken, zoals ontwikkelingsfouten, ondeugdelijke en/of zelfs frauduleuze fabricageprocessen en/of ontbrekende monitoringssystemen, hebben bij deze voorbeelden tot onnodige complicaties en zelfs in sommige gevallen tot sterfte geleid. Daarnaast zijn er voorbeelden van regionale introducties van NI's die geleid hebben tot

problemen. De introductie van bariatrische chirurgie in een regionaal ziekenhuis zonder voldoende borging van het proces heeft geresulteerd in soms ernstige zorgschade. De rapporten die zijn opgesteld over dit probleem hebben laten zien dat er sprake was van onvoldoende borging van het proces, een gebrek aan training van de betrokken professionals en onvoldoende monitoring van de resultaten.² Andere voorbeelden die de noodzaak tot regulatie/sturing bij de introductie van NI's onderstrepen worden gegeven in een position paper van Van Dijk.³ In dit stuk van Van Dijk wordt een helder (maar somber) beeld geschetst van een groot aantal initiatieven waarbij van een systematisch aanpak geen sprake bleek te zijn.

Op dit moment is de introductie van NI's in de klinische praktijk niet goed gereguleerd. De zorgvuldigheid en het verantwoordelijkheidsgevoel van de individuele zorgverlener, de betrokken vakgroep/maatschap, de medische staf en/of de instelling bepalen in sterke mate of het toepassen van nieuwe interventies op een verantwoorde en veilige manier gebeurt. De mate waarin deze verantwoordelijkheid ook daadwerkelijk wordt genomen kan in de dagelijkse praktijk helaas aanzienlijk verschillen. Ook het monitoren van korte en lange termijn effecten van NI's op een systematische wijze is niet goed geborgd. Zo is er vaak geen eenduidig systeem van follow-up en bestaat er behoefte aan het formuleren van richtlijnen waaraan een follow-up systeem tenminste moet voldoen.

¹ K. Davis, C. Schoen, and K. Stremikis (2010). "Mirror, Mirror on the Wall: How the Performance of the U.S. Health Care System Compares Internationally 2010 Update", The Commonwealth Fund. Verenigde Staten, juni 2010).

² De Onderzoeksraad voor de Veiligheid. "Vernieuwing op Drift", Den Haag, oktober 2011

³ DBC-Onderhoud. "Position paper Zorginnovatie", Utrecht, mei 2013



Naast het beschrijven van een veilige manier van introduceren en het evalueren van korte en lange termijn resultaten is het ook van belang dat geleerd wordt van deze resultaten zodat aanpassingen in het zorgproces kunnen worden doorgevoerd. Met andere woorden, hoe moet een lerend en aanpassend systeem worden ingericht.

Een leidraad kan in bovenstaande vragen en eisen voorzien. Regulering moet echter niet ten koste gaan van de ruimte voor verantwoord experimenteren in de zorg om innovatie te stimuleren en/of om nieuwe technieken die elders zijn ontwikkeld te verspreiden in de algemene praktijk.⁴

Het te veel reguleren van de introductie van NI's kan resulteren in stilstand in kennisontwikkeling en vernieuwing van de zorg terwijl de noodzaak voor continue innovatie in de zorg nadrukkelijk aanwezig is. Er is sprake van grote uitdagingen zoals de vergrijzing van de bevolking, de toenemende complexiteit van ziektebeelden en uiteraard het behoud van het hoge kwaliteitsniveau van de Nederlandse gezondheidszorg. Zorginnovatie speelt een belangrijke rol bij het creëren van oplossingen voor deze problematiek. Ook het beperken van de kosten en het volume van de zorg kunnen positief worden beïnvloed door NI's. Een voorbeeld hiervan is onder andere de introductie van een toenemend aantal minimaal invasieve interventies waardoor grote operaties overbodig worden en behandelingen vaak in dagverpleging kunnen worden uitgevoerd.

De Orde van Medisch Specialisten en het Kwaliteitsinstituut i.o. (CVZ) hebben daarom gezamenlijk het initiatief genomen om, in samenwerking met andere partijen in de zorg, een algemeen toepasbare leidraad te ontwikkelen ten behoeve van een zorgvuldige en beheerste introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk. Dit document bevat daarnaast een stappenplan dat gebruikt kan worden als toets voorafgaand aan de introductie in de klinische praktijk.

Reikwijdte van deze leidraad

Deze leidraad is nadrukkelijk niet bedoeld om drempels op te werpen voor de introductie van NI's. Het is wenselijk dat de zorg zich voortdurend ontwikkelt en dat daarvoor ruimte wordt geboden. Het snel toepassen van nieuwe zorg(vormen) is vaak de enige manier om ervaring op te kunnen doen en het leer- en ontwikkelingsproces te stimuleren. Het is echter wel noodzakelijk, vanuit het oogpunt van veiligheid, effectiviteit en kosten dat de introductie en de monitoring van NI's in de klinische praktijk gestructureerd wordt aangepakt. Vanuit het perspectief van patiënten en professionals moet in ieder geval duidelijk zijn dat de introductie van een NI onder veilige omstandigheden bijdraagt aan de gezondheid van de patiënt. Voor een brede toepassing van een NI moet duidelijk meerwaarde aangetoond zijn ten opzichte van bestaande interventies. Vanuit een beleidsmatig perspectief moet vergoeding van een NI gebaseerd kunnen worden op een acceptabele verhouding tussen veiligheid, effectiviteit en kosten.

Deze leidraad beoogt dan ook het volgende:

- Het maken van zorgvuldige afwegingen voorafgaand aan de introductie van een NI;
- Het goed voorbereiden van de introductie van NI's door inzet van een gepaste prospectieve risico inventarisatie (PRI);
- Het waarborgen van een goede uitvoering door het creëren van condities (waaronder opleiding en training) in de instelling zodat de NI verantwoord en veilig kan worden toegepast;
- Het monitoren van de effecten van de NI en het zo nodig aanpassen van de procedures;
- Het beoordelen van de meerwaarde ten opzichte van bestaande interventies.

⁴ Hofland. "Innoveren gaat met vallen en opstaan", Medisch Contact (2011) 66:41:2013-15

Toepassing van de leidraad

In beginsel betreft het toepassingsgebied van deze Leidraad alle vormen van nieuwe interventies in de klinische praktijk waarbij de zorg afwijkt van de tot dusver gebruikte methode. Hierbij wordt het perspectief van de individuele zorgprofessional als uitgangspunt genomen. Dit betekent dat zowel een landelijke introductie van een NI, als een lokale introductie van een elders reeds toegepaste interventie tot de scope van deze leidraad behoort.

Een NI zonder onderbouwing voor wat betreft veiligheid, effectiviteit en kosten dient niet zonder meer ingevoerd te worden. Het ligt voor de hand om in dergelijke gevallen eerst voldoende onderbouwing te verkrijgen door het uitvoeren van gecontroleerd wetenschappelijk onderzoek. De praktijk is momenteel echter vaak anders. Zo worden NI's regelmatig in samenwerking met industrie en medisch specialist ontwikkeld en geïmplementeerd in een klinische omgeving. Dit betekent dat er extra verantwoordelijkheid komt te liggen bij de medisch specialist die geacht wordt de risico's te bewaken en zelfs af te zien van implementatie als niet aan bepaalde voorwaarden kan worden voldaan. Het toepassen van deze leidraad in dergelijke gevallen moet voorkomen dat stappen worden overgeslagen. Daarnaast biedt deze leidraad ook houvast voor professionals die een reeds bestaande interventie willen introduceren in een lokale setting al dan niet in samenwerking met de betrokken industrie.

Ten behoeve van de praktische toepassing van de leidraad heeft de commissie een stappenplan opgesteld. Door gebruik te maken van het stappenplan kan de medisch specialist/vakgroep op een eenvoudige en overzichtelijke wijze bepalen of een nieuwe interventie lokaal verantwoord kan worden ingevoerd. De inhoudelijke onderbouwing en verdieping ten aanzien van de verschillende stappen volgt verderop in de leidraad.

Het doorlopen van het gehele stappenplan, inclusief uitgebreide prospectieve risico inventarisatie, ligt niet voor alle nieuwe interventies voor de hand. Hiervoor is geen stelregel te maken omdat dit afhankelijk is van veel factoren. Zo kan een relatief kleine innovatie grote impact hebben op de volksgezondheid wanneer hiermee iets misgaat en het een groot zorgvolume betreft. Het is daarom van belang om op vakgroep- of afdelingsniveau een goede inschatting te maken in hoeverre een aangepaste of volledige PRI noodzakelijk is. Het verdient aanbeveling om deze afweging voorafgaand aan de introductie van de interventie op vakgroepe niveau te maken en te documenteren.

STAPPENPLAN: ZORGVULDIGE INTRODUCTIE INNOVATIES IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

STAP 1 BEPAAL INNOVATIEKLASSE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE BINNEN DE VAKGROEP

Deelvragen:

- a** Betreft de nieuwe interventie experimentele zorg die niet wordt toegepast in Nederland en waarvoor geen (inter)nationale richtlijnen en evidentie beschikbaar is?
- Ja → zie af van lokale introductie en bespreek toepassing met relevante wetenschappelijke vereniging(en)
- Nee
- b** Is er kennis beschikbaar vanuit wetenschappelijke verenigingen?
- Ja → verzamel beschikbare kennis via wetenschappelijke vereniging
- Nee
- c** Werd de nieuwe interventie al eerder toegepast in Nederland?
- Ja → inventariseer beschikbare kennis en ervaring over de nieuwe interventie bij deze zorginstellingen
- Nee
- d** Vervangt de innovatie een bestaande techniek of werkwijze binnen het ziekenhuis of binnen de vakgroep?
- Ja
- Nee
- e** Dient een andere vakgroep en/of afdeling binnen het ziekenhuis te worden betrokken bij de introductie van de nieuwe interventie, bijvoorbeeld klinisch fysicus of biomedisch technoloog of ICT afdeling?
- Ja → betrek deze vakgroep en/of afdeling in het verdere traject van de introductie van de nieuwe interventie
- Nee
- f** Beschikt het ziekenhuis over de benodigde infrastructuur om de nieuwe interventie toe te passen? Denk hierbij ook aan ICT.
- Ja
- Nee, maar dit kan op korte termijn worden bewerkstelligd
- Nee

HOOFDVRAAG STAP 1

A De nieuwe interventie betreft innovatieklasse

- A Experimentele zorg → zie af van lokale introductie en bespreek toepassing met relevante wetenschappelijke vereniging(en)
- B Nieuwe interventie voor Nederland
- C Lokaal nieuwe maar in Nederland reeds toegepaste interventie

B Is de vakgroep op basis van bovenstaande antwoorden én verzamelde gegevens in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 2
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 2 BEPAAL DE TOEGEVOEGDE WAARDE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE

Deelvragen: effectiviteit

- a Is een *evidence based* onderbouwing van de veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe interventie beschikbaar?
- Ja
 - Nee
- b Wordt de interventie beschreven in een (inter)nationale richtlijn?
- Ja → raadpleeg wetenschappelijke onderbouwing, conclusies en aanbevelingen over de interventie
 - Nee
- c Is de meerwaarde ten opzichte van bestaande zorg (in het ziekenhuis) voldoende aangetoond?
- Ja (motiveren)
 - Nee

HOOFDVRAAG STAP 2

Is het op basis van de verzamelde gegevens over klinische effectiviteit zinvol om de nieuwe interventie te introduceren?

- Ja → ga naar stap 3
- Nee, niet voldoende onderzoeksgegevens beschikbaar → overweeg introductie in onderzoeksverband samen met wetenschappelijke vereniging en ga naar stap 3
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie

STAP 3

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

STAP 3A BEPAAAL RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID

Deelvragen: veiligheid

- a** Zijn betrokken zorgverleners op dit moment voldoende getraind/opgeleid om de interventie veilig toe te passen?
- Ja (documenteer een trainingsprogramma)
 - Nee → Nee
- b** In welke mate is aanvullende training/opleiding is noodzakelijk om de interventie veilig te introduceren?
- Uitgebreid → graag nader toelichten
 - Beperkt → graag nader toelichten
 - Niet van toepassing → graag nader toelichten
- c** Op welke wijze is de continuïteit van zorg geborgd?
- Specificeer het aantal uitvoerend specialisten
 - Hoe is de continuïteit (7x24) geborgd?
- d** Op welke wijze wordt het gebruik gemonitord en geregistreerd op alle relevante kenmerken?
- e** Op welke wijze wordt er omgegaan met complicaties?
- f** Zijn de te gebruiken (nieuwe) instrumenten goedgekeurd (bijv. CE markering)?
- Ja
 - Nee
 - Niet van toepassing
- g** Op welke wijze worden patiënten voorgelicht en is er (patiënten)informatie beschikbaar?

HOOFDVRAAG STAP 3

De veiligheidsrisico's bij de introductie van de nieuwe interventie zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

Is de vakgroep op basis van bovenstaande antwoorden én verzamelde gegevens in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 3b
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 3

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

(VERVOLG)

STAP 3B

BEPAAAL DE RISICOKLASSE OP HET GEBIED VAN ORGANISATIE, BUDGET IMPACT EN FINANCIËLE RISICO'S

Deelvragen: organisatie

- a Op welke wijze is de raad van bestuur en de medische staf gekend in dit proces van vernieuwing en is besluitvorming beleidsmatig vastgelegd?
- b Op welke wijze is voorzien in het vastleggen en het eventueel bijsturen van het proces van innovatie?
- c Specificeer welke afdelingen binnen het ziekenhuis dienen te worden betrokken bij de introductie van deze nieuwe interventie?

Deelvragen: impact op (ziekenhuis)budget

- d Hoe is voorzien in de financiering van de nieuwe interventie?
- e Specificeer het (te verwachten) volume.
- f Op welke wijze kunnen financiële tegenvallers worden gecompenseerd?

HOOFDVRAAG STAP 3B

De risico's op het gebied van organisatie, budget impact en financiële risico's zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

Is de vakgroep met inachtneming van organisatorische en financiële voorwaarden in staat de nieuwe interventie op een verantwoorde wijze/manier te introduceren?

- Ja → ga naar stap 4
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 4 BEPAAL DE ALGEMENE RISICOKLASSE VAN DE NIEUWE INTERVENTIE

Op vakgroep of afdelingsniveau moet voorafgaande aan de introductie van een nieuwe interventie een korte evaluatie plaatsvinden op basis waarvan wordt besloten al dan niet een uitgebreide prospectieve risico inventarisatie te doorlopen. Het verdient aanbeveling om deze afweging zorgvuldig te documenteren.

De veiligheidsrisico's bij de introductie van de nieuwe interventie zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

De risico's op het gebied van organisatie, budget impact en financiële risico's zijn:

- Laag
- Middel
- Hoog

HOOFDVRAAG STAP 4

De algemene risicoklasse van de nieuwe interventie is:

- Laag → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit
- Middel → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit
- Hoog → voer een passende prospectieve risico inventarisatie uit

Is de vakgroep op basis van de prospectieve risico inventarisatie in staat de nieuwe interventie op een veilige wijze te introduceren?

- Ja → ga naar stap 5
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie

STAP 5 ONTWIKKEL EEN INTRODUCTIEPLAN

STAP 5A ONTWIKKEL EEN PROTOCOL VOOR TRAINING

De introductie van NI's in de kliniek kan meestal niet zonder gedegen kennisoverdracht en vaardigheidstraining. Het hele team dat met de interventie te maken krijgt moet worden voorbereid. Ook de voorbereiding van de patiënt en de nazorg moet in deze training betrokken worden.

- a Bepaal indien noodzakelijk (zie stap 3a) het type training dat noodzakelijk is voor introductie van de nieuwe interventie.
 - Training van nieuwe medische technieken
 - Training bij introductie van nieuwe technologieën
 - Training in de uitvoering van het nieuwe zorgproces
- b Inventariseer welke opleidingseisen van de eigen of andere beroepsverenigingen relevant zijn.
- c Indien relevant, inventariseer of de producent een rol kan spelen bij de training.
- d Beschrijf wie wordt getraind, wat de inhoud van de training is en hoe wordt geëvalueerd.
- e Beschrijf hoe de voorbereiding van de patiënt en de nazorg is geborgd in deze training.
- f Het verdient aanbeveling getuigschriften van gevolgde trainingen centraal te registreren.

STAP 5B ONTWIKKEL EEN RAAMWERK VOOR DATAREGISTRATIE EN MONITORING

Nadat wordt besloten de nieuwe interventie (in een pilot) te introduceren, dient te worden bepaald welke data nodig zijn en op welke wijze de registratie van data vorm moet krijgen. De opbouw in deze afweging is als volgt:

- a Inventariseer welke uitkomstparameters en basisgegevens nodig zijn om de klinische resultaten te kunnen bepalen.
- b Pas de statusvoering aan, bij voorkeur gekoppeld aan EPD waardoor uitkomsten systematisch op patiëntniveau gevolgd kunnen worden.
- c Uitbreiden van de bestaande lokale complicatieregistratie.
- d Procesindicatoren bijhouden voor de lokale voortgang van implementatie.
- e Aansluiten bij device/innovatie specifieke programma's, vaak postmarketing surveillance en ingezet door industrie.
- f Indien van toepassing aansluiten bij landelijke registratie, bijvoorbeeld implantaatregistraties.
- g Indien beschikbaar aansluiten bij een landelijke Kwaliteitsregistratie inclusief auditinformatie.

STAP 5 ONTWIKKEL EEN INTRODUCTIEPLAN

(VERVOLG)

STAP 5C INFORMEER RELEVANTE PARTIJEN

Informeer relevante organisatie onderdelen partijen (waaronder de rvb) over de start en wijze van de introductie van de nieuwe interventie en over de momenten waarop de voortgang wordt besproken.

HOOFDVRAAG STAP 5

Is de vakgroep in staat een systeem voor training, dataregistratie en monitoring te ontwikkelen en te implementeren bij de introductie van de nieuwe interventie?

- Ja → ga naar stap 6
- Nee → zie af van introductie van de nieuwe interventie



STAP 6 EVALUEER DE (ZORG)UITKOMSTEN

Bij de introductie van nieuwe interventies dient na verloop van tijd (bijvoorbeeld na 6 en 12 maanden) op basis van de verzamelde gegevens te worden bekeken welke resultaten zijn geboekt op het gebied van veiligheid en effectiviteit. De evaluatie van de zorg(uitkomsten) wordt niet tot één evaluatiemoment beperkt, maar omvat een evaluatiecyclus. Stap 6 wordt in het proces van de introductie van een nieuwe interventie als het ware periodiek herhaald. Hierbij staat de volgende hoofdvraag centraal:

HOOFDVRAAG STAP 6

Kan op basis van de uitkomsten van het evaluatiemoment de nieuwe interventie in de toekomst blijvend worden toegepast?

- Ja → herhaal stap 6 bij het volgende evaluatiemoment
- Ja, maar aanpassingen aan het zorgtraject zijn noodzakelijk → start met aanpassen procedures en herhaal stap 6 bij het volgende evaluatiemoment
- Nee → zie af van verdere toepassing van de nieuwe interventie

VERANTWOORDING

Het volgende hoofdstuk beschrijft het beleidskader waarbinnen de leidraad is opgesteld. Het hoofdstuk bevat een beschrijving van (inter)nationale voorbeelden van regulering en voorbeelden van vergelijkbare initiatieven die door de commissie als input zijn gebruikt bij het opstellen van deze leidraad. Daarnaast geeft dit hoofdstuk verdieping bij de verschillende stappen van het stappenplan.

Beleidskader

(Inter)nationale Initiatieven Tot Regulering

Zoals eerder beschreven is op dit moment de introductie van NI's in de klinische praktijk niet goed gereguleerd. Regulering moet echter niet ten koste gaan van de ruimte voor verantwoord experimenteren in de zorg om innovatie te stimuleren en/of om nieuwe technieken die elders zijn ontwikkeld te verspreiden in de algemene praktijk. Het te veel reguleren van de introductie van NI's kan resulteren in stilstand in kennisontwikkeling en vernieuwing van de zorg terwijl de noodzaak voor continue innovatie in de zorg nadrukkelijk aanwezig is.

Internationaal is er een aantal richtlijnen gepubliceerd die vaak per land de introductie van innovaties reguleren. In Australië is er bijvoorbeeld sprake van een getrapte vorm van toelating, hetgeen vooral mogelijk is vanwege de inrichting van het Australische zorgsysteem.^{5, 6} Lokale introductie kan in Australië alleen wanneer landelijke toelating al geregeld is. Elders stelt men strenge wetenschappelijke eisen aan nieuwe interventies. In de Nederlandse situatie daarentegen, waar de zorg in toenemende mate wordt gekenmerkt door een gereguleerde marktwerking, is een dergelijke vorm nauwelijks denkbaar. Toch bestaat er een groeiende behoefte om het proces van NI's beter te reguleren.

In Nederland zijn er tot nu toe drie initiatieven bekend. De Vereniging van Adviserend Geneeskundigen bij Zorgverzekeraars (VAGZ) heeft een toetsingskader voor zorginkopers ontwikkeld. In dit toetsingskader worden drie groepen onderscheiden:

1. Diagnostiek en behandeling waarvoor voldoende evidentie bestaat over de effectiviteit en de meerwaarde. Er is al sprake van verzekerde zorg. Het betreft dus een bestaande toepassing in een nieuwe omgeving. Hun toetsingskader is daarop van toepassing.
2. Diagnostiek en behandeling waarvoor al evidentie is, veelbelovende maar nog geen verzekerde zorg. Deze zorg kan buiten de basisverzekering om worden gefinancierd uit de Beleidsregel Innovatie t.b.v. Nieuwe Zorgprestaties. Ook voorwaardelijke toelating is een mogelijkheid waarmee deze zorg gefinancierd kan worden. Het toetsingskader is wederom van toepassing.
3. Experimentele diagnostiek en behandeling. Hier gaat het om wetenschappelijke experimenten waardoor deze zorg niet ingekocht kan worden. Hun toetsingskader is hier niet op van toepassing.

In het algemeen gaat het in de inkoopvraagstukken vooral om de eerste groep. Groep 2 en 3 vragen al om een meer specifieke benadering.

⁵ Royal Australasian College of Surgeons. General Guidelines for Assessing Approving & Introducing New Surgical Procedures into a Hospital or Health Service, 2002

⁶ Department of Health. Clinical Practice - Model Policy for Safe Introduction of New Interventional Procedures (2005)



Het tweede initiatief is ontstaan binnen de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). Naar aanleiding van het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) “risico’s minimaal invasieve chirurgie onderschat”, publiceerde de NVvH een “plan van aanpak en beleid Minimaal Invasieve Chirurgie.”⁷ Hierin wordt een onderverdeling gemaakt in algemene maatregelen, geldend voor alle endoscopisch werkende specialisten, en specifieke maatregelen geldend voor de Chirurgie (inclusief kinderchirurgie). In het verlengde hiervan en naar aanleiding van de problematiek rondom bariatrische chirurgie, waarbij sprake was van onvoldoende borging van een relatief nieuw zorgproces in dit ziekenhuis, ontwikkelde het Scheper Ziekenhuis een checklist voor de introductie van innovaties die ook door IGZ werd overgenomen om ook elders de introductie van nieuwe interventies te toetsen.⁸

Een derde initiatief is de positiebepaling “Introductie Nieuwe Interventietechniek en/of Devices in de Klinische Praktijk” van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT).⁹ In dit document worden de begrippen “interventietechnieken” en “nieuwe technieken” gedefinieerd. Daarnaast worden in het kort randvoorwaarden voor een introductie van een NI (zoals een prospectieve risico-inventarisatie) beschreven.

Bovengenoemde Nederlandse initiatieven hebben landelijk helaas nog te weinig navolging maar, zijn wel verwerkt in de aanpak die deze leidraad voorstaat.

Basisverzekering en zorgvernieuwing

In Nederland valt veel van de geleverde zorg onder de zogenaamde verzekerde zorg die dus wordt betaald door de zorgverzekeringen (basisverzekering volgens de Zorgverzekeringswet). Voor deze basiszorg kennen we een grotendeels open systeem. Dit houdt in dat zorgvormen in de regel niet “vooraf” worden beoordeeld door de pakketbeheerder. Nieuwe innovatieve zorg stroomt automatisch het verzekerde pakket in, indien althans de zorg als effectief kan worden beschouwd. De wettelijke omschrijving hiervoor is dat de zorg moet voldoen aan “de stand van de wetenschap en praktijk”. Sinds enkele jaren bestaat ook de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De minister van VWS kan zorg die nog niet voldoet aan “de stand van de wetenschap en praktijk” tijdelijk toelaten tot het basispakket. Daaraan wordt dan de voorwaarde verbonden dat gegevens moeten worden verzameld over effectiviteit en (eventueel)

⁷ Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Minimaal Invasieve Chirurgie – plan van aanpak (2008)

⁸ Merkhof. Veilige introductie van “nieuwe” behandeling, Medisch Contact (2012) 67:21:1262-55

⁹ Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie. Introductie nieuwe interventietechnieken of devices in de klinische praktijk (2011)

¹⁰ College voor zorgverzekeringen. “Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2014”, Diemen, mei 2013

kosteneffectiviteit in een periode van maximaal vier jaar. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief kan worden toegelaten tot het basispakket. Dit instrument is bedoeld voor zowel veelbelovende innovatieve zorg als voor zorg die al uit de basisverzekering wordt vergoed, maar waarover twijfels bestaan voor wat betreft de effectiviteit¹⁰. Vanwege de beperkte budgettaire ruimte kan dit instrument echter slechts in geringe mate worden ingezet en vormt dus geen volledig vangnet voor alle NI's.

Uitgangspunt in het open systeem dat wij voor de basisverzekering kennen, is het vertrouwen dat professionals alleen zorg bieden die veilig, effectief, en doelmatig is. De praktijk is echter zoals eerder besproken geregeld anders. Zorgver-

nieuwing wordt regelmatig lokaal gestart in nauwe samenwerking tussen industrie en zorgverlener. Niet zelden gaat het om vernieuwingen van bestaande apparatuur of verandering in werkwijzen, waarmee onterecht de suggestie wordt gewekt dat het om al langer bestaande zorg gaat.

Een meer gesloten systeem, waarbij “selectie aan de poort” plaatsvindt en elke NI vooraf (voor toelating tot het basispakket) wordt beoordeeld, zou een te overhaaste introductie en opschaling in de praktijk kunnen tegengaan. Nadeel van een dergelijk systeem kan echter zijn dat het basispakket verzekerde zorg voortdurend achterloopt bij nieuwe ontwikkelingen.

Voorbeeld

Nieuwe interventie in een lokale setting

Marktwerking zorgt voor ruimte om zorginnovatie lokaal te implementeren. Dit biedt zorgverleners de mogelijkheid zich te onderscheiden in de zorgmarkt. Een zorgvuldige voorbereiding is hierbij essentieel.

Het radiotherapiebesluit van 2012 was een voorbeeld waarmee gereguleerde zorg uit de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen goed voorbereid werd vrijgegeven. Het besluit gaf aan dat er ruimte moest zijn voor deregulering op voorwaarde dat de kwaliteit voldoende werd gewaarborgd. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verzocht in aanloop naar deze uittreding de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met voorstellen te komen voor een accreditatiedocument met normen waaraan huidige en nieuw op te richten radiotherapeutische instituten moeten voldoen. Voor nieuw op te richten instituten zou de toetsing van deze normen altijd vooraf plaats moeten vinden.

In dit voorbeeld was er sprake van een gedegen kwaliteitsbeleid vanuit de beroepsgroep waaraan instellingen die dit wilden uitvoeren zich konden spiegelen. Het bovenstaande voorbeeld werd gekenmerkt door langdurige en zorgvuldige voorbereiding. Helaas wordt niet elke introductie/innovatie zo zorgvuldig voorbereid. Deze leidraad moet zorgen voor heldere afwegingen op regionaal of ziekenhuisniveau wanneer men overweegt nieuwe interventies te implementeren in situaties waarvoor zo'n zorgvuldig proces niet mogelijk of noodzakelijk is.

Onderbouwing Stappenplan

Definitie van nieuwe interventies

Algemeen

Het begrip “nieuwe interventies in de klinische praktijk”, kortweg NI's, is een ruim begrip dat vraagt om nadere toelichting. Voor deze leidraad is het van belang om vast te stellen dat het gaat om de volgende terreinen:

1. Medische technologie: Het gaat hier om de inzet van bijvoorbeeld nieuwe diagnostische en therapeutische apparatuur, instrumentarium en implantaten. Het gaat hier in beginsel om interventies die al aan bestaande wet en regelgeving zijn getoetst (toegelaten zorg).
2. Medische technieken: Het gaat hier vooral om nieuwe chirurgische technieken zoals een andere benaderingswijze. Bijvoorbeeld minimaal invasieve chirurgie.
3. Zorgprocessen: Het gaat hier om de wijze waarop zorg wordt georganiseerd, aangeboden en uitgevoerd.

Zorginnovaties, zoals het aanpassen van een zorgproces, een ander ontslagtraject, het gebruik van een Wi-Fi-verbinding bij hartbewaking, een nieuwe infuus pomp of het gebruik van een nieuwe chirurgische techniek, kunnen zonder zorgvuldige introductie en evaluatie ongemerkt resulteren in ongewenste uitkomsten. Deze ruime begripsbepaling moet er dus vooral voor zorgen dat het bewustzijn van zorgverleners verhoogd wordt, in het nadenken over de gevolgen van aanpassingen in het zorgproces.

Voorbeeld

Noodzaak tot het inventariseren van risico's, training en samenwerking tussen afdelingen

Op een afdeling Hartziekten werd besloten het telemetrie-systeem te vervangen en over te gaan tot de aanschaf van een systeem dat gebruik maakte van het algemene Wi-Fi-netwerk van het ziekenhuis. Het nieuwe telemetriesysteem werd geleverd met Wi-Fi accesspoints van de firma X, maar onmiddellijk na aanschaf besloot de ICT-afdeling merk Y te installeren zonder overleg met de afdeling Klinische Technologie.

Nadat het telemetriesysteem werd geïnstalleerd, inclusief de accesspoints van de firma Y, ontstonden problemen met het continu bewaken van patiënten door uitval van het telemetriesysteem. Na onderzoek bleken de gebruikte accesspoints niet compatibel met het telemetriesysteem. Dit bleek vooraf niet te zijn getest. Bij het verhelpen van dit euvel ontstond een bijkomend probleem omdat de werkzaamheden die de ICT-afdeling aan de infrastructuur uitvoerde resulteerden in uitval van het telemetriesysteem. Daarnaast vonden deze werkzaamheden plaats op tijdstippen met een minimale bezetting verplegend personeel op de Hartafdeling.

Oplossing: Dit voorbeeld maakt duidelijk dat scenariotrainingen met alle betrokkenen noodzakelijk zijn bij veranderingen in de infrastructuur. Samenwerking tussen afdelingen klinische technologie en ICT is hierbij essentieel.



Indeling van nieuwe interventies

Voor deze leidraad is de keuze gemaakt om NI's als volgt in te delen:

- Experimentele zorg en dus nieuw voor Nederland: het betreft hier interventies die worden geïntroduceerd in Nederland zonder dat er (inter)nationale richtlijnen en evidentie voor beschikbaar zijn. Het betreft hier experimentele zorg met of zonder CE-markering. Strikt genomen zullen deze interventies alleen in studieverband in Nederland worden toegepast om de meerwaarde vast te stellen en kennis op te doen. Bijvoorbeeld nieuwe catheters kunnen op voorwaarden zonder CE-merk worden getest. Het spreekt voor zich dat men zich voor dergelijke onderwerpen onderwerpt aan de eisen die wetenschappelijke evaluatie met zich meebrengt.
- Nieuwe interventie voor Nederland: het betreft hier interventies waarvoor wel evidentie en/of internationale richtlijnen bestaan, maar waarvan nog niet bekend is of ze in het Nederlandse verzekerde pakket behoren en die een ziekenhuis besluit te introduceren in de klinische praktijk.
- Nieuwe interventie voor een ziekenhuis: het betreft hier in Nederland reeds toegepaste interventies die in een ziekenhuis worden geïntroduceerd, of waarbij er in het ziekenhuis een verschuiving van de ene naar de andere beroepsgroep plaatsvindt, zonder dat er lokaal op voorhand voldoende ervaring en kennis voor handen is. Het betreft hier over het algemeen verzekerde zorg

Voorbeeld

In het ziekenhuis vindt een ontwikkeling plaats waarbij bepaalde behandelingen, of diagnostisch beeldvormende onderzoeken die traditioneel gedaan worden door een hiervoor getrainde beroepsgroep, overgenomen worden door een andere beroepsgroep. Training, ervaring en accreditatie voor dergelijke behandelingen of diagnostiek moeten echter wel gegarandeerd blijven om kwaliteit en patiëntveiligheid te borgen. Bijvoorbeeld: gebruik van een echo-apparaat voor echografisch onderzoek door hiervoor niet geaccrediteerde artsen kan leiden tot ernstige risico's voor de patiëntveiligheid.

Veiligheid, Effectiviteit en Kosten

Voorafgaande aan de introductie van een NI moeten altijd de voor- en nadelen (in termen van veiligheid, effectiviteit en kosten) voor de patiënt worden afgewogen (zie later in de leidraad). Het uitgangspunt hierbij is dat de patiënt een interventie wordt aangeboden waarbij de voordelen opwegen tegen de eventuele risico's. Daarnaast is het belangrijk een inschatting te maken van de budgettaire consequenties van een NI. Voor het maken van de afweging zijn gegevens nodig die idealiter zijn verzameld in kwalitatief goed uitgevoerd onderzoek met een hoge bewijskracht, veelal een randomized controlled trial (RCT). In de praktijk blijkt dat als deze gegevens geheel ontbreken of slechts in beperkte mate aanwezig zijn, er al snel sprake is van experimentele zorg die niet buiten een onderzoeksopzet zou moeten worden toegepast. Een uitzondering zou hierbij nog gemaakt kunnen worden indien het gaat om zorg waarvan de risico's voor de patiënt (en de kosten) zeer laag worden ingeschat. Ook dan geldt dat er toch ook gegevens beschikbaar dienen te zijn over de effectiviteit, aangezien men patiënten geen ineffectieve behandelingen zou moeten willen aanbieden. Of in dit soort situaties (laag risico, lage kosten) ook geëist moet worden dat gegevens van de hoogste bewijskracht beschikbaar zijn (en daarmee de interventie in een onderzoekskader moet worden toegepast) blijft een vraag die per geval zal moeten worden beantwoord.

In het geval van een regionale of eerste toepassing in Nederland zijn over het algemeen meer gegevens (uit buitenlands onderzoek) beschikbaar en kan een betere inschatting van veiligheid, effectiviteit en kosten worden gemaakt.

Hierbij zijn richtlijnen of standpunten van de beroepsgroep leidend. Uiteindelijk zijn hierbij verschillende uitkomsten mogelijk. Een nieuwe interventie kan bijvoorbeeld hetzelfde effect sorteren tegen minder kosten en dan dus toch ingevoerd worden. Aan de andere kant kan een nieuwe interventie weliswaar effectief zijn maar zoveel extra kosten genereren dat introductie economisch gezien geen optie is. Gezien de toenemende noodzaak tot verantwoording van resultaten en kosten, moet iedere introductie voorafgegaan worden door een zorgvuldige evaluatie op deze terreinen. Belangrijk is hierbij deze afweging niet individueel te maken maar zoveel mogelijk aan te sluiten bij de standpunten van de beroepsgroep.

Macro-afwegingen

In een gezondheidszorg die meer en meer marktgericht is en concurrentie tussen zorgaanbieders stimuleert ontstaat het risico op het niet efficiënt/veilig benutten van kostbare investeringen.

Het is niet ondenkbaar dat kostenintensieve interventies voor kleine patiëntengroepen in twee nabij gelegen ziekenhuizen ontwikkeld worden zonder nader overleg.

Het is dan ook essentieel dat bij de introductie van nieuwe interventies ook gekeken gaat worden naar mogelijkheden van regionale samenwerking. Vanzelfsprekend vraagt dit meer van de betrokken zorgprofessionals en bestuurders. In feite gaat het daarbij om de wil om op een andere manier het regionale zorgaanbod in te richten. Hierbij kunnen de betrokken zorgverzekeringen natuurlijk ook een belangrijke rol spelen.

Verdeling verantwoordelijkheden

Bij de introductie van NI's zijn over het algemeen meerdere professionals betrokken. Denk hierbij aan specialisten uit verschillende expertisegebieden, de raad van bestuur, de kwaliteitsmanager van een ziekenhuis, verpleegkundig personeel, leveranciers van apparatuur, etc. Het is van belang dat voor aanvang van de introductie van de NI de verantwoordelijkheden duidelijk worden uitgesproken.

De opbouw van verantwoordelijkheden in een zorginstelling met betrekking tot de introductie van NI's vertoont grote overeenkomsten met de ingebruikname van nieuwe medische apparatuur. In de twee leidraden Medische Technologie van de OMS werd al aangegeven dat de medisch specialist primair verantwoordelijk is voor de kwaliteit en de veiligheid van de zorg die hij of zij levert. Hieruit volgde dat de specialist verantwoordelijkheid heeft voor het gebruik, de kwaliteit en veiligheid van apparatuur die bij een behandeling wordt ingezet. Medische Staf, raad van bestuur en betrokken management dragen de zorg voor het realiseren van een adequate kwaliteitscyclus waardoor individuele verantwoordelijkheden ook genomen kunnen worden. In de genoemde documenten wordt aangegeven hoe deze rollen moeten worden ingevuld, inclusief opmerkingen over de noodzaak om bijvoorbeeld met gekwalificeerd en getraind personeel te werken.

Het Convenant Veilige Toepassing van Medische Technologie in het Ziekenhuis (NVZ, NFU, RN) biedt ook een goed vertrekpunt voor de wijze waarop met NI's kan worden omgegaan.

1. Er is een beleid/strategie waarin de voorgenomen NI past.
2. Er is een gedocumenteerde risicoanalyse behorend bij het proces waarin de NI fungeert.
3. Er is vastgesteld dat (toekomstige) gebruikers bevoegd en bekwaam zijn. Bijvoorbeeld door verplichte additionele (applicatie)trainingen.
4. Eventueel benodigde technici zijn bevoegd en bekwaam.
5. Er is sprake van evaluatiemomenten op gezette tijden.

Het in gebruik nemen van nieuwe technologie is ook onderhevig aan afspraken die gelden voor reeds bestaande technologie. Ook hier is kwaliteitsborging essentieel. Zo is de Wet op de Medische Hulpmiddelen te allen tijde van toepassing op NI's die onder hulpmiddelen vallen, zijnde:

- medische apparatuur
- passieve implantaten
- medisch instrumentarium
- steriele medische hulpmiddelen
- software als medisch hulpmiddel
- op maat gemaakte medische hulpmiddelen
- hulpmiddelen voor klinisch onderzoek
- een hulpstuk
- actieve implantaten
- in vitro diagnostica

Het veilig toepassen van medische technologie kenmerkt zich door een veilig product in handen van getrainde gebruiker, in een daartoe geschikte omgeving. Er worden daarin drie fasen onderscheiden: invoering, gebruik, afstoting. Deze fasen worden ondersteund met een plan en procedures die gericht zijn op:

- Voorbereiding aanschaf
- Eisen ingebruikname
- Bevoegdheid en bekwaamheid gebruikers
- Monitoring resultaten

De praktijk

De introductie van een NI start echter niet zelden bij één medisch specialist. Specifieke interesse kan bijvoorbeeld aanleiding zijn om zorg te innoveren. Het kan echter nooit beperkt blijven tot deze individuele specialist. NI's hebben veelal impact op het resultaat, de risico's, de organisatie en de financiering van zorg die verder gaat dan individuele ambitie. Idealiter maakt zorginnovatie dan ook deel uit van (zorginhoudelijke) keuzes die:

- Onderschreven worden door de vakgroep/maatschap. Zij nemen daarmee verantwoordelijkheid voor de continuïteit van zorg;
- Financieel zijn geborgd op strategisch niveau. De raad van bestuur en het stafbestuur zijn op de hoogte en hebben toestemming gegeven waarmee ook verantwoordelijkheid kan worden genomen;
- Hebben geleid tot een adequaat aangepaste zorgorganisatie.

Medisch specialist

Het is de verantwoordelijkheid van de medisch specialist om:

- De introductie van nieuwe interventies op te (laten) nemen in het beleidsplan van de vakgroep, maatschap of afdelingen;
- Objectieve informatie aan te reiken waarmee een programma van eisen en/of risicoanalyse kan worden uitgewerkt;
- Zorg te dragen voor een werkwijze die leidt tot een goede implementatie en borging van de introductie binnen de organisatie, inclusief passende training, registratie en monitoring;
- Voldoende te waarborgen dat patiënten juist worden geïnformeerd en informed consent wordt verkregen en vastgelegd;
- Niet eerder te starten met een nieuwe interventie dan nadat er een passende prospectieve risico-inventarisatie heeft plaatsgevonden.

Het gaat hier over een verantwoordelijkheid met betrekking tot het leveren van veilige en adequate zorg die tevens is opgenomen in de medische toelatingsovereenkomst.

Ziekenhuisorganisatie

Volgens de Kwaliteitswet Zorginstellingen ligt de eindverantwoordelijkheid voor de kwaliteit van zorg en borging hiervan bij de raad van bestuur (rvb). In 2011 is dit voor de toepassing van medische technologie al uitgewerkt in het convenant "Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis" van de NVZ, de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) en Revalidatie Nederland (RN).

Het "Kwaliteitskader van Medisch Specialisten" (2010) hanteert de volgende uitgangspunten als het gaat om de verantwoordelijkheden van de medisch specialist:

- De medisch specialist is primair verantwoordelijk voor de verleende zorg;
- De medisch specialist is verantwoordelijk voor hulpverleners die onder zijn verantwoordelijkheid betrokken zijn bij het verlenen van zorg;
- De medisch specialist bewaakt de grenzen van zijn mogelijkheden en verwijst zo nodig door;
- De medisch specialist spreekt collegae aan op ongewenst gedrag;
- De medisch specialist heeft een informatieplicht naar SB/raad van bestuur;
- De medisch specialist draagt zorg voor continuïteit van zorg waarbij
 - de naleving van de rechten van de patiënt gewaarborgd is
 - verantwoording afgelegd wordt binnen het ziekenhuis over geleverde kwaliteit en resultaat
 - calamiteiten direct worden gemeld
 - afwijkingen in zorgresultaat onderwerp van bespreking zijn in de vakgroep/maatschap.

De Medische Staf is collectief verantwoordelijk voor kwaliteitsbeleid met betrekking tot de verleende zorg.

Hieruit volgt dat de medisch specialist dus ook verantwoordelijkheid draagt voor het gebruik/introductie van NI's die bij de verleende zorg worden ingezet. Patiënten mogen erop rekenen dat de medisch-specialistische zorg veilig is en voldoet aan de stand der wetenschap. Belangrijke kenmerken hiervan zijn:

- Veiligheid
- Doelmatigheid
- Tijdigheid
- Effectiviteit
- Patiëntgerichtheid

De twee uitgangsdOCUMENTEN, het convenant en het kwaliteitskader, maken duidelijk dat informatie-uitwisseling tussen medisch specialist en de organisatie waarin hij/zij werkt essentieel is.

In het Kwaliteitskader van Medisch Specialisten staat dat een informatieprotocol tussen raad van bestuur en bestuur van de Medische Staf behulpzaam kan zijn om wederzijds systematisch verantwoording af te leggen. Vast gespreksonderwerp in dit informatieprotocol zou de kwaliteitscyclus rond nieuwe interventies moeten zijn.

Het spreekt voor zich dat het nemen van individuele verantwoordelijkheid door de medisch specialist afhankelijk is van de wijze waarop op instellingsniveau waarborgen zijn ingebouwd. Zo hebben UMC's vaak een andere organisatiestructuur dan algemene ziekenhuizen.¹¹ Ongeacht de organisatiestructuur is het echter van belang dat de verantwoordelijke gremia in een ziekenhuis op de hoogte zijn van de introductie en uitkomsten van nieuwe interventies en dus van aanpassingen in het zorgaanbod. Daarnaast dient regelmatig getoetst te worden of de uitvoering plaatsvindt door aantoonbaar bekwame zorgverleners. Hierin spelen de raad van bestuur én het bestuur Medische Staf een hoofdrol.

¹¹ In settings anders dan in de algemene ziekenhuizen, dient de rol van de medische staf overgenomen te worden door een door de beroepsgroep gedragen vertegenwoordiging van medisch specialisten.

Hieronder wordt aangegeven welke zaken op instellingsniveau geregeld moeten zijn:

- De medische staf (of haar vertegenwoordiging) is op de hoogte van de introductie van nieuwe interventies en dus van aanpassingen in het zorgaanbod;
- De raad van bestuur inventariseert samen met de Medische Staf voor welke nieuwe interventies specifieke aanvullende bevoegdheden en bekwaamheden vereist zijn. Onder meer op basis van de analyse van risico's;
- De raad van bestuur en/of de Medische Staf laten regelmatig toetsen of de uitvoering plaatsvindt door aantoonbaar bewaarde zorgverleners. Dit gaat gepaard met het systematisch controleren (visitatie, audit, veiligheidsrondes, risicoanalyses, etc.) of medisch specialisten en overige medewerkers deskundig zijn en adequaat zijn na- en bijgeschoold.

Uitvoering in de praktijk

De introductie van NI's dient ziekenhuisbreed geborgd te worden door gebruikmaking van een multidisciplinair overleg op ziekenhuisniveau en binnen bijvoorbeeld het OK-complex (indien van toepassing). In deze overlegstructuren moet de introductie van NI's een vast agendapunt zijn. Veel ziekenhuizen beschikken al over inkoopstructuren en een OK-commissie. Deze kunnen uiteraard het proces van beheerste introductie van NI's tot hun taak gaan rekenen. Hieronder volgt een voorbeeld van hoe invulling kan worden gegeven aan de verdeling van verantwoordelijkheden en hoe de kwaliteit kan worden geborgd.

Opzet ICT- en Klinische Technologie-afdelingen

In ziekenhuizen bestaan meestal twee gescheiden organisaties. De ene is belast met zaken rondom ICT-infrastructuur en de andere meer met zorggerelateerde technologische zaken. Tot voor enkele jaren was dit een prima te verdedigen organisatiemodel. Echter meer en meer zijn beide zaken niet meer te onderscheiden van elkaar (zoals uit het telemetrie voorbeeld blijkt). Daarmee worden de eisen gesteld aan de ICT infrastructuur ook hoger. Met andere woorden was het tot voor kort geen groot probleem indien het netwerk korte tijd niet beschikbaar was. Nu meer en meer hoogrisico apparatuur ook afhankelijk is van diezelfde ICT-infrastructuur kan uitval onmiddellijk tot grote problemen leiden. Het is dan ook noodzakelijk dat deze gescheiden organisatieon-

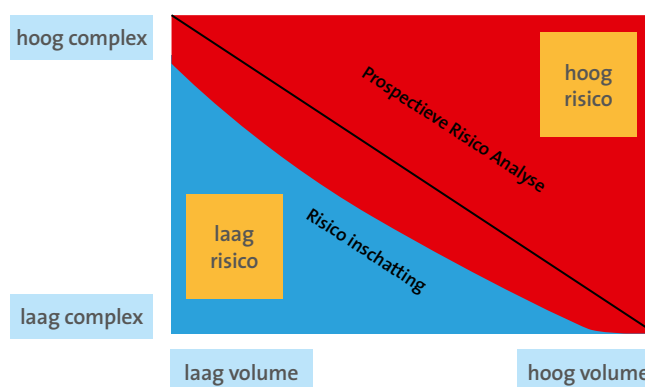
derdelen intensief samenwerken en dat kritisch gekeken wordt naar de eisen die een NI stelt aan de ICT-infrastructuur. Hierbij is het ook noodzakelijk dat duidelijk is wie uiteindelijk aanspreekbaar is in het geval er problemen ontstaan.

Prospectieve risico inventarisatie

Iedere NI in de zorg moet in feite beginnen met de afweging hoe deze NI zorgvuldig kan worden geïntroduceerd. Om zorgschade te voorkomen en te komen tot een veilige introductie van nieuwe interventies is het van belang om voorafgaand aan de introductie van een NI een passende prospectieve risico inventarisatie (PRI) uit te voeren. Dit betekent dat afhankelijk van de complexiteit van de NI de omvang van de PRI moet worden bepaald (figuur 1) (zie hiervoor ook het stappenplan). Omdat de uitvoering van een PRI per interventie en per ziekenhuis een unieke aanpak vraagt is het niet mogelijk een gedetailleerde handleiding voor een PRI uit te werken. De uitvoering van een PRI vraagt dan enige verdieping van de betrokken medisch specialist(en), kwaliteitsmanager en overige betrokken professionals.

Om toch handvatten te kunnen bieden stelt de commissie voor om eerst een algemene risico-afweging te maken en daarna te werken volgens het principe van risicoklasse indeling (zie hieronder).

Figuur 1. Schematische weergave risico-inschatting



Algemene risico-afweging

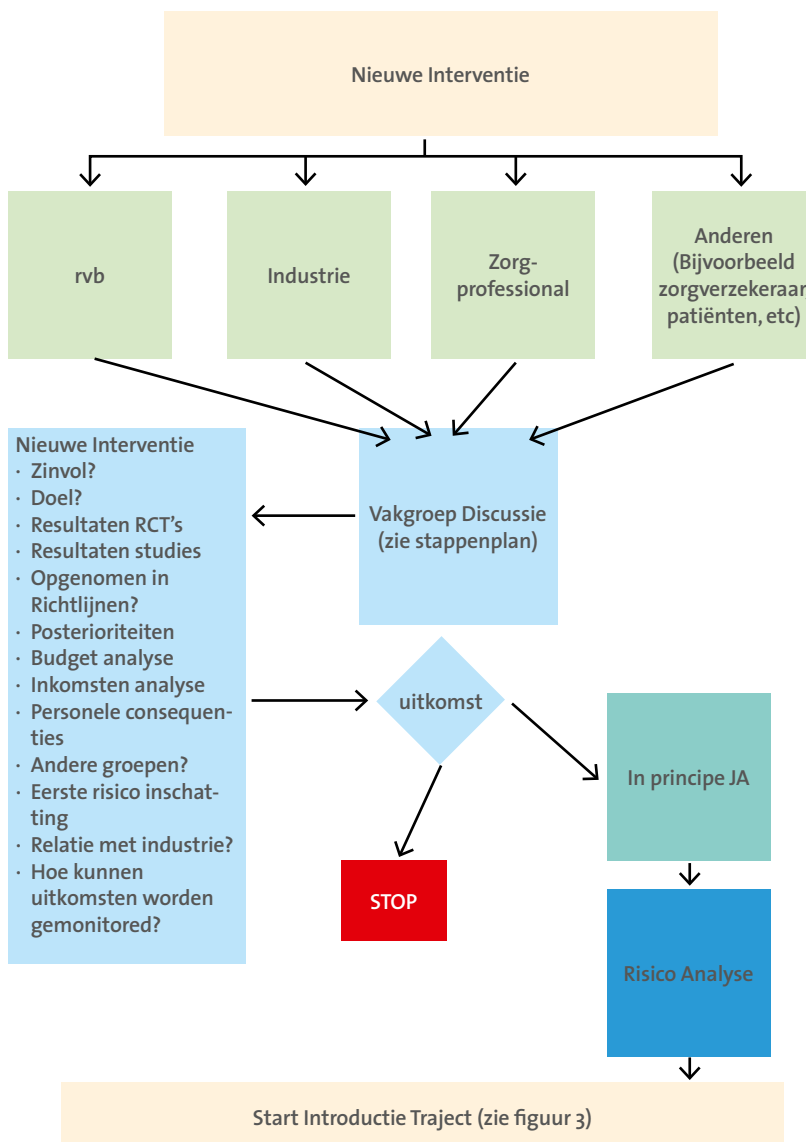
Een nieuwe interventie kan op verschillende manieren zijn entree maken in de zorg (zie figuur 2). Een eerste afweging zal derhalve op uitvoeringsniveau en dus in een betrokken vakgroep/maatschap moeten plaatsvinden vanwege de eerder genoemde verantwoordelijkheid voor de directe zorgverlening. Vragen die hierbij aan de orde moeten komen zijn onder andere gerelateerd aan de te verwachten verbetering van zorg (bij voorkeur gebaseerd op studies), de risico's van de introductie, de kosteneffectiviteit, de budgetimpact, welke andere professionals erbij betrokken zijn, welke relatie

met de betrokken industrie er bestaat (indien van toepassing) en hoe de uitkomsten gemonitord kunnen worden. Een uitgebreide analyse van stakeholders verdient een serieuze plaats in de voorbereiding van de introductie van een NI. De uitkomst van een dergelijke evaluatie kan zijn dat er geen introductie plaats zal vinden. Indien wordt besloten tot de introductie dient een nadere risico-inventarisatie plaats te vinden.

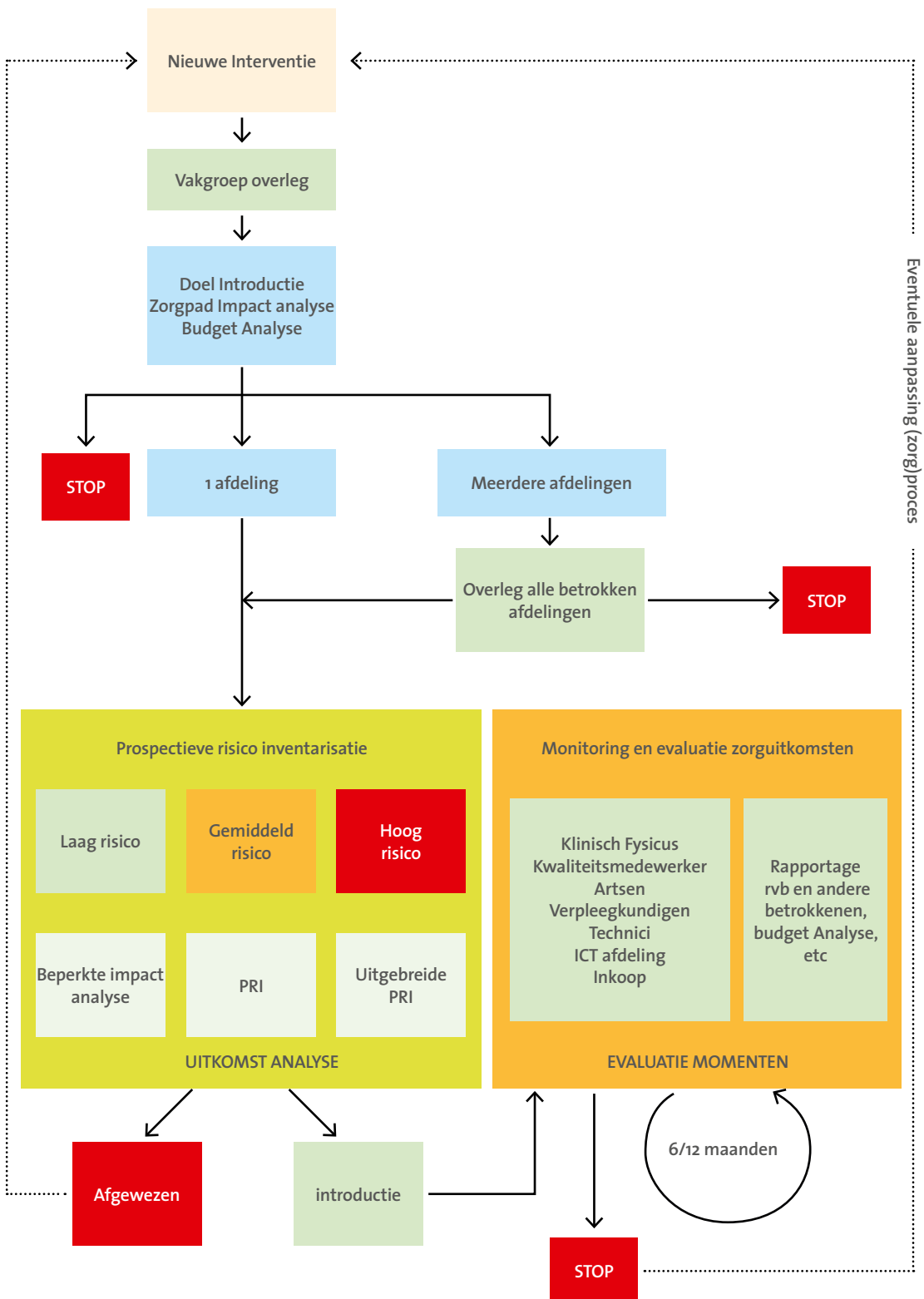
Risicoklasse-indeling

Na deze eerste analyse, waarbij de uitkomst kan zijn dat introductie mogelijk zinvol is, wordt een eerste risicoschatting gemaakt (figuur 3) aan de hand van een risicoclassificatie.

Figuur 2. Algemene risicoafweging bij introductie nieuwe interventie



Figuur 3. Schema introductie van nieuwe en nieuwe interventie



Zoals uit figuur 3 blijkt is gekozen voor een indeling in laag, gemiddeld of hoog risico. In het Besluit Medische Hulpmiddelen wordt uitgegaan van een indeling in 4 klassen (I, IIa, IIb, III). In dit geval worden IIa en IIb als gemiddeld risico beschouwd (zie onderstaand kader).¹²

Risicoclassificatie

Klasse I producten zijn hulpmiddelen met een laag risico, die bedoeld zijn om slechts van korte duur in contact met het lichaam te blijven. Producten in risicoklasse IIa zijn hulpmiddelen met een gemiddeld risico en hulpmiddelen IIb hebben een gemiddeld tot hoog risico. Producten in risicoklasse III zijn producten die rechtstreeks in contact komen met het hart, de centrale bloedsomloop en het centrale zenuwstelsel. Ook hulpmiddelen die een specifiek gebrek aan het hart of de centrale bloedsomloop controleren, diagnosticeren, bewaken of herstellen en rechtstreeks in contact komen met deze lichaamsdelen vallen onder risico klasse III.

Deze klasse-indeling geldt voor medische hulpmiddelen conform de Wet en bijbehorende Besluiten Medische Hulpmiddelen. Deze leidraad is, behalve op apparatuur, ook van toepassing op veranderingen in medische techniek, software als medische techniek en zorgprocessen. Daarom is gekozen voor de indeling in laag, gemiddeld en hoog risico. Het classificeren van veranderingen in zorgprocessen is echter lastig ook al omdat hiervoor geen literatuur beschikbaar is. Ter illustratie volgt hieronder een aantal voorbeelden.

- Een laag risico verandering: het veranderen van de opnameduur na interventie kan over het algemeen als laag risico worden beschouwd.
- Gemiddeld risico: het opzetten van een multidisciplinaire keten of het aanbrengen van veranderingen daarin worden beschouwd als gemiddeld risico.
- Hoog risico: het veranderen van antistollingsbeleid wordt als hoog risico beschouwd.

Een voorbeeld van een introductie met een gemiddeld tot hoog risicoprofiel is bijgevoegd in figuur 4 (vernieuwing zorgpad acuut hartinfarct).

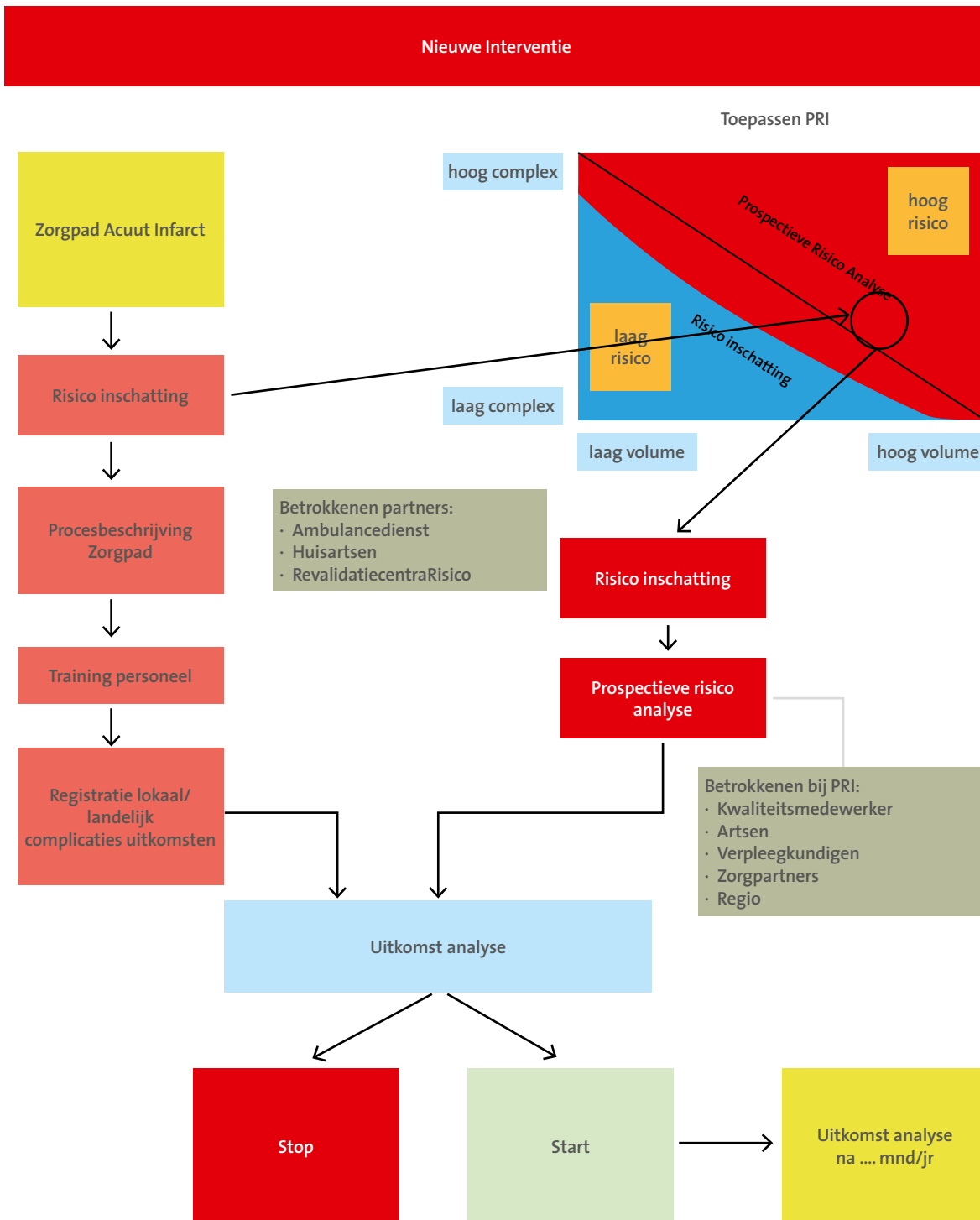
In een aantal gevallen is er sprake van een complexe verandering in een zorgproces en de introductie van een nieuwe techniek. Als voorbeeld (figuur 5) is gekozen voor de introductie van de LVAD (steunhart). Gezien de complexiteit en de vraag of het hier om een te rechtvaardigen therapie gaat is de analyse vanzelfsprekend uitgebreid en toetsbaar door derden. Hierbij moet worden opgemerkt dat toetsing door de IGZ geen standaard activiteit van de IGZ is.

Vanzelfsprekend zal de introductie van een laag risico-interventie een minder uitgebreide analyse behoeven (zie figuur 6).

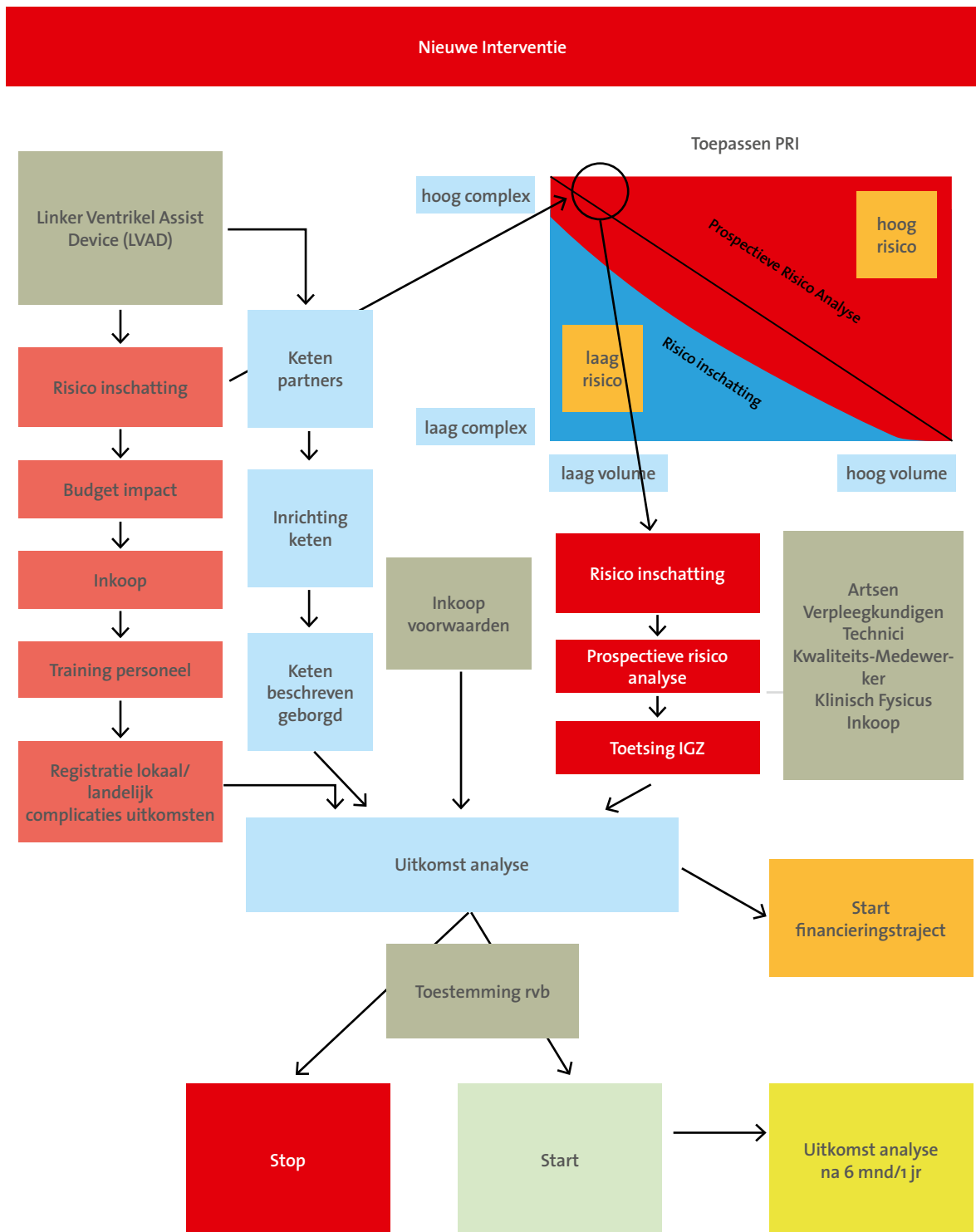
Ook de beoordeling van laag complexe zorg kan echter uitmonden in een hoog risico wanneer er bijvoorbeeld grote volumes mee gepaard gaan. Een kleine afwijking kan dan immers grote gevolgen hebben voor een grote groep patiënten.

¹² Bron: <http://www.nen.nl/NEN-Shop/Vakgebieden/Medische-Hulpmiddelen/Wetgeving-medische-hulpmiddelen/Classificatie-medische-hulpmiddelen.htm>
Dit voorbeeld wordt uitgebreid beschreven in de positiebepaling "Introductie Nieuwe Interventietechnieken of Devices in de Klinische Praktijk" van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT).
Zie: www.nvtnet.nl/includes/download.asp?media_id=572

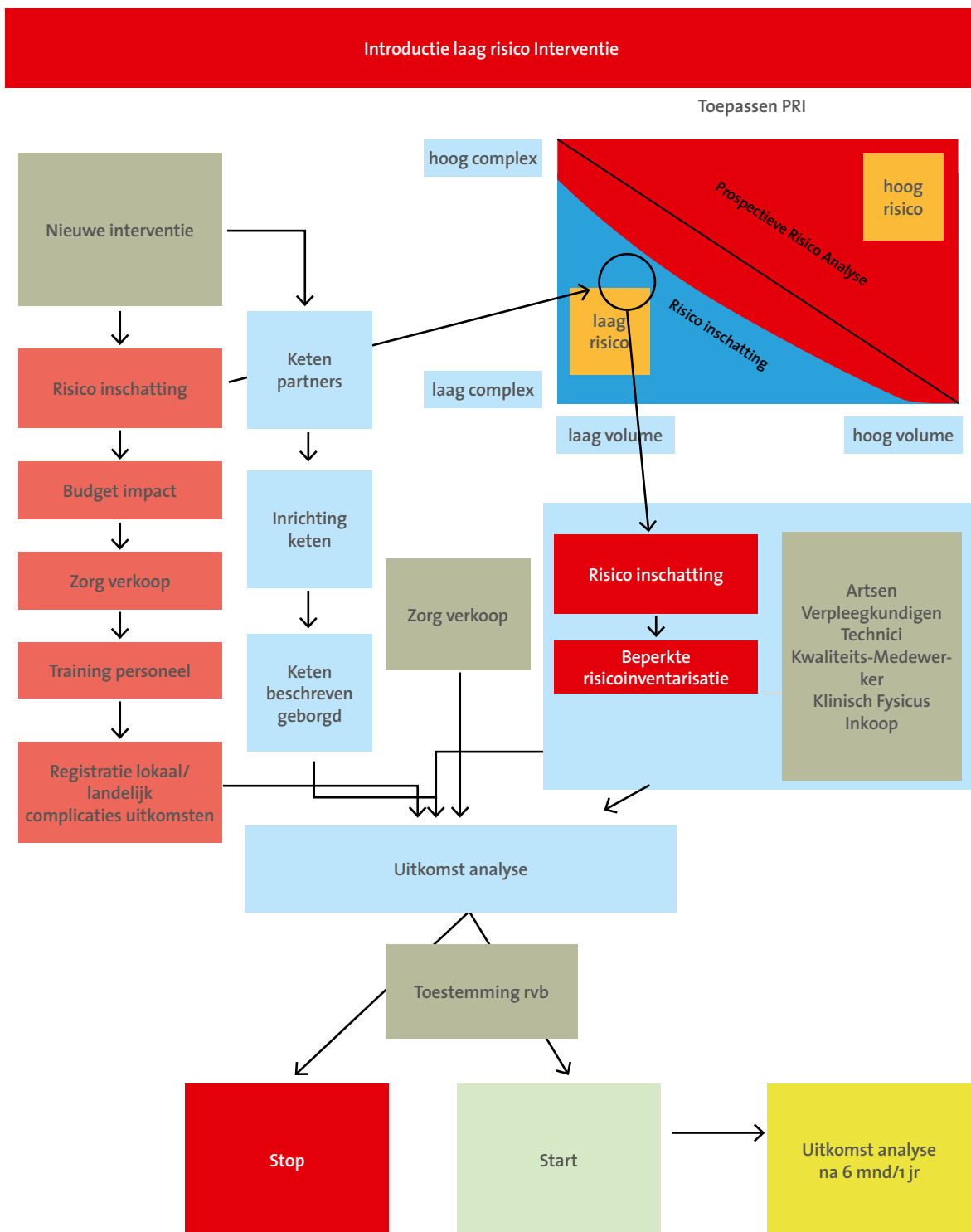
Figuur 4. Schematisch voorbeeld introductie gemiddeld risico interventie (zorgpad acuut infarct)



Figuur 5. Schematisch voorbeeld introductie hoog risico interventie (LVAD introductie; hoog complex en hoog risico)



Figuur 6. Schematisch voorbeeld introductie laag risico interventie



Opzetten van een PRI

Er zijn verschillende manieren om te komen tot een goede prospectieve risico-inventarisatie. Een voorbeeld van een gestandaardiseerde manier voor een goede PRI is de Healthcare Failure Mode and Effect Analysis methode, kortweg de HFMEA-methode.¹⁴

De HFMEA-methode brengt op een gestandaardiseerde manier alle stappen in kaart, waarna deze worden beoordeeld. Belangrijke vragen hierbij zijn hoe het proces kan falen en wat de effecten daarvan op de zorguitkomst kunnen zijn. Aan de hand van deze analyse kan worden bekeken hoe falen kan worden voorkomen en indien een stap in het proces toch faalt hoe dit opgelost kan worden. In Nederland is de HFMEA bekend geworden als de SAFER (Scenario Analyse van Faalwijzen, Effecten en Risico's). Naast de HFMEA zijn er nog andere methoden die meer of minder geschikt zijn voor toepassing in de zorg.

Een andere veel toegepaste methode is de zogenaamde Probabilistic Risk Assessment (PRA).¹⁵ Deze methode werd oorspronkelijk gebruikt om bijvoorbeeld risico's van kerncentrales te berekenen en is later geschikt gemaakt voor de gezondheidszorg. Tijdens een PRA worden drie vragen beantwoord:

1. Wat kan er eventueel fout gaan en wat kan leiden tot het optreden van deze fouten?
2. Wat zijn de mogelijke uitkomsten wanneer deze fouten zich voordoen?
3. Hoe groot is de kans dat deze problemen optreden?

Alle PRI methoden hebben het doel het vooraf identificeren van risico's, het inschatten van de ernst daarvan en het beantwoorden van de vraag op welke wijze risico's zo veel als mogelijk kunnen worden verminderd of uitgebannen.

Voorwaarden voor een succesvolle PRI

Om een PRI succesvol te kunnen uitvoeren is de volgende aanpak noodzakelijk:

1. Vaststellen van de noodzakelijke omvang van het onderzoek en de methode van PRI.
2. Vervolgens het samenstellen van een groep betrokken professionals. Afhankelijk van het soort introductie zal een dergelijke groep in ieder geval bestaan uit:
 - a. de betrokken klinisch fysicus (in het geval van technologische vernieuwing);
 - b. bij voorkeur ook een kwaliteitsmedewerker (zeker in het geval veranderingen in zorgprocessen);
 - c. de betrokken zorgprofessionals.
3. Het beschrijven van het proces aan de hand van een flowchart die de verschillende stappen in het proces omvat.
4. Het beschrijven van de kans op ongewenste uitkomsten per stap en de mogelijke oorzaken van het optreden van de ongewenste uitkomsten.
5. Het beschrijven van maatregelen om de kans op ongewenste uitkomsten zo klein mogelijk te maken.
6. Het samenstellen van een rapport waarin deze stappen systematisch worden beschreven.
7. In het rapport dient ook te worden opgenomen hoe resultaten worden geëvalueerd.

Om de kwaliteit van de PRI zoveel mogelijk te borgen is het nodig om alle stappen zorgvuldig te doorlopen. Kessels-Habraken et al beschreven een aantal valkuilen tijdens de uitvoering.¹⁶

1. De risico-inventarisatie is onbetrouwbaar als gevolg van onvoldoende kritisch beschouwen van de verschillende stappen en risico's.
2. De risico-inventarisatie is onbetrouwbaar door gebrek aan inzicht in de mogelijke risico's.
3. Het onvoldoende inzicht hebben in het optreden van een reeks van gebeurtenissen.

Wil een PRI bijdragen aan een veilige en effectieve introductie van nieuwe interventies dan is het dus van groot belang dat alle betrokkenen het belang ervan inzien, de betrokkenen voldoende deskundig zijn en bereid zijn om processen vooraf te analyseren, de uitvoering te monitoren en het

¹⁴ Healthcare failure mode and effect analysis course materials (HFMEA). Veterans Health Administration National Center for Patient Safety. 2005. Available at: <http://www.patientsafety.gov/HFMEA.html>. Accessed 18 August 2005.

¹⁵ Assessing risk: the role of probabilistic risk assessment (PRA) in patient safety improvement. Wreathall J, Nemeth C. Qual Saf Health Care 2004; 13: 206-212



proces waar nodig te veranderen. Voorwaarde is wel dat de organisatie een centrale structuur voor kwaliteitsborging heeft ingesteld. Specialisten, klinisch fysici, kwaliteitsmedewerkers en andere deskundigen dienen hierop te kunnen terugvallen. Ter illustratie hiervan is een “matrix levenscyclus medische technologie” ontwikkeld welke beschrijft hoe de taken en verantwoordelijkheden kunnen worden ingericht opgenomen in de bijlage 1.

Uitvoering in de praktijk

Bij het opstarten en de uitwerking van een PRI zijn naast betrokken medisch specialisten in het algemeen de klinisch fysicus (in het geval van mogelijk falen van apparatuur), dan wel een gelijkwaardige functionaris, de kwaliteitsmedewerker en/of een coördinator medische technologie direct betrokken. Juist wanneer het medische technologie (apparatuur) betreft moet er extra aandacht zijn voor de levensduur hiervan. Het gaat hierbij om een systematische benadering van de vraagstukken onderhoud en vervanging. In bijlage 1 is een praktijkvoorbeeld opgenomen van een systematiek die al wordt toegepast in ziekenhuizen.

Dataregistratie en monitoring bij nieuwe interventies

Naast een uitgebreide PRI voorafgaande aan de introductie van nieuwe interventies dienen de uitkomsten ook op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Bij de introductie van nieuwe interventies dient na verloop van tijd (bijvoorbeeld na 6 en 12 maanden) op basis van de verzamelde gegevens te worden bekeken welke resultaten zijn geboekt op het gebied van veiligheid en effectiviteit. De evaluatie van de zorg(uitkomsten) wordt niet tot één evaluatiemoment beperkt, maar omvat een evaluatiecyclus. Het spreekt voor zich dat reguliere systemen als het melden van incidenten en calamiteiten en complicatieregistratie hierin een rol moeten spelen. In geval van een NI moeten uitkomsten van zorg echter systematisch worden verzameld, geregistreerd en geanalyseerd. Het is immers belangrijk om te evalueren of de uitkomsten in lijn zijn met de vooraf opgestelde verwachtingen.

De optredende ongewenste uitkomsten moeten kunnen worden toegeschreven aan technische of organisatorische problemen, menselijk falen of andere factoren (bijvoorbeeld patiënten). De PRISMA-methode is hiervoor zeer geschikt.

Voorbeeld

Renale Denervatie, introductie van een interventie zonder overweging van veiligheid, effectiviteit en kosten

Al decennialang worden chirurgische denervaties van de Arterie Renalis uitgevoerd bij patiënten met een onbehandelbare hoge bloeddruk. Na de introductie van verschillende medicijnen voor deze indicatie werd deze ingreep obsoleet. Echter, er blijven patiënten met een onbehandelbare hoge bloeddruk. In verband hiermee werd een nieuwe catheter-onderzoek techniek ontwikkeld om renale denervatie te bewerkstelligen. Het systeem werd CE gecertificeerd, op de markt gebracht en vervolgens toegepast in verschillende ziekenhuizen. Hoewel slechts beperkte klinische evidentie in de vorm van kleine studies beschikbaar was, bleek dit geen beletsel om de interventie in Nederland op veel plaatsen in de klinische praktijk te introduceren. Hoewel dit door veel betrokkenen als een ongewenste ontwikkeling werd beschouwd, werd in eerste instantie niet regulerend opgetreden. Resultaten van deze ingrepen zijn dan ook (op enkele uitzonderingen na) niet bekend, ook is niet bekend op welke wijze werd voldaan aan de eisen van veiligheid, effectiviteit en kosten. Na enkele jaren wordt nu als nog getracht hier enige ordening in te brengen met behulp van het CVZ-instrument Voorwaardelijke Financiering en verplichte registratie.

¹⁶ Kessels-Habraken, M., Schaaf, T. van der, Jonge, J. de, Rutte, C., & Kerkvliet, K. (2009). Integration of prospective and retrospective methods for risk analysis in hospitals. *International Journal for Quality in Health Care*, 21(6), 427-432

Een nieuwe interventie kan in deze tijd niet zonder het gedegen vastleggen van de klinische resultaten die daarmee worden bereikt. Er zal vooraf nadrukkelijk bepaald moeten worden welke data nodig zijn en op welke wijze de registratie van data vorm moet krijgen.

De opbouw in deze afweging is als volgt:

- Inventariseer welke uitkomstparameters en basisgegevens nodig zijn om de klinische resultaten te kunnen bepalen.
- Stel normen voor de uitkomstparameters op.
- Pas de statusvoering aan, bij voorkeur gekoppeld aan EPD waardoor uitkomsten systematisch op patiëntniveau gevolgd kunnen worden.
- Breid de bestaande lokale complicatieregistratie uit.
- Houd procesindicatoren bij voor de lokale voortgang van implementatie.
- Sluit aan bij device/innovatie specifieke programma's, vaak postmarketing surveillance ingezet door industrie.

- Indien van toepassing, sluit aan bij landelijke registratie zoals bijvoorbeeld implantatenregistraties.
- Indien beschikbaar sluit aan bij een landelijke kwaliteitsregistratie inclusief auditinformatie.

Hier wordt nadrukkelijk gesteld dat het begint met het lokaal aanpassen van de statusvoering en de wijze waarop NI's worden gevolgd omdat landelijke initiatieven vaak niet voor handen zijn of niet noodzakelijk zijn in geval van een lokale introductie. In onderstaand kader wordt aangegeven waaraan men moet denken op het moment dat een nieuwe interventie wordt geïmplementeerd.

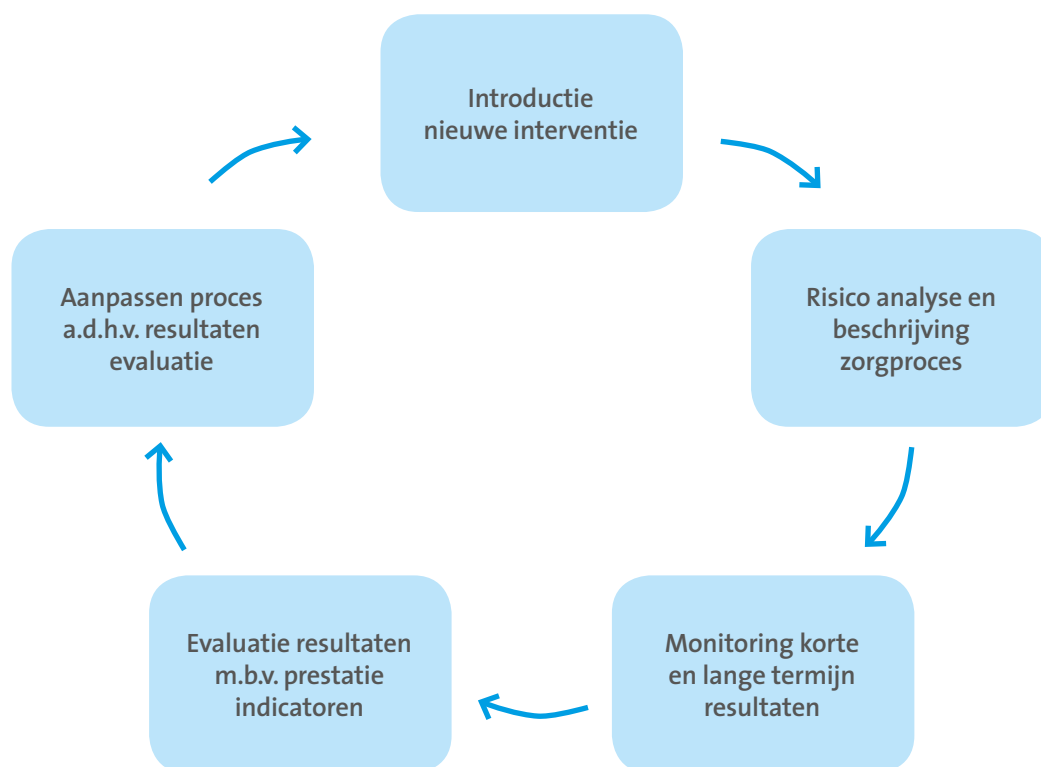
Voorwaarden lokale dataregistratie in geval van een nieuwe interventie

1. Statusvoering bij voorkeur koppelen aan EPD.
2. Patiëntgegevens uitbreiden op grond van nieuwe interventie
3. Relevante ziekte geschiedenis
 - Relevante diagnostische gegevens
 - Indicatiebespreking
 - Medicatie
4. Interventiegegevens
 - Betrokkenen
 - Medicatie
 - Uitkomst interventie
 - Complicatieregistratie
 - Indien van toepassing: Implanthaat registratie (serie nummer, lotnummer)
 - Follow –up op vaste tijdstippen (bijvoorbeeld 3, 6, 12 maanden)
 - Uitkomst interventie
 - i. Ongewenste uitkomst interventie
 - ii. Herstel etc.
 - Lange termijn complicaties
 - Relevante functionele status
 - Medicatie
5. Dataregistratie moet voldoen aan vigerende wetgeving met betrekking tot privacy en veiligheid ICT-systemen.

Monitoring is vaak lokaal maatwerk

Bij de introductie van nieuwe interventies dient dus per interventie te worden bekeken op welke wijze monitoring het beste kan worden gerealiseerd. De uitkomst van de risicoanalyse zal hierin ook een rol spelen. Het gaat niet alleen om de vastlegging maar vooral ook om de systematiek waarmee de uitkomsten gevolgd en besproken worden. In het schema hieronder wordt nog eens verhelderd hoe deze systematiek moet werken.

Figuur 7. Cyclus introductie van nieuwe interventies



Landelijke kwaliteitsregistraties

Hoewel monitoring vaak lokaal maatwerk is, kan bij de introductie van een NI gestart worden met of aangesloten worden bij een landelijke kwaliteitsregistratie. In toenemende mate komen er landelijke kwaliteitsregistraties beschikbaar, ontwikkeld door of in samenwerking met wetenschappelijke verenigingen. De inzet van een dergelijk instrument is niet voor alle specialismen en onderwerpen even vanzelfsprekend. Waar bepaalde operatieve behandelingen met gewrichtsimplantaten of borstprothesen zich goed lenen voor het vastleggen in een kwaliteitsregistratie is dit lastiger voor het monitoren van een nieuwe infuuspomp, bestralingsapparatuur, of een complexe vernieuwing van een zorgproces. Om een nieuwe interventie te registreren moet er sprake zijn van een duidelijk te identificeren aanpak of behandeling en moet er sprake zijn van een goed te definiëren uitkomstparameter (bijvoorbeeld complicaties, of ziektevrije overleving). De mogelijkheid om de kwaliteit van zorg te verbeteren is eveneens een belangrijk argument voor de inzet van een kwaliteitsregistratie. Het verdient aanbeveling om landelijke registratiesystemen voor nieuwe interventies in de zorg zoveel mogelijk te laten aansluiten bij de visie van medisch specialisten op informatiebeleid om doelmatigheid te verbeteren en registratielast te beperken.¹⁷

Het opzetten en implementeren van een (landelijke) kwaliteitsregistratie kost tijd en geld. Zonder draagvlak binnen de wetenschappelijke vereniging van een specialisme en goede ondersteuning hiervan is het opzetten van een goede kwaliteitsregistratie niet uitvoerbaar. Na het opzetten van de kwaliteitsregistratie moet deze worden geïmplementeerd, de gegevens worden verzameld, analyses en terugkoppelingen worden gedaan en onderhoud worden gepleegd (zowel technisch als inhoudelijk).

De kosten die hiermee gepaard gaan moeten specifiek opgenomen worden in de vergoeding van de te registreren aanpak, onderwerp of interventie.¹⁸

Training van professionals

Introductie van NI's in de kliniek kan meestal niet zonder gedegen kennisoverdracht en vaardigheidstraining. Het hele team dat met de NI te maken krijgt moet worden voorbereid.

Ook de voorbereiding van de patiënt en de nazorg moet in deze training betrokken worden. Afhankelijk van de uitkomsten van de risicoanalyse dient vooraf een trainingstraject te worden afgesproken waarbij, indien aanwezig, opleidingseisen van de eigen of andere beroepsverenigingen leidend moeten zijn. Indien wordt afgeweken van bestaande opleidingseisen dient dit gemotiveerd te worden. Het verdient aanbeveling getuigschriften van gevolgde training centraal te registreren.

Voorbeeld

Vaardigheidseisen aan minimaal invasieve chirurgie

In de richtlijn minimaal invasieve chirurgie (2011) wordt aanbevolen dat indien het toepassen van nieuwe minimaal invasieve technieken vaardigheden vereist die men niet beheerst, men zich hierin dient te scholen alvorens de techniek zelfstandig en zonder supervisie toe te passen. (ref1)

Er zijn in essentie drie soorten trainingen bij introducties te onderscheiden.

1. Training van een nieuwe medische techniek
2. Training bij introductie van nieuwe technologieën (voorbeeld nieuwe
3. Training in de uitvoering van het nieuwe zorgproces. Meer en meer wordt erkend dat complexe zorg slechts kan worden geleverd indien sprake is van multidisciplinaire teams die met behulp van simulatietrainingen (scenario-trainingen) het proces vooraf oefenen en evalueren.

Ad 1. Training van nieuwe medische technieken.

Er valt hier een aantal situaties te onderscheiden.

- Modificaties op bestaand gebruik.
- Nieuwe techniek vanuit het vakgebied.
- Nieuwe techniek van buiten het vakgebied.

Bij modificaties van bestaande behandelingen, kan in het algemeen, intercollegiale training/ begeleiding volstaan. Hiervoor is geen trainingsplan nodig.

¹⁷ Visie Raad Kwaliteit: Het informatielandschap Duurzaam Ingericht, september 2013

¹⁸ Visie Raad Kwaliteit: Het informatielandschap Duurzaam Ingericht, september 2013

Nieuwe technieken in het vakgebied waarmee de betreffende arts nog geen ervaring heeft, dienen via een introductieplan te worden geïntroduceerd. In dit introductieplan is aangegeven wie wordt getraind, wat de inhoud van de training is en hoe wordt geëvalueerd. Intercollegiale training en/of specifieke cursussen, bijvoorbeeld van de beroepsvereniging of industrie, kunnen hiervoor worden gebruikt.

Nieuwe technieken van buiten het vakgebied, die traditioneel door een andere beroepsgroep worden uitgevoerd, verdienen meer aandacht. Hiervoor dient eerst te worden gemotiveerd wat de voordelen van de nieuwe techniek zijn en welke risico's voor de patiëntveiligheid hieraan zijn verbonden. Indien een substitutie van de ene vakgroep naar de andere vakgroep gewenst is, dienen dezelfde opleidings- en kwaliteitseisen te gelden als aanwezig bij de beroepsgroep die met deze behandelingen ervaring heeft. Dit geldt bijvoorbeeld voor de introductie van echotechnieken op een operatiekamer of IC door niet getrainde specialisten.

Bestaande richtlijnen van beroepsverenigingen zijn hierbij leidend voor een adequate borging van de kwaliteit van training.

Ad 2. Training bij introductie van nieuwe technologieën

- Modificatie van een bestaande technologie
- Nieuw en/of onbekend technologie

Bij modificatie/doorontwikkeling van een bestaande technologie (bijvoorbeeld een nieuw type stent) volstaat vaak een korte specifieke training. De producent van de technologie kan hier via lokale of externe training een belangrijke rol spelen. Ook intercollegiale training is hier mogelijk.

Voor een nieuwe en onbekende technologie dient een opleidingsplan te worden gemaakt. Indien van toepassing moet worden aangesloten bij opleidings/certificeringseisen van eigen of andere beroepsverenigingen. Ook hier kan de producent een belangrijke rol spelen in de training. Ook specifieke trainingen door de beroepsvereniging zijn hier van belang. Het doel van de training dient echter wel van tevoren in competentie-eisen te worden beschreven. Voor elk lid van de vakgroep dient de opgedane kennis geborgd te worden. Registratie van geschoolde medewerkers is belangrijk.¹⁹

Ad 3 Training bij nieuw zorgproces

In het geval van veranderingen in complexe zorg processen kan het nuttig zijn om verschillende scenario's in de praktijk te oefenen. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van simulatoren indien beschikbaar of van vooraf opgestelde scenario's. Deze trainingen moeten vooraf worden ontwikkeld door betrokken medewerkers met behulp van bijvoorbeeld de betrokken kwaliteitsmedewerker van de zorginstelling. Met behulp van scenario-trainingen kan het niveau van opleiding, het niveau van samenwerking en alertheid van betrokken medewerkers worden getest. Idealiter zouden de training voorafgaande aan de verandering in het zorgproces moeten worden uitgevoerd en vervolgens op vastgestelde tijdstippen moeten worden herhaald.

Borging bekwaamheid

Het is duidelijk dat voorafgaande aan de introductie van nieuwe interventies het betrokken personeel voldoende is getraind. Het toetsen van bekwaamheden vindt plaats door training af te sluiten met certificaten. Iedere zorginstelling dient volgens het Convenant Veilige Toepassing Medische Technologie zorg te dragen voor borging van de verworvenheden.

Dit vraagt om een goede registratie van bevoegdheden en bekwaamheden. Daarnaast wordt vanuit deze leidraad geadviseerd NI's toe te voegen aan het programma van interne audits van het ziekenhuis. Dit is niet alleen van belang voor een veilige toepassing van medische technologie en medische technieken maar eveneens voor de borging van complexe zorgprocessen. Daarnaast is het van belang dat ook het team als zodanig is gekwalificeerd. Hiervoor kunnen bijvoorbeeld scenario-trainingen worden opgezet. Het spreekt vanzelf dat bekwaamheid ook op regelmatige basis getoetst moet worden.

²⁰ Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Richtlijn Minimaal invasieve chirurgie, 2011

BIJLAGE 1

VOORBEELD MATRIX VOOR LEVENSCYCLUS MEDISCHE TECHNOLOGIE

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
Meerjaarlijks						
1	ontwikkelen en vaststellen van meerjaren ziekenhuisbeleidsplannen	V	A			A
2	voorbereiden, vaststellen en communiceren van criteria voor investeringswensen	V				A
3	ontwikkelen en vaststellen van meerjaren afdelingsplannen inclusief investeringsplannen		V			A
4	beoordelen en honoreren van meerjaren afdelingsplannen	V				
Jaarlijks						
5	periodiek evalueren tijdens de gebruiksfase van de aanwezige apparatuur en software			V	A	
6	kaderstelling op ziekenhuisniveau inclusief geactualiseerde criteria voor investeringswensen	V				
7	indienen investeringsaanvraag		V	A		
8	vaststellen van jaarbegroting inclusief investeringsbegroting	V	A			
9	vaststellen programma van functionele, technische en overige eisen (incl software specificaties)			V	A	A
10	vaststellen long-list leveranciers			V	A	
11	uitvoeren risico-inventarisatie voor nieuw apparaat/instrumentarium					V
12	pakket van eisen naar Inkoop			V		
13	plan van aanpak vervolgstappen investering, inclusief realisatie interne randvoorwaarden					
14	uitbrengen offerteaanvragen			A		
15	beoordelen offertes		A	A	A	A
16	vaststellen short list leveranciers		V	A		
17	organiseren proefplaatsing volgens checklist (nog te ontwikkelen)			A	A	A

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
	A		A					
	A		A					
			A					
A	A	A			A	A	A	A
	A	A						
								A
	V							
	V							
A	V	A			A	A	A	A
	A							
A	V				A	A	A	A

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
18	evaluatie proefplaatsing en besluit		V	A	A	
19	onderhandelen en contracteren (inclusief externe onderhoudsafspraken)		A			
20	realiseren overige interne voorzieningen volgens checklist (nog te ontwikkelen)			V		
21	indeling in risicoklasse			A	V	A
22	opstellen testprotocol (technisch, veiligheidskundig en functioneel)				V	A
23	opstellen onderhoudsprotocol				V	A
24	opstellen gebruiksprotocol			V	A	A
25	installeren en testen				V	A
26	trainen gebruikers			V	A	
27	vaststellen interne onderhoudsafspraken		A	A	V	
28	completeren vermeldingen in medisch technisch databestand				V	
29	technisch vrijgeven			A	V	
30	functioneel vrijgeven			V	A	
31	financieel afhandelen		V	A		
32	evalueren van aanschaf- en implementatietraject			V		
Gebruiksperiode						
33	gebruiken			V	A	
34	onderhouden			V	A	
35	periodiek evalueren van gebruik en onderhoud (zie 5)			V	A	

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
	A	A						
	V							
A		A						
								A
A				A				
				A				
A				A	A	A	A	A
				A				A
A		A						
	A							
				A				

Voorbeeld taken en verantwoordelijkheden matrix voor levenscyclus medische technologie (apparatuur, scopen, software)*						
		Raad van bestuur	Duaal management (Specialist/ Manager bedrijfsvoering 2 ^e echelon)	Teamleider (3 ^e echelon)	Medische techniek	Klinische fysica
36	beoordelen van incidenten			V		
37	bijstellen van levensverwachting				V	A
38	herhaald instrueren			V	A	
39	voorbereiden buiten gebruik stelling (zie 3 en 7)			V	A	
40	recall			A	A	
Buiten gebruik stelling						
41	buiten gebruik stellen, eventueel na technische afkeuring, al dan niet gekoppeld aan vervanging				V	
42	eventueel realloceren		A		A	V
43	afvoeren			V	A	

Verantwoordelijk (V)* en Advies (A)**

ICT	Inkoop	Gebouw- beheer; techniek	Investe- ringscom- missie	Leverancier	DSMH	ARBO	Hygiëne & Infectie- preventie	Stralings- deskundige
				A				A
	V				A			
			A					



Orde van Medisch Specialisten

postbus 20057

3502 LB Utrecht

(030) 28 23 650

communicatie@orde.nl

Bijlage 6

Leidraad NIKP. Nieuwe interventies in de Klinische Praktijk. Orde van medische specialisten, Zorginstituut Nederland, Kennisinstituut. Oktober 2014.