Chirurgische und bronchoskopische Optionen nach Ausschöpfen der konservativen Massnahmen

Therapiemöglichkeiten des fortgeschrittenen Lungenemphysems

Daniel Franzen[a], Lutz Freitag[a,b,c], Didier Schneiter[b], Christian F. Clarenbach[a], Kaid Darwiche[c], Malcolm Kohler[a], Walter Weder[b]

DF und LF haben gleichermassen zum Manuskript beigetragen.
[a] Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; [b] Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz
[c] Abteilung für interventionelle Pneumologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum, Essen, Deutschland

Quintessenz

- Nach Ausschöpfen der konservativen/medikamentösen Therapiemassnahmen bei fortgeschrittenem Lungenemphysem kann in vielen Fällen eine chirurgische oder bronchoskopische Behandlung angeboten werden.
- Durch die chirurgische oder bronchoskopische Emphysembehandlung können eine Verbesserung der Dyspnoe, Zunahme der Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Einsekundenkapazität erreicht werden.
- Das Ziel jedweder Emphysembehandlung ist die Abnahme der Lungenüberblähung und die Wiederherstellung der elastischen Rückstellkräfte der Lunge («elastic recoil»).
- Die Auswahl der für den Patienten individuell adäquaten Behandlungsmethode sollte interdisziplinär getroffen werden.

Lutz Freitag

Daniel Franzen

Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine irreversible, in unterschiedlichem Ausmass fortschreitende Krankheit. Je nach Phänotyp kommt es in den Atemwegen zu einer generalisierten, irreversiblen Einengung des Bronchiallumens (Obstruktion) und/oder zu einer fortschreitenden Destruktion des Lungenparenchyms mit Ausbildung eines Emphysems. Die dadurch entstehende, zunehmende Überblähung mit Abflachung und Dysfunktion des Zwerchfells als wichtigsten Atemmuskels sowie Verlust der Gasaustauschfläche durch Kompression von benachbartem Lungenparenchym machen das Leitsymptom der Erkrankung, die Dyspnoe, aus. Die Verminderung der elastischen Rückstellkräfte («elastic recoil») bewirkt zusätzlich, dass die Atemarbeit steigt und Patienten in der Endphase der Erkrankung beklagen, sie seien nur noch «mit Atmen beschäftigt».
Die international massgebenden Behandlungsrichtlinien bei COPD werden ein- bis zweijährlich aktualisiert (www.goldcopd.org). Sie wurden erst kürzlich in dieser Zeitschrift publiziert [1]. Die wichtigste prophylaktische und auch therapeutische Massnahme ist der Verzicht auf Zigarettenrauchen. Sind alle konservativen Optionen ausgeschöpft, kann in fortgeschrittenen Stadien eine chirurgische und/oder interventionelle (d.h. bronchoskopische) Behandlung indiziert sein. Unabhängig von der Art dieser Therapieformen werden eine Abnahme der Lungenüberblähung sowie der Atemarbeit und damit eine Verringerung der Dyspnoe angestrebt. Schlussendlich muss bei jüngeren Patienten (meist unter 60 Jahren) allenfalls auch eine Lungentransplantation erwogen werden.

Indikation und Voraussetzung

In einer vielfach zitierten Studie der NETT (National Emphysema Treatment Trial Research Group) konnte gezeigt werden, dass Emphysempatienten von einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion bezüglich Symptomatik und Lungenfunktion profitieren, wenn

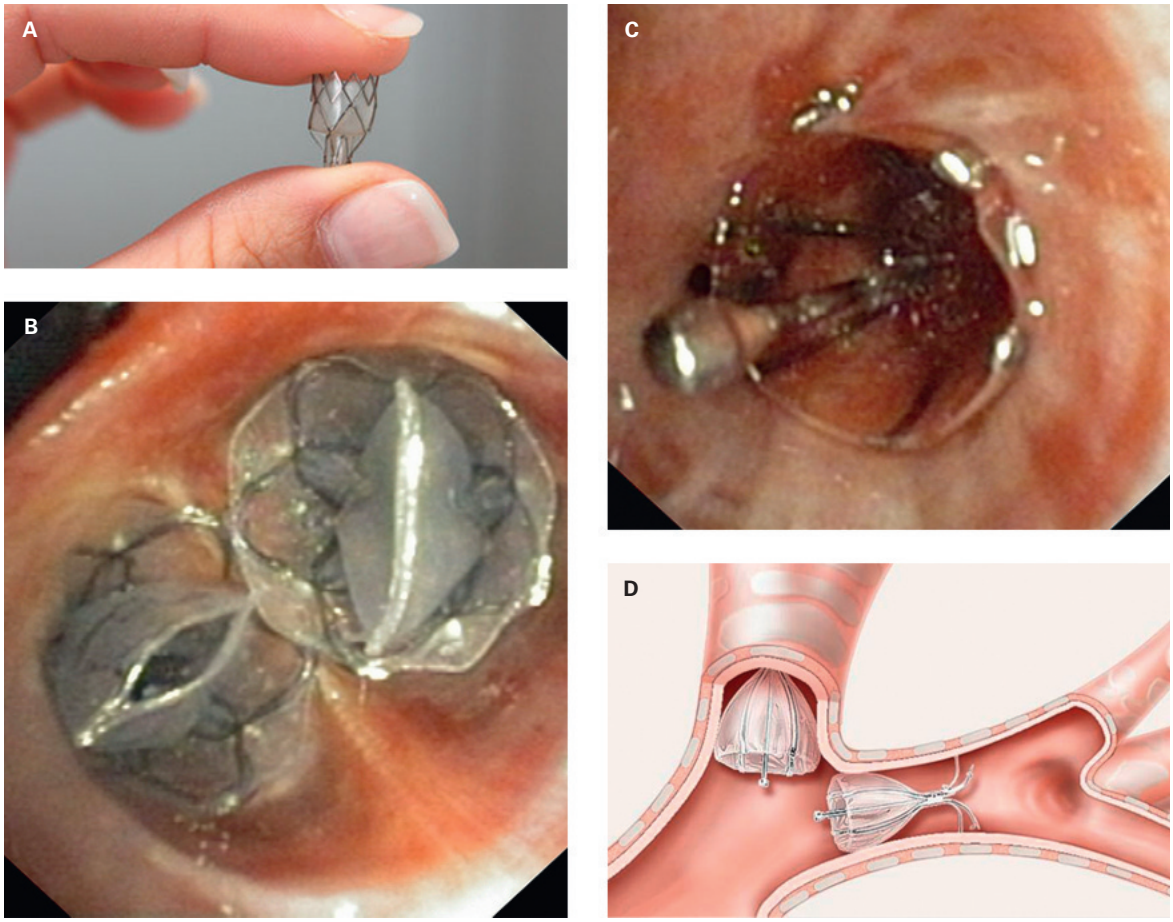

Abbildung 1: Endo- bzw. intrabronchiale Ventile zur endoskopischen Behandlung des Lungenemphysems. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulmonx, Neuenburg, Schweiz **(A und B)**, und der Firma Olympus, Tokio, Japan **(C und D)**.

gewisse Voraussetzungen, insbesondere stattgehabter Rauchstopp und pulmonale Rehabilitation, erfüllt sind (Tab. 1) [2]. Die Studie mit 1200 operierten Patienten ergab, dass Patienten mit einem Oberlappen-betonten, heterogenen Lungenemphysem und einer stark eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit (Ergospirometrie: <25 Watt bei Frauen, <40 Watt bei Männern bzw. unter 40% der Sollwattzahl) von der LVRS (lung volume reduction surgery) mit einer fast verdoppelten Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten innerhalb der Beobachtungsdauer von fast 2,5 Jahren profitieren. Des Weiteren konnte durch uns auch bei homogenem Emphysemtyp bei vergleichbarer perioperativer Mortalität ein während mehrerer Jahre anhaltender Benefit in Bezug auf Symptomatik und Lungenfunktion festgestellt werden [3]. Abgesehen von der Morphologie des Lungenemphysems wurden die 2003 vorgeschlagenen Ein- und Ausschlusskriterien für die Lungenvolumenreduktionsoperation auch für nachfolgende Studien unabhängig vom angewendeten Verfahren (chirurgisch oder bronchoskopisch) weitgehend übernommen [2, 4]. Neuere Überlegungen zu Auswahlkriterien sind noch nicht ausreichend konsentiert, so dass die nachfolgenden Kriterien zunächst für die Auswahl geeigneter Kandidaten angewendet werden müssen (Tab. 1).

Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Durch die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS), welche normalerweise thorakoskopisch und nur bei ausgeprägten Verwachsungen über eine Thorakotomie durchgeführt wird, kann bei adäquater Patientenselektion insbesondere eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lungenfunktion erreicht werden (Tab. 2) [5, 6]. Zudem wurde gezeigt, dass das Risiko von zukünftigen COPD-Exazerbationen postoperativ abnimmt [7]. Diese positiven Effekte können bis zu fünf oder mehr Jahren postoperativ anhalten [5]. Nachdem Lungenfunktionswerte und Symptome wieder das präoperative Niveau erreicht

Tabelle 1: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Lungenvolumenreduktion (modifiziert nach [2, 4]).

	Indikation	Kontraindikation
Patient	Nikotinkarenz ≥4 Monate Abgeschlossene pulmonale Rehabilitation	Rezidivierende Infektexazerbationen Prednisondosis >20 mg/d
CT-Morphologie	Sichtbares Lungenemphysem	Ausgedehnte Bronchiektasen
Lungenfunktion	FEV_1 ≤45% Soll TLC ≥100% Soll RV ≥150–180% Soll	FEV_1 ≤20% Soll DLCO ≤20% Soll
Gasaustausch		$paCO_2$ ≥6,7 Pa paO_2 ≤6,0 kPa
Körperliche Leistungsfähigkeit	6-MWT <450 m	6-MWT ≤140 m
Herz		LV-EF <45% mPAP ≥35 mm Hg Maligne Herzrhythmusstörungen

FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität; DLCO = CO-Diffusionskapazität; 6-MWT = 6-minute walk test (6-Minuten-Gehtest); LV-EF = linksventrikuläre Auswurffraktion; mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck.

Tabelle 2: Lungenfunktion, 6-Minuten-Gehdistanz und Dyspnoe nach chirurgischer und interventioneller Behandlung des Lungenemphysems** (modifiziert nach [3, 16, 18, 20, 23, 24]).

Therapie	Zeit nach Therapie (Monate)	Δ FEV_1, Liter (%)	Δ RV/TLC (%)	Δ MRC (%)	Δ 6-MWT, Meter (%)
LVRS* **	6 12	+0,38 (49)* +0,27 (35)*	−0,14 (21)* −0,12 (18)*	−2,2 (63)* −2,0 (57)*	+146 (60)* +142 (58)*
EBV** **	6 12	+0,22 (25)* +0,21 (24)*	−0,10 (14)* −0,10 (14)*	−1,7 (44)* −1,5 (38)*	+102 (36)* +63 (22)*
LVRC	6 12	+0,11 (13)* +0,11 (13)*	−0,05 (6)* −0,03 (9)	−0,6 (20)* −0,7 (23)*	+30 (9)* +51 (16)*
Dampf	6 12	+0,14 (17)* +0,09 (10)*	−0,03 (4)* −0,04 (5)	−0,9 (33)* −0,8 (28)	+46 (17)* +18 (6)
Schaum	6 12	+0,33 (31)* +0,28 (25)*	−0,07 (11)* −0,10 (16)*	−0 −1,0*	+12 +9

* p <0,05 (Vergleich zu den präoperativen bzw. präinterventionellen Werten).
** Alle Werte entsprechen absoluten (relativen) Änderungen der Medianwerte im Vergleich zu den präoperativen bzw. präinterventionellen Werten.
*** Ausschliesslich heterogene Emphyseme.
**** Ausschliesslich heterogene Emphyseme, jedoch unabhängig von der Fissurintegrität bzw. Kollateralventilation.
LVRS = Lungenvolumenreduktionsoperation; LVRC = Lungenvolumenreduktions-Coil; EBV = endobronchiale Ventile; FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; RV/TLC = Residualvolumen/totale Lungenkapazität; MRC = Dyspnoe-Skala des Medical Research Councils; 6-MWT = 6-minute walk test (6-Minuten-Gehtest).

haben, kann in ausgewählten Fällen eine erneute LVRS evaluiert werden, da dadurch wieder eine über mindestens ein Jahr anhaltende Verbesserung erreicht werden kann [8].

Präoperativ sind eine relevante koronare Herzkrankheit und eine pulmonal-arterielle Drucksteigerung auszuschliessen, da diese als Kontraindikationen für eine LVRS gelten. Das Ziel ist, funktionsfähiges Lungenparenchym zu erhalten und nur stark geschädigte, emphysematöse Lungenanteile zu resezieren. Um die sogenannten Zielzonen der Resektion zu definieren, sind zur Operationsplanung eine Lungenperfusionsszintigraphie und eine aktuelle, hochauflösende Computertomographie, ggf. mit softwaregestützter Bildanalyse, notwendig. Das Krebsrisiko ist bei Emphysempatienten erhöht (Zigarettenrauchen). Ein zufällig entdeckter, karzinomverdächtiger Rundherd ist keine absolute Kontraindikation gegen eine chirurgische Lungenvolumenreduktion. Liegt der verdächtige Befund in einer emphysematösen Zielzone, kann mit anatomischer Resektion sogar ein kuratives Konzept erzielt werden [9]. Während man bei anderen pulmonalen Krebsoperationen Lungenfunktionseinbussen erwarten muss, kommt es auf diese Weise («Resektion im LVRS-Konzept») sogar zu einer Verbesserung.

Pulmonale Komplikationen nach LVRS treten mit einer Häufigkeit von ca. 30% innerhalb 30 Tagen auf. Die häufigsten Komplikationen sind prolongierte Luftfisteln und deutlich seltener respiratorische Insuffizienz und Pneumonien. Die publizierte 90-Tage-Mortalität nach LVRS liegt bei 5,5% [10]; diese Zahl ist jedoch gemäss eigenen Erfahrungen (Zürich, Essen) deutlich niedriger und liegt bei ca. 1%. Die mediane Hospitalisationszeit beträgt 12 Tage [11]. Die Ergebnisse sind in Lungenchirurgie-Zentren besser als in Kliniken, in denen nur selten Lungenoperationen durchgeführt werden [12].

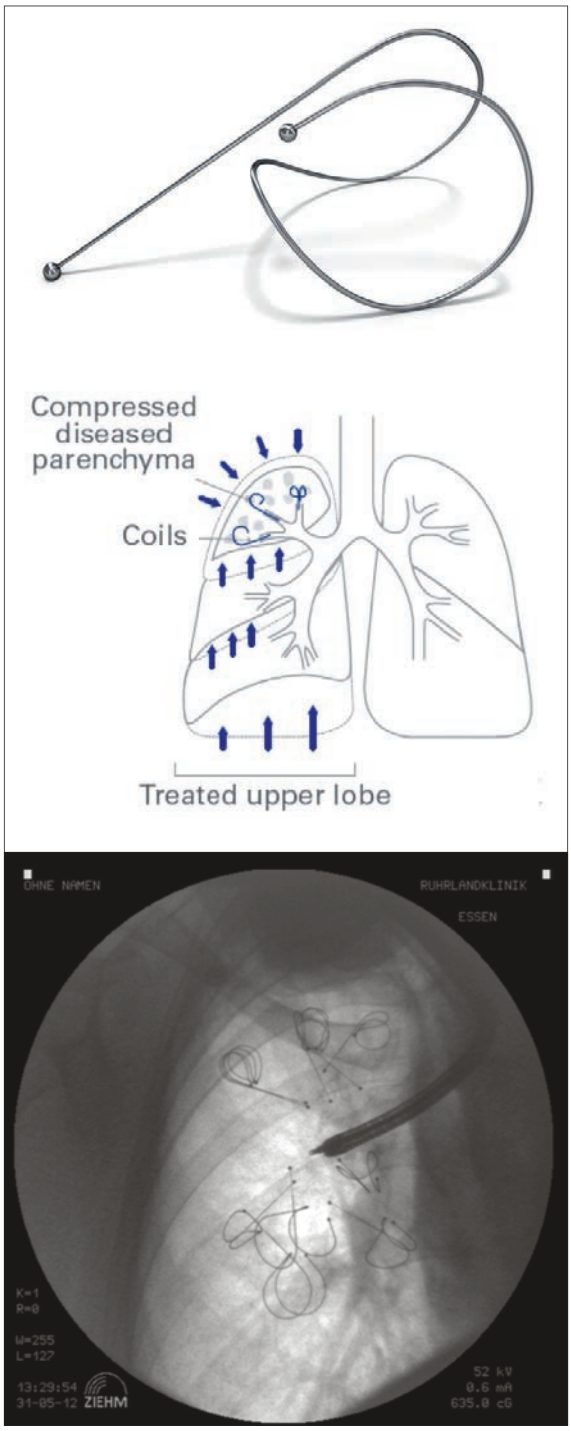

Abbildung 2: Lungenvolumenreduktions-Coil. Mit freundlicher Genehmigung der Firma PneuRx, Mountain View, CA, USA.

Bronchoskopische Verfahren

Bei den bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion stehen prinzipiell drei Methoden zur Auswahl: endo- bzw. intrabronchiale Ventile (EBV/IBV), Lungenvolumenreduktions-Coil (LVRC) oder thermische/chemische Verfahren. Alle Methoden können über ein flexibles Bronchoskop angewendet werden, wozu in der Regel eine Allgemeinanästhesie notwendig ist. Eine oberflächliche Sedation in Spontanatmung ist ebenfalls möglich.

Endo- oder intrabronchiale Ventile

Endo- oder intrabronchiale Ventile sind Einwegventile, welche ausschliesslich einen unidirektionalen Luftfluss zulassen (Abb. 1). Während der Ausatmung kann sich Luft aus den emphysematösen Arealen entleeren. Die Ventile verhindern, dass bei der Inspiration Luft in die behandelten Segmente gelangt. Auf diese Weise kommt es zu einer Atelektase des behandelten Lungenabschnittes; die Überblähung der Lunge nimmt ab, und es kommt zur Funktionsverbesserung. Eine Atelektase kann sich aber nur ausbilden, wenn keine Belüftung aus einem benachbarten Lungenareal über Kurzschlussverbindungen (Kollateralkanäle) stattfindet. Je stärker die kollaterale Ventilation ist, desto geringer ist die Volumenreduktion und damit der therapeutische Effekt. Die Chartis®-Methode mit einem über ein Bronchoskop einführbaren Katheter ermöglicht es, mit hoher Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, ob eine Ventileinlage zu einer Lobäratelektase führen wird [13]. Es wird derzeit untersucht, ob auch radiologische Methoden eine vergleichbare Information liefern. Bei erkennbar inkompletten interlobären Fissuren in der Computertomographie ist mit Kollateralventilation und damit nicht mit einem relevanten klinischen Benefit zu rechnen [14, 15]. Präinterventionell sind bei Ventileinlagen in der Regel keine kardiologischen Abklärungen notwendig. Hingegen ist analog zur LVRS eine Lungenperfusionsszintigraphie und hochauflösende Computertomographie unabdingbar.

Die Verbesserungen der Symptome und der Lungenfunktion nach Ventilbehandlung, welche in Tabelle 2 zusammengestellt sind, können ebenfalls über mehrere Jahre anhalten [16]. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Einlage von endobronchialen Ventilen das einzige voll reversible Verfahren zur interventionellen Emphysembehandlung darstellt, weil sämtliche oder einzelne Ventile mit einer flexiblen Bronchoskopie in oberflächlicher Sedation auch wieder entfernt werden können.

Die häufigste Komplikation in den ersten 90 Tagen nach Ventileinlage sind COPD-Exazerbationen, welche mit einer Häufigkeit von 10,5% auftreten [4]. Unmittelbar postinterventionell kommt es nicht selten zu einem Pneumothorax, der in der Regel eine Drainage-Einlage notwendig macht. Eine interdisziplinäre Betreuung in einem Zentrum ist aber unbedingt ratsam, da gelegentlich auch die Entfernung eines oder mehrerer Ventile nötig ist. Pneumothoraces

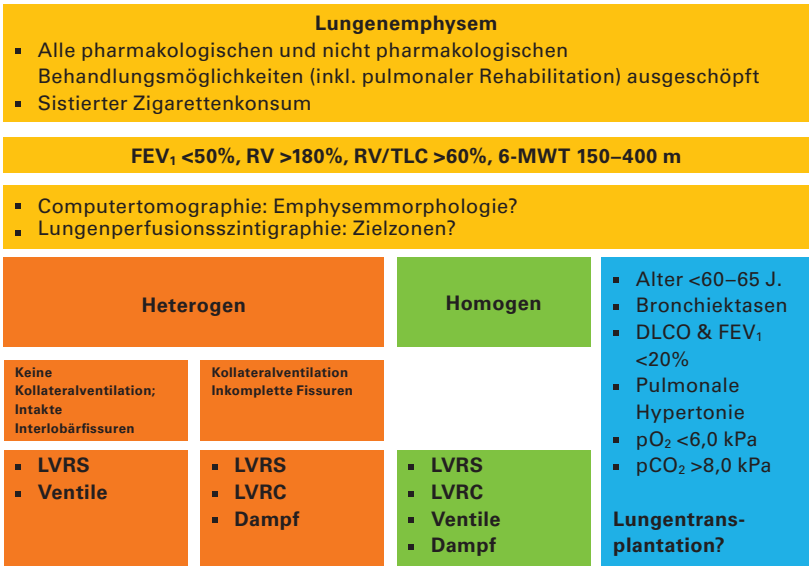

Abbildung 3: Algorithmus bei der Evaluation einer chirurgischen oder interventionellen Emphysembehandlung (FEV_1 = forcierte Einsekundenkapazität; RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität; 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; LVRS = Lungenvolumenreduktionsoperation; LVRC = Lungenvolumenreduktions-Coil).

nach Ventileinlage kommen aufgrund von Zugkräften am peripheren Lungengewebe durch die rasche Atelektasenbildung zustande, und tatsächlich profitieren diese Patienten besonders von einer Ventiltherapie [17]. Die 90-Tage-Mortalität liegt bei 1,1% [4]. Die Hospitalisationszeit für die Ventileinlage beträgt im Durchschnitt fünf Tage [16].

Lungenvolumenreduktions-Coil (LVRC)

Einen ganz anderen Ansatz verfolgt man mit der Einlage von Coils. Sie raffen das Gewebe durch Zug der leitenden Atemwege. Coils sind Drähte aus der Formgedächtnislegierung Nitinol. Sie werden in einer Applikationshülse gestreckt, über ein flexibles Bronchoskop, in die Subsegmentbronchien eingesetzt und nehmen nach Entfernung der Hülse wieder ihre charakteristische, geschwungene Form an (Abb. 2). Die elastischen Rückstellkräfte der Drahtspiralen werden auf das Lungengewebe übertragen. Hierzu muss noch genügend Gewebe vorhanden sein, grossbullöse Areale können also nicht behandelt werden. Um einen merkbaren Benefit zu erreichen, müssen pro Lungenlappen circa zehn LVRC platziert werden [18]. Effizienzdaten der LVRC sind zurzeit nur für ein Jahr nach LVRC-Behandlung erhältlich (Tab. 2) [18]. Coils kann man bei Patienten implantieren, die inkomplette Fissuren und eine kollaterale Ventilation haben. In der klinischen Praxis ist das Verfahren irreversibel. Die häufigste Komplikation in den ersten 30 Tagen nach LVRC-Therapie sind leichte Hämoptysen in 30% der Fälle, weswegen eine orale Antikoagulation oder doppelte Plättchenantiaggregation sowie eine relevante pulmonal-arterielle Drucksteigerung als absolute Kontraindikation für diesen Eingriff gelten. Über Todesfälle wurde in den wenigen erhältlichen Studien zur LVRC bislang nicht berichtet.

Thermische und chemische Lungenvolumenreduktionsverfahren

Die bronchoskopische Applikation von thermischer Energie in Form von Wasserdampf führt über eine inflammatorische Reaktion zur Fibrose und Atelektase. Studien zu diesem Verfahren laufen, und erste Ergebnisse sind erfolgversprechend [19]. Allerdings ist die Hemmschwelle für Patienten und Ärzte hoch, denn das Verfahren ist irreversibel. Die häufigste Komplikation nach Dampfapplikation ist eine COPD-Exazerbation (20%) [20].

Eines der ersten Verfahren einer endoskopischen Volumenreduktion ist die gezielte Applikation von polymerisierenden Flüssigkeiten in kleinere Atemwege, um das distal davon gelegene Gewebe zu veröden. Der Erfolg der Behandlung hängt nicht vom Heterogenitätsgrad des Emphysems oder der Fissurintegrität ab (Tab. 2). Trotz des vielversprechenden volumenreduzierenden Effektes wird die chemische Lungenvolumenreduktion aber zurzeit nicht mehr durchgeführt, da es aufgrund einer überschiessenden inflammatorischen Reaktion durch den Polymerschaum zu schweren Komplikationen bis hin zum akuten Lungenversagen gekommen ist. Möglicherweise sind diese fatalen Konsequenzen aber auf eine fehlerhafte Dosierung zurückzuführen, so dass weitere Forschung am Tiermodell neue Einblicke in diese Therapieform erwarten lässt.

Zusammenfassung und Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens

Wie in Tabelle 2 aufgezeigt, ist die LVRS in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomatik am effektivsten. Zudem liegen für die LVRS zurzeit die besten Langzeitergebnisse sowie auch Daten zur Verbesserung des Überlebens vor. Trotzdem kommt den bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren eine wichtige Rolle in der modernen Emphysembehandlung zu. Zum einen scheint die periinterventionelle Morbidität und Mortalität im Vergleich zur LVRS niedriger zu sein, so dass möglicherweise multimorbide und bezüglich Lungenfunktion marginale Patienten von diesen Verfahren profitieren können. Patienten mit stark eingeschränktem Atemstoss oder marginaler Diffusionskapazität können nicht mehr operiert werden; ein

bronchoskopisches Verfahren kommt aber oft noch in Betracht. Der Spitalaufenthalt ist bei endoskopisch behandelten Patienten meist kürzer. Der Effekt der verschiedenen bronchoskopischen Verfahren wurde erst kürzlich in einer Metaanalyse untersucht [21]. Dabei wurde die Effektivität von allen bronchoskopischen Verfahren bestätigt. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wirkung nach chemischer Lungenvolumenreduktion (Polymerschaum) am ausgeprägtesten ist. Diese Konklusion ist jedoch mit Vorsicht zu geniessen. Die Lernkurve der letzten Jahre und eine bessere Patientenselektion sind nicht berücksichtigt. In der Analyse der endobronchialen Ventile wurde beispielsweise keine Rücksicht auf die Fissurierung bzw. Kollateralventilation oder die Emphysemheterogenität genommen. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, bei der Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens genau diese Faktoren neben lungenfunktionellen und klinischen Gesichtspunkten zu berücksichtigen. Die Möglichkeiten werden durch die Vielzahl von Verfahren grösser, die Entscheidungen werden damit aber auch schwieriger. Aus diesem Grund sollte jeder Patient, der für eine chirurgische oder interventionelle Emphysembehandlung evaluiert wird, in einem interdisziplinären Gremium bestehend aus Pneumologen, Thoraxchirurgen und Radiologen besprochen werden, um das individuell geeignete Verfahren zu finden [22]. LVRS und bronchoskopische Verfahren der Emphysembehandlung stellen in diesem Sinne keine sich konkurrierenden, sondern vielmehr sich gegenseitig ergänzende und auch teilweise kombinierbare Methoden dar. Diesbezüglich kann das in Abbildung 3 dargestellte Diagramm eine Hilfe in der Entscheidungsfindung bezüglich des geeigneten Verfahrens zur Emphysembehandlung geben.

Ultima Ratio: Lungentransplantation

Die uni- oder bilaterale Lungentransplantation gilt bei schwerem Lungenemphysem als Ultima Ratio. Allerdings dürfen für eine entsprechende Listung auf der Transplantatwarteliste keine relevanten Komorbiditäten vorliegen, und der Patient sollte nicht älter als 60 Jahre alt sein. Aufgrund der langen Wartezeiten für ein geeignetes Organ (ca. 2 Jahre) kommt der LVRS und den bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren häufig auch die Rolle einer Überbrückungsmassnahme («bridge-to-transplant») zu, um den Allgemeinzustand während der Wartezeit möglichst lange zu erhalten.

Finanzierung / Interessenkonflikte
DF deklariert Stock options und Patenteinnahmen von Pulmonx. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. Daniel Franzen
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
daniel.franzen[at]usz.ch

Fortgeschrittenes Lungenemphysem

Emphysème pulmonaire avancé

Literatur / Références

1 Kohler M, Clarenbach CF, Kestenholz P, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32:403–408.

2 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348:2059–2073.

3 Weder W, Tutic M, Lardinois D, et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. Ann Thorac Surg 2009; 87:229–236; discussion 236–227.

4 Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. Thorax 2014; 69:280–286.

5 Tutic M, Lardinois D, Imfeld S, et al. Lung-volume reduction surgery as an alternative or bridging procedure to lung transplantation. Ann Thorac Surg 2006; 82:208–213; discussion 213.

6 Hamacher J, Buchi S, Georgescu CL, et al. Improved quality of life after lung volume reduction surgery. Eur Respir J 2002; 19:54–60.

7 Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:164–169.

8 England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. Am J Surg Pathol 1989; 13:640–658.

9 Choong CK, Mahesh B, Patterson GA, et al. Concomitant lung cancer resection and lung volume reduction surgery. Thorac Surg Clin 2009; 19:209–216.

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

11 Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:829–835.

12 Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. Chest 1998; 114:675–680.

13 Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, et al. Technical advances: measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. J Bronchology Interv Pulmonol 2009; 16:141–144.

14 Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. Eur Respir J 2013; 41:302–308.

15 Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, 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.

16 Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. Eur Respir J 2012; 39:1084–1089.

17 Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. Respiration 2014; 87:485–491.

18 Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. Thorax 2014.

19 Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, et al. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. Thorax 2012; 67:302–308.

20 Herth FJ, Ernst A, Baker KM, 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.

21 Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9:481–491.

22 Rathinam S, Oey I, Steiner M, et al. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programme. Eur J Cardiothorac Surg 2014.

23 Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). Respiration 2011; 82:36–45.

24 Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, 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.