

Amfizemde Bronkoskopik Hacim Azaltıcı Tedaviler

Ömer Özbudak, Hülya Dirol

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda temel semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığı, özellikle egzersizle oluşur ve yıllar içinde tüm medikal tedavilere rağmen artar. Bu semptomun oluşmasındaki temel mekanizmalardan biri, akciğerlerde gelişen hiperinflasyondur. Akciğer hiperinflasyonunun KOAH'da bağımsız bir mortalite indikatörü olduğu bildirilmiştir (1).

Hiperinflasyon, fizyopatogenezine göre "Statik ve dinamik akciğer hiperinflasyonu" olarak ikiye ayrılır. Statik ve dinamik hiperinflasyon klinik ve terapötik yaklaşımlar adına önem taşır. Statik hiperinflasyonun en sık sebebi amfizemdir. Akciğer parankim harabiyeti ve elastik geri toplanma (elastik recoil) kaybı, statik akciğer hiperinflasyona neden olur. Alveol duvarındaki elastik liflerin kaybı elastik recoil gücünün azalmasına, alveol duvar destek yapılarının kaybına, ekspirasyon sırasında hava yollarının erken kapanmasına yol açar. Ekspiryum sonu akciğer hacmi, yani residüel volüm artar. Artmış residüel volüm ve azalmış tidal volüm statik hiperinflasyonun en belirgin fizyolojik özellikleridir.

Egzersiz sırasında alveolar hava henüz tam ekshale edilmeden, tekrar inhalasyonun başlaması ise dinamik akciğer hiperinflasyonuna neden olur. İstirahatte residüel volümdeki artış, eforla daha da belirgin hale gelir. Sonuç ise, egzersizle çok daha abartılı hale gelen hava hapsi, yani dinamik hiperinflasyondur.

Dinamik hiperinflasyonla birlikte aşırı şişkin hale gelen akciğerler daha fazla esneyemez, hastanın derin nefes alması zorlaşır, solunum işi artar. Solunum kasları artmış hava hapsi nedeniyle gerilir ve solunum fonksiyonları bozulur. Solunum kas yorgunluğu gelişir. Tüm bunların klinik yansıması ise nefes darlığı ve efor kapasitesinde azalma olur.

Hiperinflasyonun kalp fonksiyonları üzerine de (intratorasik hipovolemi ve diastolik disfonksiyon) olumsuz etkileri vardır. Hiperinflasyonun düzeltilmesi halinde, akciğerler, kalp ve göğüs duvarı arasındaki ilişki normale döner. Hava hapsi azalır, elastik recoil düzelir, ekspiratuar akım artar, solunum kasları daha etkin çalışır. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve kalp fonksiyonları düzelir. Tüm bunlara bağlı olarak dispne yakınması azalır, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi artar.

İşte bu nedenle, gerek medikal tedavi, gerek bronkoskopik hacim azaltma tedavisi (BHAT), gerekse cerrahi tedavi de amaç hiperinflasyonun düzeltilmesidir.

Akciğer hacim azaltıcı cerrahi, ilk kez 1950'lerde Brantigan ve ark., tarafından yapılmıştır. Yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle bu çalışma son bulmuştur (2). 1990'da Cooper ve ark., yeni cerrahi yaklaşımlar geliştirmiştir. Yeni yaklaşımlarla daha iyi sonuçlar elde edilmeye başlansa da 2003'te "National Emphysema Treatment Trial" (NETT) çalışmasında postoperatif ciddi kardiyopulmoner komplikasyonlar gelişebileceği ve ağır amfizemli hastaların tamamında aynı başarılı sonuçların elde edilemediği bildirilmiştir (3-6).

Hiperinflasyonun doku harabiyetine bağlı olması ve doku harabiyeti karşısında antiinflamatuar ve bronkodilatör tedavilerin etkilerinin sınırlı kalmasından (7,8) ve akciğer hacim azaltıcı cerrahinin risklerinden dolayı, hiperinflasyonu azaltmak için, torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv tekniklerin uygulanması gerekliliği doğmuştur. Bu nedenle akciğer hacim azaltıcı cerrahiye benzer etki gösteren endoskopik yöntemler araştırılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda geliştirilmiş ve üzerinde çalışmaların devam ettiği bronkoskopik KOAH tedavi yöntemleri, temelde dört ana mekanizma ile etkisini göstermektedir. Cerrahi olmayan hacim azaltıcı etki, akciğer elastisitesinin restorasyonu, yeni hava yolları oluşturularak hava akımının yeniden düzenlenmesi ve parasempatik sinirin ablasyonu ile bronkokonstriksiyonun azaltılmasıdır. Kullanılan endoskopik yöntemler aşağıda listelenmiştir.

I. Bronşiyal bloke edici araçlar

1. Valf

- a. Endobronşiyal valf (EBV); Zephyr valf
- b. İntrabronşiyal valf (IBV); Spiration valf

2. Spigotlar

II. Parankimal araçlar

1. Coil (sarmal teller)
2. Biyolojik dolgu maddeleri (Sealant)
3. Termal buhar ablasyonu

III. Ekstraanatomik by-pass araçları

1. Hava yolu by-pass stentleri

IV. Hedef akciğer denervasyonu

I. BRONŞİYAL BLOKE EDİCİ ARAÇLAR

1. Valf

Bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı teknikler arasında en çok çalışılan teknik valf implantasyonudur.

a. "Endobronşiyal valf (EBV); Zephyr valf": Nitinol gövdeye oturtulmuş silikon kapakçıklar tek yönlü çalışır. Valf tek yönlü çalıştığı için, bloke edilen loba hava giremez ama lob içindeki sekresyonlar ve ekspirasyonda hava dışarı çıkar. Böylece lobar atelektazi gelişir. İstenildiğinde de valf tekrar çıkartılabilir.

EBV ile yapılan klinik çalışmalardan ilki ve en geniş olanı "Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial" (VENT) çalışmasıdır (9). Endobronşiyal valf takılan 214 heterojen amfizemli hasta ile standart medikal tedavi alan 101 hastanın karşılaştırıldığı bu çalışmada, FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış olmasına karşın, klinikte anlamlı bir iyileşme (altı dakika yürüme testi (6-DYT), St. George's solunum anketi (SGRQ) ve modifiye Medical Research Council (mMRC)) olmamıştır. Çalışmanın Avrupa kolu Euro-VENT'te, subgrup analizinde, fissür bütünlüğü bozulmamış hastalarda hem FEV₁'de hem 6-DYT'de anlamlı iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin altıncı ayın sonunda da devam ettiği bildirilmiştir (10). Euro-VENT interlobar fissür bütünlüğünün valf tedavi başarısını arttırabileceğini göstermiştir.

İnterlobar kollateral ventilasyon total atelektazi için önemli bir parametredir. Kollateral ventilasyon ne kadar az ise işlem o kadar başarılı olur. Kollateral ventilasyon radyolojik (interlobar fissür bütünlüğü analizi) ve bronkoskopik (Chartis sistemi) olarak değerlendirilebilir (11). Fissür bütünlüğüne ek olarak kollateral ventilasyonu ön görebilen parametreleri de içeren yeni kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) yazılımları geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Chartis sisteminde, bronkoskopla hedef akciğer segmentine ulaşılır. Kateterin ucunda bulunan balon şişirilir. Segment obstrükte edilir. Böylece havanın hem girişi hem çıkışı engellenir. Hava sadece kateterin santralindeki lümeninden çıkabilir. Spontan solunum sırasında kateterden çıkan hava akımı ve hızı grafik halinde görüntülenir. Hava akımında azalma olması önemsiz kollateral ventilasyonu gösterir. Herth ve ark. Chartis sisteminin doğruluk oranını %75-80 olarak bildirmiştir (12).

EBV ile yapılan ilk sham kontrollü çalışma ise, BeLieVeRHIFI çalışmasıdır (13). Bu çalışmada kollateral ventilasyon, fissür analizi ile yapılmıştır. BT ile interlobar fissür bütünlüğünün bozulmadığı saptanan hastalarda unilateral komplet oklüzyon yapılmış

ve sham grubuna göre FEV₁, 6-DYT ve difüzyon kapasitesi klinik ve istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. SGRQ skoru da çalışma grubunda iyileşme olmuş ancak bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Bir başka randomize kontrollü çalışma, STELVIO çalışmasında da kollateral ventilasyon BT ve Chartis sistem ile değerlendirilmiş, kollateral ventilasyonu saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre, FEV₁, FVC, 6-DYT, SGRQ anlamlı iyileşme olmuştur. STELVIO'da yaşam kalitesinde ve yürüme mesafesindeki iyileşme BeLieVeRHIFI'ye göre daha belirgin olmuştur (14).

Alfonso'nun yaptığı 49 hastalık retrospektif, çok merkezli çalışma ile de ardışık bilateral valf uygulamasının pulmoner fonksiyonları iyileştirmek için değerli bir strateji olduğu görülmüştür (15).

Ülkemizde, Altın ve ark., 2013'te, VENT çalışma kriterlerine uygun olgu seçimi yaparak EBV uyguladıkları dört olguda, üçüncü ayda 6DYT yürüme mesafesinde > 70 metre artış ve dispne semptomunda düzelme olduğunu bildirmiştir. Altıncı ayın sonunda efor kapasitesindeki subjektif iyileşme devam ederken, solunum fonksiyon testi değerlerinde bir olgu dışında eski değerlerine dönüş olmuştur. Bu durum fizyolojik parametrelerdeki düzelenin kalıcı olmadığını düşündürmüştür. Ancak yine de olguların genel olarak efor kapasitelerindeki artış, hastane yatış sıklığında ve acil başvurusundaki azalma işlemin etkin olduğunu düşündürmektedir (16).

Fiorelli ve ark. yaptığı, unilateral ve bilateral EBV uygulanmış heterojen amfizemli hastaların retrospektif analizde, klinik etkinliğin kaybına bağlı yapılan ardışık EBV işleminde hastaların fayda gördüklerini saptamıştır. Buradan yola çıkarak bilateral heterojen amfizemli hastalarda ardışık bilateral yaklaşımın solunum fonksiyonlarını iyileştirmek için değerli bir strateji olabileceğini ifade etmişlerdir (17).

Valf ile hacim azaltma işlemi sonrası KOAH alevlenmesi, hemoptizi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar görülebilir. VENT çalışmasında toplam komplikasyon oranı %10,3, pnömotoraks oranı %4.2 saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, daha az kollateral ventilasyon olan lobların tespiti ve bu loblara valf implante edilmesi ile pnömotoraks oranının (%23) dramatik olarak arttığı gözlenmiştir (18,19). İşlemden en çok fayda görecektir olan hastaların en çok pnömotoraks riski taşıması kollateral ventilasyonla ilişkilidir (18). Bu nedenle işlem sonrası ilk 48-72 saat yakın monitorizasyon önerilmektedir. Herzog ve ark., işlem sonrası 48 saat yatak istirahati ve öksürük kesici tedavi alanlarda pnömotoraks oranını %7.5, standart medikal tedavi alanlarda %25 saptamıştır (56). İşlem sonrası 48 saat yatak istirahati, öksürük kesici kullanımı pnömotoraks insidansını azaltıyor olabilir ancak daha büyük çalışmalarla bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, akciğer hacim azaltıcı EBV tekniğinin amfizemdeki başarısı klinik araştırmaların ötesinde kanıt düzeyine ulaşmıştır. Ağır amfizemi ve hiperinflasyonu olan,

BT ile iyi seçilmiş ve Chartis sistemi ile kollateral ventilasyonun olmadığı tespit edilmiş hastalarda, EBV pulmoner fonksiyonu, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini artırır. LIBERATE adlı, çok merkezli heterojen amfizemli, Chartis sistem ile kollateral ventilasyonun değerlendirildiği çalışma ise devam etmektedir. Birkaç ay evvel LIBERATE çalışmasında hasta alımının tamamlandığı, 24 merkezden toplam 190 hastanın çalışmaya alındığı, bu hastaların 2:1 EBV ve optimal medikal tedavi alacak şekilde randomize edildiği, bir yıl sonunda grupların FEV₁, 6-DYT, SGRQ ile karşılaştırmalı değerlendirmesinin yapılacağı bildirilmiştir.

Öneri

Endobronşiyal valf ile amfizem hacim azaltıcı tedavinin pulmoner fonksiyonları, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini arttırdığı kanıtlanmıştır. BT ve Chartis sistem ile kollateral ventilasyonun olmadığı tespit edilen homojen ya da heterojen amfizemde uygulanması ve işlem sonrası pnömotoraks riski açısından hastaların ilk 48-72 saat yakın takibi önerilir.

b. "İntrabronşiyal valf (IBV); Spiration valf": İntrabronşiyal valf, nitinol iskelet üzerine giydirilmiş poliüretan membrandan oluşur, şekli şemsiyeyi andırır. EBV gibi farklı ölçülerde bulunur. Hedef lobun boyutuna uygun intrabronşiyal valf seçilir ve EBV gibi bronkoskopik olarak yerleştirilir. Valf hava girişini engellerken, hava ve sekresyon drenajına çeperinden izin verir.

Wood ve ark., çok merkezli nonrandomize 28 hastalık çalışmada, birinci ayda SGRQ skorunun daha iyi olduğunu, bunun altı ay boyunca korunduğunu, fizyolojik parametrelerde bir değişiklik olmadığını, komplikasyon oranının %17 olduğunu bildirmiştir (20). En sık görülen komplikasyonlar işlem sürecindeki aritmiler, bronkospazm, pnömoni ve KOAH alevlenmesi iken hiçbir hastada pnömotoraks gelişmemiştir.

Springmeyer ve ark. tarafından, çok merkezli 98 hastayı içeren, randomize kontrol grubu olmayan çalışmada, bilateral üst loba IBV uygulanmış, %99.7'lik teknik başarı oranı saptandığı (hiç migrasyon veya erozyon görülmemiş), işlemle doğrudan bağlantılı ölüm olmadığı, 30 günlük morbiditenin %5.5, mortalite %1.1 olduğu bildirilmiştir (21). İşlemin en ciddi komplikasyonu pnömotoraks olmuş ve en sık sol üst lobun tüm segmentlerinin bloke edilmesi halinde geliştiği bildirilmiştir.

Hastaların yaklaşık yarısında altıncı ayda yaşam kalitesinde belirgin düzelme devam etmiş, obstrükte edilen loblarda ortalama 294 ml hacim azalması sağlanmış, total akciğer kapasitesi değişmemiş, üst loblar dışındaki akciğer parankiminde ventilasyon-perfüzyon uyumunda artış saptanmıştır.

Sternman ve ark., üst lob tutulumu belirgin 91 amfizemli hastaya IBV yerleştirmiş, pnömotoraks riski nedeniyle inkomplet oklüzyon yapmış, böylece total lobar atelek-

tazi gelişmeden sağlanan kısmi obstrüksiyonla, müdahale edilen loba hava girişi azaltılmış, havanın diğer loblara dağılımı sağlanmış, ventilasyon perfüzyon dengesizliği azaltılmış, sonuçta fonksiyonel parametrelerde ve yaşam kalitesi anketinde anlamlı iyileşme kaydedilmiştir (22).

IBV sham kontrollü çalışma, Ninane ve ark., tarafından yapılmış, bilateral komplet üst loba intrabronşiyal valf yerleştirilen 37 hastanın yaşam kalitesi sham grubundaki 36 hastaya göre anlamlı iyileşme göstermiştir. (23).

Eberhart ve ark., unilateral tam obstrüksiyon ile bilateral parsiyel obstrüksiyonu kıyaslamış, unilateral tam obstrüksiyonun, bilateral parsiyel obstrüksiyona göre daha etkili ve üstün olduğunu, pnömotoraks riskinin de kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmiştir (24).

Öneri

Intrabronşiyal valf, endobronşiyal valf gibi BT ve Chartis sistem ile kollateral ventilasyon olmadığı tespit edilen homojen ya da heterojen amfizemlilerde, bilateral-unilateral-tam obstrüksiyon-parsiyel obstrüksiyon gibi farklı yöntemler kullanılarak uygulanabilir. İşlemin en ciddi komplikasyonu olan pnömotoraks riski kabul edilebilir düzeydedir.

2. Spigotlar

Bronş duvarına tutunmak için yanlarda çıkıntıları olan silikondan yapılan ve üç farklı boyutta üretilen tıkaçlardır. Aslında uzamış kaçağı olan pnömotoraks tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir. Bu anlamdaki etkinliği pek çok çalışma ile kanıtlanmış olmasına karşın hacim azaltıcı tedavideki etkinliği henüz kanıtlanmış değildir (25).

Miyazawa ve ark., spigot takılan yedi hastanın beşinde solunum fonksiyonunda, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğunu bildirmiştir (26).

Ülkemizden Tezel'in endobronşiyal Watanabe spigot uyguladığı bir olguda, altıncı ayda FEV₁ işlem öncesi değerlerin neredeyse iki katına ulaşmış, total akciğer kapasitesi ve rezidüel hacim sırası ile 9.2 L (%102) ve 4.2 L'ye (%150) gerilemiş, 6-DYT 260 metreden 320 metreye yükselmiştir (27).

Bu işlemin en sık karşılaşılan komplikasyonu olan pnömoninin, oklüde olan bronştan sekresyonların drene olamamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Öneri

Pnömotoraks tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi amaçlı kullanımı sık gelişen pnömoni komplikasyonu ve etkinliğinin yetersizliği nedeniyle tercih edilmemelidir.

II. PARANKİMAL ARAÇLAR

1. "Koil (Sarmal Tel)"

Bir diğer bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı işlem, koil implantasyonudur. Valf ile direkt lob obstrükte edilip gelişen atelektazi sayesinde hacim küçülürken, koilde elastik recoili bozulmuş olan akciğer parankimi koil ile büzülerek hacim küçültülmektedir. Lob obstrüksiyonu söz konusu olmadığı için interlobar kollateral ventilasyon olup olmaması önemli değildir. Valfe göre en önemli avantajı bu iken dezavantajı parsiyel geri dönüşümsüz olmasıdır. Buna karşın ilk bir ay içinde koillerin geri alınabileceği söylenmektedir. Koil uygulamalarının ameliyathanede yapılması gereklidir.

Öncelikle multidedektör BT ve perfüzyon sintigrafisi ile hedef lob belirlenir. İşlem floroskopi eşliğinde yapılır. Kılavuz tel ile hava yolu uzunluğu ölçülür. Taşıyıcı kateter ile koil hesaplanan uzunluğa kadar ilerletilir. Kateterin çekilmesi ile koil katetere yüklenmeden önceki orijinal şekline döner ve böylece koil lobu çekerek akciğer hacminin azalmasını sağlar.

Herth ve ark. tarafından, 11 hastaya 21 işlem yapmış, 4.9 ± 0.6 koil yerleştirilmiş, toplam 7-11 ay süre takip edilen hastalarda 33 komplikasyon gelişmiş ancak bunların hiçbirinin ciddi olmadığı bildirilmiştir. Endoskopik hacim azaltma işlemi olarak koilin uygulanabilir güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır (28).

Slebos ve ark. tarafından, heterojen amfizemli bilateral, her loba 10 koil uygulanmış olan çalışmada (23), altı ay sonunda solunum fonksiyon testinde, 6-DYT ve SGRQ da anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir (29).

İlkin randomize kontrollü çalışma olan RESET'te (RePneu Endobronchial Coils For the Treatment of Severe Emphysema with HyperinflaTion Trial) ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre solunum fonksiyon testinde, 6-DYT ve SGRQ skorunda anlamlı iyileşme görülmüştür (30).

Deslee ve ark., koil implantasyonu yaptıkları 60 hastada (55 bilateral, 5 unilateral) solunum fonksiyon testi, 6-DYT ve SGRQ da sağlanan iyileşmenin 12. ayın sonunda da devam ettiğini bildirmiştir (31). Hartmann ve ark., 38 hastada BHAT-koil uygulaması, bazal değerlere göre görülen iyileşmelerin (6-DYT, SGRQ, MMRC) 3 yılın sonunda da devam ettiğini bildirmiştir (32).

Ülkemizden Gülşen ve ark. tarafından yapılan, BVLR-koil uygulanan 40 hastada, işlemden sonraki altıncı ayda, pulmoner fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme kaydedilmiş, FEV₁'de 150 ml, 6-DYT 48 metre artış, rezidüel volümde %14.5, SRGQ skorunda 10.5 puan, CAT skorunda 7.5 puan azalma olmuştur (33). Fransa'dan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada (REVOLENS), altıncı ayda BHAT grubunun kontrol grubuna göre 6-DYT > 54 metre artış gelişen hasta sayısı bakımından daha üstün olduğu bildirilmiştir (34).

Daha geniş randomize kontrollü bir çalışma olan RENEW çalışmasına toplam 30 merkezden 315 hasta alınmış ve 12 aylık takip sonunda, 6-DYT'de ≥ 25 metre artış koil grubunun %40'ında, kontrol grubunun %26.9'unda saptanmış, iki grup arasında ortalama FEV₁ değişim ve SGRQ skorunda iyileşme koil grubu lehine olmuş, major komplikasyonlar koil grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür (35).

Koil implantasyonu sonrası en sık görülen komplikasyonlar; KOAH alevlenmesi, alt solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, hemoptizi ve pnömotorakstır (30,31).

Kontogianni ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık görülen komplikasyon (%20) kendi kendine geçen hemoptizi olmuştur. İki hastada pnömotoraks gelişmiştir (36). Valfte pnömotoraksın sebebi kollateral ventilasyon iken koilde pnömotoraksın sebebi koilin neden olduğu akciğer perforasyonudur.

Kısa süre önce yapılan, şu ana kadar yapılmış altı bronkoskopik hacim azaltıcı koil tedavisi çalışmasının metanalizinde, koilin kollateral ventilasyondan bağımsız olması ve heterojen amfizemli hastaların yanı sıra homojen amfizemli hastalara da uygulanabilir olması gibi avantajlarının olduğu ve kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir (37).

Öneri

Koil homojen ya da heterojen amfizemde, unilateral ya da bilateral uygulanabilir. BT ve Chartis sistem ile kollateral ventilasyon tespit edilen endobronşiyal-intrabronşiyal valf uygun olmayan hastalarda önemli bir seçenektir. Koilde en sık görülen enfeksiyon, hemoptizi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar kabul edilebilir düzeydedir.

1. Biyolojik dolgu maddeleri (Sealant)

Dolgu maddeleri, akciğer hacim azaltıcı etkisini yol açtığı doku remodellingi ile sağlar. Sentetik hidrojel (polivinil alkol-gluteraldehit) tek lümenli kateter ile 2-4 subsegmente uygulanır, köpük akciğer dokusuna yapışır, hava ve su rezorbe olur, uygulanan segmentte inflamasyon, atelektazi ve fibrozis gelişir. Kollateral ventilasyondan bağımsızdır.

Heterojen amfizemli hastalarda yapılan iki çalışmada da, 6 ve 12. aylarda yaşam kalitesinde ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme kaydedilmiştir (38,39). Olgu sayıları az olmakla birlikte, sealant etkin bir yöntem olarak kabul edilmiş ancak etkinlik ve güvenilirlikle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Randomize kontrollü ASPIRE çalışması, ekonomik nedenlerden dolayı hedeflenen iki yıllık verilere ulaşamadan sonlandırılmış, ancak üç ve altı aylık verilere göre, hastaların yarıdan fazlasında akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (40). Ancak hastaların %44'ünde hastane yatışı gerektiren yan etkiler olmuş bunların ikisi ölümle sonuçlanmış, bu da işlemin güvenilirliği konusunda şüpheye yol açmıştır.

Diğer taraftan, Iftakhar ve ark.'nın, tüm BVLR yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirdiği meta-analizde en etkin yöntemin sealant ile yapılan BVLR olduğunu bildirmiştir (41).

Oren ve ark., sealant uygulanmış hastalarda yaptığı çalışmada işlem sonrası KOAH alevlenmesi ile işlem öncesi CRP seviyeleri arasında ilişki olduğunu saptamış ve bu hastaların antibiyotik profilaksisinden fayda görebileceğini öne sürmüştür (42).

Lieberman ve ark. tarafından sealant sonrası geçici pulmoner değişikliklerin değerlendirildiği çalışmada, nodül, konsolidasyon, kavitasyon gibi pulmoner değişikliklerin gelişebileceği, biyolojik sealantta bu değişikliklerin çoğunluğunun üç ay içinde gerilediği, sentetik sealantta da bu değişikliklerin çoğunun zaman içinde gerilediği, bazılarının ise büyüüp maligniteyi taklit edebileceği bildirilmiş ve bu konuda radyologlar uyarılmıştır (43).

Öneri

Kollateral ventilasyon nedeniyle valf, doku harabiyeti nedeniyle de koil uygulanamayan olgularda sealant alternatif bir tedavi gibi görünmektedir. Bu yöntemde kullanılan sentetik hidrojel içeriğinde ve uygulama yönteminde yapılacak değişikliklerle biyolojik dolgu maddelerinin rutin klinik uygulamaya girebileceği öngörülmektedir. Sealant sonrası geçici nodül, konsolidasyon, kavitasyon gibi pulmoner değişiklikler görülebilir. Şu an için onaylı klinik araştırmalar dışında kullanımı önerilmez.

1. "Bronkoskopik Termal Buhar Ablasyonu"

Bu teknikte temel hedef sıcak su buharıyla tetiklenen lokal inflamasyon ve sonra gelişen fibrozis sayesinde amfizemli lobun volümünün azaltılmasıdır. İşlem öncesi yine multidedektör BT ile hedef lob ve hedef lob hacmine göre verilmesi gereken buhar dozu belirlenir. Hedef segmente gelince balon şişirilir ki böylece buharın diğer alanları etkilemesi önlenir. Önce 75°C ısıtılmış su buharı verilir, üç dakika beklenir sonra balon indirilir ve diğer hedef segmentlere de işlem aynı şekilde uygulanır. Sıcak su buharının neden olduğu inflamatuvar reaksiyon fibrozis ile sonuçlanır, bu nedenle işlemin akciğer volüm üzerine etkisi ancak 8-12 hafta sonra görülür. İşlem kollateral ventilasyonla ilişkisizdir. Geri dönüşümsüzdür.

Bronkoskopik termal buhar ablasyonu ilk kez 2009'da Snell ve arkadaşları tarafından uygulanmış, bu çalışmaya dayanarak heterojenitenin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan heterojenite indeksinin (HI) işlem başarısını öngörmede önemli olduğu sonucuna varılmıştır (44,45). Heterojenite indeksi; ya da heterojenite oranı bilgisayar ile hesaplanır. Hedef lob ile aynı taraftaki diğer loblara doku harabiyet durumlarına göre bir puan verilir. Doku harabiyeti, < 910 HÜ olan piksel sayısı ve > 910 HÜ olan piksel sayısı oranlanarak hesaplanır. Doku harabiyetine göre her bir loba 0, 1, 2, 3 ve 4 puan verilir. Hedef lob ile aynı taraftaki diğer loblar arasındaki puan farkı 2 ve daha

fazla ise heterojen amfizem olarak kabul edilir. Bu yöntem ilk kez heterojeniteyi değerlendirmek için VENT çalışmasında kullanılmıştır. Daha sonra da farklı çalışmalarda heterojenite objektif olarak benzer bilgisayar programları ile değerlendirilmiştir. Snell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada altı ayın sonunda FEV₁, vital kapasite ve rezidual völümde anlamlı düzelme tespit edilmiştir.

İlk randomize kontrollü termal buhar ablasyon çalışması olan ve 2014'te tamamlanan Step-Up çalışmasında (Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance Study) da altıncı ayın sonunda FEV₁'de %13.1 iyileşme, SGRQ da 11.1 puan düşme sağlanmıştır (46).

Bronkoskopik termal buhar ablasyonunda, işlemden sonraki iki-dört hafta içinde ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı, laboratuvar testlerinde inflamatuvar belirteçlerde artış, akciğer grafisinde radyopasiteler ve KOAH alevlenmeleri görülebilir. Bu nedenle hastaların yakın takibi, profilaktik antibiyotik ve steroid verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda, erken dönem ve tedavinin 6. ayında yapılan değerlendirmeler bronkoskopik termal buhar ablasyonunun hacim azaltıcı işlem olarak kullanılabilir etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Öneri

Kollateral ventilasyonu ve yaygın doku harabiyeti olan olgularda bronkoskopik termal buhar ablasyonu tercih edilebilir. Bu yöntemin uygun olgu sayısına ulaşmış randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır. İşlemden sonraki iki-dört haftalarda ateş, öksürük, balgam, nefes darlığında artış görülebileceği için hastaların yakın takibi önerilir. Şu an için onaylı klinik araştırmalar dışında kullanımı önerilmez.

I. HAVA YOLU BY-PASS-STENT

Hava yolu by-pass stent, ciddi homojen amfizemli hastalarda tuzaklanmış havanın boşaltılması için geliştirilmiş bir başka bronkoskopik akciğer hacim azaltma yöntemidir. İşlemden paslanmaz çelik, silikon ve fibrotik yanıtı engellemek için paclitaxel içeren stentler kullanılır. Amaç hava hapsinin olduğu amfizemli alanlara yerleştirilen stentler ile hapsolmuş havanın yeni yollar ile atılmasını sağlamaktır.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, sham kontrollü EASE çalışmasında, 208 hastaya stent yerleştirilmiş, 107 kontrol hastası ile birinci gün, birinci, üçüncü ve altıncı ayda yapılan karşılaştırmalarda, birinci günde by-pass yapılan hastalarda hapsolmuş havanın hızla boşaldığı ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme olduğu ancak sonraki kontrollerde iki grup arasında akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bölgesel hava hapsinde akut azalmaya karşın EASE çalışması, stent by-pass yönteminin korunmuş uzun dönem etkinliğini gösterememiştir (47).

Öneri

Hava yolu by-pass stentlerinin şu an için amfizem tedavisinde kullanılması önerilmez.

II. HEDEFLENMİŞ AKCİĞER DENERVASYONU

En son geliştirilen bronkoskopik KOAH tedavi yöntemidir. Aslında hacim azaltıcı bir işlem değildir. İşlemin temeli akciğer innervasyonu yapan parasempatik sinirin ablasyonu ile bronkokonstriksiyonun azaltılmasına dayanmaktadır. Antikolinerjik ilaç tedavisi ile sağlanan etkiye benzer bir etki sağlanmaktadır. Hedef bronşa sekiz noktadan radyofrekans (15-20 watt) verilir. Oluşan ısının hava yolunun iç yüzünü etkilememesi için soğutucu kullanılır. Genellikle bilateral ve adım adım uygulanır.

Slebos ve ark., 20 watt (vital kapasite, endurans ve SGRQ da anlamlı iyileşme) ile 15 watt'a göre daha iyi sonuçlar elde etmiştir. Advers olay olarak KOAH alevlenmesi, anaflaktik reaksiyon, göğüs ağrısı, gastroparezi görülmüştür (48). İşleme bağlı olarak bronş perforasyonu, stenoz görülebilir. Akciğer denervasyonu ile ilgili ilk prospektif randomize kontrollü çalışma (AIRFLOW-1) ise halen devam etmektedir.

Öneri

Hedeflenmiş akciğer denervasyonun şu an için rutin klinik uygulamada kullanılması önerilmez.

DOĞRU HASTA, DOĞRU YÖNTEM SEÇİMİ

Bu yöntemlerden hangisi uygulanırsa uygulansın, en önemli nokta uygun hasta seçimidir. Kriterlere uymayan veya kısmi uyan hastalara yapılan uygulamalar hem hastalara yarar yerine zarar vermekte, hem de ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Bronkoskopik tedavi planlayacağımız KOAH hastasının her şeyden önce optimum medikal tedavi ve pulmoner rehabilitasyona rağmen belirgin dispne yakınmasının devam ediyor olması gerekir. Hastanın uygunluğunu değerlendirmek için; hastanın ayrıntılı medikal anamnezi alınmalı, akciğer fonksiyon testi, altı dakika yürüme ve helyum difüzyon testi yapılmalı, Toraks BT çekilmelidir. GOLD evre 3-4 (C-D), FEV₁ %20-45, hiperinflasyonu olan (RV > %175 veya RV/TLC > 0.58), altı dakika yürüme mesafesi 100-500 metre olan hastalarda bronkoskopik hacim azaltma düşünülebilir. Aktif sigara içmeye devam eden, difüzyon kapasitesi çok ağır etkilenmiş (< %20 beklenen) veya ağır komorbiditeleri olan (ciddi pulmoner hipertansiyon, tanılı veya şüpheli akciğer kanseri olan) hastalarda ise BHAT düşünülmemelidir. Aşağıda yeralan hasta dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri tablosu Herth ve ark. tarafından yayınlanan derlemeden alınmıştır (**Tablo 1**).

Şu an için kabul edilen hasta dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri dışında tartışılma durumlar da söz konusudur. Bunlardan bir tanesi dev bülloz amfizem hastalarında

Tablo 1.	
Dahil edilme kriterleri	Dışlama kriterleri
KOAH-amfizem fenotip $FEV_1 = \%20-45$ beklenen $RV > \%150-175$ beklenen $RV/TLC > \%58$ Optimal medikal tedavi Aktif sigara içmeyen Postrehabilite Semptomatik (Mmrc > 1) 6 DYM 100-500 metre	Klinik olarak önemli bronşektazi. Eski akciğer cerrahisi: lobektomi, pnömoektomi, akciğer transplantasyonu. Oda havasında, deniz seviyesinde, ciddi hiperkapni ($PCO_2 > 60$ mmHg) ve/veya hipoksi ($PaO_2 < 45$ mmHg) $DLCO < \%20$ beklenen Ciddi pulmoner hipertansiyon: Eko'da sağ ventrikül sistolik basıncı > 50 mmHg Konjestif kalp yetmezliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40) Performans ve surviyi önemli derecede etkileyen ciddi komorbiditeler. İdame antikoagülasyon: warfarin, DMAH, klopidogrel ve benzeri antiplatelet ajanlar, yeni oral antikoagulanlar.

BHAT uygulaması. Noppen ve ark.'larının çalışmasına kadar dev büllöz amfizemde BHAT önerilmemekteydi ve bu hastalarda tek tedavi yöntemi cerrahi kabul edilmekteydi (49). Noppen ve ark., büllöz amfizemli olgulara da BHAT uyguladı ve üçüncü ayda da devam eden spirometrik değerler ve akciğer volümlerinde iyileşme olduğunu bildirdi. Noppen'den sonra Santini ve ark.da, dokuz dev büllöz amfizemli hastada valf sonrası altıncı ayda solunum fonksiyonlarında, 6-DYT ve SGRQ skorunda belirgin iyileşme olduğunu bildirdi (50).

Öneri

Cerrahi riskler taşıyan büllöz amfizem hastalarında endobronşiyal valf kullanımı düşünülmelidir. Seçilmiş olgularda multidisipliner konsey kararı ile deneyimli merkezlerde uygulanabilir.

Bir diğer tartışılmalı durum ise, α -1 antitripsin eksikliği (AATE) olan hastalarda BHAT uygulamasıdır. Daha önceden AATE olması bronkoskopik hacim azaltma için bir dışlama kriteri idi. Çünkü daha önce NETT çalışmasında BVL uygulanan AATE hastalarında iki yılda %20'lik bir mortalite oranı (AAT replasmanı yapılan AATE hastalarında ölüm yok) saptanmıştı. FEV_1 'de de çok küçük bir artış olmuş (BVL yapılan AATE grubunda %8, AAT replasmanı yapılan grupta %27 artış) ve bu artışın da kısa süreli olduğu bildirilmişti (51). Hillerdal ve ark., EBV uyguladıkları AATE olan 15 hastada (FEV_1 %15-45, $RV > 140$ beklenen, homozigot AATE, üst lob hastalığı olmayan) altıncı ayda FEV_1 'de %38 iyileşme olduğunu ve bunun 12. ayda da devam ettiğini bildirdi (52).

Öneri

AATE olgularında BHAT, definitif tedavi (transplantasyon) yapılamayan veya definitif tedavi bekleyen hastalarda köprü tedavi olarak düşünülebilir, ancak BHAT'nin AATE olgularında rutin uygulanabilirliğini onaylamak için şu ana kadar yapılmış az sayıdaki çalışma yeterli değildir, geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

İleri amfizemli hastalarda BHAT'nin etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Bu nedenle $FEV_1 < \%20$, $DLCO < \%20$ olan hastalar dışlanmaktadır. $FEV_1 < \%20$ olan ileri amfizemli hastalarda BHAT'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla Darwiche ve ark. tarafından yapılan çalışmada EBV uygulanan 20 hastanın %65'inde akciğer hacminde azalma sağlanmış, dört olguda (%20) pnömotoraks meydana gelmiş, hiç ölüm olmamış, akciğer fonksiyonu ve egzersiz toleransında bir ve üçüncü ayda yapılan değerlendirmede düzelme olmuştur. Sonuç olarak yakın takip yapılarak $FEV_1 < \%20$ olan hastalarda da BHAT güvenle uygulanabileceği, akciğer fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlanabileceği ifade edilmiştir (53). Ancak bunu söylemek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

BHAT uygulayabileceğimiz hasta grubu belirlendikten sonra sıra, hastaya hangi işlemin en uygun olduğunun karar verilmesine gelir. Bunun için toraks BT ve Chartis sistemden faydalanılabilir. NETT çalışmasındaki bulgular doğrultusunda BHAT'den en çok heterojen amfizemli hastaların fayda göreceği düşünülüyordu. VENT çalışmasında heterojenite indeksi kullanıldı. Heterojenite indeksi ne kadar fazla ise sağlam doku oranının o kadar fazla olduğu, BHAT'den o kadar fazla fayda sağlanabileceği düşünüldü.

Daha sonra, BHAT'nin geri dönüşümlü olması ve düşük mortalite oranlarından dolayı BHAT, homojen amfizemli hastalara da uygulandı. Klooster ve ark., 10 homojen amfizemli hastaya koil ile BHAT uyguladı. Altıncı ayın sonunda pulmoner fonksiyonlarda, 6-DYT, SGRQ skorunda anlamlı iyileşme olduğunu bildirdi (54). STELVIO çalışmasına alınan hastaların da %50'si homojen amfizemliydi. Bu çalışmalar göstermiştir ki, BHAT hem heterojen hem homojen amfizemli hastalara uygulanabilir. Burada heterojeniteden daha önemli olan kollateral ventilasyondur. Düşük heterojenite skoruna rağmen, yani homojen amfizemde, Chartis ile kollateral ventilasyon olmadığı saptanan ve BHAT yapılan hastalarda, > 350 mL total akciğer hacim azalması sağlanabilmiş olması da bu düşüncüyü desteklemektedir (12).

Kollateral ventilasyon değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden biri toraks BT ile fissür analizidir. Ancak BT ile kollateral değerlendirmesindeki en büyük sorun, BT'yi yorumlayanlar arasında farklılıkların olmasıdır. Pulmonolog ve radyologların katıldığı bir çalışmada, uyumluluk vasat-orta olarak tespit edilmiştir (55).

Diğer kollateral ventilasyon değerlendirmesinde kullanılan yöntem Chartis sistemidir. Herth ve ark., Chartis sistem ile kollateral ventilasyon olmadığı tespit edilen 80 hastaya EBV uygulamış ve Chartis sisteminin, ≥ 350 mL akciğer volüm azalmasını öngörmedeki doğruluk oranını %75 tespit etmiştir (12). Gompelmann ve ark., retrospektif olarak Chartis sistem ile BT fissür analizini karşılaştırmış ve hedef akciğer volüm azalmasını öngörmede benzer tanısal performansa sahip olduğunu saptamışlardır (BT sensitivitesi %86, spesifitesi %61, Chartis sensitivitesi %75, spesifitesi %79) (11). STELVIO çalışmasında ise her iki yöntem birden kullanılmış ve BT ile fissür bütünlüğü bozulmamış olan hastaların %15'inde Chartis sitem ile kollateral ventilasyon olduğu saptanmıştır (14).

Kollateral ventilasyon değerlendirildikten sonra, kollateral ventilasyon olmayan hastalarda, ilk tercih EBV olmalıdır. Kollateral ventilasyonu olan hastalarda akciğer harabiyeti göz önünde bulundurularak, düşük doku harabiyeti olanlara koil implantasyonu, yüksek doku harabiyeti olanlara ise, sealant ya da termal buhar ablasyonu düşünülmeli önerilmektedir. Şu ana kadar bahsedilen hasta seçiminden, uygulanacak olan BHAT tekniğine kadar tüm basamaklar aşağıda, Kumar ve ark.'nın yayınladığı bir derlemeden alınan algoritma ile özetlenmiştir (**Sekil 1**).

ÜLKEMİZ KOŞULLARINDA UYGUN HASTA VE YÖNTEM SEÇİMİ

KOAH hastalarında medikal tedavinin artık yetersiz kaldığı durumda, akciğer hacim azaltıcı cerrahiye göre daha az mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan bronkoskopik hacim azaltıcı işlemler, artık önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Ülkemiz koşullarında BHAT'de en önemli nokta uygun hasta seçimidir. İşlemin ülkeye getirdiği ekonomik yük, hasta seçiminde dikkat ve özen gösterilmesi açısından ayrıca önemlidir. Elbette uygun hastada bilimsel veriler ışığında yapılacak işlem, hem gereksiz ekonomik kaybı engelleyecek hem de işlem başarısını arttıracaktır.

Öneri

Hasta seçim kriterleri her hasta için işlem öncesi değerlendirilmeli ve işlem öncesi ve sonrası pulmoner rehabilitasyon planlanmalıdır. Uygun hasta ve yöntem seçimi, multidisipliner konsey (göğüs hastalıkları, radyolog, pulmoner rehabilitasyon uzmanı, göğüs cerrahisi ve mümkünse nükleer tıp uzmanı) kararı ile olmalıdır. Bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi deneyimli bir bronkoskopist tarafından ve üçüncü basamak hastanelerde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
2. Brantigan OC, Mueller E, Kreis MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:194-206.

3. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319-29.
4. National Emphysema Treatment Trial Research Group: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.
5. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 43-53.
6. 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.
7. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.*
8. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1613-24.
9. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al, VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
10. Herth FJ, Noppen M, Valipor A, et al, International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334-42.
11. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis system and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19:524-30.
12. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis_ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302-8.
13. Davey C, Zoumut 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):1066-73.
14. Herth FJ, Nitschmann S. Bronchoscopic lung volume reduction in emphysema without collateral ventilation : STELVIO trial. *Internist* 2016;57(7):735-736.
15. Alfonso F, Antonio D, Marco A, et al. Sequential Bilateral Bronchoscopic Lung Volume Reduction With One-Way Valves for Heterogeneous Emphysema *Ann Thorac Surg* 2016;102:287-94.
16. Altın S, Sökücü S. N, Dalar L ve ark. Endobronşiyal kapakçık ile ilk deneyimlerimiz: Akciğer hacim azaltılmasında yeni bir yöntem. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi* 2013;21(3):823-828.
17. Fiorelli A, D'Andrilli A, Anile M et al. Sequential Bilateral Bronchoscopic Lung Volume Reduction With One-Way Valves for Heterogeneous Emphysema. *Ann Thorac Surg* 2016;102 (1):287-294.
18. Gompelmann D, Herth FJF, Heussel CP, et al. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014;68:V454.
19. Bosc C, Jankowski A, Briault A, et al. Long-term outcomes in 35 patients with emphysema after endoscopic lung volume reduction (ELVR) with valves. *Eur Respir J* 2014;44(Suppl 58):P3734.
20. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusem RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.

21. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:247-53.
22. Sternman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79: 222-33.
23. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multi-centre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39: 1319-25.
24. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Complete unilateral versus partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012, E-pub ahead of print.
25. Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT: Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration* 2012; 84: 250-263.
26. Miyazawa H, Noto H, Tniguchi H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using silicone spigots in patients with severe emphysema. *XIII World Congress for Bronchology, Barcelona, 2004: 17.*
27. Tezel C, Kutlu CA. Bronchoscopic volume reduction in severe emphysema. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012;20(4):947-950.
28. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* (2010) 4(4) 225-231.
29. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142:574-82.
30. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:233-40.
31. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicenter trial. *Thorax* 2014;69(11):980-6.
32. Hartman JE, Karin K, Gortzak K, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* (2015) 20, 319-26.
33. Gulsen A, Sever F, Girgin P, et al. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J* 2015; 00: 000-000. DOI:10.1111/crj.12387.
34. 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.
35. Frank CS, Gerard JC, Charlie S et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(20):2178-89.
36. Kontogianni K, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with coils (BHAT-Coils) for treatment of patients with severe heterogeneous emphysema and bilaterally incomplete fissures. Its effectiveness in everyday endoscopic practice. *European Respiratory Journal* ; SEP 1, 2013, 42 1p. Supplement: 57.
37. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, et al. Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2016;91(3):264.
38. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal1). *Respiration* 2011; 82:36-45.

39. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, et al. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142:1111-1117.
40. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomized trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46:651-662.
41. 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.
42. Oren F, Dror R, Elad G, et al. Airway bacterial colonization and serum C-reactive protein are associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation following bronchoscopic lung volume reduction
43. Lieberman S, Shulimzon TR, Davidson T et al. Long-term Imaging of the Lungs After Sealant Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *J Thorac Imaging* 2016 31(6): 391-397
44. Snell GI, Hopkins P, Westall G, et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993-8.
45. Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A, et al. The efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with upper lobe emphysema: the impact of heterogeneity of disease. *ATS 2010 [abstract: 5167]*.
46. Herth F, Valipour A, Grah C, et al. Treating the most diseased segments in patients with severe emphysema: 6 months results from the STEP-UP Randomized Controlled Trial (RCT) [abstract 4864]. *ERS* 2015.
47. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial
48. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015;70:411-9. 186 Gompelmann & Herth.
49. Noppen M, Tellings JC, Dekeukeleire T, et al. Successful treatment of a giant emphysematous bulla by bronchoscopic placement of endobronchial valves. *Chest.* 2006;130:1563-1565.
50. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, et al. Endobronchial treatment of giant emphysematous bullae with one-way valves: a new approach for surgically unfit patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1425-1431.
51. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:241-251.
52. 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.
53. Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S et. all. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV1 Patients. *Respiration* 92. Epub date: 2016/11/14.
54. 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.
55. 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.
56. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, et al. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0128097.