

Bronkoskopisk lungevolumenreduktion er et behandlingstilbud til patienter med svært heterogent emfysem

Michael Perch¹, Ingrid L. Titlestad², Beata A. Rychwica-Kielek³, Elisabeth Bendstrup⁴, Martin Iversen¹, Mette Siemsen⁵, Ole D. Jørgensen⁶
 & Poul Erik Haahr⁷

STATUSARTIKEL

- 1) Hjertecenteret, Afsnit for Lungetransplantation og Lungesygdomme, Rigshospitalet
- 2) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 4) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 5) Hjertecenteret, Thoraxkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
- 6) Hjerte-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 7) Hjerte-lungekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2014;176:V01140005

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er forbundet med betydende morbiditet og mortalitet. Der er skønsmæssigt 430.000 personer med KOL i Danmark, heraf ca. 50.000 med svær og meget svær KOL [1]. Kun en mindre gruppe af patienter med de sværeste tilfælde af KOL kan tilbydes kirurgisk intervention i form af lungevolumenreducerende kirurgi (LVRK) eller lungetransplantation: I den amerikanske National Emphysema Treatment Trial blev det påvist, at LVRK gav en forbedret overlevelse hos omhyggeligt udvalgte veltrænede patienter med emfysem i overlapperne [2]. Man har i de seneste ti år forsøgt at opnå en mere skånsom lungevolumenreducerende effekt ved bronkoskopisk volumenreduktion (BLVR), og det ser ud til, at BLVR har færre perioperative komplikationer og således vil kunne tilbydes til en større gruppe patienter med KOL.

Der findes en række forskellige metoder til bronkoskopisk volumenreduktion såsom indsættelse af endobronkiale ventiler, *airway stents* eller *coils*, brug af polymerskum eller vanddamp. De endobronkiale ventiler er de mest gennemprøvede.

Indførelsen af bronkoskopisk lungevolumenreduktion i Danmark er af Sundhedsstyrelsen defineret som en udviklingsfunktion i den nationale specialeplanlægning, og behandlingen tilbydes på Aalborg

Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital og Rigshospitalet.

I denne artikel gennemgås rationale for bronkoskopisk volumenreduktion samt indikationer, kontra-indikationer, procedurer og planlagte opfølgingsregimer.

BAGGRUND FOR VOLUMENREDUKTION

Ved KOL ses en lang række patologiske forandringer i luftvejene og alveolerne, hvilket fører til udvikling af emfysem. Ved emfysem ses tab af lungevæv og dermed nedsat iltning af blodet, tab af elastiske fibre i lungerne, *air trapping* og statisk og dynamisk hyperinflation. Hyperinflation medfører funktionsdyspnoe og er den vigtigste funktionslimerende faktor for patienter med emfysem. Princippet ved såvel kirurgisk som bronkoskopisk volumenreduktion er at fjerne eller aflukke de hyperinflaterede områder af lungerne for at opnå en atelektase og derved mindske den statiske og dynamiske hyperinflation, hvorved lungefunktionen, aktivitetsniveauet og livskvaliteten forbedres. Behandling med BLVR er således alene en symptomlindrende og ikke en sygdomsmodificerende behandling.

ORGANISATORISKE FORHOLD

Der er p.t. fire danske centre, hvor man foretager udredning: Rigshospitalet, og universitetshospitalerne i Odense, Aarhus og Aalborg, og tre, hvor man udfører BLVR: Rigshospitalet, og universitetshospitalerne i Odense og Aalborg. Henvisninger sendes til de respektive afdelinger. Forud for henvisning skal de i **Tabel 1** nævnte in- og eksklusionskriterier være opfyldt. Evaluering og visitation af patienter til BLVR eller evt. LVRK foretages ved en tværfaglig konference med deltagelse af lungemedicinere, thoraxkirurger, radiologer og/eller speciallæger i klinisk fysiologi.

Der er etableret en national database, der indsamler data om: 1) udredning, herunder årsag til manglende tilbud om ventilanlæggelse, 2) proceduren, herunder måling af kollateral ventilation, ventiltype samt



FAKTABOKS

Bronkoskopisk volumenreduktion hos patienter med emfysem

Symptombehandling af dyspnoe.

Udviklingsfunktion, som foretages på højtspecialiserede enheder.

Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom selekteres iht. in- og eksklusionskriterier, hvor tilstedeværelse af emfysem og fravær af andre betydende sygdomme er afgørende.

Der er flere kommercielt tilgængelige metoder til bronkial volumenreduktion (ventiler, Aeriseal, vanddamp, *coils* m.m.). Ventiler er de mest anvendte.

Der er oprettet en landsdækkende database, hvor effekt af behandlingen vurderes.

antal og 3) opfølgning, herunder lungefunktion, dyspnøscore, arteriepunktur, seksminuttersgangtest (6MWT), komplikationer og evt. behov for ventilfjernelse i op til to år efter ventilanlæggelse. Data-indberetningen blev påbegyndt den 1. september 2013.

UDVÆLGELSE AF PATIENTER

Behandlingen tilbydes til patienter, der har emfysem og betydende åndenød ved fysisk aktivitet pga. hyperinflation. Det forudsættes, at funktionsbegrænsningen er pulmonal, og at patienten vil kunne profitere af behandlingen med øget fysisk aktivitet til følge og deraf bedret funktionsniveau i det daglige.

Ud over volumenreduktion hos patienter med emfysem er endobronkiale ventiler blevet anvendt hos patienter med alfa-1-antitrypsinmangel [3], hyperinflation af den native lunge hos enkeltlungeplanterede [4] og til behandling af persisterende *air-leak* ved pneumothorax [5].

Patienterne med emfysem bør være i optimal medicinsk behandling og have gennemgået KOL-rehabilitering før henvisning. Da der er tale om en patientpopulation, som ubehandlet har høj morbiditet og mortalitet, skal der i den samlede kliniske vurdering også indgå en vurdering af komorbiditet, skrøbelighed og forventet overlevelse.

Den største udfordring ligger i udvælgelsen af de rigtige patienter. In- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 1. Mistanke om eller konstateret malignitet, svær komorbiditet og aktiv rygning (mht. risikoen for sekretstagnation og infektion) er alle absolutte kontraindikationer.

De bedste resultater opnås hos patienter med bevarede interlobære fissurer og dermed fravær af kollateral ventilation og samtidigt heterogent emfysem. Hos disse omhyggeligt udvalgte patienter ses der behandlingsrespons hos op mod 75% [6].

HETEROGENT VERSUS HOMOGENT EMFYSEM

LVRK og bronkiale ventiler tilbydes kun til patienter med heterogent emfysem. Emfysem kan kategoriseres på flere måder. Dets radiologiske udbredelse i lungerne bedømmes ved hjælp af højopløsnings-CT (HRCT) og opdeles i heterogent (lokaliseret), homogent (diffust udbredt) eller blandingstilstande. I studierne er der anvendt forskellige metoder til kategorisering af emfysem, men i den kliniske dagligdag er disse metoder ofte uanvendelige, idet de er tidskrævende og komplekse.

Derfor baseres kategoriseringen af den enkelte patient oftest på den erfarne radiologs eller klinikers skøn, eventuelt suppleret med vurdering af en lungeperfusionsscintigrafi.



TABEL 1

Inklusionskriterier og eksklusionskriterier forud for henvisning.

Inklusionskriterier

Alder 40-75 år
Emfysem med hyperinflation
FEV1: 15-45%, TLC \geq 125%, RV \geq 200%, DLCO > 15%
Dyspnø-MRC-grad 3-5
pO₂ > 6,0 kPa på atm. luft, pCO₂ < 7,5 kPa
Ingen uafklarede infiltrater ved CT-undersøgelse inden for 3 mdr.
Ingen malignitet inden for de seneste 5 år
Optimal medicinsk behandling inkl. rehabilitering og evt. ilt

Eksklusionskriterier

Immobil eller uden træningspotentiale, 6MWT < 140 m
Tobaksrygning inden for 6 mdr.
Betydende kronisk purulent bronkitis, der ikke kan saneres
Bronkiektasier
Pulmonal hypertension med trikuspidal returgradient > 40 mmHg, andre tegn på betydende pulmonal hypertension eller hjertesvigt
Betydende reversabilitet i FEV1
Peroral steroiddosis > 10 mg daglig
Thoraxdeformiteter (relativ)
Anden alvorlig sygdom

6MWT = seksminuttersgangtest; DLCO = diffusionskapacitet for CO; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund; MRC = Medical Research Council; RV = residualvolumen; TLC = total lungekapacitet.

KOLLATERAL VENTILATION

For de endobronkiale ventilers vedkommende opnås de bedste resultater, hvis der er bevarede fissurer som udtryk for manglende kollateral ventilation. Lunge-segmenterne er adskilt af interlobære fissurer, og disses tæthed har betydning for behandlingseffekten. Hvis man på HRCT ikke kan følge fissurerne i hele deres udbredelse i alle tre projektioner, er der en god korrelation med tilstedeværelsen af kollateral ventilation, hvilket medfører ufuldstændig aflukning af segmentet og manglende atelektasedannelse.

Det er i praksis vanskeligt at vurdere, om interlobærspalterne er intakte, hvorfor tilstedeværelsen af kollateral ventilation ofte vurderes ved hjælp af chartisapparatet, som består af et engangskateter med en ballon, som efter inflation blokerer bronkien. Luft kan efterfølgende kun forlade det pågældende lunge-segment gennem chartiskateterets centrale lumen. Flow og tryk samt luftvejsmodstand og kollateral ventilation kan på denne vis måles og beregnes [7].

BRONKOSKOPISK VOLUMENREDUKTION

Der findes flere forskellige metoder til bronkoskopisk volumenreduktion. Den hyppigst anvendte er indsættelse af endobronkiale ventiler, hvilket er den mest gennemprøvede, men andre muligheder er *airway stents* eller *coils*, brug af polymerskum eller vand-

TABEL 2

Oversigt over metoder til bronkoskopisk lungevolumenreduktion.

	Emfysem		Lokalisation		Kollateral ventilation		Reversibelt
	heterogent	homogent	overlap	underlap	til stede	ikke til stede	
IBV	+	-	+	+	-	+	+
Zephyr	+	-	+	+	-	+	+
Aeriseal	+	+	+	-	+	+	-
InterVapor	+	+	+	-	+	+	-
Coil	+	+	+	+	+	+	(+)a

a) Inden for de første 3 mdr. – derefter er det usikkert, om de kan fjernes.

damp. Indikationen for de forskellige modaliteter fremgår af **Tabel 2** og **Figur 1**.

ENDOBRONKIALE VENTILER

Princippet ved bronkoskopisk indsættelse af envejsventiler i luftvejene er aflukning af dele af lungen. Når ventilerne er placeret, kan der ikke længere komme luft ind i de behandlede segmenter, mens den eksisterende luft og eventuelt sekret kan passere ud af ventilen. På den måde dannes der en atelektase, og der opnås lungevolumenreduktion (**Figur 2**).

Der findes to typer ventiler, Zephyr (Pulmonx, Inc, Palo Alto, Californien, USA) og IBV (Spiration, Olympus Medical Co, Tokyo, Japan). Begge typer ventiler er lavet i nitinol med en membran af silikone.

Zephyrventilerne findes i to størrelser og består af et ekspanderbart skelet med en silikoneventil i midten. IBV-ventilerne er udformet som en omvendt paraply og findes i tre størrelser. Eksempler på ventiltyper ses i **Figur 3**. Antal og størrelse af de anvendte ventiler varierer afhængigt af type og de anatomiske forhold i bronkietræet i det eller de segmenter, man ønsker at behandle.

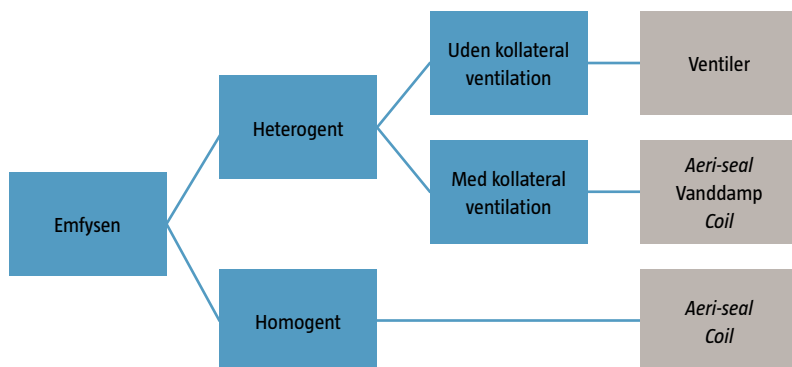
Det har vist sig, at opnåelse af en lobær atelektase er vigtig for et optimalt resultat [8]. Tidligere tilstræbte man at opnå en dobbeltsidig aflukning af et eller flere segmenter uden samtidig fuldstændig lobær aflukning af frygt for pneumothorax ved behandling med IBV-ventilerne [9], hvorimod Zephyrventilerne anlægges unilateralt med det formål at aflukke en hel lungelap. Den sidste metode er efterhånden blevet den alment accepterede behandling, uanset hvilken ventiltype der anvendes [10]. Forskellen i behandlingsprincipperne gør det vanskeligt at sammenligne de tidligere publicerede ventilstudier, men de to beskrevne ventiltyper anses i dag for at være ligeværdige.

I de første studier med Zephyrventiler fandt man en signifikant stigning af lungefunktion med ca. 10% forbedring i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) og forceret vitalcapacitet samtidig med et mindre fald i residualvolumen [11-14]. Ydermere sås en forbedring af funktionsniveauet illustreret ved en stigning i gangdistancen ved 6MWT [11, 12]. I andre studier fandt man primært effekt på helbredsrelateret livskvalitet ved brug af IBV-ventiler [9, 13]. I 2010 blev det første randomiserede studie publiceret, hvor i alt 321 patienter blev inkluderet i to arme, heraf 220 til aktiv behandling med Zephyrventiler og 101 til konventionel medicinsk behandling [15]. Seks måneder efter behandlingen fandt man en statistisk signifikant stigning i FEV1 i behandlingsgruppen og et fald i kontrolgruppen, således at den gennemsnitlige forskel udgjorde 6,8% ($p = 0005$) eller 60 ml ($p = 0,002$). Ligeledes sås der en signifikant forskel i 6MWT mellem grupperne på 19 m ($p = 0,02$). Der sås signifikant flere hospitalskrævende eksacerbationer og hæmoptyser i de første 90 dage i behandlingsgruppen, hvilket dog senere blev udlignet [15].

I en post hoc-analyse af de patienter, der havde størst behandlingseffekt, fandt man, at heterogent emfysem og bevarede interlobære fissurer, bedømt

FIGUR 1

Oversigt over behandlingsmodaliteter. Alle behandlinger er CE-godkendt i Europa



på HRCT, begge var væsentlige for at opnå et godt behandlingsrespons. I denne subgruppe sås en signifikant stigning i FEV1 på 10,7% ved heterogent emfysem og 16,2% ved bevarede interlobærspalter. Herudover steg gangdistancen ved 6MWT med 12% [15]. Patienter, der opnåede en atelektase i forbindelse med behandlingen, havde en bedre overlevelse end de øvrigt behandlede, idet alle var i live efter seks år i modsætning til kun seks ud af 14 af dem, der ikke opnåede atelektase ($p = 0,026$) [16].

Baggrunden for en øget volumenreduktion og bedre behandlingseffekt i subgruppen med heterogent emfysem og bevarede interlobærspalter blev tilskrevet fraværet af kollateral ventilation. Andre har påvist, at fravær af kollateral ventilation også forudsiger udviklingen af atelektase efter behandling [17]. Således har fem års opfølgning af ventilbehandlede patienter vist en bedret overlevelse i gruppen med bevarede interlobærspalter [11].

AERISEAL OG INTERVAPOR

Aeriseal er en polymergel, der via bronkoskopet appliceres i de i forvejen udvalgte perifere dele af lungerne, hvor det polymeriserer og fungerer som en vævsklæber. På den måde opnås en atelektase i det pågældende segment og derved en volumenreduktion. Aeriseal har vist sig at fungere ved både heterogent og homogent emfysem og er uafhængigt af kollateral ventilation (Figur 1, Tabel 2). Et år efter bilateral behandling er der en gennemsnitlig stigning i FEV1 på 25% [18, 19].

InterVapor anvender vanddamp, som via bronkoskopet appliceres i forudbestemte segmenter og i en forud beregnet mængde. Afgivelsen af energi i vævet fører til fibrosering og skrumpning af området, hvilket medfører atelektase og dermed volumenreduktion. Effekten på FEV1 ved unilateral behandling var ca. 10% [20, 21]. InterVapor er også uafhængig af kollateral ventilation (Figur 1, Tabel 2).

Begge metoder er irreversible og inducerer en inflammatorisk proces, hvilket bevirker, at patienterne i de første døgn efter behandlingen ofte har influenza-lignende symptomer med eleverede infektionstal og feber. Behandlingerne er kun godkendt til brug i overlapperne [22]. I Danmark er der kun behandlet enkelte patienter med Aeriseal.

Under udarbejdelsen af manuskriptet er Aeris Therapeutics gået i betalingsstandsning og den fremtidige anvendelse af Aeriseal er uvis.

COILS

RePneu-coils er en præformeret nitinolpind, som appliceres via bronkoskopet i bronkierne i udstrakt form. Når den udløses, ruller den sig op i sin oprinde-

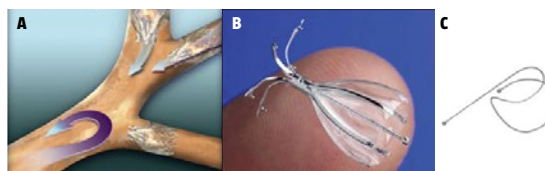
FIGUR 2

Anterior-posterior røntgenbilleder af thorax. **A.** Før placering af ventiler i højre overlapp. **B.** Efter total lobær aflukning af højre overlapp. Pilen markerer atelektasedannelse inden for et døgn.



FIGUR 3

Eksempler på anvendte ventiler og coils til endoskopisk lungevolumenreduktion. **A.** Zephyr-ventil. **B.** IBV-ventil. **C.** RePneu-coil.



lige form som en spiral. På denne måde skabes der et mekanisk træk af det omkringliggende væv og således en volumenreduktion. Der skal anvendes indtil flere coils for at opnå en klinisk betydelig volumenreduktion. Det betyder, at proceduren er forholdsvis tidskrævende, 45-80 minutter. Der er overvejende påvist effekt hos patienter med heterogent emfysem, men der synes også at være en effekt ved homogent emfysem, om end ikke nær så udtalt. Der er fundet en signifikant stigning i FEV1 på ca. 15% ($p < 0,005$) efter seks måneder. Behandlingen kan anvendes i både over- og underlapper og er uafhængig af kollateral ventilation. Coil-behandling er principielt reversibel, idet coils kan fjernes igen; det er dog usikkert, om de kan fjernes efter længere tid. Bivirkninger i form af øget dyspnø, hoste, eksacerbationer og brystmerter er rapporteret [23]. RePneu er tilgængelig på det danske marked.

TRANSBRONKIALE AIRWAY STENTS

Patienter med svært homogent emfysem er blevet forsøgt behandlet med transbronkiale stent. Resultatet

var initialt godt, men på grund af dannelse af granulationsvæv var der kun kortvarig effekt, hvorfor man er gået bort fra denne metode [24].

KONKLUSION

Kirurgisk behandling af patienter med emfysem er stadig begrænset til en mindre, omhyggeligt udvalgt gruppe, men BLVR ser ud til at kunne benyttes hos en lidt større gruppe patienter, som ellers anses for at være for skrøbelige til konventionel kirurgi. BLVR er en invasiv behandling af dyspnø hos patienter med svær obstruktiv lungefunktionsnedsættelse og således en symptombehandling frem for en sygdomsmodificerende behandling. De foreløbige resultater er ikke konklusive, men viser, at det er væsentligt at udvælge patienterne omhyggeligt, idet patienter med heterogent emfysem og bevarede interlobære fissurer opnår bedst resultat. Behandlingen er fortsat under udvikling, og der er efterhånden konsensus om behandlingsalgoritmen. Endobronkiale ventiler er førstevalg til behandling af dyspnø ved emfysem, idet der dels er størst erfaring med disse, og de dels kan fjernes igen ved komplikationer. Såfremt der er homogent emfysem, tegn på kollateral ventilation, eller ventilerne ikke har haft effekt, kan andre behandlingsmodaliteter såsom AeriSeal, InterVapor eller coils forsøges.

BLVR er endnu ikke standardbehandling og bør derfor kun foretages protokolleret i centre, hvor der er veldefinerede algoritmer for udredning, opfølgning og registrering for på denne vis at opnå tilstrækkelig erfaring og rutine. Den store udfordring har ligget og ligger fortsat i udvælgelsen af de rigtige patienter. Foreløbig udredes og behandles 10-15 patienter pr. center årligt, men det er forhåbningen, at BLVR i fremtiden vil kunne udbredes til en større gruppe af patienter med svær KOL.

SUMMARY

Michael Perch, Ingrid L. Titlestad, Beata A. Rychwica-Kielek, Elisabeth Bendstrup, Martin Iversen, Mette Siemsen, Ole D. Jørgensen & Poul Erik Haahr:

Bronchoscopic lung volume reduction is a treatment offered to patients with severe heterogeneous emphysema
Ugeskr Læger 2014;176:V01140005

Introduction of bronchoscopic lung volume reduction as a treatment for severe emphysema has been defined as an area of development by The Danish Health and Medicines Authority. We here present the rationale for treatment, in- and exclusion criteria, and ultimately the organization for assessment, treatment and follow-up in Denmark. The treatment aim is to lower dyspnoea. There is a national protocol for patient selection according to in- and exclusion criteria. Different commercial devices are available, but endobronchial valves have

been the devices mostly applied. A national database has been established to evaluate cost-effectiveness.

KORRESPONDANCE: Michael Perch, Hjertecenteret, Afsnit for Lungetransplantation, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: Michael.Perch@regionh.dk

ANTAGET: 4. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Tilladelse er givet af datatilsynet via Region Syddanmarks paraplyanmeldelse 2008-58-0035 (sagsnr. 13/17297)

LITTERATUR

- Løkke A, Fabricius PC, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. Ugeskr Læger 2007;169:3956-60.
- 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;348:2059-73.
- Tuohy MM, Remund KF, Hilfker R et al. Endobronchial valve deployment in severe alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema: a case series. Clin Respir J 2013;7:45-52.
- Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR et al. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. Chest 2007;131:214-6.
- Toma TP, Kon OM, Oldfield W et al. Reduction of persistent air leak with endoscopic valve implants. Thorax 2007;62:830-3.
- Shah PL, Herth FJF. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. Thorax 2014;69:280-6.
- 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.
- Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. Lancet 2003;361:931-3.
- 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.
- Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M et al. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. Chest 2012;142:900-8.
- 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;39:1084-9.
- Yim AP, Hwang TM, Lee TW et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:1564-73.
- Wan Y, Toma TP, Geddes DM et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. Chest 2006;129:518-26.
- de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. Chest 2006;130:190-9.
- Sciarba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
- Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. Eur Respir J 2011;37:1346-51.
- Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G et al. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. Respiration 2010;80:419-25.
- Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). Respiration 2011;82:36-45.
- Kramer MR, Refaely Y, Maimon N et al. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. Chest 2012;142:1111-7.
- 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.
- Kesten S, Anderson JC, Tuck SA. Rationale for the development and the mechanism of action of endoscopic thermal vapor ablation (InterVapor) for the treatment of emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2012;19:237-45.
- 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;67:302-8.
- 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.
- Ease trial: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00391612> (23. dec 2013).