

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

EERO SIHVOdosentti, ylilääkäri
Keski-Suomen keskussairaala,
kirurgian klinikka**MAIJA HALME**dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö,
keuhkosairauksien klinikka**TUIJA S. IKONEN**dosentti, vs. arviointiyliääkäri
Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
ja Finoha/THL**RISTO P. ROINE**dosentti, arviointiyliääkäri
HUS, Yhtymähallinto
risto.p.roine@hus.fi

Tähystyksessä keuhkoputkeen asetettavan venttiilin merkitys keuhkolaajentuman hoidossa

- Keuhkohtaumataudissa keuhkojen liian suuri tilavuus huonontaa hengityslihasten ja rintakehän toimintaa. Tilavuutta pienentämällä pystytään parantamaan hengitysmekaniikkaa ja suorituskykyä sekä vähentämään oireita.
- Tilavuutta pienentävän kajoavan kirurgian vaihtoehdoksi on kehitetty endoskooppisia, hengitysteiden kautta tehtäviä toimenpiteitä, joihin ei liity leikkaushoidon riskejä. Eniten käytettyjä näistä ovat keuhkoputkiin asetettavat venttiilit.
- Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa keuhkoputkiventtiilien vaikutuksista ja haitoista löytyi viisi mukaanottokriteerit täyttävää tutkimusta: yksi satunnaistettu tutkimus ja neljä pientä potilas-sarjaa. Seuranta-ajat olivat kaikissa tutkimuksissa lyhyitä.
- Satunnaistetussa tutkimuksessa kliininen hyöty jäi epävarmaksi eikä elämänlaatu parantunut. Satunnaistamattomissa tutkimuksissa merkittävä osa potilaista putosi seurannasta eikä vakuuttavaa näyttöä hoitomuodon hyödyistä saatu. Haittavaikutukset olivat yleisiä.
- Kliinisen hyödyn epävarmuuden, haittavaikutusten yleisyyden ja pitkäaikaistulosten puuttumisen vuoksi keuhkoputkiventtiilien käyttöä on toistaiseksi pidettävä kokeellisena hoitomuotona keuhkohtaumataudin hoidossa.



Keuhkohtaumataudin on arvioitu olevan vuonna 2030 kolmanneksi yleisin kuolemansyy maailmassa (1). Suomessa tautiin kuolee vuosittain yli tuhat ihmistä (2). Vaikka taudin yleisyys ei Suomessa ole enää lisääntynyt, sen aiheuttamat sairaalahoitopäivät ja kustannukset ovat yhä merkittävät (2).

Keuhkohtaumataudin vaikeutuessa elämänlaatu huononee ja kuolleisuus lisääntyy. Tupakoinnin lopettamisella, liikunnallisella kuntoutuksella ja optimaalisella lääkehoidolla pystytään vaikuttamaan taudin etenemiseen, mutta jo syntyneet keuhkomuutokset ovat pysyviä. Vaikeassa tautimuodossa elämänlaatua ja jopa elinajan ennustetta on pystytty parantamaan keuhkojen tilavuutta pienentävällä kirurgialla (3). Aikaisemmin toimenpiteen on arvioitu sopivan vain harvalle vaikeaa keuhkohtaumatauti sairastavalle, mutta tuoreen arvion perusteella hoidosta hyötyviä potilaita saattaa olla selvästi aiempia arvioita enemmän (4). Toimenpiteen harvinaisuuteen on esitetty useita syitä: puutteellinen tietämys leikkaushoidon hyödyistä sekä komplikaatio- ja kuolleisuusriskistä, vähäiset kokemukset potilasvalinnasta ja optimaalisesta potilasryhmästä, teknisen osaamisen ra-

joittuminen harvojen käsiin sekä ongelmia tai komplikaatioita heikosti sietävä potilasryhmä (4).

Keuhkohtaumataudissa keuhkojen elastisuuden väheneminen johtaa keuhkojen tilavuuden kasvuun (hyperinflaatio). Tämä huonontaa hengityslihasten ja rintakehän toimintaa ja lisää hengitystyötä. Oikein valituilla potilailla pienennyskirurgia pystyy vähentämään hyperinflaatiota, ja tämän on osoitettu parantavan keuhkojen toimintaa sekä potilaiden suorituskykyä, elämänlaatua ja elinajan ennustetta (3). Vaikka tilavuuden pienennys voidaan tehdä mini-invasiivisesti kohdentamalla se keuhkojen vaikeimmin vaurioituneiden osien poistoon, on se silti riskejä sisältävä toimenpide. Tämän vuoksi on pyritty kehittämään hengitysteiden kautta tehtäviä tähystystoimenpiteitä, joilla päästäisiin samaan lopputulokseen ilman leikkaushoidon riskejä. Kehitteillä on useita menetelmiä ja niiden vaikutus perustuu kohdennettuun ilmateden tukkimiseen tai ohitukseen joko mekaanisesti, lämpövaikutuksella tai kudossiimalla (5). Eniten on tutkittu keuhkoputkiin asetettavia venttiileitä ja niiden vaikutusta keuhkotilavuuteen.

LIITETAULUKOT
pdf-versiossawww.laakarilehti.fiSisällysluettelot
SLL 16/2013

VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 WHO. World Health statistics 2008. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/index.html.
- 2 Pietinalho A, Vasankari T, Kontula E, Säynäjäkangas O, Sovijärvi A, Kinnula V. Keuhkohtaumataudin esiintyvyyden, sairaalahoidon ja kuolleisuuden lisääntyminen on saatu pysäytetyksi. Suom Lääkäri 2011;66:1989–92.
- 3 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.
- 4 Akuthota P, Litmanovich D, Zutler M ym. An evidence-based estimate on the size of the potential patient pool for lung volume reduction surgery. Ann Thorac Surg 2012;94:205–11.
- 5 Ernst A, Anantham D. Bronchoscopic lung volume reduction. Pulm Med 2011;2011:610802.
- 6 Scuirba FC, Ernst A, Herth FJ ym, VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233–44.
- 7 de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB ym. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. Chest 2006;130:190–9.
- 8 Wood DE, McKenna RJ Jr, Yussen RD ym. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:65–73.
- 9 Coxson HO, Nasute Fauerbach PV, Storness-Bliss C ym. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. Eur Respir J 2008;32:1443–50.
- 10 Sterman DH, Mehta AC, Wood DE ym; IBV Valve US Pilot Trial Research Team. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. Respiration 2010;79:222–33.
- 11 Kotecha S, Westall GP, Holsworth L, Pham A, Williams TJ, Snell GI. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. Respirology 2011;16:167–73.
- 12 Venuta F, Anile M, Diso D ym. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. Eur Respir J 2012;39:1084–9.
- 13 Herranz M, Atienza G. Endobronchial valves in the treatment of diffuse heterogeneous-type pulmonary emphysema. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) 2009.
- 14 VanBrabant H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment. Bryssel: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) 2009.

Menetelmän kuvaus

Keuhkoputkiventtiileitä on käytetty vaikean (sekuntikapasiteetti FEV₁ 15–45 % normaalista) heterogeenisen keuhkolaajentuman hoidossa. Ennen toimenpidettä taudin ylälohkopainotteisuus on varmistettava sekä TT-kuvauksessa että ventilaatio-perfuusiokartoituksessa. Keuhkojen hyperinflaatiosta on oltava objektiivinen osoitus.

Kuten keuhkojen pienennyskirurgiakin, endoskooppinen toimenpide kohdistuu keuhkon vaikeimmin sairaisiin osiin. Ne pyritään saamaan kasaan asentamalla bronkoskoopin kautta keuhkoputkiin yksisuuntaisia venttiileitä (kuva 1A). Venttiilit estävät ilman pääsyn sairaaseen keuhkon osaan, mutta toisaalta ne mahdollistavat ilman ja eritteiden poistumisen. Venttiileitä on kahta tyyppiä: sateenvarjon mallinen intrabronkiaalinen (intrabronchial valve, IBV) ja sylinterimäinen endobronkiaalinen (endobronchial valve, EBV). Toimenpide tehdään yleisanestesiassa. Bronkoskoopilla tarkistetaan hengitysteiden anatomia ja tunnistetaan kohdebronkukset, yleensä segmenttistason haarat. Arvioidun koon perusteella valitaan venttiili, joka laukaistaan paikoilleen tähytyksessä. Toimenpiteessä asennetaan yleensä vähintään kolme venttiiliä keuhkoa kohti.

Arviointitutkimuksen menetelmät

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla arvioitiin erikseen keuhkoputkeen asetettavan venttiilin vaikuttavuutta ja turvallisuutta keuhkolaajentuman hoidossa. Kirjallisuushaku tehtiin toukokuussa 2012 Medline-, Cochrane- ja CRD-tietokannoista. Hakustrategiat on esitetty artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 1).

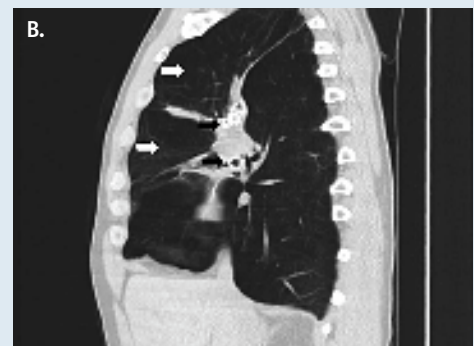
Mukaan otettavien tutkimusten vähimmäis-potilasmääräksi määriteltiin 10 potilasta ja seurannan vähimmäiskestoksi 6 kuukautta (taulukko 1). Vertailuasetelmaksi hyväksyttiin myös ennen–jälkeen-vertailu, koska varsinaisia kontrolloituja tutkimuksia oli vähän.

Keuhkoputkeen asetettavan venttiilin vaikuttavuutta käsittelevä kirjallisuushaku tunnisti 118 artikkelia ja turvallisuutta käsittelevä haku 79 artikkelia. Artikkelien tiivistelmiin perustuvan alustavan seulonnan jälkeen lähempään tarkasteluun valittiin 17 vaikuttavuushaun ja 4 turvallisuushaun tunnistamaa artikkelia. Lisäksi tarkempaan tarkasteluun otettiin 5 katsausartikkelia.

Lopullinen mukaan tulevien vaikuttavuustutkimusten valinta tehtiin artikkelien kokotekstiversioiden pohjalta. Mukaan tuli seitsemän artikkelia, jotka raportoivat yhden satunnaistetun

KUVA 1 A JA B.

A. Potilaalle on asennettu keuhkoputkiventtiileitä oikean keuhkon ylälohkon ja keskiloikon haarioihin (mustat nuolet). Keuhkokudos on painunut toivotulla tavalla lähes täysin kasaan (valkoinen nuoli).
B. Keuhkoputkiventtiilien (mustat nuolet) asennuksen jälkeen potilaan suorituskyky heikkeni. Venttiilien hoitovaikutus on menetetty ja sairas keuhkoalue on laajentunut uudelleen (valkoiset nuolet). Bronkoskopiassa venttiilit olivat sitkeän liman tukkimat ja keuhkoputkihaarat granulaatiokudoksen ahtauttamat.



TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Vaikeaa keuhkolaajentumaa sairastavat potilaat, loppuvaiheen keuhkolaajentuma, emphysema bullosum
I (interventio)	Keuhkotilavuuden pienentäminen keuhkoputkistoon sisälle asennetun venttiilin avulla
C (vertailuinterventio)	Keuhkotilavuutta pienentävä leikkaus, paras mahdollinen lääkehoito
O (tulomuuttujat)	Eloojääminen, elämänlaatu, sairastavuus, suorituskyky, komplikaatiot, keuhkofunktio

- 15 Nachtnebel A. Endobronchial valve implantation for emphysema – 2nd Update 2010. Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2010.
- 16 Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kaff V, Smith JA, Williams TJ. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003;124:1073–80.
- 17 Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J ym. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931–3.
- 18 Yim AP, Hwong TM, Lee TW ym. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1564–73.
- 19 Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM ym. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453–60.
- 20 Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA ym. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005;79:411–6.
- 21 Wan IY, Toma TP, Geddes DM ym. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129:518–26.
- 22 Eberhardt R, Heussel CP, Kreuter M, Weinheimer O, Herth FJ. [Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe homogeneous lung emphysema: a pilot study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:506–10.
- 23 Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP ym. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346–51.
- 24 Jenkins M, Vaughan P, Place D, Kornaszewska M. Endobronchial valve migration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1258–60.
- 25 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598–601.

tutkimuksen (6) ja neljän potilassarjan (7–12) tuloksia.

Vertailu kolmeen aikaisempaan järjestelmälliseen katsaukseen (13,14,15) osoitti, että kirjallisuushaku oli tunnistanut kaikki aikaisemmissä katsauksissa referoidut artikkelit ja oli siten onnistunut.

Turvallisuusanalyysiin otettiin mukaan vaikuttavuustutkimukseen valittujen seitsemän artikkelin lisäksi kaikki haittavaikutuksia kuvailleet vaikuttavuus- ja turvallisuushakujen potilassarjat ja tapauselostukset, yhteensä yhdeksän julkaisua (16–24).

Mukaan hyväksytyjen artikkelien validiteetti arvioitiin käyttäen muunneltuja Guyattin ym. (25,26) kuvaamia kriteerejä (taulukko 2).

Tutkimustieto

Teho ja vaikuttavuus

Katsaukseen hyväksytyjen tutkimusten tutkimusasetelmien, päätulosten ja päätelmien yhteenveto on taulukossa 2 ja yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksista artikkelin sähköisen version liitetaulukossa 2. Keuhkoventtiileistä on toistaiseksi vain vähän seurantatuloksia (yli 6 kk): yksi prospektiivinen satunnaistettu tutkimus, kolme prospektiivista potilassarjaa ja yksi retrospektiivinen analyysi (6–12).

Satunnaistetussa tutkimuksessa oli yhteensä 321 potilasta: 220 venttiilirihmässä ja 101 verrokia (6). Tutkimus oli teollisuuden rahoittama ja sokkouttamaton eikä lääkehoitoa ollut standardoitu. Kuuden kuukauden seuranta-muuttujat olivat FEV₁, 6 minuutin kävelytesti sekä elämänlaatu. Kaikki muuttujat paranivat tilastollisesti merkitsevästi. Elämänlaadun paraneminen ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkittävä. FEV₁:n paraneminen 34,5 ml (60 ml enemmän kuin verrokeilla) ja kävelytestin tu-

loksen paraneminen 9,3 m (19,1 m enemmän kuin verrokeilla) katsottiin myös vähäiseksi ja niiden kliininen merkitys epävarmaksi.

Neljässä satunnaistamattomassa tutkimuksessa oli yhteensä 173 potilasta (7–12). Yhden vuoden seurantatuloksia oli vain 119 potilaasta (69 %). Tulosten arvioimisen kannalta merkittäviä seurannasta putoamisen syitä olivat keuhkosiirto tai jonotus keuhkosiirtoon (n = 5), kirurginen pienennys (n = 3), toimenpiteen haittavaikutus (n = 15) ja toimenpiteen hyödyttömyys (n = 14).

Keuhkojen toiminnassa ja potilaan suorituskyvyssä oli ainoastaan yhdessä (12) neljästä tutkimuksesta nähtävissä hyötyä (FEV₁ kasvoi, jännöstitilavuus pieneni ja kävelytesti parani) 6 kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Kaikista neljästä tutkimuksesta yhteenlaskettuna keuhkofunktiot eivät muuttuneet. Kävelytestin tulos parani 37 metriä. Kolmessa tutkimuksesta oli mitattu myös elämänlaatu 6 kuukauden ja 1 vuoden kuluttua toimenpiteestä. Kahdessa tutkimuksesta elämänlaadun todettiin parantuneen, joskin vastanaita 6 kuukauden kohdalla oli vain 63 % ja vuoden kohdalla 56 %.

Turvallisuus

Varhaisvaiheen (alle 30 vrk) haittavaikutuksia ilmeni 21–39 %:lla. Neljän tutkimuksen (n = 229) yhteenlaskettu haittavaikutusten keskiarvo oli 30 % (7,10,18,21). Haittavaikutuksista yleisimmät olivat keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe (n = 19, 8 %), ilmarinta (n = 16, 7 %), bronkospasmi (n = 11, 5 %) ja keuhkokuume (n = 7, 3 %). Vaikeiden komplikaatioiden yleisyys oli 5–10 % ja neljän tutkimuksen yhteenlaskettu keskiarvo 8 %. Kuolleisuus oli 0–2,2 %. Kuolemansyyt olivat keuhkokuume (n = 2) ja jänniteilmarinta (n = 1).

Myöhäisten (3–12 kk) haittavaikutusten yleisyyttä pystyi luotettavasti arvioimaan ainoastaan satunnaistetun tutkimuksen perusteella (6). Kolmen kuukauden kuluessa toimenpiteestä venttiilirihmässä oli enemmän keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen aiheuttamia sairaalahoitoja (17 vs. 1; p = 0,03) sekä veriyskää (12 vs. 0; p = 0,02). Vaikeita komplikaatiota oli venttiilirihmässä 9, verokkirihmässä ei yhtään (p = 0,06). Kuuden kuukauden aikana näiden vaikeiden komplikaatioiden yleisyydet olivat 6,1 % ja 1,2 % (p = 0,08). Ainoastaan toimenpiderihmässä oli kuolemia. Näiden kuuden

- 26 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to medical literature II. B. What were the results and how will they help me in caring for my patients? 1994;271:59-63.
- 27 Chung FT, Lin SM, Chou CL ym. Factors leading to obstructive granulation tissue formation after ultraflex stenting in benign tracheal narrowing. Thorac Cardiovasc Surg 2010;58:102-7.
- 28 Du Rand IA, Barber PV, Goldring J ym; BTS Interventional Bronchoscopy Guideline Group. Summary of the British Thoracic Society guidelines for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2011;66:1014-5.
- 29 <http://www.spiration.com/US/Emphysema/emphysema-opened.htm>

TAULUKKO 2.

HALO-katsauksen hyväksytyjen tutkimusten tutkimusasetelmien, päätulosten ja päätelmien yhteenvedo muunneltuja Guyattin ym. (25,26) kuvaamia kriteereitä käyttäen.
FEV₁ = sekuntikapasiteetti.

Tekijä, vuosi	Tutkimuksen validiteetti				
	Satunnaistettiin potilaiden jako hoitovaihtoehtoihin?	Olivatko kaikki tutkimukseen otetut mukana loppuarvioissa ja päätelmiä tehtäessä?	Oliko potilaat, hoidon antajat ja tulosten arvioijat sokkoutettu?	Olivatko tutkittavat ryhmät samanlaisia?	Hoidettiin ryhmä samalla tavalla lukuun ottamatta tutkittavaa interventiota?
Sciurba FC ym. 2010 (6)	Kyllä	19 %:lta interventio-ryhmästä ja 28 %:lta vertailuryhmästä puuttui 12 kk:n tieto	Ei	Kyllä	Interventiosta johtuvia eroja, lääkehoito ei ollut standardoitu
Venuta F ym. 2012 (12)	Ei vertailuryhmää	12 kk:n tieto puuttui 18 %:lta	Ei	Ei vertailuryhmää	Ei vertailuryhmää
Kotecha S ym. 2011(11)	Ei vertailuryhmää	30 %:lta puuttui 12 kk:n tieto	Ei	Ei vertailuryhmää	Ei vertailuryhmää
Sterman DH ym. 2010 (10)	Ei vertailuryhmää	35-42:lta puuttui 12 kk:n tieto	Ei	Ei vertailuryhmää	Ei vertailuryhmää
de Oliveira HG ym. 2006 (7)	Ei vertailuryhmää	26 %:lta puuttui 6 kk:n tieto ja 42 %:lta 12 kk:n tieto	Ei	Ei vertailuryhmää	Ei vertailuryhmää

kuoleman syyt olivat hengityksen vajaatoiminta (n = 3), massiivinen veriyskä (n = 1), syöpä (n = 1) ja iskeeminen koliitti (n = 1).

Vuoden kuluessa toimenpiteestä venttiiliryhmässä oli kaksinkertainen määrä haittavaikutuksia verrattuna verrokkiryhmään (10,3 % vs. 4,6 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,17). Veriyskää oli venttiiliryhmässä useammin (12 vs. 0; p = 0,02).

Satunnaistetussa tutkimuksessa 14 %:lta potilaista jouduttiin kaikki tai osa venttiileistä poistamaan (6). Yhdessä seurantatutkimuksessa (n = 91) venttiileitä poistettiin 18 %:lta potilaista. Varhaisvaiheessa venttiilit jouduttiin poistamaan vaikeahoitoisen bronkospasmin ja ilmarinnan vuoksi. Muita syitä olivat keuhko-

kuume venttiilin sulkemalla alueella, keuhko-ahtaumataudin toistuvat pahenemisvaiheet ja venttiilien liikkuminen.

Australialaisessa retrospektiivisessä pitkäaikaiseurannassa (n = 16) viidellä potilaalla todettiin varhaisvaiheessa uusi hengitysteiden Aspergillus fumigatus- tai Pseudomonas aeruginosa -kolonisaatio (11). Pseudomonas-infektioita on myös raportoitu (10). Samaisessa australialaistutkimuksessa kolmelle potilaalle tehtiin keuhkonsiirto 15, 16 ja 44 kuukauden kuluttua venttiilien laitosta. Kaikilla kolmella potilaalla venttiilien ympärille oli muodostunut tukkiva uudiskudosmuodostus.

Samoja haittoja kuin yllä oli kuvattu myös komplikaatioanalyysin muissa tutkimuksissa

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
Eero Sihvo: Luennoitsija (Boehringer Ingelheim, Lilly Oncology)
Maija Halme, Risto P. Roine: Ei sidonnaisuuksia
Tuija S. Ikonen: Orion Oy:n osakkeita

Tulokset			Onko tuloksista apua hoitopäätöksissä?		
Kuinka suuri oli hoidon vaikutus?	Kuinka tarkka hoidon vaikutusta koskeva arvio oli?	Onko vaikutus kliinisesti merkittävä?	Voidaanko tuloksia soveltaa oman potilaani tai potilasryhmäni hoitoon?	Arvioitiinko kaikkia hoidon kliinisesti merkittäviä vaikutuksia?	Ovatko hoidon todennäköiset hyödyt suuremmat kuin mahdolliset haitat ja hoidosta aiheutuvien kustannusten arvoisia?
Vaatimaton paraneminen (FEV ₁ , kävelymatka, elämänlaatu), enemmän komplikaatioita	Riittävän tarkka	Ei	Kyllä	Kyllä	Yksittäisillä potilailla ehkä?
Kohtalainen paraneminen (FEV ₁ ja kävelymatka)	Riittävän tarkka	Mahdollisesti	Kyllä	Kyllä	Mahdollisesti?
Ei merkitsevää paranemista (FEV ₁)	Riittävän tarkka	Ei	Kyllä	Kyllä	Lyhytkestoinen hyöty voi joillakin potilailla ylittää haitat?
Ei muutosta keuhkofunktiossa ja suorituskyvyssä, elämänlaadussa vähäinen paraneminen	Riittävän tarkka	Mahdollisesti	Kyllä	Kyllä	Epäselvää, paljon myös haittavaikutuksia
Ei merkitsevää muutosta keuhkofunktiossa tai kävelymatkassa, elämänlaadussa lievää paranemista 6 kk:n kohdalla, mutta ei enää 12 kk:n kohdalla	Riittävän tarkka	Mahdollisesti osalla potilaista ohimenevästi	Kyllä	Kyllä	Mahdollisesti hyötyä yksittäisille, mutta myös haittoja

(Liitetaulukko 3). Muita pitkäaikaishäiriöitä olivat empyeema 2 vuotta ja distaalinen keuhkoinfektio 6 vuotta venttiilin asentamisen jälkeen.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Yhden venttiilin hinta on Suomessa täällä hetkellä 1 498 euroa. Keskimäärin venttiileitä joudutaan laittamaan potilaille 6. Tutkimuksia menetelmän kustannusvaikuttavuudesta ei toistaiseksi ole.

Tutkimusten laatu

Tutkimusten validiteetti oli heikko johtuen sokkoutettujen satunnaistettujen tutkimusten vä-

häisyydestä. Siitä huolimatta tulokset arvioitiin pääosin kohtalaisen hyvin sovellettaviksi potilaisiin Suomessa (taulukko 1).

Käytäntö Suomessa

Suomessa ei ole yhtenäistä käytäntöä venttiilien käytöstä. Venttiilejä on kokeiltu Suomessa toistaiseksi vain yksittäisten potilaiden hoidossa. HYKS:ssa niitä on asennettu kokeellisesti yksittäisille potilaille, lähinnä pitkittyneen ilmavuodon hoitoon. Kirurgiseen hoitoon soveltuvat potilaat on ohjattu keuhkotilavuuden kirurgiseen pienennykseen.

Lopuksi

Keuhkoputkiventtiilin asennustekniikka on yk-

Tietoa keuhko-putkiventtiilien todellisista pitkäaikaistuloksista ja haitoista ei toistaiseksi ole.

sinkertainen ja helposti opittavissa. Menetelmä on tarkoitettu vaihtoehdoksi pienennyskirurgialle. Kirurgisen pienennyksen on osoitettu antavan vuosien toiminnallisen ja elämänlaadullisen hyödyn ylälohkopainotteisessa heterogeenisessä keuhkolaajentumassa (3). Potilaan suorituskyvyn ollessa huono kirurgia on jopa parantanut elinajan ennustetta (3).

Näyttö keuhkoputkiventtiilien hyödyistä on toistaiseksi heikko. Ainoassa satunnaistetussa tutkimuksessa kliininen hyöty jäi epävarmaksi eikä elämänlaatu parantunut (6). Tämä tutkimus oli laitevalmistajan rahoittama ja sen laatua heikensi sokkouttamattomuus. Satunnaistamattomissa tutkimuksissa merkittävä osa potilaista putosi seurannasta. Suurella osalla seurannasta pudonneista oli hoidon pitkäaikaistuloksia heikentäviä syitä: hoito ei auttanut, potilaiden kunto huononi ja jouduttiin keuhkonsiirtoon tai kirurgiseen pienennykseen, tai hoidosta oli suoranaista haittaa.

Korkeintaan vuoden kestäneitä seurantoja on pidettävä varsin lyhyinä ja tieto todellisista pitkäaikaistuloksista ja haitoista puuttuu. Australialaisessa pienehkössä (n = 16) potilassarjassa kaikilla kolmella potilaalla, joille tehtiin keuhkonsiirto yli vuoden kuluttua venttiilien asentamisesta, venttiilit todettiin uudiskudosmuodostuksen tukkimiksi (11). Tämä uudiskudosmuodostus ja limakertymät ovat tunnettuja ongelmia myös suurten ilmäteiden stenttauksissa (27). Pienempiin hengitysteihin asennettavan venttiilimekanismin pitkäaikainen toimintavarmuus on epävarma ja laitteen pieni halkaisija saattaa lisätä tukkeutumisriskiä. Kun venttiili tukkeutuu, mahdollinen kollateraaliventilaatio voi laajentaa sen takana olevan keuhkon uudel-

leen (kuva 1B). Tämä osa keuhkoa jää silloin täysin hengitystoiminnan ulkopuolelle ja lisää hyperinflaation haittavaikutuksia. Toisaalta tukkeutunut keuhkoputki voi täytyä limalla, mikä voi johtaa myöhäisinfektioihin. Venttiileitä onkin jouduttu poistamaan infektio-ongelmien vuoksi.

Kliinisen hyödyn epävarmuus ja merkittävien haittavaikutusten määrä herättävät epäilyn toimenpiteen turvallisuudesta. Varhaisvaiheen (alle 30 vrk) haittavaikutuksia on eri tutkimuksissa todettu viidenneksellä tai jopa puolella potilaista. Näistä vaikeita oli keskimäärin 8 %. Kolmen kuukauden kuluessa toimenpiteestä venttiilit lisäävät keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen ja veriyskän riskiä (6).

Vähäisen kliinisen hyödyn ja haittavaikutusten yleisyyden vuoksi keuhkoputkiventtiilien käyttöä keuhkohtaumataudin hoidossa keuhkoa pienentävänä toimenpiteenä on vielä pidettävä kokeellisena hoitomuotona. British Thoracic Societyn kanta vuonna 2011 oli, ettei näiden venttiilien rutiinikäyttö ole suositeltavaa (28). FDA pitää hoitomuotoa toistaiseksi myös kokeellisena keuhkohtaumataudin hoidossa, vaikka onkin hyväksynyt venttiilien käytön keuhkoleikkauksen jälkeen pitkittyneen ilmauodon hoidossa (29). Meneillään olevista rekisteröidyistä tutkimuksista saadaan tuskin merkittävää lisätietoa lähivuosina, mutta vuosikymmenen loppupuolella on määrä valmistua suuren saksalaisen tutkimuksen (noin 2 000 potilasta), josta sitä voidaan odottaa. ■

Kiitämme informaatikkoja Pia Pörtforsia ja Jaana Isojärveä kirjallisuuskatsauksen suunnittelusta ja toteuttamisesta.

■ ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH
Implantable bronchial valves in the treatment of emphysema

EERO SIHVO
MAIJA HALME
TUIJA S. IKONEN

RISTO P. ROINE
Group Administration, Helsinki
and Uusimaa Hospital District
E-mail: risto.p.roine@hus.fi



ENGLISH SUMMARY

Implantable bronchial valves in the treatment of emphysema

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality and is expected to be the third most common cause of death in the world in the year 2030. In Finland over 1000 people die from COPD every year. Although the incidence of COPD is no longer rising, the number of hospital days caused by the disease is significant, and the consequent health care expenditure substantive.

The progression of COPD can be delayed by conservative treatment, but existing lung damage, such as emphysema, is irreversible. In severe disease lung volume reduction surgery has been successfully employed to improve the health-related quality of life of the patients, and even to prolong life expectancy. Although lung volume reduction surgery can be performed with minimal invasiveness, it is a risky procedure and less invasive bronchoscopic procedures should, if possible, be preferred.

Aim

To establish whether implantable bronchial one-way valves, placed by flexible bronchoscopy and allowing for passage of distal air and mucus, are an effective and safe alternative for the treatment of hyperinflation of the lungs in severe emphysema caused by COPD.

Methods

A systematic literature review with searches of the databases Medline, Cochrane Central, Cochrane Database of Systematic Reviews and CRD (DARE, HTA and NHS EED).

Effectiveness

The included studies, consisting of one randomized controlled trial and four observational studies, all had relatively short follow-up times. In the only randomized study, the effectiveness of endobronchial valve treatment remained uncertain, and the procedure did not improve the health-related quality of life of the patients. In the observational studies drop-out rates were considerable and there was no convincing evidence regarding the effectiveness of the treatment modality. Adverse events were frequent.

Conclusion

Based on the uncertain clinical effectiveness and frequent adverse events, treatment of severe emphysema by implantable bronchial valves should be considered experimental.

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategia.

TÄHYSTYKSESSÄ KEUHKOPUTKEEN ASETETTAVAN VENTTIILIN VAIKUTTAVUUS KEUHKO-LAAJENTUMAN HOIDOSSA
Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2012 4.5.2012

1	Pulmonary Emphysema/	13 088
2	emphysema/	4 326
3	(pulmonary adj2 emphysem*).ti,ab.	3 799
4	emphysem*.ti,ab.	17 907
5	exp *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	14 821
6	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).ti,ab.	27 301
7	or/1-6	51 625
8	((intra bronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	125
9	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	54
10	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	17
11	or/8-10	174
12	7 and 11	111
13	Animals/ not (Animals/ and Humans/)	3 618 567
14	12 not 13	105
15	(news* or comment* or letter* or editorial).pt.	1 273 607
16	14 not 15	98

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 02, 2012 4.5.2012

1	(pulmonary adj2 emphysem*).ti,ab.	74
2	emphysema*.ti,ab.	578
3	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).ti,ab.	1 541
4	or/1-3	2 030
5	((intra bronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	6
6	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	5
7	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	0
8	or/5-7	10
9	4 and 8	7

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 2012 4.5.2012

1	pulmonary emphysema.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	9
2	emphysema.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	118
3	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	70
4	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).mp.	269
5	or/1-4	344
6	((intra bronch* or endobronch* or bronch*) adj2 (valve or valves)).mp. [mp=title, abstract, full text, key-words, caption text]	0
7	bronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
8	intra bronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
9	endobronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
10	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	0
11	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	0
12	or/6-11	0
13	5 and 12	0

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2012 4.5.2012

1	Pulmonary Emphysema/	176
2	emphysema/	42
3	(pulmonary adj2 emphysem*).ti,ab.	108
4	emphysem*.ti,ab.	411

LIITETAULUKKO 1.

5	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).ti,ab.	5 541
6	or/1-5	5 944
7	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	24
8	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	4
9	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	2
10	or/7-9	28
11	6 and 10	18

DARE (Database of Reviews of Effectiveness) 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valve or valves)).af.	0
2	bronchial valve*.af.	0
3	intrabronchial valve*.af.	0
4	endobronchial valve*.af.	0
5	bronchoscopic lung volume reduct*.af.	0
6	emphysem* lung volume reduct*.af.	0
7	or/1-6	0
8	pulmonary emphysem*.af.	4
9	emphysem*.af.	20
10	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).af.	221
11	or/8-10	230
12	7 and 11	0

Database(s): EBM Reviews – Health Technology Assessment 2nd Quarter 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valve or valves)).af.	3
2	bronchial valve*.af.	0
3	intrabronchial valve*.af.	0
4	endobronchial valve*.af.	3
5	bronchoscopic lung volume reduct*.af.	0
6	emphysem* lung volume reduct*.af.	0
7	or/1-6	3
8	pulmonary emphysem*.af.	11
9	emphysem*.af.	19
10	(chronic obstructive pulmonary disease or COPD).af.	69
11	or/8-10	84
12	7 and 11	3

TÄHYSTYKSESSÄ KEUHKOPUTKEEN ASETETTAVAN VENTTIILIN TURVALLISUUS KEUHKO-LAAJENTUMAN HOIDOSSA

Database(s): Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	125
2	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	54
3	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	17
4	or/1-3	174
5	exp *Safety/	16 767
6	ae.fs.	1 227 818
7	("adverse events" or "adverse effects" or safe* or complications*).ti,ab.	800 958
8	or/5-7	1 810 656
9	4 and 8	70
10	(news or comment* or letter* or editorial).pt.	1 257 669
11	9 not 10	68

LIITETAULUKKO 1.
Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 02, 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	6
2	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	5
3	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	0
4	or/1-3	10
5	(safety or safe or "adverse effects" or "adverse events" or complications).mp.	42 615
6	4 and 5	3

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 2012 4.5.2012

1	((intrabronch* or endobronch* or bronch*) adj2 (valve or valves)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
2	bronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
3	intrabronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
4	endobronchial valve*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
5	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	0
6	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	0
7	or/1-6	0
8	(safety or safe or "adverse effects" or "adverse events" or complications).mp.	6 582
9	7 and 8	0

Database(s): EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valves or valve or prosthes* or device*)).ti,ab.	24
2	bronchoscopic lung volume reduct*.ti,ab.	4
3	emphysem* lung volume reduct*.ti,ab.	2
4	or/1-3	28
5	(safety or safe or "adverse effects" or "adverse events" or complications).mp.	102 570
6	4 and 5	11

Database(s): EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 2nd Quarter 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valve or valves)).af.	0
2	bronchial valve*.af.	0
3	intrabronchial valve*.af.	0
4	endobronchial valve*.af.	0
5	bronchoscopic lung volume reduct*.af.	0
6	emphysem* lung volume reduct*.af.	0
7	or/1-6	0
8	(safety or safe or "adverse effects" or "adverse events" or complications).mp.	7 551
9	7 and 8	0

Database(s): EBM Reviews – Health Technology Assessment 2nd Quarter 2012 4.5.2012

1	((intrabronchial or endobronchial or bronchial) adj2 (valve or valves)).af.	3
2	bronchial valve*.af.	0
3	intrabronchial valve*.af.	0
4	endobronchial valve*.af.	3
5	1 or 2 or 3 or 4	3
6	(safety or safe or "adverse effects" or "adverse events" or complications).mp.	1 979
7	5 and 6	2

LIITETAULUKKO 2.

HALO-katsauksen otettujen tutkimusten kuvaus.

BODE-indeksi koostuu seuraavista: BMI, hengitystieobstruktion aste (FEV1) ja hengenahdistus, suorituskyky (6 minuutin kävelytesti). SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire, kokonaispisteasteikko 0–100, mitä suurempi kokonaisluku, sitä huonompi elämänlaatu; SD = standardideviaatio, 95 %:n LV = 95 %:n luottamusväli, SF-36 = SF-36v2™ Health Survey.

Tutkimus ja sidonnaisuudet	Tutkimusasetelma	Potilaita	Ikä, v keskiarvo ± SD	Venttiilityyppi ja asennettujen venttiilien määrä	Seuranta-aika	Keuhkofunktio FEV1		Kävelytesti		Elämänlaatu		BODE-pisteet		Kommentit
						ennen toimenpidettä, keskiarvo ± SD (vaihteluväli)	toimenpiteen jälkeen, keskiarvo (95 %:n LV)	ennen toimenpidettä	toimenpiteen jälkeen	ennen toimenpidettä	toimenpiteen jälkeen	ennen toimenpidettä	toimenpiteen jälkeen	
Sciurba FC ym. 2010, USA Emphasys Medical (nykyään Pulmonx) ja National Institutes of Health tukivat tutkimusta	Heterogeenista keuhkolaajentumaa sairastavat satunnaistettiin endobronkiaalisen venttiilin asennukseen (EBV) ja tavanomaiseen lääkehoitoon (MT)	321 (220 EBV, 101 MT)	EBV 65,3 ± 6,8 MT 64,9 ± 5,8	Zephyr (Emphasys), keskimäärin 3,8 venttiiliä/potilas (1–9)	12 kk	EBV 0,87 ± 0,26, MT 0,84 ± 0,25	EBV 4,3 %:n lisäys (1,4–7,2 %) MT 2,5 %:n vähenemä (-5,4–0,4) keskimääräinen ryhmien välinen ero 6,8 % (p = 0,0005)	EBV 334 ± 87 m, MT 351 ± 83 m	EBV 2,5 %:n lisäys (95 %:n LV -1,1– 6,1) MT 3,2 %:n vähenemä (95 %:n LV -8,9– 2,4) keskimääräinen ryhmien välinen ero 5,8 % (p = 0,04)	EBV: keskimääräinen SGRQ-pisteiden muutos -2,8 (95 %:n LV 4,7– -1,0) MT: 0,6 (95 %:n LV -1,8–3,0) ryhmien välinen ero muutoksessa lähtötilanteeseen verrattuna -3,4 (-6,5–0,2) (p = 0,04)	EBV: 40,0 %:lla potilaista 1 pisteen paraneminen BODE-indeksissä 6 kk:n kohdalla MT: 18,6 %:lla potilaista (OR 2,2, p = 0,002).	EBV-ryhmässä 19 %:lta ja MT-ryhmässä 28 %:lta puuttui päätemuuttujatieto. 6 kk:n kohdalla merkittäviä komplikaatioita EBV-ryhmässä 6,1 %:lla, MT-ryhmässä 1,2 %:lla (p = 0,08).		
Venuta F ym. 2012 Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia	Havainnoiva ennen-jälkeen-tutkimus unilateraalisen venttiili-asennuksen hyödyistä	40	60,5 ± 9,8	Zephyr (Emphasys), keskimäärin 3,6 venttiiliä/potilas	Mediaani 32 kk	0,88 ± 0,3	1 v seurannassa 1,1 ± 0,4	286 ± 72 m	1 v seurannassa 349 ± 105 m (enimmillään 3 kk kohdalla 408 m)	-	-	-	40 % potilaista kuoli seuranta-aikana, mutta kuolemat eivät olleet yhteydessä toimenpiteeseen. Eloissaoloajan mediaani 30 ± 4,6 kk.	
Kotecha S ym. 2011 Osa kirjoittajista saanut tukea Uptake Medical Corp., Portaero Inc. ja Broncus -nimisiltä yhtiöiltä reduktiivista pneumoplastiaa koskeviin tutkimuksiin (ei tähän tutkimukseen)	Retrospektiivinen kohorttitutkimus heterogeenista keuhkolaajentumaa sairastavista unilateraalisen (n = 4) tai bilateraalisen (n = 12) venttiili-asennuksen jälkeen	23 (16 yli 12 kk seurattujen ryhmässä)	61 (46–69)	Emphasys, keskimäärin 6 venttiiliä/potilas (3–11)	> 12 kk, mediaani 64 kk (15–90 kk)	0,82 (0,37–1,07)	3 kk:n kohdalla ei merkitsevää eroa arvoissa	-	-	-	-	-	Alun perin 23 potilaan aineistosta 7 jätetty pois analyysistä eri syistä. Seuranta vaihtelevaa. Kolmelle potilaalle tehtiin myöhemmin keuhkonsiirto, 5 vuoden elossaolo 63 %. Ei merkittäviä keuhkoventtiilien asentamiseen liittyviä komplikaatioita, mutta aineistossa 2 kirurgista hoitoa vaatinutta ilmarintaa.	
Sterman DH ym. 2010 ja Coxson HO ym. 2008 ja Wood DE ym. 2007 Spiration Inc. rahoittanut tutkimuksen	Prospektiivinen moni-keskustutkimus heterogeenista keuhkolaajentumaa sairastavista, bilateraalinen venttiili-asennus 88 ja unilateraalinen 3 potilaalla	91	64,9 ± 8,2 (42–79)	Spiration IBV, keskimäärin 6,7 venttiiliä/potilas (3–11)	12 kk	0,87 ± 0,25	12 kk 0,85 ± 0,33	1 108 ± 313 jalkaa (338 ± 95 m)	12 kk 1 173 ± 303 jalkaa (358 ± 92 m)	SGRQ 57,27 ± 12,71 SF-36 physical function 27,50 ± 17,13	12 kk SGRQ-muutos (n = 53) -9,5 ± 14,4 (p < 0,001) yli 4 pisteen lasku 56,6 %:lla. SF-36 physical function muutos (n = 54) 8,0 ± 22,5 (p = 0,0013) yli 10 pisteen muutos 48,1 %:lla	-	-	Ei toimenpiteeseen liittyviä kuolemia, 30 päivän sairastuvuus 5,5 % ja kuolleisuus 1,1 %. 7 potilaalla vakava venttiiliin liittyvä haittavaikutus (5 pneumothoraxia ja 1 bronkospasmi, 1 tulehduksellinen komplikaatio).
de Oliveira HG ym. 2006 Emphasys lahjoitti keuhkoputkiventtiilit ja rahoitti osin tutkijoita	Prospektiivinen seuranta-tutkimus heterogeenista keuhkolaajentumaa sairastavista, 8 potilaalla bilateraalinen hoito	19	67,6 ± 8,7	Emphasys 1. sukupolven venttiili, 3,4 venttiiliä/potilas (3–5)	1–24 kk, 11 potilaalla 12 kk	30,5 ± 10,8 % ennustetusta (n = 14)	6 kk 28,1 ± 7,8 % ennustetusta (n = 14, p = 0,139)	257 ± 119 m (n = 14)	6 kk 282 ± 111 m (n = 14, p = 0n339)	58,00 (n = 9)	6 kk 51,68 (n = 9)	7–10: 10 potilasta, 5–6: 9 potilasta	Tilastollisesti merkitsevä paraneminen 3 kk:n kohdalla (p = 0,002)	Yhdeltä alkuperäisistä potilaista poistettiin kaikki venttiilit eikä häntä otettu mukaan analyysiin. Seurannasta pudonneiden määrä on suuri. Ei toimenpiteeseen liittyvää kuolleisuutta.

LIITETAULUKKO 3.

Keuhkoputkiventtiilitutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset.

COPD = keuhkohtaumatauti

Tutkimus	Tutkimusasetelma	Potilaita; seuranta-aika	Venttiilityyppi ja määrä/potilas	Lyhyen aikavälin haitat	Pitkän aikavälin haitat
Scirba FC ym. 2010, USA	Satunnaistettu monikeskustutkimus endobronkiaalinen venttiili (EBV) vs. Lääkehoito (MT)	321 (220 EBV, 101 MT); 12 kk	Zephyr (Emphasys), keskimäärin 3,8/potilas (1-9)	COPD:n paheneminen 7,9 % vs. 1,1 %, hemoptyyysi 5,6 % vs. 0 %, ilmarinta 4,2 % vs. 0 %	Kuolema 2,8 % vs. 0 % (1 hemoptyyysi, 3 COPD, 1 syöpä, 1 iskeeminen koliitti), hemoptyyysi 6,1 % vs. 0 %, läppämigraatio 8 potilasta, 31 potilaalta läpät poistettu 12 kk:n kohdalla
Venuta F ym. 2012, Italia	Havainnoiva prospektiivinen seurantatutkimus	33/40; yli 12 kk/mediaani 32 kk	Zephyr (Emphasys), keskimäärin 3,6/potilas	1 ilmarinta 15 vrk; 2 pneumoniaa	1 hemoptyyysi 3 v, 2 granulaatiota läppäseudussa, 1 läpän poisto, 7 kuolemaa hengitysvajaukseen (yht.16 kuolemaa)
Kotecha S ym. 2011, Australia	Retrospektiivinen kohorttitutkimus (sama kuin Snell ym.)	23 (16 tulokset yli 12 kk); mediaani 64 kk (15-90 kk)	Emphasys, keskimäärin 6/potilas (3-11)	5 mikrobikasvua bronksissa, 1 jänniteilmarinta (dreeni ja keuhkon reduktioleikkaus 1 vi)	1 spontaani ilmarinta 6 kk (hoitona reduktioleikkaus), 4 kuolemaa (COPD)
Sterman DH ym. 2010, USA	Prospektiivinen monikeskustutkimus (jatkoa Wood ym.)	91; 75 potilasta 6 kk, 59 potilasta 12 kk	Spiration IBV, keskimäärin 6,7/potilas (3-11)	alle 7 vrk: 8 bronkospasmia, hengitysvajaus ja sydäninfarkti (läpän poisto 21 vrk), 1 läppien poisto 3 vrk, 1 sydäninfarkti 3 vrk; 1 CO2-retentio; alle 30 vrk: 1 pneumonia, 1 bakteeribronkiitti, 1 pitkittynyt yskä, 5 ilmarintaa, joista yksi jänniteilmarinta johti kuolemaan, 1 kuolema	1-6 kk: 1 ilmarinta, 1 COPD:n paheneminen, Pseudomonas-infektio ja pneumonia, 3 pneumoniaa, 1 kuolema 33 vrk (ilmarinta, pneumonia ja hengitysvajaus), 1 kuolema 113 vrk (COPD:n paheneminen ja ilmarinta); 6-12kk: 4 pneumoniaa, 1 COPD:n paheneminen
Coxson HO ym. 2008, USA	Prospektiivinen monikeskustutkimus (jatkoa Wood ym.)	57; 1-6 kk, 45 potilasta 6 kk	Spiration IBV, keskimäärin 6,1/potilas	4 ilmarintaa, 2 bronkospasmia, 10 COPD paheni, 6 bronkiittia ja 3 dyspneaepisodeja 30 vrk:n sisällä	10 COPD paheni, 2 bronkiittia ja 2 dyspneaepisodeja 31-90 vrk:n sisällä
Wood DE ym. 2007, USA	Prospektiivinen monikeskustutkimus	30; 1-12 kk, 28 potilasta vähintään 6 kk	Spiration IBV, 1 kk: keskimäärin 6,5/potilas (5-10)	Toimenpide: 4 bronkospasmia, 6 rytmihäiriötä, 2 CO2-retentioita, 1 dyspnea, 1 hemoptyyysi Alle 30 vrk: 4 COPD:n pahenemista, 3 bronkiittia, 3 dyspneaa, 2 rintakipu, 1 hemoptyyysi, 4 pneumoniaa	30-180 vrk: 4 COPD:n pahenemista, 4 bronkiittia, 3 dyspneaa, 1 rintakipu, 1 hemoptyyysi
de Oliveira HG ym. 2006, Brasilia	Prospektiivinen seurantatutkimus	19 seurattu 20 potilaasta; 1-24 kk, 12 kk seuranta 11 potilaalla	Emphasys 1. sukupolven läppä, 3,4/potilas (3-5)	1 ilmarinta 48 h, jatkuva ilmapuoto, 1 läppä poistettu 3 vrk, 1 COPD:n paheneminen, osa läpistä poistettu 12 vrk ja loput 29 vrk tmp:stä, 1 bronkospasmi, 1 ilmarinta	5 pneumoniaa, 2 laskimotukosta, 3 luunmurtumaa, 1 sydämen vajaatoiminta, 1 kuolema suolistovuodon vuoksi, useita läppä-alueen granuloomia, 1 läpän siirtyminen (poistettu)
Hopkinson NS ym. 2011, Britannia	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	19; 6-7,5 v	Emphasys Medical, ei tietoa läppien määrästä	1 ilmarinta 2. pop, 1 pneumothorax 4 vi tmp:n jälkeen	1 distaalinen keuhkoinfektio 6 v tmp:n jälkeen, 1 ipisilateraalinen empyeema 2 v tmp:n jälkeen
Hopkinson NS ym. 2005, Britannia	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	19; 1 kk	Emphasys Medical, ei tietoa läppien määrästä	5 hengitysoireet pahenivat ohimenevästi, 1 Clostridium difficile -ripuli	1 potilas kaatui kotona ja sai kylkiluunmurtuman
Eberhardt R ym. 2009, Saksa	Prospektiivinen kohorttitutkimus	10; 30 ja 90 vrk	Ei mainittu	1 ilmarinta	1 potilas sai toistuvia infektioita, läpät poistettiin 90 vrk:n jälkeen
Wan IY ym. 2006, Kiina ja Australia	Retrospektiivinen analyysi prospektiivisesta monikeskusrekisteristä	98; 30 ja 90 vrk	Emphasys Medical, 4/potilas (1-8)	1 kuolema, 5 ilmarintaa, 17 COPD:n pahenemista, 5 pneumoniaa muissa lohkoissa, 4 pitkittynyttä ilmapuotoa, 1 pleuranesteily	yht. 8 vakavaa ja 30 muuta komplikaatiota
Venuta F ym. 2005, Italia	Seurantatutkimus	13; 3 kk	Emphasys Medical, 4/potilas (2-6)	3 ilmarintaa, 1 pneumonia, 2 bronkospasmia	
Yim AP ym. 2004, Kiina	Prospektiivinen seurantatutkimus	21; 30 ja 90 vrk	Emphasys Medical, yhteensä 77 läppää	6 potilasta: 2 tehohoitoa CO2-retention vuoksi, 4 ilmarintaa, 1 ilmaretentio, 1 bronkospasmi	
Snell GI ym. 2003, Australia	Potilassarja	10; 39 vrk	Emphasys Medical, 4-11 läppää/potilas	3 COPD:n pahenemista, 1 ilmarinta, 1 pneumonia	
Toma TP ym. 2003, Britannia	Potilassarja	8; 30 vrk	Emphasys Medical, yhteensä 25 läppää	2 ilmarintaa, 3 COPD:n pahenemista, 1 yskän paheneminen	
Jenkins M ym. 2011, Britannia	Tapausselostus	1 potilas, jolle läpän asennus persistoivan ilmapuodon vuoksi	Pulmonx Zephyr		5 kk:n ajan toistuvia keuhkotulehduksia, läppien migraatio proksimaalisesti