Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Liposuktion bei Lipödem

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Medizinischer Hintergrund ... 3

2.2 Beschreibung der Methode ... 4

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens ... 5

2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Erprobungsstudie ... 5

2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... 8

2.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 10

2.3.4 Fazit der Nutzenbewertung ... 15

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit ... 16

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung ... 17

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung ... 17

2.7 Gesamtbewertung ... 17

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 18

4. Bürokratiekostenermittlung ... 18

5. Verfahrensablauf ... 18

6. Fazit ... 19

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 5 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

Abweichend von § 7 Absatz 3 Satz 3 MBVerfV kann der G-BA ein Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V ausnahmsweise für einen befristeten Zeitraum aussetzen, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorliegen werden (§ 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV und 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Liposuktion bei Lipödem gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V hatte der G-BA die beiden hierzu eingeleiteten Methodenbewertungsverfahren mit Beschlüssen vom 20. Juli 2017 zunächst befristet bis zum 30. September 2022 ausgesetzt und die Beratungen zu einer Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung der Liposuktion bei Lipödem aufgenommen.

Grundlage der Beratungen zur sektorenübergreifenden, einheitlichen Bewertung des Nutzens der Liposuktion bei Lipödem war der durch den G-BA erstellte Bericht vom 23. November 2015 („Lipödem“). Die Ergebnisse der bei dieser Evidenzrecherche identifizierten Studien erfüllten nicht die Voraussetzungen für den hinreichenden Beleg eines Nutzens im Sinne der VerfO. Aus den Daten ergab sich jedoch, dass die Liposuktion bei Lipödem das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Daher wurde am 18. Januar 2018 die Richtlinie zur Erprobung der Liposuktion zur Behandlung des Lipödems beschlossen. Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit Lipödem die zusätzliche Liposuktion gegenüber einer alleinigen konservativen, symptomorientierten Behandlung - insbesondere unter Einsatz der komplexen physikalischen Entstauungstherapie - zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt. Zum Zeitpunkt der hiesigen Beschlussfassung läuft die Erprobung noch, es liegen aber die Ergebnisse der randomisierten Studienphase zum Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Abschluss der Liposuktion in der Interventionsgruppe mit Vergleich zur konservativen Behandlung vor. Gemäß Erprobungsrichtlinie ist daran anschließend eine 24-monatige Nachbeobachtungszeit für alle Studienteilnehmerinnen vorgegeben.

Mit Beschluss vom 21. Februar 2019 hat der G-BA die Verfahren gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V zur Bewertung der Methode der Liposuktion bei Lipödem im Hinblick auf Stadium III vor Ablauf der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen und im Ergebnis seiner Bewertung mit Beschlüssen vom 19. September 2019 die Liposuktion bei Lipödem im Stadium III befristet bis zum 31. Dezember 2024 in die Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) sowie in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) aufgenommen. Gleichzeitig wurde die Qualitätssicherungs-Richtlinie zur Liposuktion bei Lipödem im Stadium III beschlossen, die ebenfalls befristet bis zum 31. Dezember 2024 galt.

Mit Beschlüssen vom 19. September 2024 – zu diesem Zeitpunkt lief noch die Ergebnisauswertung der Erprobung zum Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Abschluss der Liposuktion – hat der G-BA die Befristungen bis zum 31. Dezember 2025 verlängert, um die Versorgung der Patientinnen und Patienten mit einem Lipödem im Stadium III bis zu einer abschließenden Entscheidung des G-BA zu gewährleisten.

Am 10. Februar 2025 wurden dem G-BA die Ergebnisse zum Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Abschluss der Liposuktion vorgelegt, die im Anschluss von der Fachberatung Medizin (FBMed) des G-BA ausgewertet wurden [siehe Kapitel C-1 Zusammenfassende Dokumentation (ZD)]. Die Ergebnisse zur Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten nach Abschluss der Liposuktion und der Abschlussbericht der Erprobung werden im I. Quartal 2027 erwartet. Aufgrund der Ergebnisse der randomisierten Studienphase nach 12 Monaten kommt der G-BA zum Ergebnis, die Liposuktion bei Lipödem in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) aufzunehmen.

Dabei wird die bisherige Nummer 14 „Liposuktion bei Lipödem im Stadium III“ in der Anlage I der KHMe-RL ersetzt durch die neue Nummer 14 „Liposuktion beim Lipödem“, die für alle drei Stadien des Lipödems gilt.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Lipödem wird der S2k-Leitlinie zu Folge als eine schmerzhafte, disproportionale, symmetrische Fettgewebsverteilungsstörung der Extremitäten beschrieben, die fast

ausschließlich bei Frauen vorkommt [1]. Männer sind sehr selten davon betroffen, es finden sich nur einzelne Fallberichte. Bei den Beschwerden handelt es sich um schmerzhafte Empfindungen wie Druckschmerz, Spontanschmerz und Schweregefühl (ebd.).

Die Schmerzhaftigkeit ist laut aktueller deutscher Lipödem-Leitlinie das Leitsymptom des Lipödems und kann sowohl superfiziell als auch subkutan auftreten [1]. Der Schmerz beim Lipödem kann an der gesamten Zirkumferenz der Beine oder der Arme auftreten. Die Pathogenese des Schmerzes ist bislang nicht geklärt (ebd.). Der Verlauf der Erkrankung ist sehr individuell [2]; manche Patientinnen entwickeln ein Lipödem in geringerem Maße, welches sich stabilisiert und keine Progredienz der Schmerzhaftigkeit zeigt. Bei anderen Patientinnen zeigt sich eine graduelle Progression des Lipödems oder eine Verschlimmerung nach einer stressvollen Situation. Im Allgemeinen wird berichtet, dass die Entstehung des Lipödems während der Pubertät, Schwangerschaft oder Menopause einsetzt (ebd.).

Es werden drei Stadien des Lipödems beschrieben [3]. In Stadium I ist die Haut glatt, die Subkutis deutlich verdickt. In Stadium II treten Knoten im Fettgewebe auf, die darüber liegende Haut zeigt sich überwiegend wellenartig und uneben. Im Stadium III ist das Gewebe deutlich derber und großknotiger und weist deformierende Fettlappen auf. Laut S2k-Leitlinie soll diese Stadieneinteilung nicht als Maß für die Schwere der Krankheit verwendet werden [1].

Die Zahlen zur Prävalenz des Lipödems in der medizinischen Literatur sind sehr ungenau und weisen eine sehr breite Streuung auf; es kann daher keine Prävalenz angegeben werden. In der S2k-Leitlinie wird betont, dass es kaum stichhaltige Erkenntnisse zur Epidemiologie gibt [1].

Die Therapie des Lipödems hat als wesentliche Ziele die Symptomreduktion, die Verbesserung der funktionalen Einschränkungen und die Prävention der Krankheitsprogression [1]. Als konservative Behandlung soll bei diagnostiziertem Lipödem vor allem die Kompressionstherapie zur Schmerzreduktion an den betroffenen Extremitäten eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit Lipödem mit additiven Ödemen anderer Genese wird die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) empfohlen, die aus der kombinierten Anwendung von vor allem Kompressionstherapie, Lymphdrainagen und Bewegung besteht.

2.2 Beschreibung der Methode

Die Liposuktion ist eine operative Methode zur Reduktion des betroffenen Unterhautfettgewebes des Lipödems [4],[1],[3],[5],[6]. Bei diesem operativen Eingriff werden zunächst mehrere Liter einer Betäubungslösung in den Subkutanraum infiltriert (sogenannte „wet technique“). Anschließend wird das Unterhautfettgewebe mit Hilfe von stumpfen Kanülen abgesaugt. Durchgeführt wird der Eingriff in Tumeszenz-Lokalanästhesie (TLA). In Abhängigkeit vom Befund und Begleiterkrankungen kann die TLA mit einer Analogsedierung oder einer Allgemeinanästhesie kombiniert werden. Dabei können unterstützende Techniken wie Vibration (Power-/vibrationsassistierte Liposuktion (PAL)) oder Wasserstrahl (wasserstrahlassistierte Liposuktion (WAL)) eingesetzt werden. Bei der PAL werden die Fettzellen durch eine motorgesteuerte, schwingende Kanüle abgesaugt. Bei der WAL löst statt der Vibration ein Wasserstrahl die Fettzellen aus ihrem Verband und ein Gemisch aus Fettzellen, Wasser und Tumeszenzlösung wird abgesaugt (ebd.).

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA die Stellungnahme der FBMed des G-BA zur Bewertung der Liposuktion anhand der Ergebnisse der LIPLEG-Studie nach 12 Monaten vom 14. April 2025 (siehe Kapitel C-1 ZD) als eine Grundlage der Beratung herangezogen.

Der G-BA bewertet den Nutzen einer Liposuktion im Vergleich zu einer Behandlung mit der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE) beim Lipödem.

2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Erprobungsstudie

Für die zweiarmige randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) wurden erwachsene Patientinnen mit einem gesicherten Lipödem der Beine im Stadium I bis III an 11 Studienzentren in Deutschland eingeschlossen. Das Ziel der Studie war es zu ermitteln, ob eine operative Therapie des Lipödems (Stadium I, II oder III) mittels Liposuktion den Schmerz in den Beinen im Vergleich zur Anwendung der KPE relevant verbessert. Als Einschlusskriterium mussten die Patientinnen einen durchschnittlichen Schmerz in den Beinen der letzten vier Wochen mit ≥ 4 Punkten auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten aufweisen und es musste eine Dokumentation einer unzureichenden Beschwerdelinderung durch konservative Maßnahmen vorliegen. Patientinnen kamen für eine Studienteilnahme nicht infrage, wenn ein gleichzeitiges Lipödem der Arme und Beine vorlag, bei der die Mitbetroffenheit der Arme nach Ermessen des/der Studienarztes/-ärztin Einfluss auf den durchschnittlichen Schmerz in den Beinen hatte und bereits Liposuktionen erfolgt waren. Diese und weitere wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Die RCT setzte sich aus einer Run-in-Phase (1. Phase: bis zu 4 Wochen, 2. Phase: 6 Monate), der Interventionsphase (mind. 12 Monate) und Nachbeobachtung (24 Monaten) zusammen (siehe Tabelle 1). Vor der Randomisierung erfolgte zunächst eine zweiteilige Run-in-Phase, um gleiche Ausgangsbedingungen herzustellen. Hierzu wurde die Physikalische komplexe Entstauungstherapie (KPE) als standardisierte konservative Therapie durchgeführt, um in einem ersten Schritt Ödeme zu beseitigen (Phase 1) und um anschließend das erreichte Ergebnis zu erhalten (Phase 2). Im Anschluss an die Run-in-Phase wurden die Patientinnen im Verhältnis 2:1 in den Liposuktionsarm bzw. KPE-Arm randomisiert, sofern weiterhin alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren.

Im Liposuktionsarm erfolgte die Durchführung einer Liposuktion in Form der „wet technique“ unter TLA. Gegebenenfalls konnte in Abhängigkeit vom Befund und von Begleiterkrankungen eine Kombination mit Analogsedierung oder Allgemeinanästhesie erfolgen. Im Rahmen der TLA wurde der zu behandelnde Unterhautbereich mit einer Lösung eines Lokalanästhetikums infiltriert, wobei das entstehende Fett-Lösungsgemisch anschließend abgesaugt wurde. Aufgrund hämodynamischer Risiken sowie möglicher systemisch-pharmakologischer Wirkungen des Lokalanästhetikums galten in Abhängigkeit vom Körpergewicht unterschiedliche Beschränkungen hinsichtlich der infundierten Tumeszenzlösung sowie der maximalen Menge an abzusaugendem Fettgewebe. Die Liposuktion konnte im Rahmen von bis zu vier Sitzungen mit je mindestens 5 und maximal 7 Wochen Abstand erfolgen. Patientenindividuell erfolgte zudem die bedarfsweise Anwendung einer KPE.

Im Kontroll-Arm erhielten die Patientinnen die KPE. Dabei erfolgte die individuelle Anpassung der KPE an die Behandlungsentwicklungen. Laut Studienprotokoll sollten Frequenz, Dauer und Art der angewandten KPE dokumentiert werden. Nach 12 Monaten war ein Wechsel in den Liposuktionsarm möglich, sofern die definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren.

Damit war in der Nachbeobachtungsphase von 12-24 Monaten das randomisierte Design aufgehoben.

Eine detaillierte Beschreibung der Intervention und Kontrollintervention sowie die erhobenen Endpunkte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 1: Charakteristika der Studie

Studiencharakteristika	**Beschreibung**
Studiendesign und Studienablauf	Randomisierte, kontrollierte, untersucherverblindete, multizentrische, nationale Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit der Liposuktion im Vergleich zur alleinigen Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Intervention: Kontrolle). Studienablauf: • Run-in Phase (einarmig) mit 2 Phasen o Phase 1 (bis zu 4 Wochen): Ödembeseitigung o Phase 2 (6 Monate): KPE zur Erhaltung des erreichten Ergebnisses • Interventionsphase (mind. 12 Monate) • Nachbeobachtung (24 Monate)
Anzahl eingeschlossener Personen	Randomisiert: N= 410 Intervention: N= 278 Kontrolle: N= 132
Population	<u>Wesentliche Einschlusskriterien</u> • Alter ≥18 Jahre • Weiblich • Gesichertes Lipödem der Beine im Stadium I-III • Durchschnittlicher Schmerz in den Beinen in den letzten vier Wochen ≥ 4 Punkte auf einer Numerischen Rating Skala • Dokumentation einer unzureichenden Beschwerdelinderung durch konservative Maßnahmen <u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u> • Gleichzeitiges Lipödem der Arme und Beine, bei der die Mitbetroffenheit der Arme Einfluss auf den primären Endpunkt (d.h. durchschnittlicher Schmerz in den Beinen) hat, nach Ermessen des Studienarztes/der StudienärztIn • Vorangegangene Liposuktion • Erkrankungen, die eine adäquate KPE oder die Operabilität beeinflussen können, nach Ermessen des medizinischen Personals • andere ödemverursachende Erkrankungen (wie Lymphödem, Phlebödem oder Myxödem) • Fettverteilungsstörungen anderer Genese (wie schmerzfreie Lipohypertrophie, benigne symmetrische Lipomatosen oder Lipomatosis dolorosa) • Gewicht >120,0 kg
Ort und Zeitraum der Durchführung	<u>Studienzentren</u> 11 Studienzentren in Deutschland <u>Studienzeitraum</u> • Q1/2021: Einschluss der ersten Patientin • Q3/2022: Einschluss der letzten Patientin • Q3/2026: Studienende der letzten Patientin • Q1/2027: Abschlussbericht
Endpunkte	<u>Primärer Endpunkt</u> • Schmerzreduktion in den Beinen

Studiencharakteristika	Beschreibung

	Sekundäre Endpunkte
	• Schweregrad bzgl. der Schmerzen in den Beinen (nach Korff)
	• Lebensqualität, erfasst mittels
	  o SF-36
	  o DLQI
	  o WHOQOL-BREF
	• Gesamtbeeinträchtigung (nach Schmeller)
	• Depressionsneigung (PHQ-9)
	• Hämatomneigung (nach Schmeller)
	• Prävalenz von Ödemen
	• Umfang der physikalischen Therapie[1)]
	• Körperfettanteil
	• Beinumfang
	• Bewegungseinschränkung mittels LEFS-Summenscore
	• Optional: Beinvolumen (Perometrie)
	• Rezidiveingriffe[2)]
	Sicherheit
	• (S)UE
	• Therapieabbruch

[1)] Dieser Endpunkt wurde im Studienprotokoll angegeben. Laut SAP wurde der Endpunkt nicht erfasst und nicht ausgewertet. Entsprechend der Angaben im SAP ist eine Überprüfung der Compliance der KPE nur eingeschränkt möglich, da die tatsächlich durchgeführte Anzahl der KPE-Behandlungen in vielen Fällen nicht dokumentiert wurde. Wenn möglich, soll die Dokumentation zur Verordnung der Heilmittel und der Behandlungseinheiten sowie zu Protokollverletzungen verwendet werden, um die Compliance der Patientinnen abzuschätzen. Eine Auswertung dazu wird im Abschlussbericht erwartet. Da es sich bei dieser Auswertung um eine Zusammenfassung der erhaltenen Therapien und Compliance handelt, wird die Auswertung des Umfangs der physikalischen Therapie hier nicht weiter als Endpunkt, sondern als allgemeine Angabe über die Umsetzung der Studie betrachtet.

[2)] Die Ergebnisse zu Rezidiveingriffen liegen bisher nicht vor und werden für den Abschlussbericht erwartet.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: Short Form-36; (S)UE: (schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse; WHOQOL-BREF: World Health Organisation Quality of Life.

Tabelle 2: Beschreibung der Interventionen

<table>
<tr><td colspan="2"><u>Einleitungsphase „Run-in-Phase“ vor der Randomisierung:</u>
• Einsatz der KPE als standardisierte konservative Therapie gemäß den Empfehlungen der S1-Leitlinie[1)] [6] im Rahmen einer Einleitungsphase bei allen Teilnehmerinnen
• Run-in-Phase zur Herstellung gleicher Ausgangsbedingungen vor der Randomisierung
• Anschließende Randomisierung und Aufteilung in Interventions- und Kontrollgruppe</td></tr>
<tr><td>Interventionsgruppe:
Liposuktion</td><td>Kontrollgruppe:
Physikalische komplexe Entstauungstherapie</td></tr>
<tr><td>• Durchführung einer Liposuktion in Form der „wet technique“ unter TLA ggf. in Kombination mit Analogsedierung oder Allgemeinanästhesie in Abhängigkeit vom Befund und Begleiterkrankungen
• Ggf. Einsatz unterstützender Techniken wie Vibration (PAL) oder Wasserstrahl (WAL)
• Infiltrierung des zu behandelnden Unterhautbereiches mit einer Lösung eines Lokalanästhetikums und abschließender Absaugung des entstehenden Fett-Lösungsgemisches im Rahmen der TLA
• Beschränkung der Tumeszenzlösung vor jeder Liposuktion bzw. WAL während der Liposuktion auf ein maximales Volumen von 10% des Körpergewichts der Patientinnen
o Absolutes Maximum der infundierten Lösung von 8 L pro Eingriff
o Absolutes Maximum der abgesaugten Fettgewebsmenge von 6 L bei einem Körpergewicht von ≤ 80 kg
o Absolutes Maximum der abgesaugten Fettgewebsmenge von 8 L bei einem Körpergewicht von > 80 kg (insb. bei Patientinnen in Stadium III)
• Durchführung der Liposuktion im Rahmen von bis zu vier Sitzungen
• Fortsetzung der KPE im erforderlichen Umfang zur Progressionsprophylaxe.</td><td>• Durchführung der KPE (mindestens) zum Erhalt des zum Ende der Run-in-Phase erreichten Ergebnisses
• Individuelle Anpassung der KPE an die Behandlungsentwicklungen mit Dokumentation von Frequenz, Dauer und angewandte KPE
• Nach 12 Monaten: Möglichkeit des Wechsels in die Interventionsgruppe bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien</td></tr>
</table>

[1)] Die S1-Leitlinie zum Lipödem hatte zur Erstellung des Studienprotokoll Gültigkeit, diese ist nun abgelaufen. Der S1-Leitlinie zu Folge besteht die KPE aus der kombinierten Anwendung von Lymphdrainagen, Kompressionstherapie, Hautpflege und Bewegungstherapie.

Abkürzungen: KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie; PAL: Power/Vibrations-assistierte Liposuktion; TLA: Tumeszenz-Lokalanästhesie; WAL: Wasserstrahl-assistierte Liposuktion

2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotential (VZP) der Studie wurde mittels RoB 2 – Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials bewertet. Die Bewertung der Studie mit RoB 2 erfolgte für die berücksichtigten Endpunkte durch zwei Bewertende nach dem Vier-Augen-Prinzip. Differenzen in der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst und konsentiert. Entsprechend der Kategorien des RoB 2 weist das VZP die Ausprägungen „niedrig“, „einige Bedenken“ oder „hoch“ auf (siehe Abbildung 1).

In Bezug auf den Randomisierungsprozess und die verdeckte Gruppenzuteilung wird die LIPLEG-Studie als unverzerrt eingeschätzt. In den Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population ausgewertet. Das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsendpunkte wird durch die unverblindete Erhebung mit „einige Bedenken“ bewertet. Es ist nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Intervention einen Einfluss auf die Endpunktbewertung hatte, zumal die Endpunkte subjektive Zustände abbilden. Eine Verblindung der Studienbehandlungen für das klinische Personal war nur eingeschränkt möglich. Operationsnarben wurden abgeklebt (Dummy-Pflaster in der Kontrollgruppe) und Patientinnen wurden gebeten, dem klinischen Personal die erhaltene Therapie nicht offen zu legen. Die statistische Auswertung erfolgte verblindet. Alle berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte wurden durch die Patientinnen erhoben, die gegenüber der Behandlung nicht verblindet waren.

Im Liposuktionsarm lagen zu V2 von 41 Personen (14,7 %) und im KPE-Arm von 12 Personen (9,1 %) keine Daten aufgrund von Studienabbruch oder fehlender Abschlussuntersuchung vor (siehe Kapitel 2.1). Für den SF-36 fehlten Daten von weiteren 5 Personen im Liposuktionsarm und einer Person im KPE-Arm. Für den primären Endpunkt wurden fehlende Daten in beiden Armen als Therapieversagen gewertet. In Anbetracht der Effektausprägung wäre auch bei noch konservativeren Ersetzungsstrategien ein statistisch signifikantes Ergebnis für den primären Endpunkt zu erwarten gewesen, so dass für diesen keine bedeutsame Verzerrung durch die fehlenden Daten angenommen wird. Für die sekundären Endpunkte wurden keine Datenimputationen vorgenommen. Weitere Sensitivitätsanalysen zu sekundären Endpunkten mit Einfach- und Mehrfachimputation werden erst im Rahmen der Abschlussberichts erwartet. Demnach verbleibt für diese Endpunkte eine größere Unsicherheit in der Ergebnisinterpretation, obgleich auch in den sekundären Endpunkten die Effektausprägung so deutlich ist, dass keine hohe Verzerrung erwartet wird.

Ein weiteres Verzerrungspotential könnte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern (definiert als der Zeitpunkt zwischen Randomisierung und Erhebung des primären Endpunkts) in beiden Armen angenommen werden. Es liegen keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor. Da die Bewertung der Endpunkte im KPE-Arm 12 Monate nach Randomisierung erfolgte und im Liposuktionsarm 12 Monate nach der letzten Liposuktionsbehandlung, kann jedoch abgeleitet werden, dass die Behandlungsdauer im Liposuktionsarm im Mittel um ungefähr 5 Monate länger war als im KPE-Arm (siehe dazu Kapitel 2.1). Die deskriptive Auswertung der stetigen NRS-Werte sowie die MMRM-Analyse zeigen, dass die NRS-Werte im Zeitverlauf über 12 Monate im KPE-Arm eher unverändert bleiben, während sich im Liposuktionsarm bereits nach 6 Monaten eine deutliche Verbesserung zeigte, die mit den 12-Monatswerten vergleichbar war. Dies gilt auch für die sekundären Endpunkte. Die deskriptiven Werte der Endpunkte im Liposuktionsarm zeigen, dass sich die Endpunkte zwischen V1 (6 Monate nach letzter Liposuktion) und V2 im Liposuktionsarm kaum unterscheiden. In der Gesamtschau, insbesondere aufgrund der stetigen Werte im KPE-Arm im Zeitverlauf, wird daher nicht vermutet, dass die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Armen eine nennenswerte Verzerrung der Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter bewirkt.

Das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsparameter wird aufgrund der unverblindeten Erhebung und - im Falle der sekundären Endpunkte - fehlender Daten ohne adäquate Imputationsstrategien von fehlenden Werten mit „einige Bedenken“ bewertet. Für den Endpunkt „Bewegungseinschränkungen mittels LEFS“ ist zudem einschränkend zu berücksichtigen, dass die Validität des Fragebogens für die vorliegende Indikation nicht bestätigt ist (siehe Kapitel 1.2.1).

Das Verzerrungspotential der Sicherheitsanalyse wird mit „hoch“ bewertet. Wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben, ist es unklar, ob und welche PT aus den (S)UE herausgenommen wurden. Angaben über die mediane Beobachtungsdauer für die beiden Gruppen liegen nicht vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass Patientinnen der Liposuktionsgruppe länger für die Beobachtung der (S)UE zur Verfügung standen als Patientinnen der KPE-Gruppe. Demzufolge ist die Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von UE in der Liposuktionsgruppe höher als in der KPE-Gruppe. Zudem liegen nur Daten über die Anzahl der (S)UE und nicht über die Anzahl der Personen mit mindestens einem UE vor.

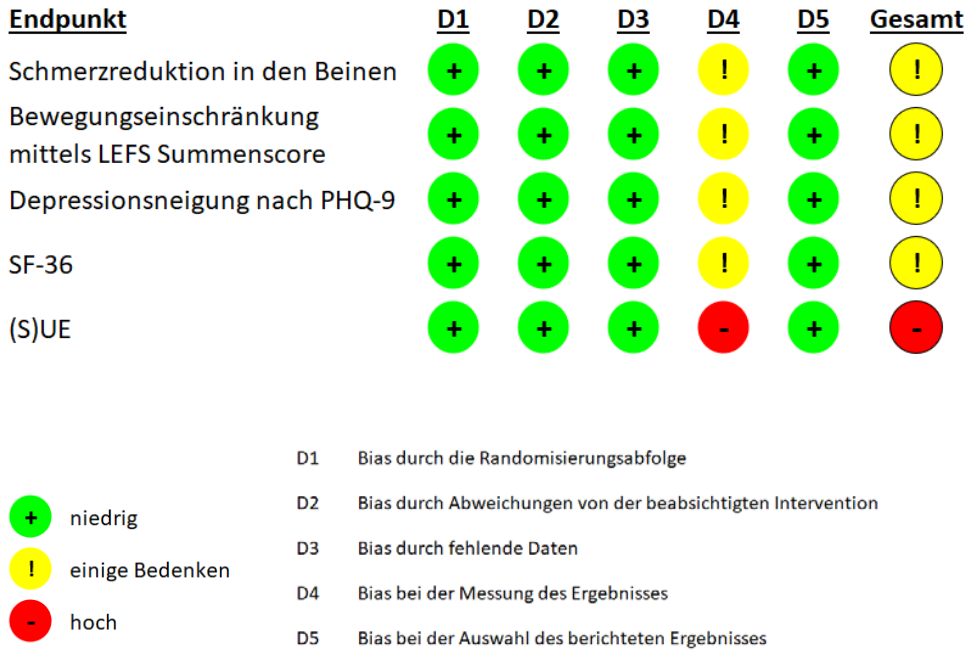

Abbildung 1: Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte der LIPLEG-Studie mittels RoB 2

2.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die Nutzenbewertung werden zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Ergebnisse nach 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität

Der Zeitrahmen der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte war jeweils von Randomisierung (P2) bis 12 Monate nach abgeschlossener Liposuktionsbehandlung im Liposuktionsarm bzw. bis 12 Monate nach der Randomisierung im KPE-Arm (V2). Der primäre Endpunkt „Schmerzreduktion in den Beinen“ war definiert als eine Reduktion von mindesten 2 Punkten auf einer NRS von 0 bis 10 Punkten nach 12 Monaten nach der letzten Liposuktion (Liposuktionsarm) bzw. 12 Monaten nach Randomisierung (KPE-Arm). Die durch die Patientinnen zu beantwortende Frage lautete: „Geben Sie bitte Ihre durchschnittliche Schmerzstärke während der letzten 4 Wochen an“. Fehlende Werte des primären Endpunkts wurden als „Therapieversagen“ (nicht-Erreichen einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten) ersetzt.

Im Liposuktionsarm konnten 68,3 % der Patientinnen den primären Endpunkt Schmerzreduktion in den Beinen erreichen, während im KPE-Arm bei 7,6 % eine relevante Schmerzreduktion erzielt werden konnte (OR [95%-KI]: 26,3 [13,2; 52,6]; $p < 0,001$). Auch die Analysen in den einzelnen Stadien I bis III zeigten jeweils einen deutlichen Effekt zugunsten der Liposuktion (siehe Tabelle 6). Die Ergebnisse bestätigen sich auch im MMRM-Modell (siehe Anhang, Tabelle 13).

Die LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten im Alltag. Aus den Einzelitems errechnet sich ein Summenscore mit Werten zwischen 0–80 (höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion). Eine klinisch relevante Verbesserung bei den funktionellen Einschränkungen wurde bei einer Verringerung von ≥ 9 Punkten angenommen. Bei der Bewegungseinschränkung gemessen mit dem LEFS-Summenscore konnte eine klinisch relevante Verbesserung um mindesten 9 Punkte bei 70,0 % der Patientinnen im Liposuktionsarm im Vergleich zu 10,0 % im KPE-Arm gezeigt werden (OR: 21,0 [10,8; 40,7]; p < 0,001). Der Effekt bestätigte sich in allen Stadien I bis III (siehe Tabelle 6).

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) ist ein validiertes Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität. Für den PHQ-9 kann ein Summenwert von 0-27 (höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik) gebildet werden. Eine klinisch relevante Reduktion der Depressionsneigung wurde bei einer Verringerung von ≥ 5 Punkten angenommen. Eine klinisch relevante Reduktion der Depressionsneigung gemessen anhand einer Veränderung ≥ 5 Punkte im PHQ-9 zeigte sich bei 36,7 % der Patientinnen im Liposuktionsarm im Vergleich zu 5,0 % im KPE-Arm. Der Effekt war signifikant zugunsten der Liposuktion (OR: 11,0 [4,7; 26,1]; p < 0,001) mit konsistenten Ergebnissen in den Stadien (siehe Tabelle 6).

Tabelle 3: Ergebnisse für die Morbiditätsendpunkte nach 12 Monaten[1)]

Endpunkt *Rohwerte* Responderanalyse	**Interventionsgruppe Liposuktion N= 278**	**Kontrollgruppe KPE N= 132**	**Liposuktion vs. KPE OR [95%-KI]; p-Wert**
Schmerzreduktion in den Beinen: NRS (Verbesserung um ≥ 2 Punkte)[2)]			
P2, MW (SD)	*6,2 (1,6)*	*6,3 (1,6)*	-
V2, MW (SD)	*2,6 (2,5)*	*6,6 (1,5)*	-
Alle Stadien, n/N (%)[3)]	190/278 (68,3)	10/132 (7,6)	26,3 (13,2; 52,6); < 0,001[4)] Interaktionstest (p-Wert)[5)]: 0,768
Stadium I, n/N (%)	61/90 (67,8)	4/42 (9,5)	20,0 (6,5; 61,3); < 0,001[6)]
Stadium II, n/N (%)	69/95 (72,6)	3/45 (6,7)	37,2 (10,6; 130,3); < 0,001[6)]
Stadium III, n/N (%)	60/93 (64,5)	3/45 (6,7)	25,5 (7,3; 88,5); < 0,001[6)]
Bewegungseinschränkung: LEFS-Summenscore (Verbesserung ≥ 9 Punkte)[7)]			
P2, MW (SD)	*48,6 (17,3)*	*48,5 (17,3)*	-
V2, MW (SD)	*65,8 (15,5)*	*46,7 (16,0)*	-
Alle Stadien, n/N (%)	166/237 (70,0)	12/120 (10,0)	21,0 (10,8; 40,7); <0,001[3)] Interaktionstest (p-Wert)[4)]: 0,401
Stadium I, n/N (%)	44/70 (62,9)	3/39 (7,7)	20,3 (5,7; 72,6); <0,001[6)]
Stadium II, n/N (%)	56/87 (64,4)	5/43 (11,6)	13,7 (4,9; 38,5); <0,001[6)]
Stadium III, n/N (%)	66/80 (82,5)	4/38 (10,5)	40,1 (12,2; 131,2); <0,001[6)]
Depressionsneigung: PHQ-9 (Verbesserung: ≥ 5 Punkte)[8)]			
P2, MW (SD)	*8,9 (5,4)*	*8,3 (5,0)*	-
V2, MW (SD)	*5,7 (4,8)*	*8,7 (5,5)*	-
Alle Stadien, n/N (%)	87/237 (36,7)	6/120 (5,0)	11,0 (4,7; 26,1); < 0,001[3)] Interaktionstest (p-Wert)[4)]: 0,994
Stadium I, n/N (%)	25/70 (35,7)	2/39 (5,1)	10,3 (2,3; 46,3); < 0,001[6)]

Endpunkt *Rohwerte* Responderanalyse	**Interventionsgruppe** **Liposuktion** **N= 278**	**Kontrollgruppe** **KPE** **N= 132**	**Liposuktion vs. KPE** **OR [95%-KI]; p-Wert**
Stadium II, n/N (%)	31/87 (35,6)	2/43 (4,7)	11, (2,6; 50,1); < 0,001[6)]
Stadium III, n/N (%)	31/80 (38,8)	2/38 (5,3)	11,4 (2,6; 50,7); < 0,001[6)]

[1)] 12 Monate nach abgeschlossener Liposuktionsbehandlung im Liposuktionsarm bzw. bis 12 Monate nach der Randomisierung im KPE-Arm (V2) im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung (P2).
[2)] Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen).
[3)] Im Liposuktionsarm wurden 41 (14.7%) und im KPE-Arm 12 (9.1%) fehlende Werte als „Therapieversager" ersetzt.
[4)] p-Werte des CMH Test stratifiziert nach Stadien.
[5)] p-Wert des Breslow-Day-Test.
[6)] p-Wert des exakten Fisher-Test.
[7)] Skala von 0-80, höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion.
[8)] Skala von 0-27, höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen mit relevanter Verbesserung; N: Gesamtanzahl der Patientinnen je Gruppe; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SD: Standardabweichung.

Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität

In der mentalen Summenskala des SF-36 betrug der Anteil an Respondern (Verbesserung von ≥ 6 Punkten) nach 12 Monaten im Liposuktionsarm 44,8 % und im KPE-Arm 23,5 %. Damit ergab sich insgesamt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Liposuktion (OR: 2,6 [1,6; 4,3]; $p < 0,001$). In den Analysen in den einzelnen Stadien ergaben sich nur für die Stadien II und III signifikante Effekte zugunsten der Liposuktion (OR: 3,5 [1,5; 8,5]; $p = 0,004$ bzw. OR: 2,5 [1,1; 5,9]; $p = 0,042$). Die Richtung und Ausmaß der Effekte erscheinen jedoch insgesamt konsistent, worauf auch der nicht signifikante p-Wert des Interaktionstests hindeutet (siehe Tabelle 7).

In der physischen Summenskala des SF-36 betrug der Anteil an Respondern nach 12 Monaten im Liposuktionsarm 73,7 % und im KPE-Arm 13,4%. Damit ergab sich insgesamt ein signifikanter Effekt zugunsten der Liposuktion (OR: 18,4 [10,1; 33,8]; $p < 0,001$), der auch in den Stadien I bis III gezeigt werden konnte (siehe Tabelle 7).

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität erhoben mittels SF-36 nach 12 Monaten[1)]

Endpunkt *Rohwerte* Responderanalyse	**Interventionsgruppe Liposuktion N= 278**	**Kontrollgruppe KPE N= 132**	**Liposuktion vs. KPE OR [95%-KI]; p-Wert**
SF-36 – Mentale Summenskala (Verbesserung ≥ 6 Punkte)[2)]			
P2, MW (SD)	*40,7 (14,0)*	*42,6 (14,1)*	-
V2, MW (SD)	*46,1 (14,2)*	*40,8 (13,7)*	-
Alle Stadien[4)], n/N (%)	104/232 (44,8)	28/119 (23,5)	2,6 (1,6; 4,3); < 0,001[3)] Interaktionstest (p-Wert)[5)]: 0,679
Stadium I, n/N (%)	29/70 (41,4)	10/39 (25,6)	2,1 (0,9; 4,9); 0,144[6)]
Stadium II, n/N (%)	38/85 (44,7)	8/43 (18,6)	3,5 (1,5; 8,5); 0,004[6)]
Stadium III, n/N (%)	37/77 (48,1)	10/37 (27,0)	2,5 (1,1; 5,9); 0,042[6)]
SF-36 – Physische Summenskala (Verbesserung ≥ 6 Punkte)[2)]			
P2, MW (SD)	*37,4 (8,8)*	*37,7 (9,0)*	-
V2, MW (SD)	*48,3 (8,4)*	*36,2 (8,6)*	-
Alle Stadien, n/N (%)	171/232 (73,7)	16/119 (13,4)	18,4 (10,0; 33,8); <0,001[2)] Interaktionstest: 0,937[4)]
Stadium I, n/N (%)	51/70 (72,9)	5/39 (12,8)	18,3 (6,2; 53,6); <0,001[5)]
Stadium II, n/N (%)	58/85 (68,2)	5/43 (11,6)	16,3 (5,8; 46,1); <0,001[5)]
Stadium III, n/N (%)	62/77 (80,5)	6/37 (16,2)	21.36 (7,6; 60,4); <0,001[5)]

[1)] 12 Monate nach abgeschlossener Liposuktionsbehandlung im Liposuktionsarm bzw. bis 12 Monate nach der Randomisierung im KPE-Arm (V2) im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung (P2).
[2)] Diskrepanz zwischen den Angaben des Studienberichts und des Nachforderungsschreibens/Anhang: Für beide Summenskalen lagen 234 und 119 Werte zu V2 vor. Im Studienbericht sind allerdings 232 Werte im Liposuktionsarm angegeben (vgl. Tab. 21).
[3)] p-Wert des CMH-Test stratifiziert nach Stadien.
[4)] fehlende Werte wurden nicht ersetzt (bis zu 17 % (Liposuktion) bzw. 10 % (KPE)).
[5)] p-Wert des Breslow-Day-Test.
[6)] p-Wert des exakten Fisher-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie, n: Anzahl der Patientinnen mit relevanter Verbesserung, N: Gesamtanzahl der Patientinnen je Gruppe; OR: Odds Ratio; SF-36: Short Form (SF)-36.

Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit

Für die Bewertung der UE nach 12 Monaten wurden nur Daten ausgewertet und dargestellt, die im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Randomisierung im KPE-Arm und nach 12 Monaten nach finaler Liposuktionsoperation im Liposuktionsarm erhoben wurden. Es liegen keine genauen Angaben über die Beobachtungsdauer vor. Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse (nicht auf die Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem Ereignis). Es wurden keine Effektschätzer berechnet. Die Anzahl der (S)UE ist in Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt. Für die SUE wurden die einzelnen PT, getrennt für den Liposuktionsarm und den KPE-Arm, in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Nach Angaben aus dem Studienprotokoll wurde die Analyse der Sicherheit unter Nicht-berücksichtigung von Ereignissen durchgeführt, die als Wirksamkeitsparameter (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte) erfasst wurden. Die genaue Umsetzung dieser Analyse ist unklar. Eine Präspezifizierung von bestimmten PT, die nicht in die Sicherheitsanalyse

eingingen, wurde nicht vorgelegt. Eine zusätzliche Analyse unter Berücksichtigung aller PT liegt ebenfalls nicht vor.

Tabelle 5: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der (S)UE nach Randomisierung

Anzahl Ereignisse	**Interventionsgruppe Liposuktion N= 278**	**Kontrollgruppe KPE N= 132**
UE	196	32
SUE	21	6
SUE, das zum Abbruch der Studienintervention führte	1	1

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Insgesamt wurden 196 UE im Liposuktionsarm berichtet und 32 UE im KPE-Arm. SUE wurden bei 21 Personen im Liposuktionsarm und bei 6 Personen im KPE-Arm dokumentiert. Für 46 UE im Liposuktionsarm wurde ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Intervention angenommen, darunter 12 Fälle von Anämie, 11 Fälle von Seromen, 8 Fälle von Erysipelen und 3 Fälle von Thrombosen. Alle weiteren UE, die einen möglichen Kausalzusammenhang mit der Intervention hatten, kamen jeweils nur einmalig vor. Für 10 SUE im Liposuktionsarm wurde ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Intervention angenommen (3 Fälle von Anämie, und jeweils 1 Fall von Erysipel, Abszess, Eisenmangelanämie, Furunkel, peripherer Schwellung, Schmerz und Vertigo).

Tabelle 6: SUE nach Randomisierung im Liposuktionsarm

Anzahl SUE im Liposuktionsarm PT	**Gesamt**	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**
Gesamt	**21**	**11**	**4**	**6**
Anämie	3	2	1	0
Erysipel	2	0	0	2
Abdominale Beschwerden	1	1	0	0
Abszess	2	1	0	1
Azinuszellkarzinom der Speicheldrüsen	1	1	0	0
Bandruptur	1	1	0	0
Diarrhoe	1	0	1	0
Dysmenorrhoe	1	0	0	1
Eisenmangelanämie	1	1	0	0
Furunkel	1	1	0	0
Gutartiges Adenom	1	1	0	0
Kolitis	1	1	0	0
Periphere Schwellung	1	0	0	1
Respiratorische Insuffizienz	1	1	0	0
Schmerz	1	0	1	0
Schwindelgefühl	1	0	0	1
Vertigo	1	0	1	0

Abkürzungen: PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 7: SUE nach Randomisierung im KPE-Arm

Anzahl SUE im KPE-Arm PT	**Gesamt**	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**
Gesamt	**6**	**1**	**2**	**3**
Adnextorsion	1	0	1	0
Bandscheibenprotrusion	1	0	0	1
Brustdrüsenabszess	1	1	0	0
Implantation eines medizinischen Geräts	1	0	0	1
Multiple Sklerose	1	0	1	0
Myokardinfarkt	1	0	0	1

Abkürzungen: KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

2.3.4 Fazit der Nutzenbewertung

In der Gesamtschau zeigen sich auf Basis der Ergebnisse der 12-Monatsdaten der LIPLEG-Studie für die zur Bewertung verfügbaren und berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte signifikante Effekte zugunsten der Liposuktion, die in der Ausprägung sehr deutlich sind und sich konsistent über alle Stadien hinweg zeigten. Unter Berücksichtigung der deutlich ausgeprägten und vorteilhaften Effekte auf die Schmerzreduktion und damit dem Leitsymptom der Erkrankung und auf die weiteren für die Patientinnen relevanten Endpunkte wie die Lebensqualität wird die Ergebnissicherheit der Wirksamkeit als hoch eingeschätzt. Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte sind die Ergebnisse noch nicht interpretierbar. Weitere Daten werden im Zuge des Abschlussberichts erwartet. Dann werden auch Erkenntnisse zu Rezidiveingriffen vorliegen. Tabelle 11 fasst die Ergebnisse der LIPLEG-Studie nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zusammen.

Tabelle 8: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der LIPLEG-Studie (alle Stadien)

Darstellung der Ergebnisse Endpunkte	**Responder n/N (%)**		**OR [95%-KI]; p-Wert[1)]**	**Effekt [2)]**
	Interventionsgruppe Liposuktion N= 278	**Kontrollgruppe KPE N= 132**		
Morbidität				
Schmerzreduktion in den Beinen; NRS[3)] (Verbesserung ≥ 2 Punkte)	190/278 (68,3)	10/132 (7,6)	26,3 (13,2; 52,6); < 0,001	↑
Bewegungseinschränkung; LEFS-Summenscore[4)] (Verbesserung ≥ 9 Punkte)	166/237 (70,0)	12/120 (10,0)	21,0 (10,8; 40,7); < 0,001	↑
Depressionsneigung; PHQ-9[5)] (Verbesserung ≥ 5 Punkte)	87/237 (36,7)	6/120 (5,0)	11,0 (4,7; 26,1); < 0,001	↑
Lebensqualität				
SF-36 Mentale Summenskala[6)] (Verbesserung ≥ 6 Punkte)	104/232 (44,8)	28/119 (23,5)	2,6 (1,6; 4,3); < 0,001	↑
SF-36 Physische Summenskala[6)] (Verbesserung ≥ 6 Punkte)	171/232 (73,7)	16/119 (13,4)	18,4 (10,0; 33,8); <0,001	↑

Darstellung der Ergebnisse Endpunkte	Responder n/N (%)		OR [95%-KI]; p-Wert[1)]	Effekt [2)]
	Interventionsgruppe Liposuktion N= 278	Kontrollgruppe KPE N= 132		
Sicherheit				
UE	196 (70,5)	32 (24,2)	k. A.[7)]	n. b.
SUE	21 (7,6)	6 (4,5)	k. A.[7)]	n. b.
SUE, das zum Abbruch der Studien-intervention führte	1 (0,4)	1 (0,8)	k. A.[7)]	n. b.

[1)] CMH-Test stratifiziert nach Stadien.
[2)] Es wird dargestellt, ob für Liposuktion ein statistisch signifikant vorteilhafter / nachteiliger Effekt bei hohem VZP oder einigen Bedenken (↑/↓) oder niedrigem VZP (↑↑/↓↓) bzw. kein statistisch signifikanter Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Die Aussagesicherheit wird somit in der letzten Spalte dargestellt.
[3)] Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen).
[4)] Skala von 0-80, höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion.
[5)] Skala von 0-27, höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik.
[6)] Normierte Skala von 0 – 100, höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.
[7)] Nicht berichtet, erfolgt im Abschlussbericht.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KPE: Komplexe Physikalische Entstauungstherapie; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; n: Anzahl der Patientinnen mit relevanter Verbesserung; N: Gesamtanzahl der Patientinnen je Gruppe; n. b.: nicht berichtet; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SF-36: Short Form (SF)-36; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VZP: Verzerrungspotential.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt auf Basis der in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien. Hierbei ist zu prüfen, inwieweit die Relevanz der Erkrankung, der Spontanverlauf ohne Behandlung, Nutzen und Risiken der alternativen Behandlungsverfahren, die besonderen Aspekte der Behandlung spezifischer Subgruppen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität eine medizinische Notwendigkeit näher begründen können.

Das Lipödem ist eine eine chronische Erkrankung, die progredient verlaufen kann, wobei der Verlauf im Einzelfall nicht prognostizierbar ist, und deren Ätiologie unbekannt ist. Spontanheilungen sind beim Lipödem nicht bekannt. Zur Prävalenz des Lipödems fehlen insgesamt belastbare und übereinstimmende wissenschaftliche Erkenntnisse.

Die Betroffenen leiden dauerhaft insbesondere an einem deutlichen Spannungsgefühl mit Spontan-, Berührungs- und Druckschmerzhaftigkeit. Diese komplexe Symptomatik führt bei den Betroffenen zu erheblichen körperlichen Beeinträchtigungen und einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität. Die pathologisch veränderten Fettzellen lassen sich durch keine konservative Therapieform beseitigen, daher können die bislang in der Regelversorgung verfügbaren konservativen Therapieoptionen wie die Kompressionsbehandlung und die KPE lediglich eine Reduzierung der Beschwerden herbeiführen. Die Minderung der Extremitätenvolumina mittels physikalischer Maßnahmen ist jedoch begrenzt. Die einzige bekannte und verfügbare Therapie mit einem belegbaren Nutzenprofil, durch die Fettgewebszellen entfernt werden, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Liposuktion. Wenngleich die Liposuktion die Ursache der Erkrankung im eigentlichen Sinne nicht beseitigen und damit aller Wahrscheinlichkeit nach auch nicht zu einer vollständigen Heilung führen kann, lassen die vorliegenden Studien den Schluss zu, dass der Einsatz der

Liposuktion bei Lipödem bei anderweitig nicht beherrschbarer Symptomatik regelhaft zu einer patientinnenenrelevanten Linderung der Beschwerdesymptomatik führt.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Erkrankung, welche trotz Ausschöpfung konservativer Maßnahmen fortbesteht, als Situation angesehen werden kann, in der keine ausreichenden therapeutischen Alternativen zur Liposuktion mehr verfügbar sind, und deshalb mangels Versorgungsalternativen ein Versorgungsnotstand besteht. Damit ist die medizinische Notwendigkeit der Liposuktion angesichts der gegebenen medizinischen Relevanz der Symptomatik und der bislang fehlenden effektiven und nachhaltigen therapeutischen Alternativen beim Lipödem gegeben.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

Die Liposuktion bei Lipödem kann im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung angewendet werden. Die Erforderlichkeit einer stationären Behandlung richtet sich u. a. nach dem Ausmaß der Grunderkrankung, dem vorgesehenen Umfang des Eingriffes, den ggf. vorhandenen Begleiterkrankungen und dem in diesem Kontext abzuschätzenden Bedarf an Überwachung und Nachbetreuung.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der Liposuktion beim Lipödem ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Liposuktion bei Lipödem nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit der Liposuktion bei Lipödem sprechen.

2.7 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Kapitel 2.3 und 2.4) sowie zur sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Kapitel 2.5 und 2.6) zusammen.

Dabei konnte nach Auswertung der Ergebnisse der LIPLEG-Studie zum Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Abschluss der Liposuktion festgestellt werden, dass der Nutzen der Liposuktion bei Lipödem als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist. Diese Aussage gilt für alle drei Stadien des Lipödems. Sobald die Ergebnisse der Erprobungsstudie zum Beobachtungszeitraum von 24 Monaten vorliegen, wird der G-BA unter Abwägung aller Daten, insbesondere auch zu Sicherheitsendpunkten und Erforderlichkeit von Rezidiveingriffen, seine Bewertung überprüfen und gegebenenfalls erforderliche Anpassungen vornehmen.

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass die Liposuktion bei Lipödem für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlich ist. Die Liposuktion bei Lipödem bleibt damit Leistung

der Krankenkassen im Rahmen der Krankenhausbehandlung, wobei die bisherige Beschränkung auf Stadium 3 entfällt.

Die Gültigkeit der Nutzenaussage auf Basis der Ergebnisse der LIPLEG-Studie für alle drei Stadien des Lipödems begründet, dass die bisherige Position 14 „Liposuktion beim Lipödem im Stadium III“ in Anlage I der KHMe-RL ersetzt wird durch die neue Position 14 „Liposuktion beim Lipödem“. Der G-BA hat die Beratungen vor Abschluss der Erprobungsstudie wieder aufgenommen, weil die Auswertung des primären Endpunkts zum Ende der randomisierten Studienphase vorgesehen war. Neben der vollständigen Auswertung des primären Endpunkts zum 12-Monats-Zeitpunkt liegen auch Ergebnisse zu weiteren relevanten Endpunkten vor. In allen zu diesem Zeitpunkt betrachteten Endpunkten zeigen sich signifikante Effekte zugunsten der Liposuktion, die in der Ausprägung sehr deutlich sind und sich konsistent über alle Stadien hinweg zeigen.

Die Studienergebnisse des zweiten, nicht-randomisierten Beobachtungszeitraums (13. – 24. Monat) können ergänzende Erkenntnisse liefern. Allerdings können sie die Ergebnisse aus der randomisierten Studienphase nicht in Frage stellen.

Aufgrund der ausgeprägten Effekte bei hoher Ergebnissicherheit ist der G-BA zu der Einschätzung gelangt, dass bereits ausreichende Erkenntnisse zur Nutzenbewertung vorliegen und beschließt auch unter Berücksichtigung des Mangels wirksamer alternativer Behandlungsmöglichkeiten die Aufnahme der Methode zum jetzigen Zeitpunkt. Bei Vorliegen der weiteren Ergebnisse der Erprobungsstudie nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit wird der G-BA die Bewertung überprüfen und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2025 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens beschlossen. Innerhalb der gesetzten Frist (4 Wochen) sind fünf Stellungnahmen eingegangen.

Aufgrund der Stellungnahmen wurden keine Änderungen im Beschlussentwurf vorgenommen.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.07.2017	Plenum	Aussetzung der Bewertungsverfahren gemäß §§ 135 und 137c SGB V und Aufnahme der Beratungen zu einer Richtlinie gemäß § 137e SGB V zur Erprobung
18.01.2018	Plenum	Beschluss der Richtlinie zur Erprobung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
19.09.2019	Plenum	• Aufnahme der Liposuktion bei Lipödem im Stadium III befristet bis zum 31.12.2024 in die Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) der MVV-RL sowie in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der KHMe-RL • Beschluss der Qualitätssicherungs-Richtlinie zur Liposuktion bei Lipödem im Stadium III
08.02.2021		Beginn der Erprobungsstudie „LIPLEG – Liposuktion bei Lipödem in den Stadien I, II oder III“
08.08.2024	UA MB	• Wiederaufnahme der Beratungen zur Liposuktion beim Lipödem • Beauftragung der Fachberatung Medizin • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Verlängerung der Regelungen bezüglich des Lipödems im Stadium III
08/2024		Ende Beobachtungszeitraum 12 Monate der letzten Patientin in der LIPLEG-Studie.
19.09.2024	Plenum	Beschlüsse über die Änderungen der MVV-RL, KHMe-RL und QS-RL (Verlängerung der Regelungen zum Stadium III bis 31.12.2025)
10.02.2025		Vorlage der Ergebnisse des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraums der LIPLEG-Studie
22.05.2025	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
26.06.2025	UA MB	Anhörung
10.07.2025	UA MB	Abschließende Beratung im UA MB
17.07.2025	Plenum	Beschlüsse über die Änderungen der MVV-RL, KHMe-RL und QS-RL

6. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 137c Absatz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die Methode Liposuktion bei Lipödem sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen. Sie bleibt damit eine Leistung der Krankenkassen im Rahmen der Krankenhausbehandlung, und wird weiterhin in Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) geführt. Die bisherige Beschränkung auf Stadium III entfällt.

Referenzen

1. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie. Lipödem; S2k-Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 037-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/037-012l_S2k_Lipoedem_2024-01_01.pdf.
2. Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, et al. Lipedema: an inherited condition. Am J Med Genet A 2010;152A(4):970-6.
3. Meier-Vollrath I, Schmeller W. Lipödem – aktueller Stand, neue Perspektiven. J Dtsch Dermatol Ges 2004;2(3):181-6.
4. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. A journey through liposuction and liposculture: review. Ann Med Surg (Lond) 2017;24:53-60.
5. Rapprich S, Koller J, Sattler G, Worle B, Sommer B, Bechara FG, et al. Liposuction - a surgical procedure in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10(2):111-3.
6. Schmeller W, Meier-Vollrath I. Lipödem. Gefässchirurgie 2009;14(6):516-522.

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken