

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der**  
**Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage I:**  
**Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung**

Vom 19. Juni 2008

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
2.1	Angaben zur Methode	2
2.2	Ausgangspunkt und besondere Fragestellung	2
2.3	Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	3
2.4	Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung	4
2.5	Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	5
<b>3</b>	<b>Fazit</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Beratungsverlauf</b>	<b>6</b>

## **1 Rechtsgrundlagen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden darf.

Die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ist nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Der Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen als Rechtsvorgänger des G-BA hatte sich mit Beschluss vom 24. März 2003 gegen eine Aufnahme der Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung“ in die vertragsärztliche Versorgung ausgesprochen, da der Nutzenbeleg zu dieser Indikation nicht valide geführt werden konnte.

Da von Sachverständigen die Apherese bei bestimmten Patienten als einzige und ggf. lebensrettende Therapie angesehen wurde und der Krankheitswert einer isolierten Lp(a)-Erhöhung nach wie vor unklar war, beantragte die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) am 19.01.2006 die Apherese bei dieser Indikation erneut zu überprüfen. Die Überprüfung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung [Lp(a)-Apherese] im G-BA erfolgte auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Lp(a)-Apherese berücksichtigt die Ergebnisse des Themengruppenberichtes, die Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der Stellungnahme der Bundesärztekammer und den Bericht des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Angaben zur Methode**

Das Lipoprotein(a) [Lp(a)] kann isoliert oder im Rahmen von kombinierten Fettstoffwechselstörungen im Blut erhöht sein.

Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und eine oder mehrere dieser Komponenten bzw. Blutbestandteile aus dem Blut entfernt werden.

Zur Entfernung des Lp(a) kann die Immunadsorption verwendet werden. Prinzip der Immunadsorption ist die Entfernung von Proteinen bzw. Lipoprotein aus dem Plasma.

### **2.2 Ausgangspunkt und besondere Fragestellung**

Ausgang der Beratung war das Ergebnis der Bewertung des G-BA von 2002, nach der kein kausaler Zusammenhang zwischen isolierter Erhöhung des Lp(a) und schweren kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden konnte, was zur

Ablehnung der Methode bei dieser Indikation führte. Vor diesem Hintergrund prüfte der G-BA in der aktuellen Beratung zunächst, ob dieser kausale Zusammenhang in der Zwischenzeit gesichert werden konnte und führte hierzu eine erneute Recherche durch.

### **2.3 Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung**

In großen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Lp(a)-Erhöhung in Kombination mit gleichzeitiger LDL-Cholesterin-Erhöhung ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Es liegen jedoch weiterhin keine validen Studien vor, die eine solche Risikoerhöhung durch eine isolierte Lp(a)-Erhöhung, d. h. ohne eine gleichzeitig vorliegende Erhöhung des LDL-Cholesterins belegen könnten. Die Ergebnisse der durchgeführten Recherche stützen allerdings die These, dass eine kausale Beziehung zwischen stark erhöhten Lp(a)-Werten und schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Einschränkend ist festzustellen, dass dieser beobachtete Zusammenhang in Relation zu bekannten anderen Risiken deutlich schwächer ist und demzufolge lediglich als Hinweis und nicht als Nachweis für die kausale Beziehung gelten kann.

In den durch den G-BA durchgeführten Recherchen konnten auch weiterhin keine kontrollierten Studien oder Fallserien identifiziert werden, in denen nachgewiesen wird, dass die Apheresebehandlung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung zu einer Beeinflussung von kardiovaskulären Endpunkten führt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wurden auf ausdrückliche Nachfrage des G-BA in Bezug auf die Wirksamkeit und den Nutzen der Apherese bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung zwar Erfolgsmeldungen aus der Patientenversorgung mitgeteilt, jedoch keine verwertbaren vollpublizierten Studien benannt.

Auch wenn es sich bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung um eine seltene Erkrankung handelt, ist für Behandlungsoptionen grundsätzlich Erkenntnismaterial möglichst hoher Evidenz zu fordern, im Idealfall randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die auch angesichts relativ niedriger Fallzahlen durchgeführt werden könnten. Solche Studien liegen derzeit jedoch nicht vor. Auch wenn die praktische Durchführbarkeit von RCTs aufgrund der Seltenheit der Erkrankung hier in Frage gestellt wird, bleibt festzuhalten, dass andere kontrollierte Studien oder zumindest Fallserien zweifellos durchführbar sind.

Ein Hinweis auf den Nutzen der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a)-Werte kann derzeit lediglich in Form eines Analogschlusses abgeleitet werden. Wenn die Apherese durch Absenkung von stark erhöhten LDL-Werten wirkt, wirkt sie wahrscheinlich auch bei Lp(a) Erhöhung, sofern Lp(a) ein unabhängiger Risikofaktor ist. Dieser Hinweis kommt aus den o. g. epidemiologischen Studien. Weiterhin sind die Hinweise in den eingegangenen Stellungnahmen zu berücksichtigen, die allerdings nicht mit verwertbaren klinischen Daten abgesichert sind. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Themengruppe und des Berichtes des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 25. Juli 2003 (abrufbar unter: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) besteht nach Auffassung des G-BA kein Zweifel daran, dass die Apheresebehandlung technisch geeignet ist, eine Senkung der erhöhten Lipoproteine im Blut, zu denen auch das Lp(a) gehört, herbeizuführen.

Der G-BA hatte vor dem Hintergrund, dass lediglich Hinweise auf den Nutzen der Lp(a)-Apherese vorliegen, in seinen Beratungen in besonderem Maße auch die Kenntnisse über mögliche Risiken oder Folgeschäden der Apherese einzubeziehen. Diese sind grundsätzlich bei allen extrakorporalen Blutreinigungsverfahren vergleichbar. Ein aktueller HTA-Bericht aus Kanada (2007) zur HELP-LDL-Apherese ergab, dass Nebenwirkungen typischerweise mild und vorübergehend waren. In Studien, die quantitative Informationen enthielten, betrug die Rate 2,9 bis 5,1 %. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen bei der Apherese im Vergleich zur Dialyse oder Plasmapherese deutlich seltener und weniger schwerwiegend. Es konnten im Stellungnahmeverfahren und in einer eigenen orientierenden Recherche des GBA keine Hinweise gefunden werden, dass die Lp(a)-Apherese ein spezifisches und erhöhtes Schadenspotenzial im Vergleich zur LDL-Apherese besitzt.

Eine trotz Ausschöpfung aller etablierten Therapieoptionen progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) kann den Charakter einer lebensbedrohlichen Erkrankung haben. Aus diesem Grund sieht der G-BA in diesen Fällen eine hohe medizinische Behandlungsnotwendigkeit als gegeben an und hält es für gerechtfertigt, auch eine Therapieoption in Betracht zu ziehen, die nicht in dem wünschenswerten Umfang belegt ist. Die weitgehende Absenkung der Anforderung an das Evidenzniveau für die Nutzenbewertung der Apherese der isolierten Lp(a)-Erhöhung ist daher nach Auffassung des G-BA in dieser speziellen Konstellation gerechtfertigt.

Dieses Vorgehen erfolgt in Übereinstimmung mit den Vorgaben von § 20 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), wonach es bei der Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen unmöglich oder unangemessen sein kann, Studien der höchsten Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

## **2.4 Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Lp(a)-Apherese ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Lp(a)-Apherese sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Lp(a)-Apherese für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Apheresebehandlung isolierter Lp(a)-Erhöhung nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Die in den Stellungnahmen vorgetragenen ökonomischen Aspekte zur Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung beruhen auf Annahmen. Valide

und repräsentative Aussagen lassen sich aus diesen Annahmen jedoch nicht ableiten.

## **2.5 Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)**

In seinem Abschlussbericht kam der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen 2003 zu dem Fazit: „Derzeit ist nicht zuverlässig belegt, dass eine kausale Beziehung zwischen der Lp(a)-Erhöhung und der Koronaren Herzkrankheit besteht und dass Lp(a) einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Die therapeutische Hämapherese muss als experimentelle Therapie bei einer schweren isolierten Lp(a)-Erhöhung betrachtet werden.“ Eine Aufnahme dieser Indikation in den Leistungskatalog der GKV wurde daher abgelehnt.

Mittlerweile liegen zwar deutlichere Hinweise für einen Kausalzusammenhang der schwereren isolierten Erhöhung des Lp(a) mit kardiovaskuläre Erkrankungen, aber weiterhin kein eindeutiger Nutzenbeleg für die Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lp(a) vor. Nach Abwägung aller vorliegenden Informationen hält der G-BA die Aufnahme der Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lp(a) in die vertragsärztliche Versorgung unter folgenden eng definierten Voraussetzungen trotzdem für gerechtfertigt, die sämtlich erfüllt sein müssen:

- es liegt eine progrediente kardiovaskulären Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) vor,
- es ist mit dem Einsatz der etablierten Behandlungsmethoden nicht gelungen, die Progression der Erkrankung zu stoppen,
- es liegt ein stark erhöhter Lp(a)-Wert von über 60 mg/dl vor und
- eine fachkundige Kommission hat unter Berücksichtigung aller relevanten Informationen und Befunde eine Einzelfallprüfung vorgenommen und auf Basis einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung eine positive Empfehlung für den Einsatz der Methode beim betreffenden Patienten abgegeben.

Der G-BA geht davon aus, dass in diesen Fällen der zu erwartende Nutzen der Apherese bei isolierter Erhöhung des Lp(a) das Schadenspotenzial überwiegt. Angesichts der Einschätzung, dass in der beschriebenen Konstellation eine als lebensbedrohlich einzustufende Erkrankung vorliegt, für die keine Therapiealternativen vorliegen, ist nach Auffassung des G-BA für die betroffenen Patienten die Therapieoption mittels Apherese zu eröffnen.

Da die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels mit kardiovaskulären Ereignisraten korreliert, ist die Festlegung eines Schwellenwerts erforderlich. Basierend auf den ausgewerteten epidemiologischen Studien und den Angaben der Experten aus dem Stellungnahmeverfahren anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wird der Schwellenwert auf 60 mg/dl festgelegt. Die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels allein reicht nicht aus, um die Indikation zur Lp(a)-Apherese stellen zu können, da er keinen sicheren Krankheitswert besitzt. Dies lässt sich im Wesentlichen auf die verschiedenen Isoformen des Lp(a), die nach Auffassung von Experten nicht alle in gleichem Maße krankheitsauslösend sind, zurückführen. Deshalb muss neben dem Überschreiten des definierten Schwellenwerts gleichzeitig die Progredienz einer kardiovaskulären Erkrankung gefordert werden.

Zur Sicherung der Indikationsqualität sollen Einzelfallentscheidungen im Rahmen des etablierten KV-Kommissionsverfahren getroffen werden, wie sie bereits für die in der vertragsärztlichen Versorgung erbringungsfähigen LDL-Apheresen angewandt werden. Dieses Vorgehen ist einerseits notwendig, da die Lp(a)-Apherese eine ein- greifende und den Patienten kontinuierlich belastende Intervention ist und anderer- seits eine relative Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens der Lp(a)-Apherese besteht. Daher ist die Indikation zusätzlich an Hand der Progredienz der begleitenden kardio- vaskulären Erkrankungen im Rahmen der Abwägung des Gesamtrisikoprofils für jeden Patienten individuell durch die KV-Kommissionen zu prüfen.

In Ergänzung zu den in Anlage I Nr. 1 § 3 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung festgelegten Maßnahmen zur Dokumentation der Indikationsstellung und des Behandlungsverlaufes sollen im Sinne von § 135 Abs. 1 SGB V auch die Anzahl der durch die beratenden KV-Kommissionen geprüften Anträge indikations- bezogen erfasst und an den G-BA weitergegeben werden.

Da dem G-BA für die kommenden 3 Jahre keine Publikationen angekündigt sind und für die Beurteilung der im Vordergrund stehenden kardiovaskulären Endpunkte eine hinreichend lange Beobachtungszeit benötigt wird, kommt auch eine Aussetzung der Beschlussfassung des G-BA nach § 21 Abs. 4 VerfO nicht in Frage. Der G-BA for- dert die Leistungserbringer allerdings in einem gesonderten Beschluss auf, mög- lichst rasch die Grundlage für die Gewinnung aussagekräftigerer wissenschaftlicher Daten zum Nutzen der Methode zu schaffen und behält sich vor, im Bedarfsfall hier auch nochmals selbst tätig zu werden.

### 3 Fazit

In Abwägung aller vorliegenden Erkenntnisse kann nach Auffassung des G-BA die Lp(a)-Apherese unter den im Beschluss definierten Voraussetzungen in die ver- tragsärztliche Versorgung der GKV aufgenommen werden.

### 4 Beratungsverlauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	19.01.2006	Antrag der KBV zur Beratung der Apheresebehand- lung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
G-BA	18.04.2006	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
	17.06.2006	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesan- zeiger
TG*	14.01.2008	Fertigstellung des Berichts der Themengruppen zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Aphere- sebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung
UA ÄB**	28.02.2008	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 8a SGB V (Gelegenheit zur Abgabe einer Stel- lungnahme für die Bundesärztekammer)

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
UA ÄB**	24.04.2008	Beratung und Empfehlung an Beschlussgremium zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
G-BA	15.05.2008	Beratung zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
UA ÄB**	21.05.2008	Erneute Beratungen zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
G-BA	19.06.2008	Beschlussfassung zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

\*Themengruppe

\*\*Unterausschuss Ärztliche Behandlung

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess