

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-06-15-D-169 Lomitapid

Stand: Januar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p> <p>Die Auflistung umfasst Arzneimittel, die explizit zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen sind.</p> <p>Nicht aufgenommen wurden Arzneimittel mit den Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none">– heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (Nicotinsäure + Laropiprant)– gemischte Hyperlipidämie (Bezafibrat, Fenofibrat)– leichte Formen der Hypercholesterinämie
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>LDL-Apherese</p>
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<p>Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung</p> <p>in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. April 2013, in Kraft getreten am 8. November 2013</p> <p><u>Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren:</u></p> <p>§ 1 Ziel und Inhalt</p> <p>(1) Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.</p> <p>(2) Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. [...]</p> <p>§ 3 Indikationen</p> <p>LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit:</p> <p>(1) familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- (2) schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann oder
- (3) isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. [...]

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009:

[...] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.

[...] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- (1) eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- (2) eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder
- (3) das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder
- (4) eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL in Anlage XII: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Lomitapid vom 6. Juni 2014

Festbetrag Simvastatin

Verordnungsausschluss der Glitazone, AM-RL-Anlage III

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Aufbereitung der Evidenz im Anhang

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lomitapid Lojuxta®	<p>Lomitapid (Lojuxta®)₁ ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.</p> <p>Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.</p> <p>(FI Lojuxta 2013-12)</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):	
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.[...]</p> <p>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (</p> <p>FI Sortis® 2012-04)</p>
Fluvastatin C10AA04 generisch	<p>Dyslipidämie</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.</p> <p>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</p> <p>Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. [...]</p> <p>(FI Local® 2013-01)</p>
Lovastatin C10AA02 generisch	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben.</p> <p>Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.</p> <p>(FI Lovastatin-ratiopharm® 2012-05)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Pitavastatin C10AA08 Livazo®</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo® 2012-09)</p>
<p>Pravastatin C10AA03 generisch</p>	<p>Hypercholesterinämie Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.</p> <p>Primäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis [...].</p> <p>Sekundäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren [...]. (FI Pravastatin STADA® 2012-03)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Crestor®</p>	<p>Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. [...]</p> <p>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse [...], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Crestor® 2012-12)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p>Hypercholesterinämie Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder kombinierten Hyperlipidämie, begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p>Kardiovaskuläre Prävention Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie [...]. (FI Simvastatin-ratiopharm® 2012-10)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fibrate:

Gemfibrozil C10AB04 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention: Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...] (FI Gevilon® 2011-05)
-------------------------------------	---

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder):

Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Lipocol-Merz® Kautablette mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Lipocol-Merz® Kautablette als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. [...] (FI Lipocol-Merz® 2011-01)
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden. [...] (FI Cholestagel® 2012-02)

Andere Lipidsenker:

Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	Primäre Hypercholesterinämie [...] Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
---------------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>[...] Eine positive Wirkung von EZETROL auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. (FI Ezetrol® 2013-07)</p>
<p>Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®</p>	<p>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. [...] Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. [...] (FI Inegy® 2014-07)</p>
<p>Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat®</p>	<p>[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)); - homozygote familiäre Hypercholesterinämie, - Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [...], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. [...] (FI Lidorat® 2013-02)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	9
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	9
Systematische Recherche:	9
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	14
Literatur:	16

Indikation für die Recherche: *“familiäre homozygote Hypercholesterinämie ”*

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: keine Beschränkung

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.12.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 805 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurde 89 Quelle eingeschlossen.

Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

DALI: adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión

FH: Familiäre Hypercholesterinämie

G-BA

<p>Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen [2]</p> <p>Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.</p> <p>Stand: 25.07.2003</p>	<p><u>„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen • Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidität wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren • Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt • Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat • Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell "austherapierten" Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein.“
---	---

Cochrane Reviews

<p>Malhotra A et al, 2014 [5]</p> <p>Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia.</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>To examine whether a cholesterol-lowering diet is more effective in reducing ischaemic heart disease and lowering cholesterol than no dietary intervention in children and adults with familial hypercholesterolaemia. Further, to compare the efficacy of supplementing a cholesterol-lowering diet with either omega-3 fatty acids, soya proteins, plant sterols or plant stanols.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Kinder und Erwachsene familiärer Hypercholesterinämie.</p> <p><u>Intervention:</u> Cholesterol-lowering diet or any other dietary intervention intended to lower serum total and LDL cholesterol, for a period of</p>
---	---

	<p>at least six months. When dietary treatment had been used as a control in a trial of cholesterol-lowering drugs, these trials were excluded. However, trials were included in the review when the only difference between the control and treatment groups was the diet, for example, if a drug treatment alone was compared to the same drug treatment in combination with dietary treatment. Trials where one form of modified dietary intake was compared to another form of dietary intake were included if the comparison was done in a head-to-head comparison.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Inzidenz ischämischer Herzkrankheit; Anzahl Todesfälle; Alter bei Eintritt des Todes</p> <p>Suchzeitraum bis August 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=453)</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p>No conclusions can be made about the effectiveness of a cholesterol-lowering diet, or any of the other dietary interventions suggested for familial hypercholesterolaemia, for the primary outcomes: evidence and incidence of ischaemic heart disease, number of deaths and age at death, due to the lack of data on these. Large, parallel, randomised controlled trials are needed to investigate the effectiveness of a cholesterol-lowering diet and the addition of omega-3 fatty acids, plant sterols or stanols, soya protein, dietary fibers to a cholesterol-lowering diet.</p>
--	---

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

<p>Atienza Merino [1]</p> <p>Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. [Low density lipoprotein apheresis</p>	<p>Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese (14 Beobachtungsstudien eingeschlossen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • “The DALI technique reduced LDL cholesterol by a mean of 65.9% and immunoabsorption by 62.7%. In general, LDL-apheresis significantly improved the incidence and severity of angina and dyspnea in patients with cardiovascular disease, reduced the critical variables by a high percentage, and in all cases led to a low percentage of adverse effects.” • Schlussfolgerung der Autoren: “When it comes to reducing LDL cholesterol levels, the comparative effectiveness of both techniques appears to be similar, though more information is available on the DALI system. Reports
--	--

<p>as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIAT) 2011</p>	<p>show a high percentage of clinical improvement and a reduction in the appearance of critical cardiovascular episodes in the long term. These techniques would thus seem to be safe, with no evidence of adverse effects in 95% of sessions.”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “The scientific evidence shows LDL-apheresis to be an effective and safe technique as coadjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia. It is recommended in cases of homozygous familial hypercholesterolaemia and heterozygous familial hypercholesterolaemia with coronary disease that remains progressive and symptomatic in the face of hypolipaeamic drug therapy at maximum dosages.”
<p>Zechmeister et al. [9] Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.</p>	<p>Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese. 10 Artikel eingeschlossen (3 Fall-Kontroll-Studien, 3 Fallserien, 3 syst. Reviews*).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren: <ul style="list-style-type: none"> - “Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig.“ - „Die zehn identifizierten Studien geben Hinweise auf eine Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik und deuten auf eine Senkung der Mortalität durch die LDL-Apherese hin. Die Frage nach reduzierter kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität oder verbesserter Lebensqualität lässt sich aber nicht verlässlich beantworten.“ - „Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen (1–13% der durchgeführten Einzelbehandlungen) sind vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie. Schwerere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schock werden – sofern extra angegeben – bezogen auf alle Behandlungen als selten beschrieben (< 1%).“ <p>* Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004.</p>

Leitlinien

<p>National Institute for Health and Clinical Care (NICE) [6] Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71). London: NICE 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with <u>homozygous FH</u> (see recommendations 1.1.5 and 1.1.16). The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person’s response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease.” • “In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with <u>heterozygous FH</u>. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.” • “There is limited evidence to inform specific indications for LDL apheresis in people with <u>heterozygous FH</u>. In addition, there is limited published evidence on the cardiovascular outcome of such patients treated with LDL apheresis.”
<p>Reiner et al. [7] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Rare patients with severe hyperlipidaemias, especially homozygous and severe heterozygous FH, require specialist evaluation and consideration of the need for LDL apheresis. By this expensive but effective technique, LDL and Lp(a) are removed from plasma during extracorporeal circulation weekly or every other week. Clearly this is a procedure that is only performed in highly specialized centres.” (keine GoR und LoE

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818	Verknüpfung)
Empfehlungen der “National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia” (Anmerkung FBMed: nicht systematisch/Evidenz-basiert)	
<p>Goldberg et al. [3]</p> <p>Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S1-S8.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “LDL apheresis is a U.S. Food and Drug Administration approved medical therapy for patients who are not at LDL cholesterol treatment goal or who have ongoing symptomatic disease.” • “ In patients who, after six months, do not have an adequate response to maximum tolerated drug therapy, LDL apheresis is indicated according to these guidelines: <ul style="list-style-type: none"> - Functional <u>homozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL). - Functional <u>heterozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL) and 0-1 risk factors. - Functional <u>heterozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 200 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 230 mg/dL) and high risk characteristics such as ≥ 2 risk factors or high lipoprotein (a) ≥ 50 mg/dL using an isoform insensitive assay. - Functional <u>heterozygotes</u> with LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 190 mg/dL) and very high-risk characteristics (established CHD, other cardiovascular disease, or diabetes).”
<p>Ito et al. [4]</p> <p>Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S38-S45.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalt identisch zu Goldberg et al. 2011
<p>Robinson et al. [8]</p> <p>Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S18-S29.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “In extreme cases, LDL apheresis effectively removes Lp(a), although randomized trials of CVD risk reduction are lacking.” • “LDL apheresis lowers LDL cholesterol similarly to maximal lipid-lowering drug therapy, and is the only treatment that substantially lowers Lp(a). No randomized trials of LDL apheresis have been performed, but it is reasonable to assume reductions in CVD events are proportional to the degree of LDL cholesterol lowering. LDL apheresis should be considered in high risk adult FH patients, such as those with overt CVD who are refractory to therapy and in those who are intolerant to drug therapy”

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.12.2014**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	2452
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw	4648
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw	52289
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw	19
5	#1 or #2	4648
6	#3 or #4	52289
7	#6 and #5	3756
8	#7 from 2009-2014	839

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	21949
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])	27219
3	#1 OR #2	38217
4	(((((therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR decrease[Title/Abstract]) OR lower[Title/Abstract]) OR therapeutic*[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]))	6261972
5	#3 AND #4	19857
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	538
7	(#5) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analy*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	404
8	#6 OR #7	700
9	(#8) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/08"[PDAT])	224

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	21949
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])	27219
3	#1 OR #2	38217
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])	426
5	(#4) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/08"[PDAT])	94

Literatur:

1. **Atienza MG**. [Low density lipoprotein apheresis as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia]. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. Santiago de Compostela (ESP): Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) 2011; Serie Avaluación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2011/ 01. <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/CT2011-01-ldl-aferesis.pdf>, Zugriff am 08.12.2014.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 08.12.2014.
3. **Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE**. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S1-S8.
4. **Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM**. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S38-S45.
5. **Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S**. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. Cochrane Database of systematic Reviews 2014; (CD001918).
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71, Review decision date: November 2014). London (UK): NICE 2008; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/guidance-identification-and-management-of-familial-hypercholesterolaemia-pdf>, Zugriff am 09.12.2014.
7. **Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi I, Storey RF, Wood D**. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32 (14): 1769-818.
8. **Robinson JG, Goldberg AC**. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S18-S29.
9. **Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G**. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.