

LDL-Apherese

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 07
ISSN online 1998-0469

LDL-Apherese

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Ingrid Zechmeister, Stefan Mathis

Interne Begutachtung: Gerald Gartlehner

Literaturrecherche: Beate Guba

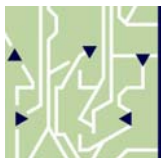
Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 07
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien.....	7
2.3 Literatursuche.....	8
2.4 Literatúrauswahl	9
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4 Datenextraktion	11
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	11
4.1.1 Primärstudien	11
4.1.2 Systematische Übersichtsarbeiten	14
4.2 Wirksamkeit.....	16
4.3 Sicherheit	16
5 Stärke der Evidenz.....	17
6 Empfehlung.....	21
7 Literaturverzeichnis.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Darstellung der Studienergebnisse aus Primärstudien/1	12
Tabelle 4-2: Darstellung der Studienergebnisse aus Primärstudien/2	13
Tabelle 4-3: Darstellung der Studienergebnisse aus Übersichtsarbeiten	15
Tabelle 5-1: Evidenzprofil – Wirksamkeit und Sicherheit der Lipidapherese	18
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Lipidapherese mit medikamentöser Therapie aus systematischen Reviews*	19
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)	9
---	---

1 LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie

1.1 Hintergrund

Die familiäre Hypercholesterinämie ist durch eine Gen-Mutation bedingt, die zu einem Fehlen der Rezeptoren für Lipoproteine geringer Dichte (LDL) und in der Folge zu hohen Plasma-Cholesterin-Spiegeln führt. Man unterscheidet die homozygote Form (Häufigkeit: 1 : 1.000.000) und die heterozygote Form (Häufigkeit: 1 : 200 bis 1 : 500) [1, 2]. Beide führen im Zusammenspiel mit weiteren Risikofaktoren zu gehäuftem Auftreten frühzeitiger kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, bei der homozygoten Form oft in sehr jungem Alter.

Die LDL-Apherese wird eingesetzt, wenn medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Spiegels ausgeschöpft sind [2]. Offen ist, ob die Methode neben einer nachweislichen Senkung des LDL-Spiegels auch einen eindeutigen Effekt bei klinischen Endpunkten (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, Lebensqualität) zeigt.

**familiäre
Hypercholesterinämie:
homozygote und
heterozygote Form**

**LDL-Apherese bei
therapierefraktärer
LDL-Reduktion**

1.2 Beschreibung der Leistung

Die LDL-Apherese ist eine Form der therapeutischen Hämapherese, bei der extrakorporal LDL selektiv aus dem Blut entfernt wird. Nach der Primärseparation des Blutes in Blutplasma und Zellbestandteile stehen dafür mehrere Verfahren zur Verfügung [2-4].

- ❖ Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.-Verfahren®): Entfernung des LDL durch Ausfällung im sauren Milieu
- ❖ Filtration (auch Membran-Differential-Filtration/Doppelmembranfiltration/Doppelfiltrations-Plasmapherese/Kaskadenfiltration): Entfernung des LDL mittels speziellem Lipidfilter
- ❖ Immunadsorption: Entfernung des LDL mittels Antikörper gegen einen LDL-Bestandteil
- ❖ Adsorption an Dextransulfat: Bindung positiv geladener LDL-Bestandteile an negativ geladenes Dextransulfat.

**LDL-Apherese entfernt
LDL**

**fünf Verfahren
vorhanden**

Zusätzlich besteht die Möglichkeit der direkten Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI®) über einen selektiven Absorber ohne vorherige Auftrennung in Blutbestandteile.

Das Verfahren wird im Durchschnitt alle 2-3 Wochen auf unbestimmte Zeit durchgeführt. Eine Prozedur dauert ca. 1-3 Stunden [1, 5].

**alle 2-3 Wochen für 1-3
Stunden nötig**

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**bei familiärer,
therapierefraktärer
Hypercholesterinämie
indiziert**

**Ziel: weniger
Morbidität, Mortalität;
bessere Lebensqualität**

Die derzeit für die LDL-Apherese als notwendig erachteten medizinische Indikationen sind schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien bei gleichzeitig diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankung [2]. Therapeutisches Ziel ist die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen. Die Senkung des LDL-Spiegels oder die Veränderung morphologischer (Angiographie) bzw. funktioneller (Belastungs-EKG) Parameter sind hingegen Surrogatparameter, mit denen kein zuverlässiger kausaler Schluss bezüglich einer relevanten Verbesserung klinischer Outcomes möglich ist [2].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**Frequenz und Kosten
gemäß eingereichtem
Vorschlag**

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag ist mit etwa 600 Anwendungen pro Jahr in Österreich zu rechnen. Die Kosten pro Applikation wurden mit rund € 1.300 beziffert. Hierzu ist ergänzend anzumerken, dass in diesem Betrag weder die Anschaffungskosten noch die Wartungskosten inkludiert sein dürften. Erstere wurden in anderen Studien mit etwa € 30.000, letztere mit € 2.500 nach dem Jahr 1 angegeben [1].

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist die LDL-Apherese bei PatientInnen mit familiärer und therapierefraktärer Hypercholesterinämie eine wirksame und sichere Alternative zu alleiniger medikamentöser Therapie inklusive diätetischer Maßnahmen?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung
Intervention	LDL-Apherese (+ medikamentöse Lipidsenkung) nach folgenden Verfahren: <ul style="list-style-type: none">- Dextran-Sulfat-Verfahren- Immunadsorption- Lipidfiltration- Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P)- Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut (DALI)
Kontrollintervention	Nur medikamentöse Lipidsenkung + Diät
Outcomes (Zielvariablen)	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, Lebensqualität, Nebenwirkungen
Studiendesign	Für Wirksamkeit: alle RCTs und prospektiven Studien Für Sicherheit: alle prospektiven Studien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 11.02.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid
- ✿ Cochrane Database of Systematic Reviews via Ovid
- ✿ Database of Abstracts of Reviews of Effects via Ovid
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde am selben Tag auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.nchta.org/research/index.shtml>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2002-2007

Hersteller- informationen eingeholt zusätzlich ältere Arbeiten per Handsuche

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-2008 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Tierversuche wurden ausgeschlossen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 191 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

An die Hersteller der gängigsten Produkte wurden Anfragen bzgl. Literatur und Informationen gestellt. Es wurde von den Herstellern jedoch keine Information zur Verfügung gestellt.

Durch Handsuche wurden für den Zeitraum 2002-2007 keine weiteren Quellen identifiziert. Es wurden jedoch Studien älteren Datums identifiziert, die allerdings bereits in vorhandenen Übersichtsarbeiten berücksichtigt sind und daher nicht gesondert als Primärstudien in den Rechercheergebnissen dargestellt sind.

2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 191 Referenzen für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatúrauswahl

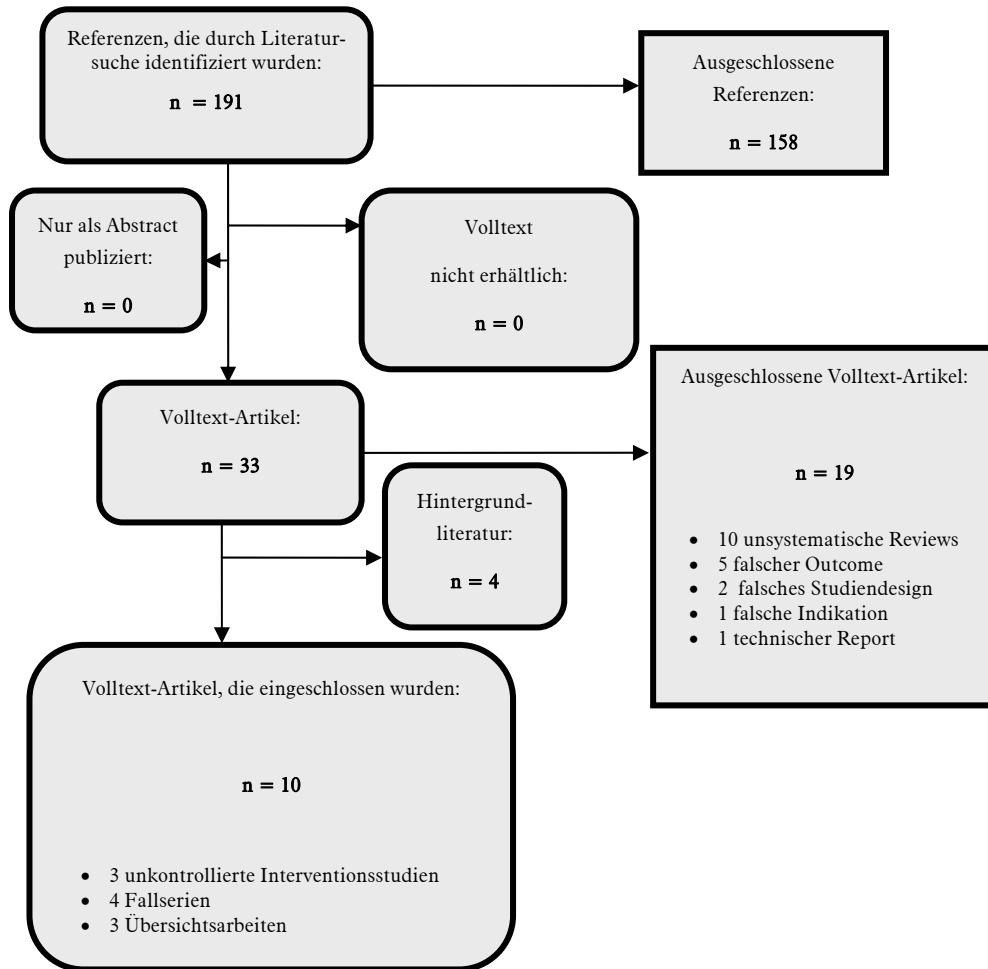


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [6].

**Qualitätsbeurteilung
der Studien**

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

4.1.1 Primärstudien

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen für den recherchierten Zeitraum keine Studien mit der Kontroll-Intervention „nur medikamentöse Lipidsenkung“ vor. Drei unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien [7-9] und 4 Fallserien [10-13] mit einem Beobachtungszeitraum von 1 bis 22 Jahren liefern eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese. Die interne Validität der Studien ist vor allem durch fehlende Kontrollgruppen, durch intransparente Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienpopulation und durch die Fokussierung auf Surrogatparameter eingeschränkt. Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in den Tabellen 4.1-1 und 4.1-2 zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich dabei auf jene Outcomes, die in den Einschlusskriterien unter 2.2 definiert wurden.

**keine kontrollierten
Studien verfügbar**

Tabelle 4-1: Darstellung der Studienergebnisse aus Primärstudien/1

Autor, Jahr, Referenznummer	Bambauer 2002 [7]	Bambauer 2003# [8]	Masaki 2005 [9]
Land	D	D	J
Sponsor	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich
Studiendesign	Vorher-Nachher-Studie	Vorher-Nachher-Studie	Vorher-Nachher-Studie
Patientenanzahl	40	5 (+40 von 2002 Studie [7])	18
Untersuchte Population	Homozygote (4) und heterozygote (36) HC nach medikamentöser Lipidsenkung + Diät	Homozygote (4) und heterozygote (41) HC nach medikamentöse Lipidsenkung + Diät	Heterozygote HC nach medikamentöser Lipidsenkung
LDL-Apherese Verfahren	Dextran-Sulfat Verfahren, Immunadsorption, DALI	Dextran-Sulfat Verfahren, Immunadsorption, DALI	Dextran-Sulfat Verfahren
Beobachtungsdauer (Jahre, sofern nicht anders angegeben)	7 (1 – 121 Monate)	8	10,7 (+/-2,6)
Outcome			
KHK Morbidität/Ereignisse*	0/40	0/45	MI: 2/18
Revaskularisierung**	PTCA: 5/39	PTCA: 18/45	CABG: 1/18 PTCA: 12/18
KHK Mortalität***	1/40	1/45	0/18
Lebensqualität	Vorher: AP Symptome 38/40; nachher: 1/40; subjektive Verbesserung des Wohlbefindens§	Vorher: AP Symptome 43/45; nachher: 4/45; subjektive Verbesserung des Wohlbefindens§	NV
Dropout-Rate	NV	NV	NV
Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse pro Einzelbehandlung)	471/3640; davon 457 (12,5 %) mild, z.B. Blutung nach Intervention, Erbrechen, Hypotonie; 14 (0,4 %) schwer, z.B. allerg. Reaktion)	475/4330; davon 461 (10,2 %) mild, z.B. Blutung nach Intervention, Erbrechen, Hypotonie; 14 (0,3 %) schwer, z.B. allerg. Reaktion)	NV

AP = Angina Pectoris; CABG = Bypass; D = Deutschland; DALI = Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut; HC = Hypercholesterinämie; J = Japan; KHK = Koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt; NV = keine Daten aus Studie ablesbar; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie;

entspricht Bambauer 2002 [7] zu späterem Zeitpunkt; *KHK Morbidität/Ereignisse = Angina Pectoris, Myokardinfarkt; **Revaskularisierung: Perikutane koronare Intervention, Bypass;

***KHK Mortalität = Tod durch Myokardinfarkt; § allgemeine Angabe ohne Darstellung mittels validiertem Erhebungsinstrument zur Lebensqualität;

Tabelle 4-2: Darstellung der Studienergebnisse aus Primärstudien/2

Autor, Jahr, Referenznummer	Durst 2002 [11]	Schuff-Werner 2003 [10]	Norda 2003 [12]	Makino 2003 [13]
Land	IL	D	S	J
Sponsor	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich
Studiendesign	Fallserie	Fallserie	Fallserie	Fallserie
Patientenanzahl	13	628	194	8
Untersuchte Population	Homozygote (3), heterozygote (4) und sonstige HC nach medikamentöser Lipidsenkung	Homozygote (19%) und heterozygote Hypercholesterinämie (HC), meist nach medikamentöser Lipidsenkung + Diät; andere Indikationen	HC	Homozygote HC
LDL-Apherese Verfahren	DALI	H.E.L.P	Diverse LDL-Adsorptionstechniken	Keine Spezifikation des Verfahrens
Beobachtungsdauer (Jahre, sofern nicht anders angegeben)	1	5; Ø 2	1995-2001	5 – 22
Outcome				
KHK Morbidität/Ereignisse*	NV	Bei 137/628 Pat. subjektive AP Besserung; relative Ereignisrate gesamt: 16 %	NV	NV
Revaskularisierung**	NV	NV	NV	CABG: 2/8
KHK Mortalität***	NV	NV	NV	2/8
Lebensqualität	Bei einigen Patienten subjektive AP Besserung #	Bei 137/628 Pat. subjektive AP Besserung #	NV	NV
Dropout-Rate	NV	243/628 (davon 7 wegen unerwünscht. Ereignisse, 19 verstorben)	NV	NV
Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse pro Einzelbehandlung sofern nicht anders angegeben)	3 Patienten: allergische Reaktion; 1: Rhabdomyolyse; 1: Myopathie	2734/59121 (4,6 %)	Grad 1§: 1/482; Grad 2§§: 2/482	NV

AP = Angina Pectoris; CABG = Bypass; D= Deutschland; DALI = Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut; H.E.L.P. = Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; HC = Hypercholesterinämie; IL = Israel; J = Japan; KHK = Koronare Herzkrankheit; NV = keine Daten aus Studie ablesbar; S = Schweden; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie; *KHK Morbidität/Ereignisse = Angina Pectoris, Myokardinfarkt; **Revaskularisierung: Perkutane koronare Intervention, Bypass; ***KHK Mortalität = Tod durch Myokardinfarkt; # allgemeine Angabe ohne Darstellung mittels validiertem Erhebungsinstrument zur Lebensqualität; § milde Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel); §§ moderate Symptome, die einer medizinischen Intervention bedürfen (z.B. Medikamente), aber ohne Abbruch des Verfahrens

Studienpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der PatientInnen scheinen nicht in Tab. 4.1-1 und 4.1-2 auf. Diese sind auch nicht in allen inkludierten Studien explizit angeführt. Es scheint, dass die in Übersichtsartikeln empfohlenen Einschlusskriterien (familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Form, Ausschöpfung der medikamentösen Therapie) nicht durchgehend eingehalten wurden.

4.1.2 Systematische Übersichtsarbeiten**3 systematische
Übersichtsarbeiten mit
älteren Studien**

Zusätzlich zu den Primärstudien wurden 3 systematische Übersichtsarbeiten [1, 2, 14], die den Qualitätskriterien für Übersichtsarbeiten [6] entsprechen und eine identische Fragestellung behandelten in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen. Sie behandeln insgesamt 23 Primärstudien und schließen Studien älteren Datums ein, die auch über die Handsuche identifiziert wurden. Auf eine gesonderte Primärrecherche für einen früheren Zeitraum wurde daher verzichtet.

Tabelle 4-3: Darstellung der Studienergebnisse aus Übersichtsarbeiten

Autor, Jahr, Referenznummer	Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ 2003 [2]	Moga 2004 [1]	DeMott 2008 [14]
Land	D	CDN	UK
Sponsor	Öffentliche Hand	Öffentliche Hand	Öffentliche Hand (NICE)
Untersuchte Population	Familiäre HC	Familiäre HC	Familiäre HC
LDL-Apherese Verfahren	Alle angewendeten Verfahren	Dextran-Sulfat Verfahren, H.E.L.P	Alle angewendeten Verfahren
Untersuchte Outcomes	Kardio-vaskuläre Morbidität/Mortalität (+ Surrogatparameter: LDL-Senkung, morphologische/funktionelle Parameter)	LDL-Reduktion (+ Langzeitwirkung auf Morbidität und Mortalität)	LDL-Reduktion, morphologische/funktionelle Surrogatparameter, kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität, Revaskularisation
Recherchezeitraum	bis 2002	1998 - 2004	1950-2007
Eingeschlossene Studien	12 [15-26]	8 [19, 22, 24-28]	17 [17, 19, 20, 23-26, 28-37]
Spezifische Ein/Ausschlusskriterien	Nur prospektive Studien mit mind. 10 Teilnehmern	Nur Studien, die homozygote und heterozygote Formen von HC getrennt darstellen; keine Fallstudien/Fallserien	Nur Studien mit mind. 20 Teilnehmern
Evidenzsynthese Outcome*			
KHK Morbidität/Ereignisse/Revaskularisation**	Keine gesicherte Aussage zur Wirksamkeit in Bezug auf klinische Endpunkte (AP, MI, Mortalität, Revaskularisation) möglich	Keine gesicherte Aussage zur Wirksamkeit in Bezug auf klinische Endpunkte möglich	Keine gesicherte Aussage zur Wirksamkeit in Bezug auf klinische Endpunkte möglich
KHK Mortalität***			
Lebensqualität	NV	NV	NV
Nebenwirkungen	NV	Am häufigsten vorübergehende Übelkeit, niedriger Blutdruck, Erbrechen	NV
Fazit der AutorInnen	Verfahren nur bei schweren therapierefraktären Krankheitsverläufen mangels Alternativen einsetzen	Verfahren nur bei homozygoter oder therapierefraktärer heterozygoter HC + KHK mangels Alternativen einsetzen, Effekt wahrscheinlich, aber nicht gesichert	Verfahren nur bei homozygoter HC und in Ausnahmefällen bei heterozygoter HC + KHK einsetzen

AP = Angina Pectoris; CDN = Kanada; HC = Hypercholesterinämie; H.E.L.P. = Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; KHK = Koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt; NV = keine Daten aus Studie ablesbar;

* Darstellung beschränkt sich auf jene Outcomes, die in den Einschlusskriterien unter 2.2. definiert wurden; **KHK Morbidität/Ereignisse/Revaskularisierung = Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Perkutane koronare Intervention, Bypass; ***KHK Mortalität = Tod durch Myokardinfarkt;

4.2 Wirksamkeit

**aktuelle Studien:
Wirksamkeit nicht
eindeutig belegt**

Anhand der jüngeren Studien [7-13] kann aufgrund fehlender kontrollierter Studien die Frage nach der Wirksamkeit der Lipidapherese in Bezug auf klinische Endpunkte nicht verlässlich beantwortet werden. Zentrale Probleme für die Interpretation sind die fehlenden Kontrollgruppen, sowie die Verwendung von Surrogatparametern (insbesondere Reduktion des LDL-Spiegels) als primäre Endpunkte in den Studiendesigns. Hinsichtlich Lebensqualität weisen die Angaben zur Angina Pectoris Symptomatik auf eine Verbesserung hin, die Darstellung erfolgt allerdings sehr allgemein ohne Anwendung konkreter Lebensqualitätinstrumente. Die Verlässlichkeit ist auch hier aus den oben genannten Gründen eingeschränkt

**Hinweise auf
Verbesserung der
Lebensqualität**

**ältere Studien: auch
keine verlässliche
Antwort**

Die Auswertung der Übersichtsarbeiten [1, 2, 14] zeigt, dass zwar vereinzelt kontrollierte Studien älteren Datums vorhanden sind, diese jedoch nicht primär die definierten Outcomes untersuchen. Ältere Studien, die die relevanten klinischen Endpunkte im Studiendesign berücksichtigen, sind wiederum von eingeschränkter Qualität. Daher lässt sich auch auf Basis der Reviews die Frage nach der Wirksamkeit nicht verlässlich beantworten. Eine Verbesserung der Symptomatik wird als möglich, aber nicht gesichert beschrieben.

4.3 Sicherheit

**Nebenwirkung bei 1 bis
13 % der Behandlungen
und bis 56 % der
PatientInnen**

Insgesamt ist die Frequenz der beobachteten Nebenwirkungen in den beschriebenen Studien unterschiedlich und reicht von unter 1 % bis 13 % aller dokumentierten Einzelbehandlungen. Auf die einzelnen PatientInnen bezogen wird ein Prozentsatz an Nebenwirkungen von bis zu 56 % beschrieben. Es dürften daher zwar bei einer Vielzahl der Behandlungsepisoden keine Nebenwirkungen auftreten, aber bis zu Hälfte der PatientInnen sind im Laufe der Behandlung zumindest einmal von Nebenwirkungen betroffen.

**häufig: Übelkeit,
Erbrechen, Hypotonie**

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen (1 bis 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 %).

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [6]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit LDL-Aphrese niedrig bis sehr niedrig.

**Stärke der Evidenz nach
GRADE**

**niedrig bis sehr niedrige
Evidenzstärke für
Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil – Wirksamkeit und Sicherheit der Lipidapherese

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	Andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: KHK Morbidität/Ereignisse (1 bis 10 Jahre)							
5/704	Vorher-Nachher-Studien, Fallserien	Eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	Ja	Eingeschränkt **	Nicht beurteilbar	Niedrige Ereignisrate	Sehr niedrig
Outcome: KHK Mortalität (5 bis 22 Jahre)							
4/71	Vorher-Nachher-Studien, Fallserien	Eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	Ja	Eingeschränkt **	Nicht beurteilbar	Niedrige Ereignisrate	Sehr niedrig
Outcome: Revaskularisation (5 bis 22 Jahre)							
4/71	Vorher-Nachher-Studien, Fallserien	Eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	Ja	Eingeschränkt **	Nicht beurteilbar	Niedrige Ereignisrate	Sehr niedrig
Outcome: Lebensqualität (1 bis 8 Jahre)							
4/686	Vorher-Nachher-Studien, Fallserien	Eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	Ja	Eingeschränkt **	Vorher: AP Symptome 43/45; nachher: 4/45	Unpräzise Daten	Sehr niedrig
Outcome: Nebenwirkungen (1 bis 8 Jahre)							
5/880	Vorher-Nachher-Studien, Fallserien	Eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	Nein	Eingeschränkt **	Bei 1-13 % aller Prozeduren, am häufigsten: Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, selten: allergische Reaktionen, Schock	Keine	Sehr niedrig

AP = Angina Pectoris; *niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel; ** Population nicht immer eindeutig definiert, nicht nur PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie, medikamentöse LDL-Senkung nicht konsistent durchgeführt, primärer Endpunkt häufig Surrogatparameter

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Lipidapherese mit medikamentöser Therapie aus systematischen Reviews*

Anzahl relevanter Studien	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	Andere modifizierende Faktoren**	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: KHK Morbidität/Mortalität/Revaskularisation als kombinierter Endpunkt (6 Jahre)							
1/130	Nicht random. kontrollierte Studie [25]	Eingeschränkt; keine Randomisierung, Gruppen unterschiedl., Vorbehandlg. nicht genau bekannt	Nicht beurteilbar (nur 1 Studie)	Ja	Relative Risikoreduktion für kombinierten Endpunkt: 72% (p = 0,0088)	Residual confounding möglich	Niedrig
Outcome: KHK Morbidität/Ereignisse (2 bis 6 Jahre)							
2/172	1) Nicht random. kontrollierte Studie [25] 2) RCT [20]	1) Eingeschränkt; siehe oben 2) Eingeschränkt: Morbidität war nicht primärer Endpunkt in Studie	Ja	Ja	1) Weniger MI in Apheresegruppe (Daten nicht angegeben), Unterschiede nicht signifikant 2) Apherese: 7 bei 7 Pat; nur medikamentöse Behandlung; 5 bei 5 Pat.	1) Residual confounding möglich	Niedrig
Outcome: KHK Mortalität (6 Jahre)							
1/130	Nicht random. kontrollierte Studie [25]	Eingeschränkt; siehe oben	Nicht beurteilbar (nur 1 Studie)	Ja	Apherese: 1 von 43; nur medikamentöse Behandlung; 1 von 87; Unterschied nicht signifikant	Residual confounding möglich	Niedrig
Outcome: Revaskularisation (6 Jahre)							
1/130	Nicht random. kontrollierte Studie [25]	Eingeschränkt; siehe oben	Nicht beurteilbar (nur 1 Studie)	Ja	Weniger CABG, PTCA in Apheresegruppe (genaue Daten nicht angegeben), Unterschiede nicht signifikant	Residual confounding möglich	Niedrig
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Nebenwirkungen (28 Wochen)							
1/64	Retrospektive Auswertung eines RCT [24]	Eingeschränkt; nur heterozygote Patienten wurden randomisiert;	Nicht beurteilbar (nur 1 Studie)	Ja	Nebenwirkungen bei 36 von 64 Patienten (56%); am häufigsten: Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen	Residual confounding plausibel	Niedrig

CABG = Bypass; PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie; *für Details zu den angeführten Primärstudien von Mabuchi 1998 [25], Kroon 1996 [20], Gordon [24] siehe Datenextraktion in Review [2], Primärstudien wurden gesichtet, auf eigene Datenextraktion wurde jedoch hier verzichtet; **niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

6 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *mit Einschränkung*, d.h. nur in Ausnahmefällen für jene PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie, die nicht auf eine maximal ausgeschöpfte medikamentöse Therapie ansprechen, empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention bei der KHK-Morbidität hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig. Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkung

Tabella 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Moga C, Harstall C. Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2004.
- [2] Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Köln 2003.
- [3] Bosch T. Therapeutic apheresis - State of the art in the year 2005. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2005 Dec;9(6):459-68.
- [4] Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2006 Nov;189(1):31-8.
- [5] Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apheresis. 2007 Jun;22(3):106-75.
- [6] Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2007.
- [7] Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. Artif Organs. 2002 Feb;26(2):133-9.
- [8] Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. Therap Apher Dial. 2003 Aug;7(4):382-90.
- [9] Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, Izawa A, Shimada Y, Takamatsu T, et al. Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy. Int Heart J. 2005 Sep;46(5):833-43.
- [10] Schuff-Werner P. [Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis]. Z Kardiol. 2003;92(Suppl 3):III28-9.
- [11] Durst R, Rund D, Schurr D, Eliav O, Ben-Yehuda D, Shpizen S, et al. One year experience with a low density lipoprotein apheresis system. Isr Med Assoc J. 2002 Sep;4(9):677-80.
- [12] Norda R, Stegmayr BG, Berlin G, Kurkus J, Jonsson S, Soderstrom T, et al. Therapeutic apheresis in Sweden: Update of epidemiology and adverse events. Transfusion and Apheresis Science. 2003 Oct;29(2):159-66.
- [13] Makino H, Harada-Shiba M. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Therap Apher Dial. 2003 Aug;7(4):397-401.
- [14] DeMott K, Nherera L, Humphries S, Minhas R, Shaw E, Kathoria M, et al. Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH). Full guideline - draft version. 2008 [cited 11.02.2008]; Available from:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/FHConsFullGuideline.pdf>;
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=39157>
- [15] Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholes-

- terolemia: a multicenter study. The LAARS Investigators. *Atherosclerosis*. 1992;95(1):1-13.
- [16] Gordon BR, Kelsey S, Bilheimer D, Brown D, Dau P, Gotto A, et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Lipsorber Study Group. *Am J Cardiol*. 1992;70(11):1010-6.
- [17] Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti M, Dinsbacher A, et al. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP Study Group. Heparin induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(11):724-32.
- [18] Waidner T, Franzen D, Voelker W, Ritter M, Borberg H, Hombach V, et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Investig*. 1994;72(11):858-63.
- [19] Thompson GR, Maher V, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt M, et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet*. 1995;345(8953):811-6.
- [20] Kroon A, Aengevaeren W, Van der Werf T, Uijen G, Reiber J, Brusckhe A, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93(10):1826-35.
- [21] Kroon A, Van Asten W, Stalenhoef A. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(12):945-54.
- [22] Aengevaeren W, Kroon A, Stalenhoef A, Uijen G, Van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *Am J Cardiol*. 1996;28(7):1696-704.
- [23] Donner M, Richter W, Schwandt P. Long term effect of LDL-apheresis on coronary heart disease. *Eur J Med Res*. 1997;2(6):270-4.
- [24] Gordon BR, Kelsey S, Dau P, Gotto A, Graham K, Illingworth D, et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Lipsorber Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):407-11.
- [25] Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1489-95.
- [26] Nishimura M, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis*. 1999;144(2):409-17.
- [27] Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphol-

- ogy and Reserve Trial (LACMART).[see comment]. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 17;40(2):220-7.
- [28] Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med*. 1999;246(1):35-43.
- [29] Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J. Treatment of severe hyperlipidemia: six years' experience with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs*. 1996;20(4):336-9.
- [30] Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J, Schneidewind J. LDL apheresis in clinical practice: long-term treatment of severe hyperlipidemia. *Ther Apher*. 1997;1(1):49-54.
- [31] Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind J. LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. *ASAIO J*. 1999;45(5):408-12.
- [32] Berger G, Firth JC, Jacobs P, Wood L, Marais AD, Horak A. Three different schedules of low-density lipoprotein apheresis compared with plasmapheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1990;88(2):94-100.
- [33] Borberg H. Results of an open, longitudinal multicenter LDL-apheresis trial. *Transfus Sci*. 1999;20(1):83-94.
- [34] Koga N, Iwata Y, Yamamoto A. Angiographic and pathological studies on regression of coronary atherosclerosis of FH patients who received LDL-apheresis treatment. *Artif Organs*. 1992;16(2):171-6.
- [35] Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis*. 2005 Dec;20(4):252-5.
- [36] Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. HELP Study Group. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(4):375-83.
- [37] Yamamoto K, Nakashima Y, Koga N, Sasaki J, Takagi M, Kobori S, et al. A 5-Year Follow-Up of Low-Density-Lipoprotein Apheresis in Patients with Familial Hypercholesterolemia. A Multicenter Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1995;5(3):181-8.