

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Liposuktion beim Lipödem

Vom 18. Januar 2018

### Inhalt

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu § 1 Zielsetzung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Zu § 2 Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Zu § 3 Population</b> .....	<b>4</b>
<b>2.5</b>	<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)</b> .....	<b>5</b>
<b>2.6</b>	<b>Zu § 5 Endpunkte</b> .....	<b>6</b>
<b>2.7</b>	<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b> .....	<b>7</b>
<b>2.8</b>	<b>Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b> .....	<b>8</b>
<b>2.9</b>	<b>Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Einschätzung zur Fallzahlplanung</b> .....	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>
<b>7</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>12</b>

## 1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage der §§ 135 Absatz 1 und 137c Absatz 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen 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 eine Überprüfung nach § 135 Absatz 1 SGB V, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, kann der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eine Richtlinie zur Erprobung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 2 VerfO beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Richtet sich das Bewertungsverfahren auch oder ausschließlich nach § 137c SGB V, ist die Aufnahme von Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie gesetzlich vorgeschrieben.

In seiner Sitzung am 20. Juli 2017 hat der G-BA beschlossen, das Verfahren nach §§ 135 Absatz 1, 137c Absatz 1 SGB V zur Bewertung der Liposuktion beim Lipödem auszusetzen und die Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufzunehmen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V). Gemäß § 137e Absatz 2 Satz 3 SGB V kann der G-BA auch für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Hintergrund

Beim Lipödem handelt es sich um eine schmerzhafte, symmetrische, anlagebedingte übermäßige Fettgewebsvermehrung an den Extremitäten. Zusätzlich bestehen vermehrte Wassereinlagerungen in den betroffenen Regionen. Das Lipödem tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Es führt zu einem Spannungs- und Druckgefühl und einer erhöhten Berührungsempfindlichkeit in den betroffenen Regionen. Bagatelltraumen führen vermehrt zur Hämatombildung. In der 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) gibt es seit der Version 2017 eine stadienspezifische Codierung für das Lipödem:

- **E88.20: Lipödem, Stadium I:** Lokalisierte schmerzhafte symmetrische Lipohypertrophie der Extremitäten mit Ödem, mit glatter Hautoberfläche, mit gleichmäßig verdickter Subkutis.
- **E88.21: Lipödem, Stadium II:** Lokalisierte schmerzhafte symmetrische Lipohypertrophie der Extremitäten mit Ödem, mit unebener, wellenartiger Hautoberfläche, mit knötigen Strukturen in verdickter Subkutis.
- **E88.22: Lipödem, Stadium III:** Lokalisierte schmerzhafte symmetrische Lipohypertrophie der Extremitäten mit Ödem, mit ausgeprägter Umfangsvermehrung und großlappig überhängenden Gewebeanteilen von Haut und Subkutis.
- **E88.28: Sonstiges oder nicht näher bezeichnetes Lipödem:** Lokalisierte schmerzhafte symmetrische Lipohypertrophie der Extremitäten mit Ödem, o.n.A. Lokalisierte schmerzhafte symmetrische Lipohypertrophie der Extremitäten mit Ödem, Stadium nicht näher bezeichnet.

Da die Ursache des Lipödems bisher noch nicht ermittelt wurde, gibt es auch keine kausale Therapie. Als konservative Behandlungsstrategie wird die so genannte komplexe physikalische Entstauungsbehandlung (KPE) angewendet. Sie besteht aus der kombinierten Anwendung von Lymphdrainagen (manuell, u.U. apparativ), Kompressionstherapie (Bandagen, Strümpfe, meist Maßanfertigungen), Hautpflege und Bewegungstherapie. Diese Behandlung muss dauerhaft, konsequent und mit gleichbleibend hoher Intensität durchgeführt werden und hat zum Ziel, die mit dem Lipödem einhergehenden Wassereinlagerungen in den betroffenen Extremitäten zu verringern. Die Annahme ist, dass hierdurch mindestens das Voranschreiten des Lipödems verlangsamt werden kann. Die spezifische Fettansammlung und -verteilung mit den begleitenden Schmerzen und der Hämatomneigung bleiben jedoch bestehen. Die begleitende Bewegungstherapie, ggf. auch in Kombination mit einer Ernährungsumstellung, dient der Verringerung bzw. Prävention einer begleitenden Adipositas, welche einen negativen prognostischen Einfluss auf die Entwicklung des Lipödems hat.

Ungefähr in den 1990er Jahren hat man begonnen, das pathologisch veränderte Unterhautfettgewebe chirurgisch zu entfernen: Die Fettabsaugung (Liposuktion) ist ein operativer Eingriff, bei dem Teile des Unterhautfettgewebes mit Hilfe von Kanülen abgesaugt werden.

Im März 2014 hat die Patientenvertretung im G-BA einen Antrag zur Nutzenbewertung der Liposuktion beim Lipödem gemäß §§ 135 Absatz 1 Satz 1 und 137c Absatz 1 SGB V gestellt.

Die Voraussetzungen für einen hinreichenden Nutzenbeleg gemäß VerfO sind für die Liposuktion bei Lipödem nicht erfüllt. Die wenigen gefundenen Studien entsprechen der Evidenzklasse IV (vgl. 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO). Die darin beschriebenen Ergebnisse werden vom G-BA in ihrer Ergebnissicherheit als nicht ausreichend bewertet, um daraus bereits einen Nutzen ableiten zu können. Für die Bewertung des Nutzens werden vielmehr Ergebnisse aus einer randomisierten kontrollierten Studie als erforderlich und die Durchführung einer solchen Studie als möglich angesehen.

Auf Basis der gefundenen Studien kann jedoch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative angenommen werden. Bei allen bestehenden methodischen Limitationen (keine Kontrollgruppen, hoher Anteil fehlender Daten) geben die berichteten Ergebnisse Anhaltspunkte dafür, dass mindestens ein Teil der behandelten Patientinnen jedenfalls kurzfristig von der Liposuktion profitiert, indem die KPE reduziert werden kann, ohne den bisherigen Behandlungserfolg einzubüßen oder gar eine Verschlimmerung des Zustands befürchten zu müssen. Auf den verwendeten (nicht validierten) Beschwerdeskalen kam es zu signifikanten Reduktionen der subjektiven Beeinträchtigung durch z. B. Schmerzen, Extremitätenvolumen und Hämatomneigung. Auch für die Lebensqualität werden signifikante Verbesserungen beschrieben. Die Rate an unmittelbar eingriffsbezogenen Komplikationen wird als niedrig angegeben, allerdings ist hier erneut darauf hinzuweisen, dass für erhebliche Anteile der behandelten Patientinnen keine Daten vorliegen.

## **2.2 Zu § 1 Zielsetzung**

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung der Richtlinie zur Erprobung der Liposuktion bei Lipödem (Erp-RL) verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

### **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im vorangegangenen Bewertungsverfahren aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der Liposuktion hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO im Vergleich zur komplexen physikalischen Entstauungsbehandlung (KPE) hinsichtlich der Reduktion der Schwere der Symptome (z.B. Schmerzen, Bewegungseinschränkung) sowie des Umfangs der erforderlichen physikalischen Therapie.

Mit dieser Vorgabe wird im Sinne der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

### **2.4 Zu § 3 Population**

Zu Absatz 1

An der Studie sollen ausschließlich Frauen teilnehmen. Zwar scheinen lipödemähnliche Veränderungen vereinzelt auch bei Männern aufzutreten, diese werden jedoch auf hormonell wirksame Therapien oder ausgeprägte Hormonstörungen (z.B. Hypogonadismus oder bei Leberzirrhose) zurückgeführt<sup>1</sup> und sind entsprechend anders zu behandeln. In die Studie werden aus Gründen der besonderen Schutzbedürftigkeit Minderjähriger in klinischen Studien nur volljährige Frauen aufgenommen. Das Lipödem der Beine ist die weitaus häufigere und typische Form der Erkrankung und kann mit andersartigen Beeinträchtigungen einhergehen als das Lipödem der Arme. Patientinnen mit gleichzeitigem Lipödem der Arme können nur dann teilnehmen, wenn sichergestellt werden kann, dass die Mitbetroffenheit der Arme keinen Einfluss auf den primären Endpunkt hat.

Um die Komplexität des Studiendesigns in vertretbarem Rahmen zu halten, wird die Liposuktion im Rahmen der Studie ausschließlich an den Beinen durchgeführt. Sofern die Ergebnisse der Studie dazu geeignet sind, einen Nutznachweis der Liposuktion an den Beinen zu erbringen, geht der G-BA von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit auf die Behandlung der Arme aus, es sei denn, es ergeben sich neue Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit sprechen.

Eine Eingrenzung auf einzelne Stadien des Lipödems erfolgt nicht, auch wenn das Lipödem im Stadium III schwieriger zu operieren sein kann bzw. der Eingriff mit höheren peri- und postoperativen Risiken einhergeht. Es könnten jedoch gerade diese Patientinnen sein, die besonders stark betroffen sind und daher in besonderer Weise von der Liposuktion profitieren. Eine stadiengetrennte Auswertung der Studiendaten ist vorzusehen. Dieser ist bereits im Rahmen der Fallzahlschätzung durch die Planung entsprechender Subgruppenanalysen (ggf. auch durch eine entsprechend stratifizierte Randomisierung) Rechnung zu tragen.

Bedingung für den Studieneinschluss ist ferner, dass die Patientinnen angeben, dass konservative Maßnahmen zu keiner ausreichenden Beschwerdelinderung geführt haben. Die Vorbehandlung ist im Rahmen der Studiendokumentation (CRFs) zu dokumentieren.

Zu Absatz 2

---

<sup>1</sup> S-1-Leitlinie Lipödem, ICD-10 R60.9 Ödem, AWMF Registernummer 037-012, Stand 10/2015, S. 3.

Adipositas kann den Verlauf und das Beschwerdebild beim Lipödem verschlechtern. Bei den Studienpatientinnen soll eine allgemeine Adipositas ausgeschlossen werden. Maßgeblich ist hierbei vorrangig das Fehlen des Kriteriums „Disproportion“. Im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls soll durch die unabhängige wissenschaftliche Institution operationalisiert werden, durch welche Kriterien die allgemeine Adipositas von der Disproportion des Lipödems abgegrenzt werden kann. Hierbei sollen auch medizinisch begründete Grenzwerte für die Operabilität festgelegt werden.

Ebenso sollen Patientinnen mit anderen Fettverteilungsstörungen sowie anderen ödemverursachenden Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Liposuktion ist ferner möglicherweise keine Behandlungsart, die die komplexe physikalische Entstauungstherapie dauerhaft oder vollständig ersetzen kann. Es ist eher davon auszugehen, dass diese auch im Anschluss an die Operation(en), eventuell mit verringerter Intensität, fortgesetzt werden muss.

Aus diesem Grund müssen mögliche Studienteilnehmerinnen die Bereitschaft erkennen lassen und in der Lage sein, die konservativen Maßnahmen, insbesondere in Form der KPE sowohl initial, als auch während der weiteren Studiendauer und falls nötig auch nach einer Liposuktionsbehandlung konsequent durchzuführen.

Zu Absatz 3

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 3 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

## **2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)**

Zu Absatz 1

Um für alle Patientinnen vor der Randomisierung identische Ausgangsbedingungen zu schaffen, sollen im Rahmen einer „Run-in-Phase“ alle Teilnehmerinnen zunächst konservativ therapiert werden. Dabei kommt insbesondere die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) zum Einsatz. Diese setzt sich gemäß den Empfehlungen der S1-Leitlinie<sup>2</sup> aus den Komponenten manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungsübungen und Hautpflege zusammen. Sie gliedert sich in eine Phase I zur Ödembeseitigung, anschließend erfolgt in Phase II die KPE zur Erhaltung des erreichten Ergebnisses. Als Zeitdauer für die Phase I werden bis zu 4 Wochen, für die Phase II 6 Monate für angemessen gehalten. Die genaue Vorgehensweise ist im Studienprotokoll festzulegen. Das standardisierte Vorgehen unter Studienbedingungen soll der Tatsache Rechnung tragen, dass in den bisher vorliegenden einarmigen Verlaufsstudien die Vorbehandlung sehr heterogen beschrieben wird. So ist beispielsweise bei Schmeller beschrieben, dass von den 112 Frauen mit Fragebogenrücklauf lediglich 67 Frauen vor der Liposuktion eine konsequente KPE mit Lymphdrainage und Kompressionsbestrumpfung durchgeführt hatten, 19 hingegen überhaupt keine Entstauungstherapie.<sup>3</sup>

Zu Absatz 2

Die Studienbehandlung (Intervention) ist die Liposuktion der Beine in Form der „wet technique“. Dabei können unterstützende Techniken wie Vibration oder Wasserstrahl eingesetzt werden. In der Regel wird der Eingriff in Tumescenz-Lokalanästhesie (TLA) durchgeführt. Die TLA kann in Abhängigkeit vom Befund und Begleiterkrankungen auch mit einer Analgosedierung oder einer Allgemeinanästhesie kombiniert werden. Bei der TLA wird der zu behandelnde Unterhautbereich mit einer Lösung mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Das Fett-Lösungsgemisch wird anschließend abgesaugt. Dieses Vorgehen gilt als Standard zur größtmöglichen

---

<sup>2</sup> S-1-Leitlinie Lipödem, a.a.O.

<sup>3</sup> vgl. Schmeller et al. 2010, Langzeitveränderungen nach Liposuktion bei Lipödem, LymphForsch 14 (2), 17-28.

Vermeidung von Verletzungen subkutaner Blut- und Lymphgefäße und Nerven.<sup>4</sup> In der Regel werden dazu mehrere Liter der Tumescenzlösung ins Behandlungsgebiet eingebracht. Das große infundierte und später abgesaugte Volumen birgt zum einen hämodynamische Risiken durch die Kreislaufbelastung. Zweitens kann der Übertritt des Lokalanästhetikums in größeren Mengen im Körperkreislauf systemisch-pharmakologische Wirkungen haben. Aus diesem Grund müssen Maximalmengen für die Volumina von Tumescenzlösung und abzusaugender Fettmenge pro Sitzung festgelegt werden. Dies soll prospektiv im Rahmen der Studienprotokollerstellung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution geschehen, um mehrzeitige Eingriffe klar von Rezidivoperationen unterscheiden zu können. Mehrzeitige Eingriffe, die aufgrund höherer Fettvolumina oder anderer vorab definierter Gründe erforderlich sein können, werden im Rahmen der Studie gemeinsam als eine „Intervention“ betrachtet.

Die Fortsetzung der komplexen physikalischen Entstaunungsbehandlung im Anschluss an die Intervention dient der Erhaltung des Behandlungsergebnisses.

Zu Absatz 3

Die alleinige konservative Therapie insbesondere in Form der KPE ist aufgrund fehlender Behandlungsalternative die derzeitige in der Versorgung zur Anwendung kommende Standardbehandlung bei Patientinnen mit Lipödem, ohne dabei eine kausale Therapie für das Lipödem darzustellen. In der Erprobungsstudie soll die Liposuktion mit diesem Standard verglichen werden.

## **2.6 Zu § 5 Endpunkte**

Zu Absatz 1

Das Ziel der Erprobungsstudie besteht darin, die möglichen Vor- und Nachteile der Liposuktion gegenüber der alleinigen KPE des Lipödems mit hinreichender Genauigkeit zeigen zu können. Ziel der Behandlung des Lipödems wiederum ist die Reduktion der Beeinträchtigung durch die Symptome. Analog zu den in den bisherigen Studien berichteten wesentlichen Symptomen des Lipödems wurde Schmerz als primärer Endpunkt ausgewählt.

Bei der Auswahl der Endpunkte soll dem Einbezug aller drei Erkrankungsstadien Rechnung getragen werden, um ggf. darstellen zu können, dass Patientinnen in verschiedenen Stadien in unterschiedlicher Weise von dem Eingriff profitieren können: Schmerz ist im Stadium III nach Auskunft der Stellungnehmer nicht mehr der wesentliche Aspekt, da sich die Schmerzen oftmals nicht mehr vollständig beheben lassen. Bei Stadium III geht es nach den Aussagen primär um die Bekämpfung funktioneller Einschränkungen (z. B. Beweglichkeit, Hygiene). Bei Stadium I und II hingegen ist die funktionelle Beeinträchtigung insgesamt weniger relevant. Die unabhängige wissenschaftliche Institution soll daher prüfen, in welcher Weise die Ergebnisse bezüglich der Beweglichkeit Berücksichtigung finden können.

Zu Absatz 2

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Zu Absatz 3

Derzeit existieren keine validierten *krankheitsspezifischen* Instrumente zur Erhebung subjektiver Endpunkte bei Patientinnen mit Lipödem. Wo immer möglich, sollen zumindest gesundheitsspezifische, validierte Fragebögen verwendet werden, z. B. der Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36) zur Erhebung der Lebensqualität.

Zu Absatz 4

---

<sup>4</sup> vgl. Schmeller, Meier-Vollrath 2009, Lipödem. Moderne Diagnostik und Therapie, Gefäßchirurgie 14, 516-522.

Alle unerwünschten Ereignisse sind als bewertungsrelevante Informationen zu erfassen. Dies gilt insbesondere für unerwünschte Ereignisse, die im Sinne von GCP als „schwerwiegend“ klassifiziert werden oder einen Therapieabbruch nach sich ziehen.

Zu Absatz 5

Bisher vorliegende Studienergebnisse sowie Aussagen der Stellungnehmenden lassen darauf schließen, dass Patientinnen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung in unterschiedlicher Weise von der Intervention profitieren können (siehe auch Ausführungen zu Absatz 1). Subgruppenanalysen sollen deshalb ermöglichen, hierzu aus den späteren Studienergebnissen valide Aussagen ableiten zu können. Dies erfordert, dass solche Analysen vorab geplant werden und ggf. in die Fallzahlplanung einfließen. Ebenfalls kann eine stratifizierte Randomisierung erforderlich werden, um sicherzustellen, dass die einzelnen Gruppen jeweils groß genug sind.

## **2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum**

Zu Absatz 1

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Studientyp eine randomisierte, kontrollierte Studie sein muss, da nur dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systemsentscheidung bietet. Hierfür ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind und entsprechend ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen ist.

Bei dem Verzicht auf eine Randomisierung bestünde die Gefahr, dass Frauen, die die invasive Methode (Liposuktion) wählen, sich von Frauen, die sich mit der KPE behandeln lassen, auch in solchen Eigenschaften unterscheiden, die den Therapieeffekt systematisch beeinflussen.

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden, sondern auch daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen vermieden werden.

Zu Absatz 2

Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen bestmöglich gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden. Dieser Grundsatz ist zumindest auf alle Endpunkterhebungen anzuwenden, die nicht mit einer unmittelbaren körperlichen Untersuchung einhergehen, bei der die Gruppenzuordnung klar erkennbar wird.

Zu Absatz 3

Es besteht Grund zur Annahme, dass sich keine Patientinnen zur Randomisierung bereit erklären werden oder auch die Teilnahme vorzeitig beenden, wenn nicht die Chance besteht, dass sie die Liposuktion im Rahmen der Studie erhalten. Um die Bereitschaft betroffener Patientinnen zur Studienteilnahme zu erhöhen, ist ein Studiendesign geeignet, welches ermöglicht, dass – wenn auch im Kontrollarm erst nach 12 Monaten – alle Teilnehmerinnen die Intervention erhalten können. Dieses Vorgehen dient der Minimierung des Risikos, dass die Studie andernfalls nicht zustande kommt.

Die Nachbeobachtungs-Phase ist elementarer Bestandteil der Studie.

Auch die Daten zu den Endpunktparametern und unerwünschten Ereignissen, die an Patientinnen nach Wechsel des Studienarms erhoben werden, gehen in die statistischen Analysen ein. Die genauen Details dazu regelt die unabhängige wissenschaftliche Institution.

Die Randomisierung erfolgt im Anschluss an die zunächst durchzuführende initiale KPE, je ca. 7 Monate nach Einschluss einer Patientin. Eine Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Intervention:Kontrolle) kann die Bereitschaft zur Studienteilnahme erhöhen, weil die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der vermutlich präferierten Studienbehandlung höher ist.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgt 12 Monate nach Randomisierung (und Fortsetzung der KPE) in der Kontrollgruppe bzw. 12 Monate nach der letzten Liposuktionsbehandlung in der Interventionsgruppe. Wenn gewünscht, können die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe nach Erhebung des primären Endpunkts ebenfalls die Liposuktion erhalten. Die bisher vorliegenden Studien im Vorher-Nachher-Design (von Schmeller, Rapprich) berichten Messungen diverser Parameter ab einer Zeit von etwa sechs Monaten postoperativ, so dass die Erhebung des primären Endpunkts nach 12 Monaten gerechtfertigt erscheint. Zwar wäre ein längerer Beobachtungszeitraum im kontrollierten Design zur Beurteilung der Persistenz gemessener Effekte wünschenswert, muss aber gegen den Nachteil der verlängerten „Wartezeit“ bis zum Erhalt der Intervention und der damit voraussichtlich geringeren Teilnahmebereitschaft in der Kontrollgruppe abgewogen werden.

Zu Absatz 4

Eine weitere Nachbeobachtung aller Teilnehmerinnen soll für 24 Monate erfolgen. Dabei ist dann zwar keine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit der Liposuktion mehr möglich, jedoch können Erkenntnisse zum längerfristigen Verlauf, insbesondere zu Spätkomplikationen des Eingriffs, Rezidiven, Progression und ggf. weiteren Folgeeingriffen gewonnen werden.

Die gesamte Studiendauer umfasst die Run-in-Phase gemäß § 4 Absatz 1 Erp-RL (bis zu vier Wochen plus sechs Monate), den Beobachtungszeitraum gemäß § 6 Absatz 3 Satz 2 Erp-RL (12 Monate) sowie den Nachbeobachtungszeitraum gemäß § 6 Absatz 4 Erp-RL (24 Monate).

## **2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

Zu Absatz 1

Die Behandlungsarten in der Interventions- und Kontrollgruppe sind insofern nicht voneinander zu trennen, als *alle* Teilnehmerinnen die konservative Behandlung (komplexe physikalische Entstauungstherapie) erhalten: jedenfalls initial vor der Randomisierung, sowie entweder im Anschluss an die Liposuktion oder in der Kontrollgruppe als alleinige Behandlung. Bei Einsatz eines Wartegruppensdesigns können alle Patientinnen auch die Liposuktion bekommen. Aus diesem Grund ist ein Zentrum nur dann als Studienzentrum qualifiziert, wenn es beide Behandlungsarten anbieten kann und entsprechende Erfahrungen sowohl in der konservativen als auch chirurgischen Behandlung von Lipödem-Patientinnen vorweisen kann.

Dies kann auch durch einrichtungsübergreifende Kooperationen gewährleistet werden. Die chirurgische Behandlung kann dabei sowohl durch plastische Chirurgen, als auch durch chirurgisch tätige Dermatologen erfolgen. Näheres zur Qualifikation der beteiligten Leistungserbringer sowie zur organisatorischen Verantwortlichkeit für die Studiendurchführung werden durch die unabhängige wissenschaftliche Institution geregelt.

Zu Absatz 2

Die Prinzipien der International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die GCP ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Teilnehmenden gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.



Zu Absatz 3

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline<sup>5</sup>) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz 4

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

## **2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution**

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

## **3 Würdigung der Stellungnahmen**

Die Auswertung der Stellungnahmen hat zu Änderungen in folgenden Punkten geführt:

- Als Intervention wird die Liposuktion der Beine festgelegt (Änderung § 3 Absatz 1, DKG/GKV-SV/KBV: § 4 Absatz 2 / PatV: § 4 Absatz 1).
- Es wird bestimmt, dass Patientinnen in sämtlichen Erkrankungsstadien (I, II, III) in die Studie eingeschlossen werden können (Änderung § 3 Absatz 1).
- Als alleiniger primärer Endpunkt wird Schmerz festgelegt (Änderung in § 5 Absatz 1), Bewegungseinschränkung wird als sekundärer Endpunkt bestimmt (Änderung § 5 Absatz 2).
- Um mögliche stadienbezogene Effektunterschiede bei einer Bewertung der Ergebnisse berücksichtigen zu können, wird eine stadiengetrennte Auswertung der Daten ausdrücklich gefordert (Hinzufügung eines Absatzes 5 nach § 5 Absatz 4).
- Studienzentren können auch mittels einrichtungsübergreifender Kooperationen aufgestellt werden (Hinzufügung der Sätze 3 und 4 nach § 7 Absatz 1 Satz 2).
- Studienzentren haben neben der konservativ-lymphologischen Kompetenz auch die erforderliche chirurgische Kompetenz aufzuweisen; die Eingrenzung auf eine plastisch-chirurgische Kompetenz entfällt, da die Liposuktion häufig auch von Fachärztinnen und Fachärzten für Dermatologie mit chirurgischem Schwerpunkt durchgeführt wird (Änderung § 7 Absatz 1 Satz 2).
- Der Begriff „Wartegruppendedesign“ wird unter Beibehaltung der Erläuterungen zum vorgesehenen Studiendesign gestrichen (Änderung § 6 Absatz 3).

---

<sup>5</sup> International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 1995, ICH Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report E3.

- Als Vergleichsintervention wird anstatt einer standardisierten KPE eine standardisierte konservative Therapie, insbesondere unter Einsatz der KPE festgelegt (Änderung § 2, § 3 Absatz 2, § 4 Absatz 1 Satz 1 und 2, § 4 Absatz 2 Satz 5, § 4 Absatz 3).
- Bezüglich der Run-in-Phase wird festgelegt, dass die Entstauungsphase zur Ödembe-seitigung (Phase I) nicht vier Wochen, sondern bis zu vier Wochen dauern soll (Ände-rung § 4 Absatz 1 Satz 2).
- Die Nachbeobachtungsdauer wird von ursprünglich 36 Monate auf 24 Monate festge-legt (Änderung § 6 Absatz 4).

#### 4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten In-formations-pflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementspre-chend keine Bürokratiekosten.

#### 5 Einschätzung zur Fallzahlplanung

Eine erste beispielhafte Fallzahlplanung des G-BA basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Verlaufsstudie von Schmeller<sup>6</sup>, in der große Vorher-Nachher-Unterschiede unter Liposuktion für die Endpunkte Spontanschmerzen, Druckschmerzen, Bewegungseinschränkungen nach einer Beobachtungszeit von mindestens acht Monaten (im Mittel 35 Monaten) beschrieben werden.

Diese Endpunkte wurden in der Studie von Schmeller<sup>7</sup> anhand eines selbst entworfenen, nicht validierten Instrumentes mit einer Fünf-Punkte-Skala (0 = gar nicht, 1 = etwas, 2 = ziemlich, 3 = stark, 4 = sehr stark) erhoben. Eine Dichotomisierung der Endpunkte erfolgte, indem der Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung zwischen prä- und postoperativem Wert um mindestens einen Punkt erfuhren, berechnet wurde. Dieser Anteil wird im Weiteren als „Res-ponderrate“ bezeichnet.

Für die Endpunkte Spontanschmerzen, Druckschmerzen bzw. Bewegungseinschränkungen werden in der Studie von Schmeller<sup>8</sup> Responderraten von 75%, 90% bzw. 78% berichtet.

In seiner Fallzahlplanung geht der G-BA davon aus, dass der primäre Endpunkt der Erpro-bungsstudie z. B. anhand einer etablierten Visuellen Analogskala (VAS) mit einer Graduierung von zehn Punkten operationalisiert werden und eine geeignete Dichotomisierung der End-punkte erfolgt, indem der Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung zwischen prä- und postoperativem Wert um eine gewisse Mindestpunktzahl erfahren, berechnet wird. Dieser An-teil wird im Weiteren als „Erfolgsrate“ bezeichnet. Die Mindestpunktzahl ist im Studienprotokoll so festzulegen, dass sie eine für die einzelne Patientin relevante Veränderung – möglichst im Sinne eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums – abbildet. Die Fallzahlplanung basiert auf der Annahme, dass die o.g. Ergebnisse der Studie von Schmeller<sup>9</sup> auf die in der Erprobungsstudie definierten Erfolgsraten anwendbar sind. Zum Nachweis der Überlegenheit der Liposuktion gegenüber der konservativen Therapie hinsichtlich des primären Endpunktes wird *Fishers exakter Test* zweiseitig zum globalen Signifikanzniveau von 5% mit einer Power von 90% angewendet. Ferner wird von einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Interven-tion:Kontrolle) ausgegangen, und es wird erwartet, dass für etwa 20% der Patientinnen keine Daten zu den primären Endpunkten erhoben werden können. Da bislang nur einarmige Ver-laufsstudien zur Liposuktion vorliegen, kann die erwartete Erfolgsrate in der Kontrollgruppe nicht aus vorhandenen Studienergebnissen abgeleitet werden.

<sup>6</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

<sup>7</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

<sup>8</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

<sup>9</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

Angesichts der Run-in-Phase mit konservativer Therapie könnte von einer Erfolgsrate von 0% in der Kontrollgruppe ausgegangen werden, da es sich beim Lipödem um eine progrediente Erkrankung handelt (S1-Leitlinie<sup>10</sup>). Jedoch erscheint es sinnvoll, die erwartete Erfolgsrate in der Kontrollgruppe höher einzuschätzen, da unter Studienbedingungen gewisse Placeboeffekte zu erwarten sind. Deshalb wird eine Erfolgsrate in der Kontrollgruppe von 10% angenommen.

Für den Endpunkt Spontanschmerzen wurde in der Schmeller-Studie<sup>11</sup> eine Responderrate unter Liposuktion von 75% beobachtet. Angesichts der großen Unsicherheiten in dieser Studie (insbesondere hoher Anteil fehlender Daten) sowie angesichts der Run-in-Phase mit konsequenter KPE in der Erprobungsstudie (wohingegen nur 60% der ausgewerteten Patientinnen der Schmeller-Studie<sup>12</sup> präoperativ manuelle Lymphdrainagen und Kompressionstherapie erhalten hatten) wird eine konservativere Annahme für die Erfolgsrate in der Liposuktions-Gruppe getroffen.

Es wird von einer Erfolgsrate von 40% (etwa Halbierung der Responderrate aus Schmeller<sup>13</sup>) ausgegangen, d.h. der minimale aufdeckbare Unterschied in den Erfolgsraten beträgt 30 Prozentpunkte in der Differenz der Erfolgsraten. Damit errechnet sich für den Endpunkt Schmerz zunächst eine benötigte Fallzahl von 105 Patientinnen bei 1:2-Randomisierung (70 Liposuktion, 35 Kontrolle).

Es ist ferner eine angemessene Drop-out-Rate einzuplanen. Im Fall der Definition weiterer primärer Endpunkte oder der Planung von Subgruppenanalysen (siehe Ausführungen zu § 3) sind weitere Erhöhungen der Fallzahl vorzunehmen.

## 6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
20.07.2017	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
27.07.2017	UA MB	Einrichtung und Beauftragung themenbezogene Arbeitsgruppe
12.10.2017	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO)
23.11.2017	UA MB	Anhörung
14.12.2017	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen</li> <li>• Beschlussempfehlung an das Plenum</li> </ul>
18.01.2018	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
TT.MM.JJJJ		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

<sup>10</sup> S-1-Leitlinie Lipödem, a.a.O.

<sup>11</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

<sup>12</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

<sup>13</sup> Schmeller et al. 2010, a.a.O.

## **7 Fazit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Liposuktion zur Behandlung des Lipödems.

Berlin, den 18. Januar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken