



Charité | 10117 Berlin

Herrn Professor
Dr. med. Heiner K. Berthold
Forschungsgruppe Geriatrie
Stoffwechsel-Centrum

CVK

Ethikkommission
Ethikausschuss 1 am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 20.07.10

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Lipidapherese zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit progressiver kardiovaskulärer Erkrankung, Lipidprotein(a)-Konzentration von \leq mg/dl und LDL-Cholesterin-Konzentrationen $<$ 130 mg/dl unter maximal verträglicher lipidsenkender Therapie (ELAILa Studie)

Antragsnummer: EA1/024/10

Sehr geehrter Herr Professor Berthold,

die o.g. Studie wurde in der Sitzung am 4.2.2010 erstmalig beraten. Das Votum konnte nicht erteilt werden, da zwischenzeitlich der Ethikkommission mit Schreiben vom 9.2.2010 von der AG Apherese, PD Dr. Schettler, neue Unterlagen vorgelegt wurden, die eine erneute Bewertung der Studie notwendig machten. Im Wesentlichen handelte es sich hierbei um die Publikation „Beate R Jaeger et al., Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nature CP Cardio, March 2009, Vol 6, No 3, 229-239.

Die Studie und der in dem Schreiben von PD Dr. Schettler dargestellte Sachverhalt wurde im Ethikausschuss 1 der Ethikkommission der Charité erneut beraten und in der Sitzung am 18.3.2010 mit Ihnen als Antragsteller diskutiert. Die Diskussion spitzte sich auf die Frage zu, ob das vorgeschlagene Paralleldesign mit einer Behandlungsgruppe [A] (Apherese) gegen eine Standardbehandlung [B] als Kontrolle verantwortbar ist, d.h. ob es bei der heutigen Datenlage ethisch vertretbar ist, den Patienten in der Kontrollgruppe die Apherese vorzuenthalten. Bezüglich der Frage, ob die gegenwärtige Datenlage unter Einbeziehung der o.g. Publikation den oben definierten Kontrollarm bzw. überhaupt die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie mit diesen Armen erlaubt, hat die Ethikkommission ein Gutachten in Auftrag gegeben.

Nach Vorlage des Gutachtens und erneuter Diskussion auf der Sitzung der Ethikkommission am 15.07.10 kommt die Ethikkommission übereinstimmend mit dem Gutachter zu dem Ergebnis, dass in dieser Situation eine randomisierte Studie als unethisch angesehen wird, jedenfalls solange keine aktive, wahrscheinlich wirksame Kontrolle existiert oder solange keine neuen Kohortenstudien die Resultate der Studie von Jäger et al. durch wesentlich andere Ergebnisse in Frage stellen.

- 2 -

Auch aus pragmatischen Gründen ist eine randomisierte Studie derzeit nicht durchführbar, da die Patienten angesichts der plausiblen Wirksamkeit und der faktischen Erstattung der Apherese einer Randomisierung bei fairer Aufklärung kaum zustimmen dürften und da diese randomisierte Teilstudie erhebliche Rekrutierungsprobleme haben dürfte, zumal das Thema unterdessen Eingang in breite publizistische Medien bzw. die Boulevardpresse gefunden hat, (vgl. „Bild am Sonntag Bild am Sonntag“, 20.06.10), in der Frau Prof. Steinhagen-Thiessen selbst in einem Interview die Lipid-Apherese als „Methode für Hochrisikopatienten empfiehlt, die nicht oder kaum durch Medikamente behandelbar sind“.

Der nicht-randomisierte Teil der Studie wird zustimmend beraten und sollte möglichst rasch begonnen werden, um die fehlenden Evidenzlücken weiter zu schließen. In einem echt prospektiven Ansatz, der besonderen Wert auf registerartige, vollständige und unselektierte Erfassung aller Apheresepatienten in den Prüfzentren legt, kann hier das vom GB-A geforderte Register durchgeführt werden, und die Ergebnisse der Jäger-Studie können überprüft bzw. ergänzt werden.

Die Ethikkommission bittet um die Vorlage eines modifizierten Studienprotokolles.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. R. Uebelhack
Vorsitzender



**UNIKLINIK
KÖLN**

Institut für Medizinische
Statistik, Informatik
und Epidemiologie



**Institutsdirektor:
Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher**

Telefon: +49 221 478 6500
Telefax: +49 221 478 6520
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Prof. Dr. L./mu

Köln, 07.07.2010

STELLUNGNAHME ZU

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Lipidapherese zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit progressiver kardiovaskulärer Erkrankung, Lipidprotein(a)-Konzentration von ≥ 60 mg/dl und LDL-Cholesterin-Konzentrationen < 130 mg/dl unter maximal verträglicher lipidsenkender Therapie (ELA/La Studie) – Antragsnummer: EA1/024/10

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der Lipidapherese bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung und assoziierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung ist nicht nach dem optimalen Stand der Evidence-based Medicine (EbM) belegt, da es keine randomisierte kontrollierte Studie dazu gibt.

Andererseits spricht eine starke Plausibilität für die Wirksamkeit; deshalb und mangels effektiver Alternativen halte ich es für unethisch, bei dieser lebensbedrohlichen Krankheit zurzeit eine randomisierte Studie durchzuführen.

Auch aus pragmatischen Gründen dürfte es schwierig sein, den randomisierten Teil dieser Studie durchzuführen, da angesichts des wissenschaftlichen Erkenntnisstands, der Finanzierung durch die GKV und der notwendigerweisen klaren Darstellung in der Patienteninformation es äußerst schwierig sein dürfte, Patienten zur Randomisierung zu gewinnen.

Deshalb empfehle ich, jetzt nur mit dem nicht-randomisierten Teil der Studie zu beginnen.

Kerpener Str. 62, Geb. 22
50537 Köln
Telefon +49 221 478-6501
Telefax +49 221 478-6520
www.uk-koeln.de

Universitätsklinikum Köln (AöR)

Vorstand: Prof. Dr. Edgar Schömig (Vorsitzender und Ärztlicher Direktor) • Dipl.-Kfm. Günter Zwilling (Kaufmännischer Direktor) • Prof. Dr. Joachim Klosterkötter (Dekan) • Dipl. PM (FH) René Bostelaar (Pflegedirektor) • Prof. Dr. Peer Eysel (stellv. Ärztlicher Direktor)
Bank für Sozialwirtschaft Köln • BLZ: 370 205 00 • Konto: 815 0000 • IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 • BIC: BFSWDE33XXX
Steuernummer: 223/5911/1092 • Ust-IdNr.: DE 215 420 431 • IK: 280 530 283
ÖPNV: Straßenbahn Linie 9 Hst. Lindenburg, Linie 13 Hst. Gleueler Str./Gürtel • Bus Linie 146 Hst. Leibplatz

Begründung

Die Wirksamkeit der Lipidapherese ist nicht über eine randomisierte klinische Studie geprüft worden, obwohl grundsätzlich eine solche Studie wünschenswert und auch durchführbar wäre.

Jäger-Studie

Inzwischen liegt aber die Studie von Jäger et al. (2009) vor. Dort wird in einer Kohortenstudie an 120 Patienten mit progredienter koronarer Herzerkrankung gezeigt, dass die durchschnittliche MACE-Rate (MACE = Major adverse coronary events) von etwa 1,06 pro Jahr vor Apherese auf 0,14 nach Beginn der Apherese abfällt. Die Erfassung der Daten vor Apheresebeginn war retrospektiv, ab Apherese dann prospektiv. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum vor und nach Apherese war rund 5 Jahre. Es sind nur 5 Patienten in der Apherese-Phase verstorben.

Diese Studie wurde im Vorher-/Nachher-Design durchgeführt und enthält keine parallele Kontrollgruppe; deshalb ist es prinzipiell möglich, dass die beobachteten Effekte auch durch andere Ursachen zustande gekommen sind:

Grundsätzlich kann bei einer Beobachtungsstudie ohne Randomisation nicht ausgeschlossen werden, dass es eine wie auch immer geartete Patientenselektion gegeben hat, z. B. indem positive, längere Verläufe eine bessere Chance hatten, ins Studienkollektiv aufgenommen zu werden, oder indem damals besonders kranke Patienten die Apherese bekamen, die dann auch besonders deutlich davon profitierten.

Die meisten Patienten hatten in den 1–2 Jahren vor Apheresebeginn ein oder mehrere Ereignisse. Der „Regression to the mean“-Effekt gesagt, dass nach einer Erhöhung der Anzahl von Ereignissen mit einer folgenden Erniedrigung gerechnet werden kann. Falls mit Beginn der Apherese auch andere Veränderungen wie Rauch-Stopp, bessere Compliance von Medikamenten, Reduktion von Berufsstress, allgemeine Schonung etc. einher gingen, könnten auch diese veränderten Bedingungen zu einem positiven Effekt geführt haben. Grundsätzlich kann nie beweisend gezeigt werden, dass solche Co- oder Störvariablen (Confounder) den wesentlichen Beitrag geliefert haben („Praeter“ oder „Propter“?).

Es sollte daher von Seiten eines kardiologischen Experten eingeschätzt werden, ob ein derartig starker Rückgang der MACE-Rate bei dem Krankheitsbild einer progredienten Gefäßerkrankung alleine durch Selektionseffekte oder Confounder erklärt werden kann oder ob ein solcher dramatischer, mit der Apherese einsetzender Rückgang als weitab von dem „natürlichen Krankheitsverlauf“ dieser sehr schwer kranken Patienten zu sehen ist.

Inzwischen liegen auch mehrere epidemiologische Studien vor, die Lp(a) als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung begründen (Clarke et al., 2009), so dass der positive Effekt einer Lp(a)-Reduktion weiter an Plausibilität gewonnen hat.

GB-A-Papiere

Der G-BA (2008) bemängelte zu Recht, dass „... bis heute auch keine kontrollierten Kohortenstudien und keine gut dokumentierten Fallserien vorliegen“. Der GB-A forderte in einem weiteren Papier: „Dass trotz jahrelangen Einsatzes der Methode bis heute keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Daten vorliegen, ist vor allem im Hinblick auf die Frage des Patientenschutzes unverständlich und nicht akzeptabel. Deshalb werden

die Leistungserbringer aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften innerhalb von sechs Monaten zumindest ein überzeugendes Konzept für eine prospektive kontrollierte Studie und eine möglichst komplette Erfassung aller Behandlungsfälle dem G-BA vorzulegen, mit ihm abzustimmen, und mit dieser Studie spätestens innerhalb des nächsten Jahres zu beginnen.“ Dort wird aber eben nicht ausdrücklich eine randomisierte, kontrollierte Studie gefordert. Vielmehr ist auch eine prospektive Studie bzw. ein Register, das vollständig (bzgl. fehlender Selektion) ist, möglich. Eine Absenkung des idealen Evidenzniveaus wird hier akzeptiert.

Der G-BA geht davon aus, dass der zu erwartende Nutzen der Apherese das Schadenspotential überwiegt; da die Erkrankung lebensbedrohlich ist und keine Therapiealternativen bestehen, soll die Option der Lipidapherese ermöglicht werden. Der GB-A beschließt die Integration der Apherese in die Versorgung, wenn eine Kommission bei individueller Prüfung dies empfiehlt. Die GKV erstattet also zurzeit die Lipidapherese bei diesen speziellen Patienten.

Die inzwischen publizierte Jäger-Studie erfüllt nun einen wesentlichen Teil der GB-A-Forderung, indem eine ab Apheresebeginn prospektive Studie für Patienten mit koronarer Herzerkrankung vorliegt.

Geplante Studie

Die geplante Studie will die Lipidapherese an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen prüfen, die unter die GB-A-Kriterien fallen. Sie enthält einen randomisierten und einen beobachtenden Teil.

Unabhängig von der prinzipiellen Problematik der Durchführung einer solchen randomisierten Teilstudie sollte man sie, wenn man sie nun doch planen will, durch sequentielle Verfahren monitoren, damit man sie gegebenenfalls – wenn sich ähnlich starke Effekte wie in der Jäger-Studie zeigen – vorzeitig wegen der hohen Morbidität und Mortalität abbrechen kann.

Fazit

Somit besteht folgende Sachlage:

Die Lipidapherese hat nur sehr geringe Nebenwirkungen, sogar weniger als die Dialyse oder Plasmapherese.

Bei Patienten mit progredienter, kardiovaskulärer Erkrankung, Ausschöpfung aller etablierten Behandlungsmethoden, isolierte Erhöhung des Lp(a) > 60, gibt es derzeit keinen effektiven alternativen Therapieansatz. Die Wirksamkeit der Apherese ist zwar nicht in idealer Weise nachgewiesen, aber es gibt eine sehr hohe Plausibilität (Evidenz) für eine erhebliche Wirksamkeit.

Somit halte ich in dieser Situation eine randomisierte Studie für unethisch, jedenfalls solange keine aktive, wahrscheinlich wirksame Kontrolle existiert oder solange keine neuen Kohortenstudien die Resultate der Jäger-Studie durch wesentlich andere Ergebnisse in Frage stellen.

Auch aus pragmatischen Gründen ist eine randomisierte Studie derzeit nicht durchführbar, da ja die Patienten angesichts der plausiblen Wirksamkeit und der faktischen Erstattung der Apherese einer Randomisierung bei fairer Aufklärung kaum zustimmen

dürften und da diese randomisierte Teilstudie erhebliche Rekrutierungsprobleme haben dürfte.

Andererseits empfehle ich, den nicht-randomisierten Teil der Studie möglichst rasch zu beginnen, um die fehlenden Evidenzlücken weiter zu schließen. In einem echt prospektiven Ansatz, der besonderen Wert auf registerartige, vollständige und unselektierte Erfassung aller Apheresepatienten in den Prüfzentren legt, kann hier das vom GB-A geforderte Register durchgeführt werden, und die Ergebnisse der Jäger-Studie können überprüft bzw. ergänzt werden.



Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. W. Lehmacher

Referenzen

Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M for the PROCARDIS Consortium: Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. N Engl J Med 2009; 361: 2518-2528

Erklärung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung. G-BA, 19.06.2008

Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seide D for the Group of Clinical Investigators: Longitudinal cohort study of the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nature 2009; 6(3): 229-239