



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneneration

Abschlussbericht

**Beratungsverfahren
nach § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)**

13. Januar 2010

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Wegelystraße 8
10623 Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

A	Tragende Gründe	1
1	Rechtsgrundlagen	1
1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses	1
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Behandlungsmethode Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)	2
2.2	Begründung zum Ausschluss der Protonentherapie bei AMD	2
3	Verfahrensablauf	4
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	4
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	5
4	Beschluss	6
5	Anhang	7
5.1	Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen	7
5.2	Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.	8
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG	10
5.4	Veröffentlichung des Beschlusses	11
B	Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	12
1	Einleitung	13
2	Grundlagen der Makuladegeneration	14
2.1	Definition und Epidemiologie	14
2.2	Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren	15
2.3	Klinisches Bild und Diagnostik	16
2.4	Therapie der Makuladegeneration	16
2.5	Behandlung unter Beratung	18
2.6	Literatur	19
3	Informationsgewinnung	20
4	Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens	22
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen	22
4.2	Stellungnahmen	25
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz	26

5	Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	27
5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	27
5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	27
5.3	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität	27
6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	28
7	Anhang	29
7.1	Stellungnahmen	29
7.2	Suchstrategie Protonentherapie Makuladegeneration	30
7.3	Literaturliste Protonentherapie Makuladegeneration	35
7.4	Studienbewertungen	50
C	Sektorbezogene Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	65
1	Einleitung	65
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	65
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit	65
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	65
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	66
2.4	Beschlussempfehlung	66
3	Anhang (Stellungnahmeverfahren nach. § 91 Abs. 5 SGB V)	67
3.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V	67

A TRAGENDE GRÜNDE

1 Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankentuäger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung 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 die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation Makuladegeneration gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3). Im Verlauf der Beratungen des Antrages wurde deutlich, dass eine Präzisierung der Indikation (gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 der VerfO) notwendig ist: Eine Bewertung wurde nur bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) vorgenommen, wobei eine mögliche Rationale für den Einsatz der Protonentherapie nur bei der feuchten Form der AMD vorliegt, während die trockene Form einer solchen Behandlung nicht zugänglich ist.

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im Verlauf der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, zuletzt geändert am 19.03.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009)² mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

² Bis zum 31.03.2009 war die Fassung vom 20.09.2005 gültig - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

In den Industrienationen ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine Erblindung bei über 65-jährigen Menschen. Die Erkrankung hat aufgrund der gravierenden Folgen eine hohe Relevanz für die betroffenen Patienten sowie für das Gesundheitssystem insgesamt. Es wird zwischen der häufigeren, jedoch weitgehend therapieresistenten trockenen und der selteneren, feuchten Form der AMD unterschieden. Nur für letztere Form besteht prinzipiell eine Rationale zur Durchführung einer Strahlentherapie.

Für die Behandlung der feuchten Form der Erkrankung werden folgende Behandlungsmethoden angewandt bzw. wurden erprobt:

- Intravitreale Pharmakotherapie mit Angiogenesehemmern
- Photodynamische Therapie mit Verteporfin
- Photokoagulation mittels Laser
- Strahlentherapie mit Photonen und Protonen

Die Protonentherapie stellt eine spezielle Form der perkutanen Strahlentherapie dar. Sie wird bei dieser Indikation in der Regel als alleinige Bestrahlungsform eingesetzt, d. h. nicht in Kombination mit Photonen. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften kann mit Protonen im Vergleich zu Photonen ein steilerer Dosisgradient zwischen Zielvolumen und Risikoorganen erreicht werden. Ob dieser theoretische Vorteil auch von klinischer Relevanz ist, war ein Gegenstand der Beratungen im G-BA.

2.2 Begründung zum Ausschluss der Protonentherapie bei AMD

Für die Bewertung der Protonentherapie bei der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden, bis März 2007 recherchiert, gesichtet und ausgewertet.

Es konnten 3 Fallserien und 3 randomisierte klinische Studien identifiziert werden, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Anwendung der Strahlentherapie mit Photonen und Protonen bei der Indikation AMD wurde zudem in einem Cochrane-Review, einem HTA-Bericht und einer systematischen Übersichtsarbeit bewertet. Aufgrund der bereits erfolgten Betrachtung der diesen Arbeiten zugrunde liegenden Primärliteratur ergaben sich hieraus keine neuen Aspekte.

In den bewerteten randomisierten Studien wird die Protonentherapie im Vergleich zu Placebo bzw. zu einer nicht näher spezifizierten Standardtherapie untersucht: In einer weiteren Untersuchung wurden die Patienten zwischen zwei Armen mit unterschiedlicher Bestrahlungsdosis randomisiert. Untersuchungen, in denen die Therapie mit Photonen und Protonen direkt verglichen wird, liegen nicht vor. In einer Fallserie konnte dargestellt werden, dass die Anwendung der Protonentherapie am Auge bei der AMD prinzipiell mit akzeptabler Toxizität durchführbar ist. In einer Folgestudie wurde eine Dosisescalation untersucht.

Keine der genannten Studien konnte einen über einen längeren Zeitraum bestehenden, signifikanten Effekt im Sinne einer Visusverbesserung der Protonenbestrahlung bei der AMD zeigen. Bei höheren Dosen werden toxische Effekte im Sinne einer Strahlenretinopathie berichtet. Zwei der bewerteten Studien wurden nach Vorliegen der positiven Ergebnisse der photodynamischen Therapie abgebrochen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine belastbaren Hinweise auf einen Nutzen der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration.

Vor dem Hintergrund der fehlenden strahlenbiologischen Rationale für die trockene Form der AMD und der Verfügbarkeit von zwei Verfahren, die einen gesicherten positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der feuchten Form der AMD nehmen (intravitreale Pharmakotherapie mit Angiogenesehemmern, photodynamische Therapie mit Verteporfin), wird derzeit keine medizinische Notwendigkeit zur Durchführung einer Protonentherapie der Makuladegeneration gesehen.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation Makuladegeneration im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V³ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (vgl. Anhang A, 5.1) und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“⁴ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V⁵ fortgesetzt. Mit Schreiben vom 30.09. und 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankeanstalten e.V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137 c SGB V beantragt (vgl. Anhang A, 5.2). Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Untersuchungsmethode Protonentherapie bei der Indikation altersabhängige Makuladegeneration beraten. Mit in die Beratungen eingeflossen sind die Stellungnahmen, die nach Veröffentlichung des Themas Protonentherapie im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) und im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangen sind.

Das zuständige Gremium des G-BA (sektorübergreifende Themengruppe „Protonentherapie“, ab Oktober 2008 sektorübergreifende Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ im Auftrag des sektorübergreifenden Unterausschusses Methodenbewertung⁶) hat die sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit durchgeführt und in einem Bericht dokumentiert (vgl. Teil B).

Der sektorübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext am 05.03.2009 beraten und am 06.08.2009 unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer abgeschlossen (vgl. Teil C).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17.09.2009 den in Kapitel 4 abgebildeten Beschluss gefasst.

³ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art. 1 Nr. 6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

⁴ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

⁵ i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

⁶ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 24.03.2009 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung vom 06.02.2009 und der Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 22.04.2009 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

4 **Beschluss**

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration**

Vom 17. September 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. September 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 28. Mai 2009 (BAnz. 2009 S. 2817), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 wird unter Nummer 3 folgende Nummer 3.7 angefügt:
„3.7 Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5 Anhang

5.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

Geschäftsstelle Düsseldorf		
Eingang: - 6 SEP. 2001		
HG		
Bereich I	Bereich II	<input checked="" type="checkbox"/> III
Stabsstellen		
02	03	05
Dezernate		
		<input checked="" type="checkbox"/>

AEV • 53719 Siegburg

An die
Geschäftsführung des „Ausschusses Krankenhaus“
der Deutschen Krankenhausgesellschaft
Herrn Jörg Robbers
Münsterstraße 169
40476 Düsseldorf

nachrichtlich:
Mitglieder des „Ausschusses Krankenhaus“

**Arbeitsgemeinschaft
der Spitzenverbände
der Krankenkassen**

Kontaktstelle:
AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.
Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Johannes Bruns

Unser Zeichen: 21/Br/mar
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-322
Telefax: (0 22 41) 1 08-248
E-Mail: Johannes.Bruns@vdak-aev.de
21/Br/mar

30. August 2001

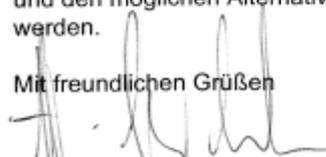
Antrag zur Beratung der Protonentherapie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Robbers,

wie in der konstituierenden Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 29. August 2001 bereits angekündigt, möchten wir die Konkretisierung des bereits gestellten Antrages zur Protonentherapie an die Geschäftsstelle des „Ausschusses Krankenhaus“ übermitteln. Bei der Protonentherapie handelt es sich um ein Bestrahlungsverfahren, welches bei den unterschiedlichsten Indikationen zur Anwendung gebracht wird. Nicht bei allen Indikationen ist jedoch ein ausreichender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis vorhanden. Bei „Chondrom“ und „Chondrosarkom“ der Schädelbasis werden in der Literatur Vorteile gegenüber anderer Verfahren beschrieben. Auch bei der Indikation „maligne Tumoren des Auges“ ist die vorhandene Evidenz gut. In Deutschland gibt es zurzeit noch keine Geräte zum Einsatz dieser Therapieform, Pläne zum Bau einer ersten Anlage werden bereits realisiert.

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Protonentherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung angewandt werden kann. Das diesem Antrag beigefügte Grundsatzgutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen befasst sich speziell mit den möglichen Indikationen zur Durchführung der Protonentherapie und den möglichen Alternativverfahren und kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Werner Gerdemann
Mitglied des Vorstandes

Anlage

Der Arbeitsgemeinschaft gehören an:

- AOK-Bundesverband, Bonn
- BKK Bundesverband, Essen
- IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
- See-Krankenkasse, Hamburg

- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg
- AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg
- Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel
- Bundesknappschaft, Bochum

5.2 Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.

Bundesverband
Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.



Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss
Herrn Dr. Wolfgang P. Fuchs
Geschäftsführer
Ausschuss Krankenhaus
Postfach 1763

53707 Siegburg

Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss				
Eingang am:				
02. Okt. 2003				
Bereich				
Arge	KoA	BuA/K	BuZÄ/K	A-Kn

Per Fax vorab: 02241 – 938835

Berlin, 30.09.2003

Antrag an den Ausschuss Krankenhaus auf Prüfung der Zulassung und Erstattungsfähigkeit der Protonentherapie gemäß § 137 c SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

in seiner Eigenschaft als Bundesverband der Krankenhausträger beantragt der Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. gemäß § 137 c Abs. 1 S. 1 SGB V die Prüfung der Behandlungsmethode „Protonentherapie“ in der Form der Voxel-to-Voxel Modulated Scanning Proton Therapy (VVM-SPT)

bei Fällen, in denen der patientenindividuelle Bestrahlungsplan (gemäß § 81 Abs. 3 Satz 1 StrlSchV) in der vergleichenden Therapieplanung konventionelle Röntgenbestrahlung / IMRT / VVM-SPT einmal eine niedrigere Dosis im Gesunden (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 2 Satz 1 sowie § 81 Abs. 3 Satz 2) ergibt und dieser Vergleichsberechnung eine vergleichbare oder höhere Dosis im Tumor-Zielgebiet (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3) zu Grunde liegt

Büro Berlin:
Luisen Carree
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon: (030) 24 00 89 90
Telefax: (030) 24 00 89 930

Büro Bonn:
Bonn-Center
Bundeskanzlerplatz 2-10
53113 Bonn
Telefon: (0228) 21 10 01
Telefax: (0228) 21 22 11

E-mail:
info@BDPK.de

Bankverbindung:
Deutsche Bank AG
Filiale Berlin
Konto Nr. 2368181
BLZ 10070000

mit dem Ziel, die Erstattungsfähigkeit dieser Therapie im Rahmen der Krankenhausbehandlung durch die gesetzliche Krankenversicherung zu bestätigen.

Bitte berücksichtigen Sie bei der Prüfung die beiliegende Kurzdarstellung des Antrags, die die Chirurgische Klinik Dr. Rinecker GmbH & Co. KG sowie die ProHealth AG in Auftrag gegeben haben.

Dem Ausschuss wird eine ausführliche Dokumentation und Begründung des Antrags in Kürze aus technischen Gründen per Paketpost zugehen.

Wir bitten jeweils um schriftliche Eingangsbestätigung.

Mit freundlichen Grüßen

**Bundesverband Deutscher
Privatkrankenanstalten e. V.**



M. Kramer
Kommissarischer Hauptgeschäftsführer

5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG

07/12/2009 14:22 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Vorab per Fax: 02241-938835

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

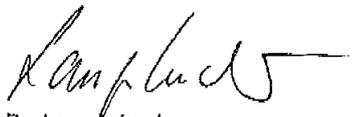
Bonn, 7. Dezember 2009
AZ 213 - 44746 - 34

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.09.2009
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.g. Beschluss vom 17. September 2009 zur
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie bei altersab-
hängiger Makuladegeneration) wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Langenbacher

5.4 Veröffentlichung des Beschlusses

BAnz. Nr. 6 (S. 127) vom 13.01.2010

■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung [1338 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie
Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie
bei altersabhängiger Makuladegeneration**

Vom 17. September 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. September 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 28. Mai 2009 (BAnz. S. 2817), wie folgt zu ändern:

I.

In § 4 wird unter Nummer 3 folgende Nummer 3.7 angefügt:
„3.7 Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

**Protonentherapie bei
altersabhängiger Makuladegeneration**

Bericht zur sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

1 Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Indikation Makuladegeneration, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V⁷ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen⁸ beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“⁹ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V¹⁰ fortgesetzt.

Mit dem Schreiben vom 30.09.2003 bzw. 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankeanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137c SGB V beantragt. Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde die Protonentherapie bei der Indikation Makuladegeneration in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V beraten. Für die Bewertung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzubeziehen waren.

⁷ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

⁸ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

⁹ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

¹⁰ i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

2 Grundlagen der Makuladegeneration

2.1 Definition und Epidemiologie

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die Netzhaut (Retina) ist die lichtempfindliche Schicht am Augenhintergrund. Zu ihr gehört eine Pigmentschicht, das retinale Pigmentepithel (RPE). Der Netzhaut liegt die gefäßreiche Aderhaut (Chorioidea) an, die unter anderem der Versorgung der Retina dient. In der Netzhaut finden sich u. a. Photorezeptoren (lichtempfindliche Sehzellen). Reize durch Lichtstrahlen werden von den Photorezeptoren in hochkomplexen Prozessen in elektrochemische Impulse umgewandelt. Diese werden durch den Sehnerv zur Sehrinde im Großhirn weitergeleitet und dort als Bild wahrgenommen. Man unterscheidet bei den Photorezeptoren zwischen den „Stäbchen“, die das mesopische und skotopische Sehen (Dämmerungs- und Nachtsehen) vermitteln und den „Zapfen“, die für das photopische Sehen (Tagessehen) sowie das Auflösungsvermögen und Farbsehen zuständig sind. Die Makula lutea (gelber Fleck), in deren Zentrum sich die Fovea centralis retinae befindet, liegt als dichtester Bereich von Photorezeptoren des Zapfentyps in der Netzhautmitte. Sie ist für wesentliche Sehleistungen wie z. B. Lesen, Erkennen von Gesichtern und Details sowie Farbunterscheidungen zuständig. Man spricht auch von der Stelle des schärfsten Sehens. Die übrige Netzhaut nimmt vorwiegend Umrisse und Hell-Dunkel-Kontraste wahr (Lang 2005).

Die Altersabhängige Makuladegeneration (englisch „age related macular degeneration“, AMD) ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-/Pigmentepithel-/Aderhautkomplexes, in deren Endstadium die Sehfunktion der Makula verloren geht, so dass man vor allem nicht mehr scharf sehen kann. Peripheres Gesichtsfeld, Wahrnehmung von Umrissen der Umgebung sowie Hell-Dunkel und damit die räumliche Orientierung bleiben hingegen erhalten. Es kann zur Abnahme von Kontrastempfinden, Farbsehen und Anpassungsfähigkeit an veränderte Lichtverhältnisse sowie zur Erhöhung der Blendempfindlichkeit kommen.

Eine AMD liegt vor, wenn sich eine oder mehrere der folgenden Veränderungen im Bereich der Makula zeigen: Weiche Drusen, Hyper- oder Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels, geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels (scharf begrenzte Gebiete einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris), neovaskuläre Makuladegeneration. Aufgrund dieser variablen Erscheinungsformen war die exakte Definition der AMD erschwert, was zu nicht vergleichbaren Angaben in epidemiologischen Studien geführt hat. 1995 einigten sich mehrere Untersucher verschiedener epidemiologischer Studien auf eine gemeinsame Klassifikation der AMD, die auf der Beurteilung von Farbfundusaufnahmen der Makula basiert und die Sehschärfe nicht mit einschließt. Die internationale Klassifikation entspricht dem „Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System“ (WARMGS). Sie definiert alle Manifestationen als altersabhängige Makulopathie (age-related maculopathy, ARM) und nur die Endstadien (atrophische oder neovaskuläre Makuladegeneration) als altersabhängige Makuladegeneration (age-related macular degeneration, AMD) (Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC 2004).

Die Erkrankung ist häufig. Über die Prävalenz in Deutschland liegen nur grobe Schätzungen vor (ca. 1 – 2 Millionen; 65- bis 74-Jährige ein Prozent, 75- bis 84-Jährige fünf Prozent).

Im Lehrbuch von Augustin 2007 findet sich: „In den Industrienationen ist die AMD die häufigste Ursache für eine Erblindung nach gesetzlicher Definition bei über 65-jährigen Patienten. Die AMD ist die zweithäufigste Erblindungsursache bei den 45- bis 64-Jährigen. Die neovaskuläre Form macht 10 - 15 % aller AMD-Fälle aus, ist aber mit 85 – 90 % die häufigste Ursache für einen schweren und irreversiblen Sehverlust in den Industrienationen.“

2.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren

Im klinischen Alltag findet man häufig die Differenzierung in „nichtneovaskuläre“ (atrophische, trockene) Form sowie „neovaskuläre“ (exsudative, feuchte Form). Die bei weitem häufigere (ca. 85%) ist die „trockene“ Makuladegeneration. Im klinischen Sprachgebrauch stellen sowohl Drusen (gelbliche Ablagerungen, sog. Frühstadium) als auch die geographische Atrophie (Spätstadium) Manifestationsformen der trockenen AMD dar. Sie äußert sich durch eine in der Regel eher allmähliche Sehverschlechterung.

Die seltenere „feuchte“ Makuladegeneration kann durch Einsprossen von Gefäßneubildungen aus der Aderhaut unter oder über das retinale Pigmentepithel gekennzeichnet sein. Diese bezeichnet man als chorioidale Neovaskularisationen (CNV). Sie werden nach den fluoreszenzangiographischen Charakteristika unterteilt in klassische, minimal klassische und okkulte CNV. Es kann im Verlauf zum Flüssigkeitsaustritt aus diesen Gefäßen kommen. Das entstehende Makulaödem führt über die mechanische Deformation der Netzhaut häufig zur Verzerrung des Seheindrucks (Metamorphopsien). Auch Blutungen können auftreten. Der Verlauf kann wesentlich schneller als bei der trockenen Form sein, aber auch passager oder endgültig zum Stillstand kommen. Die Erkrankung kann beide oder auch nur ein Auge betreffen.

Die Ursache der AMD ist letztlich unbekannt. Etablierte Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, Rauchen, Bluthochdruck sowie eine erbliche Belastung. Die Rolle des UV-Anteils des Sonnenlichtes ist ungeklärt. Pathophysiologisch kommt es u. a. zum zunehmend unvollständigen Abbau phagozytierter Außensegmente mit Akkumulation von Lipidresiduen in den RPE-Zellen und letztendlichem Zelluntergang, zur Anreicherung toxischer freier Radikale, Defekte in der Bruch`schen Membran, Abnahme der Permeabilität, zu granulomatösen Gewebereaktionen sowie Choriokapillaruntergang (Augustin 2007).¹¹

¹¹ Für eine ausführlichere Einführung in das Krankheitsbild wird auf den Abschlussbericht „Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V“ verwiesen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2001).

2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik der Erkrankung wird u. a. der sog. „Amsler-Test“ durchgeführt. Hierbei wird ein Muster regelmäßig angeordneter Quadrate betrachtet und auf eventuelle Verzerrungen geachtet. Diesen Test kann der Patient auch selbst durchführen, um evtl. Symptome frühzeitig zu bemerken. Des Weiteren untersucht der Augenarzt den Augenhintergrund mittels Lichtquelle und Augenspiegel bzw. Lupe und sichert die Diagnose häufig über Fluoreszenzangiographie. Hierbei wird eine fluoreszierende Substanz intravenös gespritzt und ihre Ausbreitung am Augenhintergrund beobachtet. Gefäßneubildungen sowie undichte Gefäßwände sind auf diese Weise gut erkennbar.

2.4 Therapie der Makuladegeneration

Die feuchte Form der AMD kann therapeutisch beeinflusst werden. Die europäischen und deutschen Fachgesellschaften empfehlen (Schmidt-Erfurth et al. 2007 und BVA/ DOG 2001): Photokoagulation mittels Laser, Photodynamische Therapie mit Verteporfin sowie intravitreale Pharmakotherapie mit VEGF-Hemmern.

Die Empfehlungen zu den VEGF-Hemmer beruhen auf den folgenden Studien: Die MARINA-Studie (siehe Abbildung 1) vergleicht einen VEGF-Hemmer gegen Scheintherapie. Die ANCHOR-Studie (siehe Abbildung 2) vergleicht einen VEGF-Hemmer gegen photodynamische Therapie.

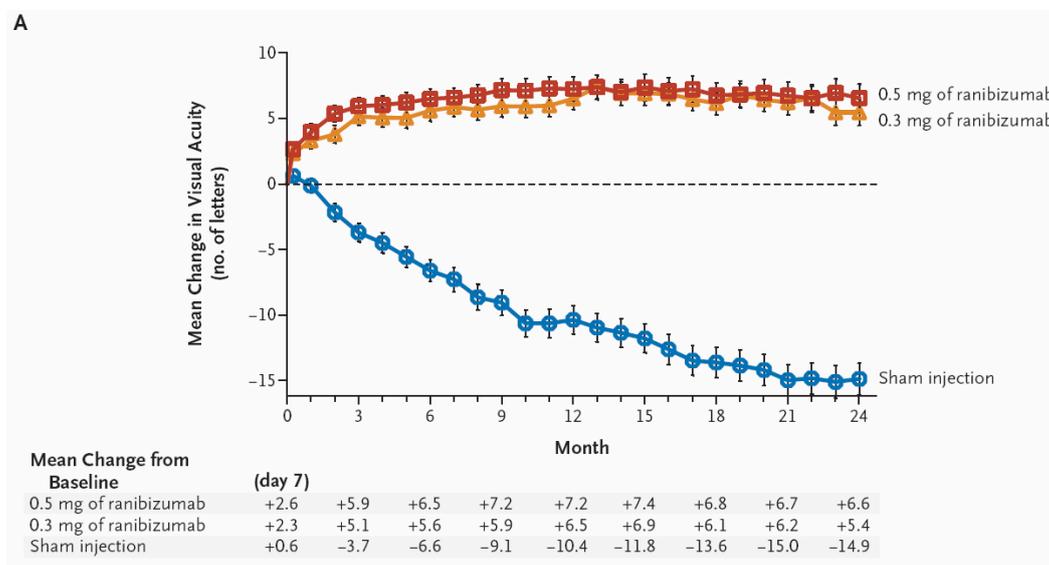


Abbildung 1: MARINA-Studie - Vergleich Visus unter Ranibizumab vs. Placebo (Rosenfeld et al. 2006)

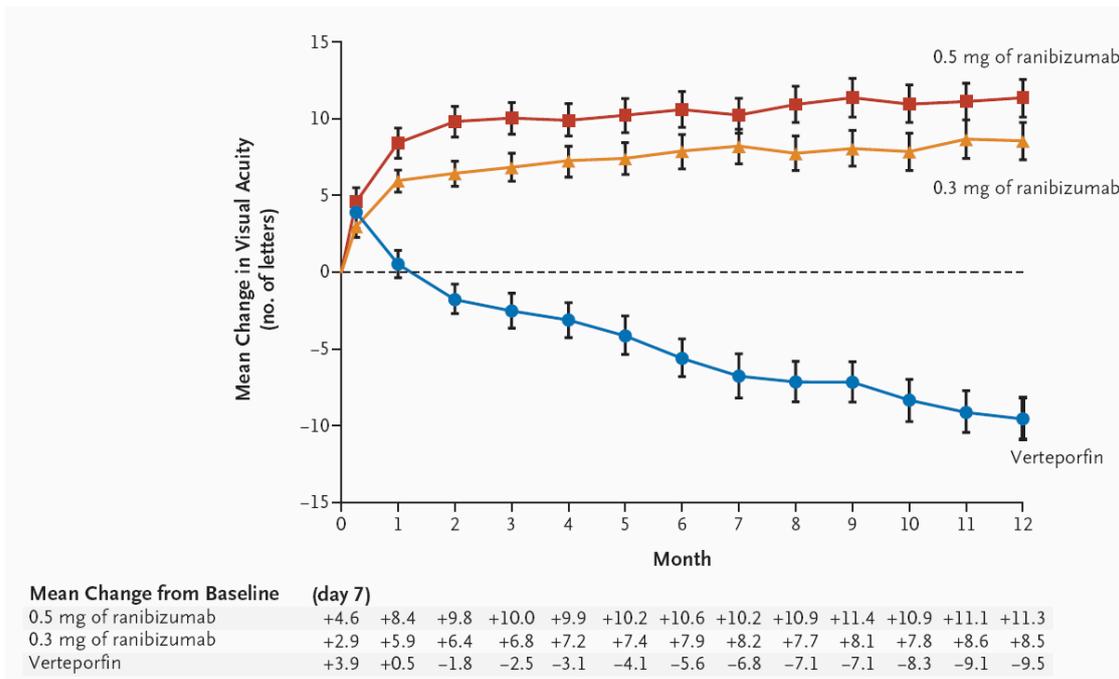


Abbildung 2: ANCHOR-Studie – Vergleich Visus Ranibizumab vs. Photodyn. Therapie (Brown et al. 2006)

Basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten doppelblinden Studie (Holz et al. 1999) wird in der Fachwelt für die konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit Photonen derzeit kein Stellenwert in der Therapie der feuchten Makuladegeneration gesehen.

Vor Einführung der photodynamischen Therapie und der Angiogenese-Hemmer wurden unterschiedliche Verfahren eingesetzt, die aus heutiger Sicht keinen Stellenwert mehr aufweisen (z. B. Rheophorese, Akupunktur, Infusionsbehandlungen, „Spritzen hinter das Auge“ oder Sauerstoffbehandlungen). Der Forschung zuzuordnen sind die Transplantation von Pigmentepithelzellen sowie der Einsatz von elektronischen Netzhautprothesen (BVA/DOG 2007).

Eine spezifische Therapie der trockenen Makuladegeneration ist bisher nicht möglich. Die sekundäre Prävention einer Progression der trockenen AMD soll nach der ARED-Studie (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001) in gewissem Umfang durch hochdosierte Vitamine und Spurenelemente möglich sein.

2.5 Behandlung unter Beratung

Gegenstand der vorliegenden Methodenbewertung sind Wirksamkeit und Nutzen der Strahlentherapie der Makuladegeneration unter Verwendung von Protonenstrahlen. Dabei besteht eine strahlenbiologische Rationale nur für die feuchte Form der altersabhängigen Makuladegeneration. Hintergrund ist die Strahlenempfindlichkeit neovaskulären Gewebes.

Theoretisch kann die Protonentherapie – unter der Annahme einer Dosiswirkungsbeziehung – aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften den Vorteil bieten, Zielvolumina homogen und mit einer ausreichenden Dosis unter bestmöglicher Schonung der benachbarten Gewebestrukturen zu bestrahlen. Ob dieser theoretische Vorteil von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand dieser Beratung.

Das Voxel-to-Voxel-Bestrahlungsverfahren stellt eine Unterform der Protonenbestrahlung dar. Gegenüber dem klassischen Scattering Verfahren ist das Scanning Verfahren eine Weiterentwicklung zur Anpassung der Protonentherapie an unregelmäßig geformte Zielvolumina. Daher ist der Einsatz des Voxel-to-Voxel-Verfahrens bei allen modernen Protonenanlagen eingeplant. Eine grundsätzliche Notwendigkeit, das Voxel-to-Voxel-Verfahren getrennt zu beraten, besteht somit nicht.

2.6 Literatur

- Age-Related Eye Disease Study Research Group, A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8, Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-1436.
- Augustin AJ, Augenheilkunde, Springer Verlag 2007, 3 Auflage, 340ff
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2007, Augenärzte informieren: Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Leitlinie Nr. 21, Altersabhängige Makuladegeneration, Stand: 27.12.2001, <http://www.augeninfo.de/leit/leit21.htm>
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
- Gemeinsamer Bundesausschuss, Abschlussbericht: Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V, 22.01.2001, http://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf
- Holz FG, Engenhardt-Cabillic R, Unnebrink K, Bellmann C, Debus J, Grosu AL et al. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study), Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration, Ophthalmology. 1999 Dec; 106 (12):2239-47
- Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC: Altersabhängige Makuladegeneration, Springer Verlag, 2004, 2ff
- Lang, Augenheilkunde Verstehen-Lernen-Anwenden, Thieme Verlag 2005, S. 305ff
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1419-31.
- Schmidt-Erfurth et al. on behalf of the European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA), Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration., Acta Ophthalmol. Scand. 2007: 85: 486–494

3 Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinn von § 2 SGB V ab.

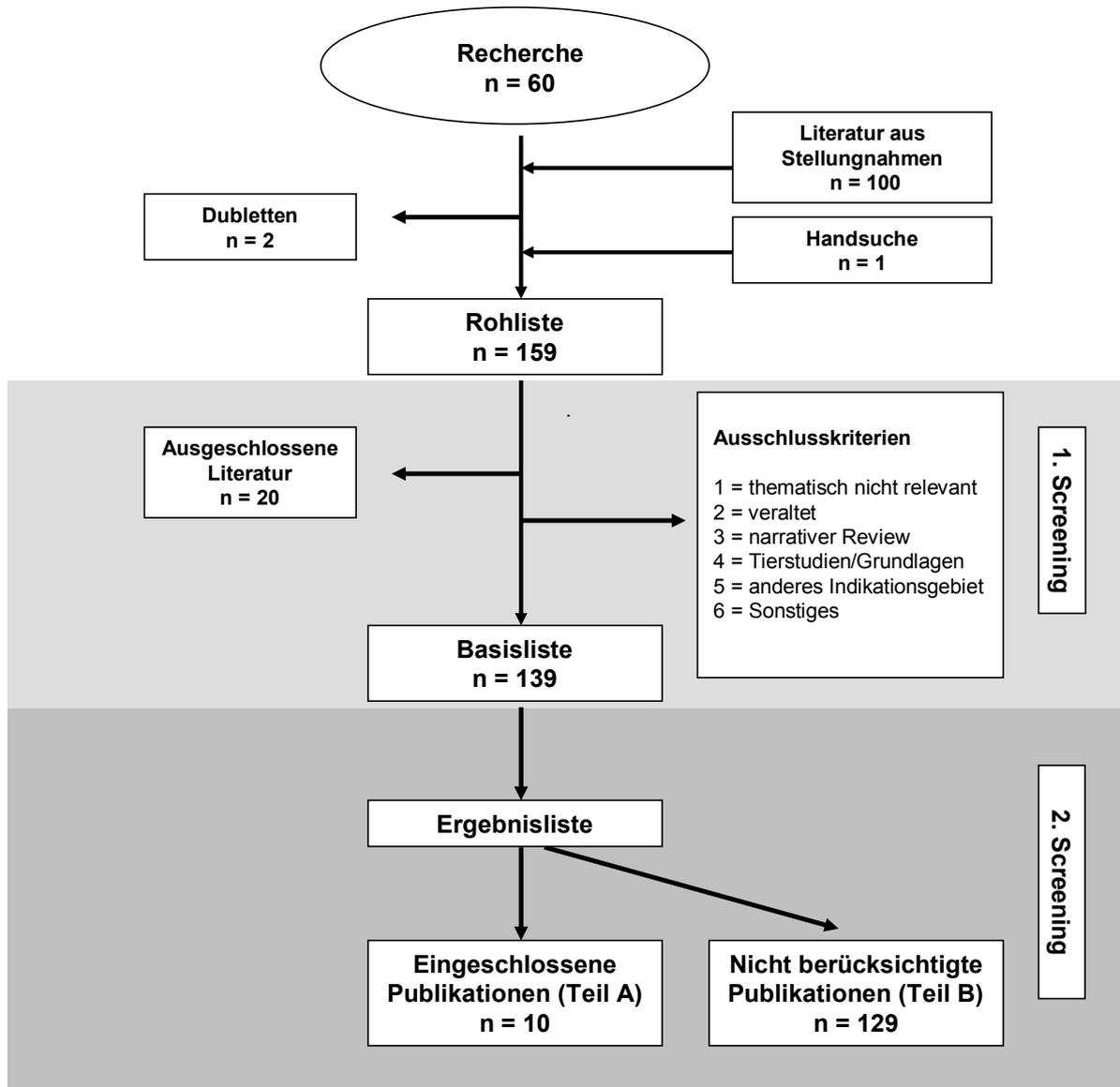
Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle systematische Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Kap. 7.1 genannten Organisationen. Die beigefügten Publikationen bezogen sich nicht auf die Indikation Makuladegeneration. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Kap. 7.3 aufgeführt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Makuladegeneration, erstellt und im März 2007 in folgenden Datenbanken angewendet: The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Database), Medline, Embase, Biosis, INAHTA, DAHTA, Trip-Database und AWMF-Leitliniendatenbank. Zusätzlich wurde auf den Internetseiten der Mitgliederorganisationen der INAHTA recherchiert. Die genaue Recherchestrategie ist in Kap. 7.2 beigefügt. Darüber hinaus flossen durch Handsuche identifizierte Publikationen in den Bewertungsprozess ein.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Gemeinsamen Bundesausschusses wurden die im Rahmen der Literaturrecherche bzw. Handsuche identifizierten Publikationen nach zuvor festgelegten Filterkriterien in einem zweistufigen Verfahren hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Im ersten Schritt wurde auf Basis von Abstracts, anschließend auf Basis von Volltexten entschieden (erstes Literaturscreening, zweites Literaturscreening). Als relevant eingestufte Literatur wurde im Volltext ausgewertet. Die bewerteten Literaturstellen sind in Kap. 7.4 beigefügt.

Protonentherapie, Indikation Makula-Degeneration



4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Als relevant für die Protonentherapie bei der Indikation Makuladegeneration wurden folgende 3 Fallserien und 3 randomisierte klinische Studien eingestuft und anhand eines Bewertungsbogens detailliert ausgewertet (siehe Kapitel 7.4).

Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, Pugh NO, Morphis JG, Bloch C, Cameron J. Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a randomized, sham-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2002; 134 (6): 905-6.

Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH. Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Eye* 2000; 14 (Pt 2): 155-64.

Kacperek A. Macular degeneration treatment at clatterbridge centre for oncology: Treatment and preliminary results. *Phys Med* 2001; 17 (Suppl 3): 7-9.

Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Loreda LN, Ing J, Archambeau JO, Teichman S, Moyers MF, Blacharski PA, Slater JM. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (4): 867-71. Nachbericht: **Moyers MF, Galindo RA, Yonemoto LT, Loreda L, Friedrichsen EJ, Kirby MA, Slater JD, Slater JM.** Treatment of macular degeneration with proton beams. *Med Phys* 1999; 26 (5): 777-82.

Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, Gauthier D, Goitein M, Adams JA, Munzenrider JE, Miller JW, Gragoudas ES. Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113 (11): 2012-9.

Zur C, Caujolle JP, Chauvel P, Darmon J, Iborra-Brassart N, Gastaud P. Protontherapie des neovaisseaux occultes dans la degenerescence maculaire liee a l'age. [Proton therapy of occult neovascularization in age-related macular degeneration]. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24 (9): 949-54.

Zusätzlich erfolgte die Bewertung der Behandlung unter Beratung in einem HTA-Bericht, einer systematischen Übersichtsarbeit sowie einem Cochrane-Review.

HTA-Berichte/Systematische Reviews

Arnold 2006:

Die australische Autorengruppe veröffentlicht seit 2002 jährlich aktualisierte systematische Übersichtsarbeiten zur altersabhängigen Makuladegeneration. Es werden die verschiedenen Therapiemodalitäten dargestellt, darunter auch die Strahlentherapie. Als Hauptquelle wird hierbei der Cochrane Review von 2004 (Sivagnanavel et al.) genannt und die im vorliegenden Bericht bereits bewertete Arbeit von Flaxel et al. 2000 angeführt. Zusammenfassend wird auf dieser Basis für die Strahlentherapie (gilt für Photonen und Protonen) festgestellt, dass die Studienlage heterogen ist und ein Nutzen bei der Indikation nicht nachgewiesen werden konnte. Dieser Review ist bei der Beantwortung der Fragestellung wenig relevant, da die zugrundeliegende Originalarbeit (in diesem Bericht) bereits bewertet wurde.

CIGNA Health Corporation 2006:

Es handelt sich hierbei um einen kurzen HTA-Bericht eines amerikanischen Krankenversicherers bezüglich der Anwendung der Protonentherapie beim Uveamelanom, bei choroidalen Hämangiomen und bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) aus dem Jahr 2006. Für die Bewertung der Indikation AMD wurden die Arbeiten von Ciulla et al. 2002, Yonemoto et al. 1996 sowie Zambarakji et al. 2006 herangezogen. Zu diesen Arbeiten liegen Studienbewertungen (in diesem Bericht) durchgeführt. Die Autoren des HTA-Berichtes kommen zum Ergebnis, dass sich für die Indikation AMD keine ausreichende Evidenz findet, die eine Aufnahme in den Leistungskatalog des Versicherers rechtfertigen würde.

Sivagnanavel et al. 2004:

In diesem Cochrane Review von 2004 wird der Effekt der Strahlentherapie bei der Indikation AMD untersucht. Hierbei wurden 11 RCTs eingeschlossen. In 10 Arbeiten wurden Photonen verwendet, lediglich in der Studie von Ciulla et al. 2002 kamen Protonen zum Einsatz. Aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien untereinander und der unterschiedlichen Strahlendosis können die Autoren keine konklusiven Aussagen zum Nutzen der Strahlentherapie bei der AMD machen. Es wurde nur bei einer der Arbeiten Protonen verwendet, somit ist dieser Cochrane Review bei der Beantwortung der Fragestellung wenig relevant, zumal die zugrundeliegende Originalarbeit (in diesem Bericht) bereits bewertet wurde.

Randomisierte klinische Studien (Evidenzstufe Ib der VerFO)Ciulla et al. 2002:

Die Autoren dieser Arbeit aus Harvard berichten über die Ergebnisse einer randomisierten Placebo- (Scheinbehandlungs-) kontrollierten und wohl auch doppelblind ausgewerteten Studie aus Harvard, die 2:1 zugunsten Verum randomisiert eine Dosis von 16 Gy in 2 Fraktionen á 8 Gy untersucht. Es werden 37 Patienten randomisiert, von denen 30 auswertbar sind. Die per-protocol-Auswertung ergibt einen in beiden Gruppen stabilen Visus, ohne signifikanten Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten. Es findet sich ferner keine Korrelation der klinischen Ergebnisse mit Angiographiedaten und Größe der Läsion. Die Studie wurde nach Bekanntwerden der Daten zur photodynamischen Therapie mit Verteporfin vorzeitig abgebrochen. Die Autoren sehen selbst die Notwendigkeit, einen möglichen Stellenwert der Strahlentherapie mit Protonen nach Einführung der photodynamischen Therapie (die Therapie mit Angiogenese-Hemmern war damals noch nicht bekannt) neu zu definieren.

Kacperek et al. 2001:

In dieser randomisierte Studie aus Clatterbridge wurden 38 Patienten mit 18 Gy mittels Protonen bestrahlt, die Kontrollgruppe bestand aus 28 Personen. Es zeigte sich nach 3 und 6 Monaten keinen Unterschied der Sehschärfe, nach 12 Monaten fand sich eine mäßige Verbesserung nach Protonenbestrahlung. Allerdings werden hierzu ohne Angabe der Gründe nur ¼ der Studienpatienten berücksichtigt. Die Studie wurde 2001 ohne wesentliche neue Aspekte nochmals als Abstract publiziert (Briggs et al 2001). Ebenfalls nur als Abstract erfolgte 2002 ein erneutes Update (Harding et al 2002). Die hier berichteten 12- und 24-Monats-Daten zeigen erneut eine Visusverbesserung bei der Gruppe der mit Protonen bestrahlten Patienten nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten lässt sich kein signifikanter Unterschied mehr nachweisen. Die Studie ist insgesamt nur präliminär (Kongressbeiträge) publiziert und leidet unter erheblichen Mängeln (keine Verblindung, keine Langzeitdaten, keine Toxizitätsdaten, 8 Jahre nach erstem Abstract keine Vollpublikation).

Zambarakji et al. 2006:

Diese Arbeitsgruppe aus Harvard untersucht vergleichend zwei verschiedene Protonendosen (16 vs. 24 CGE) an insgesamt 196 Patienten. Der Verlauf der Erkrankung hinsichtlich des primären Zielparameters Visuseinbuße von 3 oder mehr Linien hing in der multivariaten Analyse signifikant von der Größe der Läsion bei Therapiebeginn und dem Ausgangsvisus, nicht jedoch von der Dosis der Protonenbestrahlung ab ($p=0,42$). Eine nicht geplante Subgruppenanalyse derjenigen Patienten, die die Kriterien der Aufnahme in die TAP-Studie erfüllten, zeigte im nach Ausgangsvisus, Ausgangsläsionsgröße und sog. „baseline lesion components“ stratifizierten log-rank-test ebenfalls keine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern nur einen Trend zugunsten der höheren Dosis bei nicht unerheblichen Nebenwirkungen (15 % strahlentherapiebedingte Komplikationen). Auch diese Studie wurde nach Bekanntwerden der Daten der photodynamischen Therapie für diejenigen Patienten, die sich für eine photodynamische Therapie eigneten, abgebrochen.

Fallserien (Evidenzstufe IV der VerfO)Flaxel et al. 2000:

In dieser Dosisescalationsstudie ohne Vergleichsintervention aus Loma Linda wurden die Behandlungseffekte der Protonentherapie bei 8 und 14 CGE an 46 Patienten berichtet (Nachfolgestudie zu Yonemoto et al. 1996). Im Ergebnis zeigte sich keine signifikante Visusveränderung im Beobachtungszeitraum. Bei den mit 8 CGE bestrahlten Patienten zeigte sich keine strahlenbedingte Toxizität, nach einer Dosis von 14 CGE kam es bei 11 von 23 untersuchten Augen zu der Entwicklung einer ischämischen Strahlenretinopathie. Zusammenfassend kann diese Arbeit keine Visusverbesserung nach Anwendung der Protonentherapie zeigen.

Yonemoto et al. 1996 (Nachbericht: Moyers et al. 1999):

Die Autoren dieser Arbeit aus Loma Linda schildern die Anwendung der Protonenbestrahlung bei der AMD mit 8 CGE (Einzeldosis) an 21 Patienten. Die Ergebnisse der Visusprüfung und der Angiographie nach 6 Monaten werden dargestellt. Die Autoren beschreiben bei 74% einen stabilen oder verbesserten Visus und bei 53% ein angiographisches Ansprechen (verkleinerte Läsion bzw. kein Leck). Das weitere Follow-up ist uneinheitlich. Es werden nur Grad I-II Nebenwirkungen berichtet. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie mit 8 CGY am Auge sicher durchführbar sei. Zusammenfassend kann diese Arbeit nur im Sinne einer Machbarkeitsstudie gewertet werden. Relevante Erkenntnisse für die Nutzenbewertung lassen sich aus dieser Studie nicht ableiten.

Zur et al. 2001:

In dieser Studie aus Nizza werden die Ergebnisse der Anwendung der Protonentherapie mit einer Dosis von 10 CGE in einer Fraktion an 58 Patienten beschrieben. Es wird eine nur geringe Toxizität berichtet. Bis zu einem Follow-up von 18 Monaten zeigte sich bei Mehrzahl der noch in der Studie verbliebenen Patienten ein stabiler Visus. Zu einer signifikanten Visusverbesserung kam es nicht. Aufgrund methodischer Mängel kann diese Arbeit nur sehr eingeschränkt für die Bewertung herangezogen werden, wesentliche Anhaltspunkte für einen relevanten positiven Effekt der Protonentherapie ergeben sich aus ihr nicht.

4.2 Stellungnahmen

Die nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger (04.06.2002), im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) und in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) eingegangenen Stellungnahmen wurden auf relevante Literaturangaben und bezüglich ihrer wesentlichen inhaltlichen Aussagen geprüft. Zum Themenkomplex Makuladegeneration wurde in einer Stellungnahme Anmerkungen gemacht (siehe Kapitel 7.1), die in das Bewertungsverfahren einbezogen wurden:

Die ProHealth AG erwähnt in ihrer Stellungnahme vom 24.07.2002 die Protonentherapie der Makuladegeneration im Sinne einer vielversprechenden Therapieoption.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt (vgl. Kapitel 6).

4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Die verfügbare Evidenz, soweit sie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, stammt aus 3 amerikanischen (Harvard, Loma-Linda und Sacramento), einem französischen (Nizza) und einem britischen (Clatterbridge) Zentrum. Die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation AMD wurde zusätzlich in einem HTA sowie einem systematischem Cochrane-Review bewertet.

In den bewerteten randomisierten Studien wird die Protonentherapie im Vergleich zu Placebo (Cuilla et al. 2002) bzw. zu einer nicht näher spezifizierten Standardtherapie (Kacperek et al. 2001) untersucht: In einer weitere Untersuchung (Zambarakji et al. 2006) wurden die Patienten zwischen zwei Armen mit unterschiedlicher Bestrahlungsdosis randomisiert. Untersuchungen, in denen die Therapie mit Photonen und Protonen direkt verglichen wird, liegen nicht vor.

In einer Fallserie konnten Yonemoto et al. 1996 darstellen, dass die Anwendung der Protonentherapie am Auge bei der AMD prinzipiell mit akzeptabler Toxizität durchführbar ist. In einer Folgestudie wurde eine Dosisescalation untersucht (Flaxel et al. 2000). Eine Arbeit aus dem Jahr 2001 untersuchte ebenfalls die Effekte unterschiedlicher Bestrahlungsdosen mit einem vergleichsweise langen, wenn auch inkompletten Follow-Up von 18 Monaten.

Keine der genannten Studien konnte einen über einen längeren Zeitraum bestehenden, signifikanten Effekt im Sinne einer Visusverbesserung der Protonenbestrahlung bei der AMD zeigen. Bei höheren Dosen werden toxische Effekte im Sinne einer Strahlenretinopathie berichtet.

Zwei der bewerteten Studien (Cuilla et al. 2002 sowie Zambarakji et al. 2006) wurden nach Vorliegen der positiven Ergebnisse der photodynamischen Therapie abgebrochen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine belastbaren Hinweise auf einen Nutzen des Verfahrens bei der hier zu untersuchenden Indikation.

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die Makuladegeneration gehört aufgrund der Inzidenz bzw. Prävalenz und der Tragweite der Folgen der Erkrankung (Erblindung, Hilflosigkeit, Erfordernis pflegerischer und anderer Versorgung) sowie der demographischen Entwicklung zu den großen Herausforderungen an das Gesundheitssystem.

5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Während zum Zeitpunkt des Beginns klinischer Studien zur Protonentherapie Anfang der 1990er Jahre alle zur Verfügung stehenden Therapieansätze zur Behandlung der AMD als äußerst unbefriedigend angesehen werden mussten, stehen nunmehr zwei Verfahren zur Verfügung (Photodynamische Therapie mit Verteporfin und Einsatz von VEGF-Hemmern), die einen gesicherten positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen.

5.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

Es liegen keine Hinweise vor, die eine geschlechterspezifische Betrachtung der Behandlung unter Beratung notwendig machen würden. Hinweise auf spezifische Subgruppen, für die eine Protonentherapie der Makuladegeneration medizinisch notwendig sein könnte, finden sich nicht.

6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

In den Industrienationen ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine Erblindung bei über 65-jährigen. Die Erkrankung hat aufgrund der gravierenden Folgen eine hohe Relevanz für die betroffenen Patienten sowie für das Gesundheitssystem insgesamt. Es wird zwischen der häufigeren, jedoch weitgehend therapieresistenten trockenen und der selteneren, feuchten Form der AMD unterschieden.

Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der diversen Behandlungsformen bis noch vor wenigen Jahren wurde die Protonentherapie als Therapiealternative propagiert und in Studien untersucht. In diesen Studien, die z. T. nach dem Vorliegen der Daten effektiverer Behandlungskonzepte abgebrochen wurden, konnten keine zeitlich konstanten, signifikanten Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung des patientenrelevanten Endpunktes Sehschärfe nachgewiesen werden.

Zusammenfassend finden sich keine ausreichenden Hinweise oder Belege für Nutzen und medizinische Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration.

Vor dem Hintergrund der fehlenden strahlenbiologischen Rationale für die trockene Form der AMD und der Verfügbarkeit von zwei Verfahren, die einen gesicherten positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der feuchten Form der AMD nehmen (Angiogenesehemmer, photodynamische Therapie), wird derzeit keine medizinische Notwendigkeit zur Durchführung einer Protonentherapie der Makuladegeneration gesehen.

<p>Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext erfolgt durch den zuständigen Unterausschuss.</p>
--

7 Anhang

7.1 Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Autor	Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind	Literaturangaben
DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radio-onkologie e. V.	Prof. Dr. W. Hinkelbein	Aussage zum uvealen Melanom.	Keine Literaturangaben beige-fügt.
IBA Technology Group	Volker Schirrmeister	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostruk-turen liegen.	Keine Literaturangaben beige-fügt.
Pro Health AG	Dr. H. Rinecker	Schwer operable nicht kleinzellige Lungenkar-zinome, Maculadegenerationen, Metaplasien, solide Tu-more	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellung-nehmenden), nicht nach Indika-tion geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Re-cherchelisten des Ausschusses gefunden.
Bundesverband Deut-scher Privatkranken-anstalten e. V.	Prof. Dr. F. Wenz	Chordom / Chondrosarkom, maligne Tumore des Auges.	Literaturangaben und Orginalliteratur beige-fügt. Die angegebene Literatur hat Ein-gang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Freie Universität Berlin Universitätsklinikum Benjamin Franklin Au-genklinik und Poliklinik	Prof. Dr. M. H. Foerster	Orbitale und intraokulare Tumore am Auge	Ein Editorial als Studie beige-fügt, keine weiteren Literaturan-gaben beige-fügt.

7.2 Suchstrategie Protonentherapie Makuladegeneration

In folgenden Datenbanken wurde systematische recherchiert. Sofern Datenbanken eine tabellarische Übersicht der Recherchestrategie erlauben, ist diese unten aufgeführt.

The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken)

Medline

Experta Medica Database (Embase)

Biosis

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)

Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT)

TRIP Database (Turning Research into Practice)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Sonstige Informationsquellen

Guidelines International Network (GIN)

National Guideline Clearinghouse (NGC)

Mitgliedsorganisationen der INAHTA

Fachgesellschaften

Indikationsspezifische RechercheDatenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	3364
#2	(#1 AND proton*)	23
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat* OR radiother*)	1167
#4	(#3 AND NOT "proton pump*")	291
#5	(#2 OR #4)	291
#6	MeSH descriptor Macular Degeneration explode all trees	465
#7	macula* degeneration*	484
#8	(#6 OR #7)	620
#9	(#5 AND #8)	9

Die Dokumente verteilen sich wie folgt auf die Teildatenbanken:

Cochrane Reviews	[1]
Clinical Trials	[7]
Technology Assessments	[1]

Datenbank: Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "cranial irradiation"[MeSH Terms] OR "hemibody irradiation"[MeSH Terms] OR "lymphatic irradiation"[MeSH Terms] OR "radiotherapy dosage"[MeSH Terms] OR "whole body irradiation"[MeSH Terms] OR "radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, computer assisted"[MeSH Terms]	97087
#2	Search #1 AND proton*	1417
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation OR radiother*)	16788
#4	Search #3 NOT proton pump*	11784
#5	Search #2 OR #4	11788
#6	Search "macular degeneration"[MeSH Terms]	7692
#7	Search macula* degeneration*	8641
#8	Search #6 OR #7	10339
#9	Search #5 AND #8	16
#10	Search #5 AND #8 Limits: Humans	15

Datenbanken: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Embase Alert, Biosis)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
1	ME60; EM74; BA70; EA08	44718924
2	CT=("RADIOTHERAPY DOSAGE"; "RADIOTHERAPY DOSAGES"; "RADIOTHERAPY") OR CT D ("RADIOTHERAPY, INTENSITY-MODULATED"; "RADIOTHERAPY, INTENSITY MODULATED"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, CONFORMAL"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, ADJUVANT") OR ("RADIOTHERAPY, INTENSITY-MODULATED"; "RADIOTHERAPY, INTENSITY MODULATED"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, CONFORMAL"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, ADJUVANT") / (UT;IT;SH) OR CT D "RADIOIMMUNOTHERAPY" OR ("RADIOIMMUNOTHERAPY") / (UT;IT;SH)	191305
3	CT=("CRANIAL IRRADIATIONS"; "CRANIAL IRRADIATION") OR CT D ("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") OR ("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") / (UT;IT;SH) OR CT D "WHOLE BODY IRRADIATION" OR ("WHOLE BODY IRRADIATION") / (UT;IT;SH) OR CT D ("WHOLE-BODY IRRADIATIONS"; "WHOLE-BODY IRRADIATION") OR ("WHOLE-BODY IRRADIATIONS"; "WHOLE-BODY IRRADIATION") / (UT;IT;SH)	153072
4	CT=("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") OR CT D "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY" OR ("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY") / (UT;IT;SH) OR CT D "COMPUTER-ASSISTED RADIOTHERAPY" OR ("COMPUTER-ASSISTED RADIOTHERAPY") / (UT;IT;SH)	42716
5	2 OR 3 OR 4	270065
6	S=5 AND proton*	3244
7	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat* OR radiotherap*)	64451
8	S=7 NOT proton pump*	44709
9	6 OR 8	44880
10	CT="MACULA DEGENERATION" OR CT D ("MACULAR DEGENERATIONS"; "MACULAR DEGENERATION") OR ("MACULAR DEGENERATIONS"; "MACULAR DEGENERATION") / (UT;IT;SH)	19169

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

11	macula* degeneration*	21174
12	10 OR 11	24497
13	9 AND 12	58
14	13 AND (PPS=Human)	53
15	check duplicates: unique in s=14	32
16	s=15 NOT base=me60	18

7.3 Literaturliste Protonentherapie Makuladegeneration

Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde (Ergebnisliste Teil A)

Arnold J. Age related macular degeneration. Clin Evid 2006; (15): 877-88.

Kommentar: siehe Kurzauswertung

CIGNA Health Corporation. Proton Beam Therapy for Ocular Melanoma, Ocular Heman-
giomas and Macular Degeneration. CIGNA Healthcare Coverage Position. CIGNA, 2006,
Zugriff am 09.05.2007.

Kommentar: siehe Kurzauswertung

**Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, Pugh NO, Morphis JG,
Bloch C, Cameron J.** Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a ran-
domized, sham-controlled clinical trial. Am J Ophthalmol 2002; 134 (6): 905-6.

Kommentar: siehe Auswertung

Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH.
Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular de-
generation. Eye 2000; 14 (Pt 2): 155-64.

Kommentar: siehe Auswertung

Kacperek A. Macular degeneration treatment at clatterbridge centre for oncology: Treatment
and preliminary results. Phys Med 2001; 17 (Suppl 3): 7-9.

Kommentar: siehe Auswertung

**Moyers MF, Galindo RA, Yonemoto LT, Loreda L, Friedrichsen EJ, Kirby MA, Slater JD,
Slater JM.** Treatment of macular degeneration with proton beams. Med Phys 1999; 26 (5):
777-82.

Kommentar: Auswertung zusammen mit Yonemoto et al. 1996

Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related
macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (3):
CD004004.pub2.

Kommentar: siehe Kurzauswertung

**Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Loreda LN, Ing J, Archambeau JO, Teichman
S, Moyers MF, Blacharski PA, Slater JM.** Phase I/II study of proton beam irradiation for the
treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration:
treatment techniques and preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36 (4): 867-
71.

Kommentar: Auswertung zusammen mit Moyers et al. 1999

**Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, Gauthier D, Goitein M, Adams JA, Munzenrider JE,
Miller JW, Gragoudas ES.** Proton beam irradiation for neovascular age-related macular de-
generation. Ophthalmology 2006; 113 (11): 2012-9.

Kommentar: siehe Auswertung

Zur C, Caujolle JP, Chauvel P, Darmon J, Iborra-Brassart N, Gastaud P. Protontherapie
des neovaisseaux occultes dans la degenerescence maculaire liee a l'age. [Proton therapy of
occult neovascularization in age-related macular degeneration]. J Fr Ophtalmol 2001; 24 (9):
949-54.

Kommentar: siehe Auswertung

Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde (Ergebnisliste Teil B)

Age-related macular degeneration. In: The Merck Manual of Geriatrics. Section 15. Dermatologic and Sensory Organ Disorders. Chapter 127. Ocular Disorders. Last updated May 2006. <http://www.merck.com/mrkshared/mmg/sec15/ch127/ch127e.jsp> , Zugriff am 02.03.2007.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105 (4): 573-9; discussion 579-80.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, bilaterales Retinoblastom

Adams JA, Paiva KL, Munzenrider JE, Miller JW, Gragoudas ES. Proton beam therapy for age-related macular degeneration: development of a standard plan. *Med Dosim* 1999; 24 (4): 233-8.

Kommentar: keine patientenrelevanten Endpunkte, Planungsstudie

Al Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 1997; 86 (2): 182-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis

American Academy of Ophthalmology (AAO). Age-related macular degeneration (initial and follow-up evaluation). Summary benchmarks for preferred practice patterns. San Francisco: AAO, 2006, Zugriff am 01.03.2007.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

American Optometric Association (AOA). Care of the patient with age-related macular degeneration. 2nd ed. St Louis (MO): AOA, 1997.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Gießbach. Magdeburg: Universität Magdeburg, 1996.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

Archambeau JO, Mao XW, Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen E, Teichman S, Preston W, Slater JM. What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (5): 1125-36.

Kommentar: keine (patienten-) relevanten Endpunkte, theoretisch-präklinischer Review

Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1983; 36 (2): 169-72.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Austin-Seymour M, Kalet I, McDonald J, Kromhout-Schiro S, Jacky J, Hummel S, Unger J. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (5): 1073-80.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (4): 327-30.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, AVM

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein G, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70 (1): 13-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis

Austin JP, Urie MM, Cardenosa G, Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (3): 439-44.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis

Banna M, Baker HL Jr, Houser OW. Pituitary and paraspinal tumours on computed tomography. A review article based on 230 cases. *Br J Radiol* 1980; 53 (636): 1123-43.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Bechrakis NE, Foerster MH. Where is the superiority of proton radiation for ocular tumors? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 513-4.

Stellungnahme Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Augenklinik

Kommentar: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efield J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 577-81.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis- und Halswirbelsäulechordome bei Kindern

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exteriorises de la choroïde par faisceau de protons accelères. [Treatment of exterior extension of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 440-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Choroideamelanom

Berges O, Vignaud J, Aubin ML. Comparison of sonography and computed tomography in the study of orbital space-occupying lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984; 5 (3): 247-51.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken K. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 559-65.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome von Schädelbasis und Halswirbelsäule

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Altersabhängige Makuladegeneration. Leitlinie Nr. 21. Düsseldorf: BVA, 2001, Zugriff am 09.02.2007.

Kommentar: Erwähnung der Strahlentherapie wie folgt: "die perkutane Strahlentherapie subretinaler Neovaskularisationen hat sich nicht bewährt" unter Verweis auf die RAD-Studie; keine Erwähnung der Protonentherapie

Briggs MC, Natha S, Kacperek A, Sen J, Errington D, Chakravarthy U, Harding SP. Precision low-dose proton beam radiotherapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: 12 Month results of a randomised controlled study. *IOVS* 2001; 42 (4): 127.

Kommentar: Abstract zu Kacperek A et al. 2001

Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 989-96.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 19 (4): 647-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, Wunder J. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41 (1): 67-72.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis und der Wirbelsäule

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100 (10): 1547-54.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 171-87; discussion 187-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Char DH. Ophthalmic oncology: errors and shibboleths the 1997 dohlman lecture. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37 (4): 1-24.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Char DH, Castro JR, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR, Stone RD, Kroll S. Uveal melanoma radiation. 125I brachytherapy versus helium ion irradiation. *Ophthalmology* 1989; 96 (12): 1708-15.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (8): 1014-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51 (9): 625-31.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Ciulla TA, Danis RP, Pugh N, Morphis J, Klein S, Malinovski V, Soni S, Pratt LM, Carter DA. A randomized sham-controlled trial of proton radiation for exudative age-related macular degeneration (Abstract PA 114). *American Academy of Ophthalmology Meeting* 2001; 268.

Kommentar: Abstract zu Ciulla TA et al. 2002

Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001; 95 (6): 933-43.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Zur C, Gastaud P, Iborra-Brassart N, Herault J, Chauvel P. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 5-11.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Croxatto JO, Font RL. Hemangiopericytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1982; 13 (3): 210-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (5): 633-42.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jakel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannemacher M. Bestrahlung von Schaedelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klinische Ergebnisse und zukuenftige Perspektiven. [Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives]. Strahlenther Onkol 2000; 176 (5): 211-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannemacher M. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47 (3): 591-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efirid J, Munzenrider JE. Brain-stem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39 (5): 967-75.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

DeMonte R, Diaz E, Callender D, Suk I. Transmandibular, circumglossal, retropharyngeal approach for chordomas of the clivus and upper cervical spine. Neurosurg Focus 2001; 10 (3): 1-5.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B. Résultats préliminaires de la potonthérapie du mélanome de la choroïde au centre de protonthérapie d'Orsay (CPO): les 464 premiers cas. [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy: the first 464 cases]. Cancer Radiother 1997; 1 (3): 222-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroidales Melanom

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO, 1999 (http://www.degro.org/therapie_idx.htm)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. AWMF online, 1999, (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r16.htm>).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands und der Retinologischen Gesellschaft zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand Mai 2006. München: DOG, 2006, Zugriff am 09.02.2007.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ, 1999, (http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_VI1).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. Nature 1989; 339 (6225): 556-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Durden DD, Williams DW 3rd. Radiology of skull base neoplasms. Otolaryngol Clin North Am 2001; 34 (6): 1043-64.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology 1989; 96 (9): 1377-83.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51 (1): 138-47.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Zografos L, Munkel G, Bohringer T, Bercher L, Chamot L. Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. Front Radiat Ther Oncol 1997; 30: 111-22.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD Jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85 (14): 1121-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Errington D. Efficacy of proton therapy in the treatment of age-related macular degeneration. National Research Register, N0067003976.

Kommentar: Studienprotokoll zu Kacperek A. et al. 2001

Frennesson C, Nilsson SE. Aldersrelaterad makuladegeneration--nya mojligheter for profylax och terapi. [Age-related macular degeneration--new possibilities for prophylactic measures]. Lakartidningen 2002; 99 (32-33): 3194-7.

Kommentar: andere Sprache: schwedisch

Friedrichsen EJ, Slater JD, Yonemoto LT, Loredon LN, Lee JY, Hagele JE, Garcia CA, Chu HH, Chan CK, Blacharski PA, Slater JM. Phase I/II dose escalation proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38 (4 Part 1-2): S966.

Kommentar: Abstract zu Flaxel et al. 2000

Friedrichsen EJ, Slater JD, Hagele JE, Chan CK, Yonemoto LT, Garcia CA, Slater JM. Proton Beam Irradiation of Subfoveal Choroidal Neovascularization: A Pilot Study of Single-Dose 800 cGy and 1400 cGy (Abstract). American Academy of Ophthalmology 1996; 135.
Kommentar: Abstract

Fucci MJ. Skull base, petrous apex, tumors. eMedicine com, 2001 (<http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15 (2): 331-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhardt-Cabillic R, Wannemacher M. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (5): 1381-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, Slater JD. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45 (5): 1117-26.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Optikusgliome

Gailloud C, Zografos L, Uffer S, Egger E. Melanomes de l'uvee et hemorragie vitreenne. Diagnostic et traitement. [Uveal melanomas and vitreous hemorrhage. Diagnosis and treatment]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198 (5): 365-70.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES. 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235 (5): 265-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 2000; 118 (6): 773-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. Ophthalmology 1992; 99 (5): 760-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87 (6): 571-81.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 1-179.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Harding SP, Sen J, Briggs M, Kasperek A, Chakravarthy U, Damato BE, Errington D. Precision Low-Dose Proton Beam Radiotherapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (PO 123). *American Academy of Ophthalmology Meeting* 2002; 281.

Kommentar: Abstract zu Kasperek A et al. 2001 (update)

Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45 (11): 2769-77.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Hayes Inc. Proton beam therapy for ocular tumors, hemangiomas, and macular degeneration (Brief record). Lansdale, PA: Hayes Inc., 2004.

Kommentar: nicht relevant, da die gesamte Primärliteratur ausgewertet wurde und nach dem Publikationszeitpunkt aussagekräftige Primärstudien publiziert wurden

Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skullbase. *J Neurosurg* 1999; 91 (3): 432-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis

Hug EB. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: Status report. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 89-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Konferenzbericht

John-Mikolajewski V, Messmer E, Sauerwein W, Freundlieb O. Orbital computed tomography. Does it help in diagnosing the infiltration of choroid, sclera and/or optic nerve in retinoblastoma? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987; 8 (2): 101-4.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Jones B. Proton beam radiotherapy. *Br J Radiol* 2000; 73 (872): 802-5.

Kommentar: Kongressbericht, keine eigenen Daten

Kincaid MC. Uveal Melanoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 299-309.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Kincaid MC, Folberg R, Torczynski E, Zakov ZN, Shore JW, Liu SJ, Planchard TA, Weingeist TA. Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases. *Ophthalmology* 1988; 95 (7): 982-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Kraft G. The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 10-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Grundlagenarbeit über die Wirkungsweise der Protonentherapie, eigene Daten in Deutschland nicht wahrscheinlich

Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C. Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken, 2003, (<http://server.krebszentrum.vip.at/index.html>).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Krengli M. Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998; 84 (2): 209-16.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: narrativer Review, veraltet

Laramore GE, Griffith JT, Boespflug M, Pelton JG, Griffin T, Griffin BR, Russell KJ, Koh W, Parker RG, Davis LW. Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage. *Am J Clin Oncol* 1989; 12 (4): 320-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhardt R, van Kaick G, Wannemacher M. Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen. [The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas]. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (6): 348-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Levy RP, Schulte RW, Slater JD, Miller DW, Slater JM. Stereotactic radiosurgery--the role of charged particles. *Acta Oncol* 1999; 38 (2): 165-9.

Kommentar: Übersichtsartikel, keine eigenen Daten

Liekfeld A. Retinoblastom. *medicine worldwide* 2002 (<http://www.m-ww.de/krankheiten/krebs/retinoblastom.html>).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Retinoblastom

Linstadt D, Castro J, Char D, Decker M, Ahn D, Petti P, Nowakowski V, Quivey J, Phillips TL. Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (3): 613-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Linstadt D, Char DH, Castro JR, Phillips TL, Quivey JM, Reimers M, Hannigan J, Collier JM. Vision following helium ion radiotherapy of uveal melanoma: a Northern California Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 347-52.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (1): 1035-308.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989; 96 (7): 965-76.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Margo CE, E HL, Mulla ZD. Retinoblastoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 310-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Mark RJ, Tran LM, Sercarz J, Fu YS, Calcaterra TC, Parker RG. Chondrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience, 1955-1988. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 232-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkom

Mazal A, Schwartz L, Lacroix F, Mammar H, Delacroix S, Ferrand R, Nauraye C, Desjardins L, Schlienger P, D'hermies F, Frau E, Habrand JL, Rosenwald JC. A preliminary comparative treatment planning study for radiotherapy of age-related maculopathy. *Radiother Oncol* 1998; 47 (1): 91-8.

Kommentar: Planungsstudie, ohne patientenrelevante Endpunkte

Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (2): 197-203.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Meecham WJ, Char DH, Chen GT, Juster R, Castro JR, Stone RD, Saunders WM. Correlation of visual field, treatment fields, and dose in helium ion irradiation of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1985; 100 (5): 658-65.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Messmer EP, Hopping W, Havers W. Die Wertigkeit von Ophthalmoskopie und Histologie für die Prognose der Patienten mit Retinoblastom. [Value of ophthalmoscopy and histology for the prognosis of patients with retinoblastoma]. *Klin Padiatr* 1987; 199 (3): 200-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Miller DW. A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22 (11 Pt 2): 1943-54.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnson K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne D, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M. Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 161 (12): 756-63.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Chordom, Chondrosarkom, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumore, kolorektales Karzinom, retroperitoneale Tumore

Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 57-63.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

Munzenrider JE. Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 68-73.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, Temple HT, Smith WS, Smirniotopoulos JG.

From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16 (5): 1131-58.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (2): 387-92.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

National Horizon Scanning Centre. Implantable miniature telescopes for advanced, untreatable age-related macular degeneration. *Horizon Scanning Review*. Birmingham: NHSC, 2006, Zugriff am 09.02.2007.

Kommentar: keine Nennung der Protonentherapie

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Technology Appraisal 68*. London: NICE, 2003.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Macular translocation for age-related macular degeneration (IPG048). London: NICE, 2004.

Kommentar: Querverweis zu 2 Literaturstellen (National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Technology Appraisal 68*. London: NICE, 2003,

http://www.nice.org.uk/pdf/68_PDTGuidance.pdf und National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Radiotherapy for age-related macular degeneration (IPG049). London: NICE, 2007, <http://www.nice.org.uk/ipcat.aspx?c=56778>, Overview: <http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=ip081overview>)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Radiotherapy for age-related macular degeneration (IPG049). London: NICE, 2007.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration (IPG0058). London: NICE, 2004.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

Nelson GM. Chordoma. eMedicine.com, 2001
(<http://www.emedicine.com/med/topic2993.htm>).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: keine eigenen Daten, kein Abstract

Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 392-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efird JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994; 74 (8): 2261-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma

Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (2): 157-62.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Oot RF, Melville GE, New PF, Austin-Seymour M, Munzenrider J, Pile-Spellman J, Spagnoli M, Shoukimas GM, Momose KJ, Carroll R. The role of MR and CT in evaluating clival chordomas and chondrosarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151 (3): 567-75.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Richardson MS. Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1025-42.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Roeske RE, Smith JO, Friedrichsen EJ, Flaxel CJ. Two year results of 14 CGE proton beam irradiation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *IOVS* 1998; 39 (4): S243.

Kommentar: Abstract zu Flaxel et al. 2000

Royal College of Ophthalmologists (RCO). AMD Interim Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists Interim Recommendations for the Management of Patients with Age-related Macular Degeneration (AMD). London: RCO, 2006.

Kommentar: Leitlinie ohne Nennung der Protonentherapie

Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efird JT, Fullerton B, Munzenrider JE. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (1): 59-68.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma

Saxton JP. Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (7): 913-5.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97 (6): 769-77.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1987; 94 (4): 354-61.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Sinson GP. Skull base tumors. eMedicine.com, 2003,

(<http://www.emedicine.com/med/topic2912.htm>).

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Sisterson J. World wide charged particle patient totals - July 2001. *Particles Newsletter* 2001; 28: 12.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagenforschung

Slater JD. Clinical applications of proton radiation treatment at Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006; 5 (2): 81-9.

Kommentar: narrativer Review ohne neue Daten der Arbeitsgruppe von Slater et al. Die zitierten relevanten Studien wurden bewertet

Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, Char D, Brant-Zawadzki M, Norman D. MR imaging of orbital and ocular disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6 (2): 259-64.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Soo MY. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001; 45 (4): 427-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma

Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, Linggood R, Ojemann RG. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J Neurosurg* 1982; 56 (3): 377-85.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma

Svitra PP, Budenz D, Albert DM, Koehler AM, Gragoudas E. Proton beam irradiation for treatment of experimental human retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1 (2): 57-62.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Tierstudien / Grundlagenforschung

Sze G, Uichanco LS 3rd, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH. Chordomas: MR imaging. *Radiology* 1988; 166 (1 Pt 1): 187-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Thuente DD, Ciulla TA, Danis RP, Pugh N, Morphis J, Klein S, Malinovsky V, Soni S, Pratt LM, Carter D, Midwest Proton Radiation Therapy Study Group. A randomized sham-controlled trial of proton irradiation for exudative age-related macular degeneration. *Iovs* 2001; 42 (4): S233.

Kommentar: Abstract von Ciulla TA et al. 2002

Tong A, Hauser D, Barak A, Leigh B, Goldberg Z, Kubo D, Earle J, Handa JT, Morse LS. Stereotactic External Beam Radiation Treatment in Eyes With Age-Related Subfoveal Choroidal Neovascular Membrane - A Two-Year Follow-up (Abstract). ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner 2002; Abstract No 1221.

Kommentar: Abstract

Urie MM. A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1): 27-39.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Tierstudien / Grundlagenforschung

Volle E, Treisch J, Claussen C, Kaufmann HJ. Lesions of skull base observed on high resolution computed tomography. A comparison with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1989; 30 (2): 129-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Wende S, Aulich A, Nover A, Lanksch W, Kazner E, Steinhoff H, Meese W, Lange S, Grumme T. Computed tomography or orbital lesions. A cooperative study of 210 cases. *Neuroradiology* 1977; 13 (3): 123-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Yonemoto LT, Slater JD, Loredano LN, Friedrichsen EJ, Ing JJ, Archambeau JO, Tiechman SL, Moyers MF, Blacharski PA, Slater JM. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: Treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (Suppl 1): 164.

Kommentar: Abstract zu Yonemoto et al. 1996

Young JL, Smith MA, Roffers SD, Liff JM, Bunin GR. Retinoblastoma. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 73-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Zorlu F, Gurkaynak M, yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21 (4): 203-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

7.4 Studienbewertungen

Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde:

1	Quelle	Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, Pugh NO, Morphis JG, Bloch C, Cameron J. Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a randomized, sham-controlled clinical trial. Am J Ophthalmol 2002; 134 (6): 905-6. Peer review Ja
1a	Hersteller	Retina Service, Indianapolis – Bestrahlungszentrum Havard
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht einer Klinik, die die Therapie durchführt
5	Indikation	Subfoveale choroidale Neovaskuläre Membranen (CNVM) aufgrund einer Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Protonenbestrahlung mit einer Scheinbehandlung
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschluss: <ol style="list-style-type: none"> 1. CNVM assoziiert mit AMD 2. Subjektive Visusbeeinträchtigung des behandelten Auges nicht mehr als 6 Monate 3. korrigierter Visus $\leq 20/40$ und $\geq 20/400$. Ausschluss: <ol style="list-style-type: none"> 1. Unfähigkeit, stabil zu fixieren 2. vorbestehende Mikroangiopathie inkl. diabetische Retinopathie 3. Trübung der brechenden Medien, die Diagnostik und Nachsorge behindert 4. Fehlende Eignung, einen Informed Consent zu erklären 5. Unfähigkeit, das Follow-up-Regime einzuhalten
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung angegeben. Vorzeitiger Studienabbruch aus ethischen Gründen nach Bekanntwerden der Visudyne-Daten und der bevorstehenden Zulassung.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	37 eingeschlossene Patienten, 14 Frauen und 23 Männer 28 mit auswertbarem Baseline-Angiogramm <ul style="list-style-type: none"> • 13 klassisch • 11 gemischt klassisch / okkult • 4 okkult Ausgewertet wurden nur 30 Patienten; folgende 7 wurden ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • 4 wegen „Diskrepanzen der Baseline-Daten“ • 1 Off-Protocol-Behandlung wegen Geräteversagens • 2 Abbrüche vor erster Behandlung Analyse nicht ITT, sondern per protocol

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Angaben
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung 16 Gy in 2 Fraktionen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Fixation des Kopfes mit Beißblock, Auge fixiert Markierungspunkt
12	Vergleichsintervention	Scheinbehandlung
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	2 parallele Gruppen ohne cross-over
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Offenbar 2:1 Randomisation (Verum : Kontrolle)
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Angaben
18	Verblindung der Behandlung	Patienten verblindet Nachuntersuchung erfolgt mit Verblindung
19	Beobachtungsdauer	Systematische Nachuntersuchung nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Visus Darstellung als logMAR und Verlauf als Verlust an Linien gegenüber Baseline
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Photographischer Befund, Angiographiebefund.
22	Ergebnisse	Visus in beiden Gruppen stabil, kein signifikanter Unterschied Keine Korrelation der Ergebnisse mit den Angiographiedaten und Größe der Läsion
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Eine Netzhautablösung, nicht therapieassoziiert Eine nicht behindernde Optikusneuropathie Keine Retinopathie
24	Fazit der Autoren	Mit der Einführung der photodynamischen Therapie werden zukünftige Studien ein komplexeres Design und eine größere Fallzahl erfordern, um zu ermitteln, ob Strahlentherapie eine primäre oder auch adjunktive Rolle in der Behandlung der CNV/AMD spielen kann.
25	Abschließende Bewertung	Vom Design her starke, aber zu kleine und hinsichtlich der Vergleichsbehandlung heute nicht mehr aktuelle Studie. Die Studie weist den Nutzen nicht nach. In der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Protonentherapie (2 x 8Gy) hinsichtlich des primären Outcome-Kriteriums im Vergleich zur Scheinbehandlung bei der Indikation feuchte AMD.

1	Quelle	Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH. Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. Eye 2000; 14 (Pt 2): 155-64. Peer review Ja
1a	Hersteller	keine Angabe
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum
5	Indikation	Subfoveale choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersuchung von Sicherheit, Wirksamkeit und Toxizität der Protonenbestrahlung bei AMD Prospektive Phase I/II-Dosiseskalationsstudie
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	46 konsekutive Patienten mit aktiver subfovealer CNV, die sich nicht für eine Laser-Photokoagulation eigneten. Written informed consent <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥ 50 Jahre ➤ Visus 20/800 oder besser ➤ Keine Eignung für Laser-Photokoagulation oder Ablehnung derselben ➤ Anamnestisch kein Diabetes mellitus, keine Kollagenose oder okuläre Gefäßerkrankungen ➤ Fluorescein-Angiographie weniger als 1 Woche alt ➤ Diagnostische Kriterien für CNV erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prozess scharf abgrenzbar ○ Prozess im Zentrum der Fovea ○ Okkulte und klassische Form erlaubt
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	46 Patienten, 48 betroffene Augen
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	Einzeitbestrahlung mit Protonen, 8 oder 14 CGE, 100 MeV-Protonen. Die ersten 21 Augen wurden mit 8 CGE bestrahlt. Wegen Ausbleibens von Toxizität erfolgte für die 27 weiteren Augen eine Dosiserhöhung auf 14 CGE.

12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Prospektive Phase I/II-Dosiseskalationsstudie
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Keine
19	Beobachtungsdauer	Mittel 22,1 Monate, Range 3 – 33 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Keine prospektive Definition
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine prospektive Definition
22	Ergebnisse	<p>8-CGE-Gruppe: 17 von 21 Augen berichtet (Drop-outs: 2 Todesfälle anderer Ursache, 1 Netzhautablösung, 1 weniger als 10% der Dosis erhalten)</p> <p>2 Augen wegen schnellen Progresses erneut bestrahlt</p> <p>Keine signifikante Visusveränderung im Beobachtungszeitraum</p> <p>14-CGE-Gruppe: 4 Patienten verstorben.</p> <p>Tendentiell verkleinerte Fläche der Läsionen</p> <p>Visus tendentiell geringfügig gebessert (max. Änderung des Winkels Faktor 1,25), aber nicht signifikant</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>8-CGE-Gruppe: Keine strahlenbedingte Toxizität</p> <p>14-CGE-Gruppe: Ischämische Strahlenretinopathie bei 11/23 untersuchten Augen, ein schwerer Visusverlust</p>
24	Fazit der Autoren	<p>Bestrahlung in einer Dosis von 14 CGE hat möglicherweise einen günstigen Effekt auf Visus und Wachstumshemmung der CNV. 14 CGE scheint einen längeren Effekt als 8 CGE zu haben, mit Stabilisation des Visus und Wachstumshemmung. Es entwickelt sich mit der Zeit eine Strahlenretinopathie, aber schwerer Visusverlust hielt sich im Rahmen. Aufgrund der Inzidenz der Strahlenretinopathie sollten Änderungen der Dosis und/oder Fraktionierung erwogen werden.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Phase I/II-Dosiseskalationsstudie, die schon vom Design her keine sichere Aussage über einen Nutzen der Protonentherapie bei feuchter AMD zuließe und deren Ergebnisse auch nicht ermutigend sind (keine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, in der höheren Dosisgruppe hohe Inzidenz von Strahlenretinopathie).</p>

1	Quelle	Kacperek A. Macular degeneration treatment at clatterbridge centre for oncology: Treatment and preliminary results. Phys Med 2001; 17 (Suppl 3): 7-9. Peer review unklar
1a	Hersteller	Keine Angabe
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum
5	Indikation	Subfoveale choroidale Neovaskularisation bei Altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)
6	Fragestellung Zielsetzung	Funktionelle und anatomische Ergebnisse der Therapie der CNV bei AMD mit Protonen
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alter > 50 Jahre Subfoveale choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) (Nachweis von Drusen erforderlich), angiographisch bestätigt, Klassische Komponente Visus 6/60 = > 35 Buchstaben im ETDRS Kein Diabetes, schwerer Bluthochdruck, retinale Gefäßerkrankung
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Angabe
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	7 Pilotpatienten mit Verum, dann Randomisation von 31 Verum, 28 konventionelle Therapie. Insgesamt berichtet werden jedenfalls 38 Verum / 28 konventionell
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Angaben
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung 18 Gy über 4 Tage Planung mit EYEPLAN v1.6
12	Vergleichsintervention	Konventionelle Therapie (keine genauen Angaben)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	2 parallele, kein cross-over.
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine weiteren Angaben
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine weiteren Angaben
18	Verblindung der Behandlung	Keine Angaben
19	Beobachtungsdauer	Nachuntersuchung nach 3, 6 und 12 Monaten

20	Erhebung der primären Zielkriterien	Visus in ETDRS-Buchstaben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Abstufung der Zielkriterien
22	Ergebnisse	<p>Dargestellt werden in einer Grafik Ergebnisse für 27 Verum- und 20 Kontrollpatienten.</p> <p>Visus: Kein Unterschied nach 3 und 6 Monaten, nach 12 Monaten ca. 39 (aus Grafik abgelesen) vs. ca. 26 Buchstaben zugunsten Verum (p=0,028)</p> <p>Alter 56 – 86 Jahres (Mittel 75,7)</p> <p>Läsionsdurchmesser 2 – 12,4 mm /Mittel 4,3)</p> <p>11 Männer, 17 Frauen</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angaben
24	Fazit der Autoren	Die Ergebnisse an ¾ der Studienpatienten zeigen einen statistischen Benefit nach 12 Monaten
25	Abschließende Bewertung	<p>Nach 3 und 6 Monaten kein Unterschied, nach 12 Monaten mäßiger Vorteil der Protonenbestrahlung. Allerdings werden ohne Angabe von Gründen nur ¾ der Studienpatienten berücksichtigt, was die Validität der Ergebnisse in Frage stellt.</p> <p>Die Studie wurde 2001 ohne wesentliche neue Aspekte nochmals als Abstract publiziert (Briggs et al. 2001) Ebenfalls nur als Abstract erfolgte 2002 ein erneutes Update (Harding et al. 2002). Die dort berichteten 12- und 24-Monats-Daten bestätigen den Vorteil der Verum-Gruppe nach 12 Monaten, der aber nach 24 Monaten wieder verloren geht.</p> <p>Die Studie ist insgesamt nur präliminär (Kongressbeiträge) publiziert und leidet unter erheblichen Mängeln (keine Verblindung, keine Langzeitdaten, keine Toxizitätsdaten, 8 Jahre nach erstem Abstract keine Vollpublikation). Die Studie ist vermutlich identisch mit dem Protokoll N0067003976 des National Research Register des NHS.</p> <p>Die Studie ist nicht geeignet, den Nutzen der Protonentherapie bei der Indikation feuchte AMD zu belegen.</p>

1	Quelle	Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Loredó LN, Ing J, Archambeau JO, Teichman S, Moyers MF, Blacharski PA, Slater JM. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36 (4): 867-71. Peer review Ja
1a	Hersteller	Bericht eines Therapiezentrum
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum
5	Indikation	Subfoveale choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersuchung des potentiellen Rolle der Protonentherapie bei der Behandlung der subfovealen CNV
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Subfoveale CNV, Fluorescein-Angiogramm innerhalb von 2 Wochen vor Behandlung, progressiver Visusverlust, Alter > 50, nicht geeignet für oder Ablehnung der Laser-Photokoagulation. Written informed consent, offensive Diskussion der therapeutischen Alternativen (MPS-Studie). Bestimmte Anforderungen an die Angiographie (Fluorescein-Leck aus klar abgegrenzter CNV-Läsion und subfoveale Gefäße) Referenzuntersuchung der prätherapeutischen Angiogramme durch verblindeten Untersucher. Ausschluss bei: Anamnestischer Diabetes mellitus, vorausgegangene Lasertherapie, systemische Kortikosteroidtherapie,
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	21 Patienten eingeschlossen Mittleres Alter 77,7 Jahre (65 – 88) 17 Frauen, 4 Männer Alle Patienten mit einseitigem Befall
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	Einzeldosisbestrahlung 8 CGE mit 100 MeV-Protonen, Zielvolumen CNV-Läsion + 3 mm (90%-Isodose) nach Ultraschall-basierter Planung
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Prospektive Phase I/II-Studie
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Keine

17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine
18	Verblindung der Behandlung	Keine
19	Beobachtungsdauer	6 – 15 Monate (Mittel 11,6) Nachbericht Moyers et al. (1999): 21 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Keine prospektive Definition. Regelmäßige Nachuntersuchungen im 3-Monats-Rhythmus im ersten Jahr, halbjährlich in den beiden folgenden Jahren und danach jährlich.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine prospektive Definition
22	Ergebnisse	<p>21 Patienten eingeschlossen, 2 aus der Auswertung herausgefallen (1 interkurrenter Todesfall, 1 Patient mit nicht eindeutig zu bewertendem Angiographiebefund).</p> <p>Prätherapeutischer Visus 20/332 (Range 20/80 bis 20/800).</p> <p>Angiographisches Ansprechen (kein Leck oder verkleinerte Läsion) bei 10 Patienten (53 %). Von den 10 angiographischen Ansprechern hatten 9 „improved or stable visual acuity“ (keine detaillierteren Angaben).</p> <p>Nach 6 Monaten 14 (74 %) „improved or stable visual acuity“ (keine detaillierteren Angaben).</p> <p>Nach im Mittel 11,4 Monaten 11 (58 %) „improved or stable visual acuity“ (keine detaillierteren Angaben).</p> <p>Bei einem Patienten nach einem Jahr schwerer Visusverlust, nicht therapieassoziiert, Progress der Grunderkrankung.</p> <p>Nachbericht <u>Moyers 1999</u> (dieser berichtet teilweise auch 14-CGE-Patienten der Folgestudie, obwohl er angibt, nur die hier vorliegende Studie nachzuberichten):</p> <p>Nach 21 Monaten angiographische Kontrollrate 36 %. Bei denjenigen Patienten, deren Läsionen angiographisch unter Kontrolle erscheinen, „improved or stable visual acuity“ (keine detaillierteren Angaben) bei 77 %, bei den restlichen Patienten 44%. Insgesamt kein Visusverlust nach 21 Monaten (im Mittelwert).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Grad 1-2-Nebenwirkungen bei 7/45 Patienten, keine Grad 3-4-Nebenwirkungen (berichtet in Moyers 1999).
24	Fazit der Autoren	Die Studie demonstriert die Sicherheit (keine messbare Toxizität) der Behandlung. Angiographisch gebesserte Läsionen sind mit verbesserter oder zumindest stabiler Funktion assoziiert. 14 CGE-Nachfolgestudie geplant.
25	Abschließende Bewertung	Phase I/II-Studie, die schon vom Design her keine sichere Aussage über einen Nutzen der Protonentherapie bei feuchter AMD zuließe und deren Ergebnisse vor allem unklar sind (6-Monats-Daten mit pauschalen Formulierungen ohne klar nachvollziehbare patientenrelevante Endpunkte).

1	Quelle	Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, Gauthier D, Goitein M, Adams JA, Munzenrider JE, Miller JW, Gragoudas ES. Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113 (11): 2012-9. Peer review Ja
1a	Hersteller	Augenklinik und Protonenzentrum Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien
4	Bezugsrahmen	Augenklinik und Protonenzentrum Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts Autoren sind Anbieter der Therapie
5	Indikation	klassische subfoveale choroidale Neovaskularisation (CNV) auf dem Boden einer AMD zusätzliche okkulte CNV war ebenfalls erlaubt
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleichende Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier verschiedener Dosen von Protonenbestrahlung bei CNV
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	fluoreszenzangiographisch nachgewiesene klassische subfoveale choroidale Neovaskularisation (CNV) zusätzliche okkulte CNV war ebenfalls erlaubt Vortherapie mit thermischem Laser erlaubt Visus 20/320 oder besser Alter > 49 Jahre Zustimmung zur Studienteilnahme und zum 2-jährigen Follow-up <u>Ausschlussgründe:</u> Sekundäre CNV ohne AMD-Ursache Zusätzliche andere visusbeeinträchtigende Erkrankungen Ausschließlich okkulte CNV
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>196 Patienten eingeschlossen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon 26 aus der Analyse ausgeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ○ 16 erschienen nicht zum Follow-up ○ 6 wurden rückwirkend als occult-only CNV eingestuft ○ 1 beendete die Radiotherapie nicht ○ 3 hatten keine vollständigen Baseline-Daten • 166 verblieben und behandelt <ul style="list-style-type: none"> ○ 87 mit 16 CGE Dosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ davon 2 an beiden Augen ▪ Follow-up <ul style="list-style-type: none"> • 81% / 1 Jahr • 68% / 2 Jahre ○ 79 mit 24CGE Dosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ davon 2 an beiden Augen ▪ Follow-up <ul style="list-style-type: none"> • 81% / 1 Jahr • 76% / 2 Jahre <p>Es erfolgte keine ITT-Analyse. Die Outcome-Parameter wurden „per Auge“ und nicht „per Patient“ dargestellt, allerdings waren die Unterschiede klein.</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Behandlungsgruppen sind vergleichbar, keine wesentlichen Unterschiede
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung 24 CGE in 2 Fraktionen Planung anhand Fluoreszenzangiogramm + 2 mm Abstand zur 90%-Isodose unter Verwendung einer linsenschonenden Planungstechnik
12	Vergleichsintervention	Dito, jedoch 16 CGE in 2 Fraktionen
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Parallel, kein cross-over
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	1:1-Randomisation durch study coordinator, der nicht Behandler war. Keine weiteren Angaben
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Angaben
18	Verblindung der Behandlung	Es ist unklar, ob die Patienten verblindet waren. Die Nachuntersuchung erfolgte verblindet.
19	Beobachtungsdauer	24 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Anzahl der Augen, die gegenüber der Baseline-Untersuchung 3 oder mehr Linien Visus einbüßten. Erhebung der Daten durch Untersuchung nach einem standardisierten Protokoll

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Radiotoxizität Erhebung der Daten durch Untersuchung nach einem standardisierten Protokoll
22	Ergebnisse	Der Verlauf der Erkrankung hinsichtlich des primären Zielparameters Visuseinbuße von 3 oder mehr Linien hing in der multivariaten Analyse signifikant von der Größe der Läsion bei Therapiebeginn und dem Ausgangsvisus, nicht jedoch von der Dosis der Protonenbestrahlung ab (p=0,42).
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	26 Augen /15% mit strahlentherapiebedingten Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> • 21 Augen mit Strahlenretinopathie <ul style="list-style-type: none"> ○ Cotton wool spots n=14 ○ Hämorrhagie n=10 ○ Gefäßverschluss n=4 ○ Arteriolenverschluss n=3 ○ Ablösung Pigmentepithel n=2 • 8 Augen mit Strahlenpapillopathie <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämorrhagie n=4 ○ Abblassung n=2 ○ Ödem n=2 • 5 davon mit beiden Formen der Komplikationen Keine Dosisabhängigkeit Kein statistischer Zusammenhang zwischen Komplikationswahrscheinlichkeit und Visusergebnis oder Größe der Läsion
24	Fazit der Autoren	Es wurden keine signifikanten Differenzen hinsichtlich des Visusverlusts zwischen den beiden Gruppen gefunden. Protonentherapie ist möglicherweise als adjuvante Therapie oder als Alternative für diejenigen Patienten nützlich, die für etablierte Therapieformen nicht geeignet sind oder diese ablehnen.
25	Abschließende Bewertung	Die Studie ist bis auf kleinere Mängel (Drop-out-Rate, Fallzahlplanung, Randomisationsprozedur) von guter Qualität. Die Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit der Protonentherapie bei feuchter AMD zu überprüfen, da als Vergleichsgruppe keine Scheinbehandlung oder Standardtherapie gewählt wurde. Da in der Studie keine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte, ist auch diesen fehlenden Zusammenhang keine Wirksamkeit abzuleiten. Die Studie zeigt dosisunabhängig eine Reihe relevanter Nebenwirkungen. Eine antiangiogenetische Therapie mit VEGF-Hemmern war zwar zum Studienbeginn noch nicht verfügbar. Die Diskussion ist aber insofern lückenhaft, als dass diese zum Zeitpunkt der Veröffentlichung zur Verfügung stand, aber nicht erwähnt wird.

1	Quelle	Zur C, Caujolle JP, Chauvel P, Darmon J, Iborra-Brassart N, Gastaud P. Protontherapie des neovaisseaux occultes dans la degenerescence maculaire liee a l'age. [Proton therapy of occult neovascularization in age-related macular degeneration]. J Fr Ophtalmol 2001; 24 (9): 949-54. Peer review Ja
1a	Hersteller	keine Angabe
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrums
5	Indikation	Subfoveale choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)
6	Fragestellung Zielsetzung	Demonstration der Machbarkeit und möglichen Wirkung einer einzelnen Bestrahlungsdosis eines 65 MeV-Protonenstrahles auf die Makularegion bei der Behandlung der CNV
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> AMD, keine Eignung für Photokoagulation Alter > 50 Jahre, restliche Lebenserwartung geschätzt > 2 Jahre Visusverschlechterung seit max. 6 Monaten Visus 5/10 oder schlechter Bestätigung im Fluorescein-Angiogramm; mindestens zwei der folgenden Befunde: seröse Abhebung des Neuro-Epithels, Exsudate, Blutungen, Zystisches Makulaödem Written informed consent <u>Ausschlusskriterien:</u> Präsentation mit Rezidiv nach Vorbehandlung mittels Photokoagulation Ausgedehnte Netzhautblutungen
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Planung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	58 Patienten (17 Männer, 41 Frauen) Mittleres Alter 78,2 Jahre (Bereich 66 – 90)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	keine
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung in Einzeitechnik 65 MeV Verwendung des „Eyeplan“-Systems wie bei Uveamelanombestrahlung Dosis 10 CGE
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine

14	Studiendesign	Prospektive Phase-II-Studie
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Kein
18	Verblindung der Behandlung	Keine
19	Beobachtungsdauer	Max. 18 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Nachuntersuchung nach 3, 6, 12 und 18 Monaten Bestimmung des Visus und Angiographie
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine prospektive Planung
22	Ergebnisse	<p>Stabiler oder verbesserter Visus nach 3 Monaten bei 86% der Patienten (n=50) (Snellen: 42 stabil, 10 besser, 7 schlechter , Visus 31 stabil, 20 besser, 9 schlechter)</p> <p>6 Monaten bei 82,3% der Patienten (n=41) (Snellen: 29 stabil, 5 besser, 7 schlechter , Visus 22 stabil, 8 besser, 11 schlechter)</p> <p>12 Monaten bei 80% der Patienten (n=25) (Snellen: 16 stabil, 4 besser, 5 schlechter , Visus 15 stabil, 5 besser, 5 schlechter)</p> <p>18 Monaten bei 61% der Patienten (n=22) (Snellen: 13 stabil, 2 besser, 7 schlechter , Visus 13 stabil, 2 besser, 7 schlechter)</p> <p>Bei den 22 Patienten mit 18-Monats-Daten waren die Ursachen für Visusverlust folgende: Blutung bei 4 Patienten, Progress der Erkrankung bei 3 Patienten. Angiographisch Stabilisation bei 2/3 der Fälle</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Geringe strahlenbedingten Toxizitäten (4 Fälle von Keratitis mit Ausheilung unter Therapie, keine Katarakt, keine Strahlenretinitis)
24	Fazit der Autoren	Diese präliminären Daten sind denjenigen anderer Gruppen zumindest vergleichbar. Eine weitere Studie mit 3 Dosisstufen (10 – 12 – 14 CGE) zur Untersuchung einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung ist im Gange. Zur Bestimmung des langfristigen Stellenwertes wird eine prospektive randomisierte placebokontrollierte Studie erforderlich sein.
25	Abschließende Bewertung	Phase I/II-Studie, die schon vom Design her keine sichere Aussage über einen Nutzen der Protonentherapie bei feuchter AMD zuließe und deren Ergebnisse vor allem unklar sind.

HTA-Berichte/Systematische Reviews:

Quelle	Kurzauswertung
<p>CIGNA Health Corporation. Proton Beam Therapy for Ocular Melanoma, Ocular Hemangiomas and Macular Degeneration. CIGNA Healthcare Coverage Position. CIGNA, 2006, Zugriff am 09.05.2007</p>	<p>Es handelt sich hierbei um einen kurzen HTA-Bericht eines amerikanischen Krankenversicherers bezüglich der Anwendung der Protonentherapie beim Uveamelanom, bei choroidalen Hämangiomen und bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) aus dem Jahr 2006. Für die Bewertung der Indikation AMD wurden die Arbeiten von Ciulla et al. 2002, Yonemoto et al. 1996 sowie Zambarakji et al. 2006 herangezogen. Zu diesen Arbeiten wurden Studienbewertungen (in diesem Bericht) durchgeführt. Die Autoren des HTA-Berichtes kommen zum Ergebnis, dass sich für die Indikation AMD keine ausreichende Evidenz findet, die eine Aufnahme in den Leistungskatalog des Versicherers rechtfertigen würde.</p>
<p>Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2004; (3): CD004004.pub2.</p>	<p>In diesem Cochrane Review von 2004 wird der Effekt der Strahlentherapie bei der Indikation AMD untersucht. Hierbei wurden 11 RCTs eingeschlossen. In 10 Arbeiten wurden Photonen verwendet, lediglich in der Studie von Ciulla et al. 2002 kamen Protonen zum Einsatz. Aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien untereinander und der unterschiedlichen Strahlendosis können die Autoren keine konklusiven Aussagen zum Nutzen der Strahlentherapie bei der AMD machen. Es wurde nur bei einer der Arbeiten Protonen verwendet, somit ist dieser Cochrane Review bei der Beantwortung der Fragestellung wenig relevant, zumal die Themengruppe die zugrundeliegende Originalarbeit bereits bewertet hat.</p>
<p>Arnold J. Age related macular degeneration. Clin Evid 2006; (15): 877-88.</p>	<p>Die australische Autorengruppe veröffentlicht seit 2002 jährlich aktualisierte systematische Übersichtsarbeiten zur altersabhängigen Makuladegeneration. Es werden die verschiedenen Therapiemodalitäten dargestellt, darunter auch die Strahlentherapie. Als Hauptquelle wird hierbei der Cochrane Review von 2004 (Sivagnanavel et al.) genannt und die im vorliegenden Bericht bereits bewertete Arbeit von Flaxel et al. 2000 angeführt. Zusammenfassend wird auf dieser Basis für die Strahlentherapie (gilt für Photonen und Protonen) festgestellt, dass die Studienlage heterogen ist und ein Nutzen bei der Indikation nicht nachgewiesen werden konnte. Dieser Review ist bei der Beantwortung der Fragestellung wenig relevant, da die zugrundeliegende Originalarbeit (in diesem Bericht) bereits bewertet wurde.</p>

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG DER WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

1 Einleitung

Entsprechend 2. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den (sektorübergreifenden) Unterausschuss Methodenbewertung nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ bearbeitet.

2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung

2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Protonentherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Protonentherapie für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Bei der Bewertung dieser Aspekte bei der hier zu untersuchenden Indikation war zu berücksichtigen, dass für die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit altersabhängige Makuladegeneration (AMD) keine Daten vorlagen, die eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu anderen Therapieformen ermöglichen würden. Zudem ergaben sich keine belastbaren Hinweise für eine Erforderlichkeit der Anwendung der Protonentherapie bei der Behandlung der AMD im medizinischen Versorgungskontext, so dass die Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Entscheidungsfindung als nachrangiges Kriterium gewertet wurde.

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

In den Industrienationen ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine Erblindung bei über 65-Jährigen. Die Erkrankung hat aufgrund der gravierenden Folgen eine hohe Relevanz für die betroffenen Patientinnen und Patienten sowie für das Gesundheitssystem insgesamt. Es wird zwischen der häufigeren, jedoch weitgehend therapieresistenten trockenen und der selteneren, feuchten Form der AMD unterschieden, welche behandelbar ist.

Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der diversen Behandlungsformen bis noch vor wenigen Jahren wurde die Protonentherapie als Therapiealternative propagiert und in Studien untersucht. In diesen Studien, die z. T. nach dem Vorliegen der Daten effektiverer Behandlungskonzepte abgebrochen wurden, konnten keine zeitlich konstanten, signifikanten Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung des patientenrelevanten Endpunktes Sehschärfe nachgewiesen werden.

Zusammenfassend finden sich keine ausreichenden Hinweise für einen Nutzen der Anwendung der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration.

Vor dem Hintergrund der fehlenden strahlenbiologischen Rationale für die trockene Form der AMD und der Verfügbarkeit von zwei Verfahren, die einen gesicherten positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der feuchten Form der AMD nehmen (Angiogenesehemmer, photodynamische Therapie) wird derzeit keine medizinische Notwendigkeit zur Durchführung einer Protonentherapie der Makuladegeneration gesehen.

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 24.03.2009 der Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (vgl. Teil B) und der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung vom 06.02.2009 (vgl. Teil C, Kapitel 2) zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 22.04.2009 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Teil C, 3.1). Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

In ihrer Stellungnahme vom 22.04.2009 teilt die Bundesärztekammer die Schlussfolgerungen der Arbeitsgruppe Protonentherapie und des Unterausschusses Methodenbewertung hinsichtlich der Bewertung der Protonentherapie bei der Indikation altersabhängige Makuladegeneration.

2.4 Beschlussempfehlung

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die Protonentherapie bei der Indikation „altersabhängige Makuladegeneration (AMD)“ ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

3 Anhang (Stellungnahmeverfahren nach. § 91 Abs. 5 SGB V)

3.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über einen Beschluss über die Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Berlin, 22.04.2009

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 24.03.2009 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) - abzugeben.

Die Beratungen des G-BA gehen zurück auf einen Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 30.08.2001 auf Überprüfung der Protonentherapie, Indikation Makuladegeneration, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V fortgesetzt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten einer Arbeitsgruppe die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. Zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit ist der Bundesärztekammer dabei ein ausführlicher Bericht der Arbeitsgruppe vom 02.12.2008 vorgelegt worden.

Danach konnte anhand der ausgewerteten Studien kein über einen längeren Zeitraum bestehender, signifikanter Effekt der Protonenbestrahlung bei der AMD im Sinne einer Visusverbesserung gezeigt werden. Bei höheren Strahlendosen wird außerdem über toxische Effekte (Strahlenretinopathie) berichtet.

Insgesamt ergaben sich aus Sicht der Arbeitsgruppe keine ausreichenden Hinweise oder Belege für Nutzen und medizinische Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration. Vor dem Hintergrund der fehlenden strahlenbiologischen Rationale für die trockene Form der AMD und der Verfügbarkeit von zwei Verfahren, die einen gesicherten positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der feuchten Form der AMD nehmen (Angiogenesehemmer, photodynamische Therapie), wird daher aus Sicht des G-BA derzeit keine medizinische Notwendigkeit zur Durchführung einer Protonentherapie der Makuladegeneration gesehen. Dieses Fazit ist von der Arbeitsgruppe und vom zuständigen Unterausschuss des G-BA ohne abweichende Voten formuliert worden.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den vorgesehenen Änderungen wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt grundsätzlich den technischen Fortschritt und Innovationen, mit denen eine Verbesserung der Patientenversorgung erzielt werden kann. Mit Bezug auf die Protonentherapie hatte sich die Bundesärztekammer gegenüber dem G-BA bereits zu diversen Indikationen im Rahmen des Verfahrens nach § 91 Abs. 5 bzw. Abs 8a SGB V geäußert. Wo durch Evidenz wenigstens ansatzweise stützbar, hatte sich die Bundesärztekammer dafür ausgesprochen, die Protonentherapie im Interesse betroffener Patienten und in besonders gelagerten Einzelfällen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen, zumindest als nachgeordnete Behandlungsoption, etwa beim Rektumkarzinom (vgl. die Stellungnahme v. 25.09.2006), beim Prostatakarzinom (vgl. die Stellungnahme v. 13.04.2006), beim hepatozellulären Karzinom (vgl. die Stellungnahme v. 18.09.2007) und bei zerebraler arteriovenöser Malformation (vgl. die Stellungnahme v. 04.11.2005).

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration sieht die Bundesärztekammer angesichts der verfügbaren Studienergebnisse in der Protonentherapie hingegen keine sinnvolle

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Behandlungsoption. Die Bundesärztekammer teilt somit die Schlussfolgerungen der Arbeitsgruppe und des Unterausschusses Methodenbewertung.

Berlin, 22.04.2009



i. A. Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Referent Dezernat 3