Gemeinsamer
Bundesausschuss

Protonentherapie bei Lebermetastasen

Abschlussbericht

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

7. April 2011

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 Lebermetastasen 2

2.2 Begründung der Entscheidung 3

3 Verfahrensablauf 5

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundeausschusses 5

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V 6

4 Beschluss 7

5 Anhang 8

5.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen 8

5.2 Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V. 9

5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG 11

B Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit 12

1 Einleitung 13

2 Grundlagen Lebermetastasen 13

2.1 Definition und Epidemiologie 13

2.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren 14

2.3 Klinisches Bild und Diagnostik 15

2.4 Therapie bei Lebermetastasen 15

2.5 Behandlung unter Beratung 16

2.6 Literatur 17

3 Informationsgewinnung 18

4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens 20

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen 20

4.2 Stellungnahmen 20

4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz 21

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit 22

5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik 22

5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen 23

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 31

7.1 Stellungnahmen 31

7.2 Suchstrategie Protonentherapie Lebermetastasen 31

7.3 Literaturliste Protonentherapie Lebermetastasen 38

7.4 Studienbewertungen 51

7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde 51

C Sektorbezogene Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung 55

1 Einleitung 55

2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung 55

2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit 55

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext 56

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V 57

2.4 Beschlussempfehlung 57

3 Anhang (Stellungnahmeverfahren nach. § 91 Abs. 5 SGB V) 58

3.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V 58

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 Krankenkassen[1], der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger 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 Lebermetastasen gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3).

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, geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage), zuletzt geändert am 17.12.2009)[2] mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung und den darauf folgenden Änderungsbeschlüssen 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 Lebermetastasen

Als Lebermetastasen werden Absiedelungen von nicht lebereigenen Tumoren bezeichnet. Sie stellen in Europa die bei weitem überwiegende Ursache von bösartigen Erkrankungen der Leber dar. Die am häufigsten hepatisch metastasierenden Tumore sind kolorektale Karzinome. Die Gesamtzahl von Patienten mit Lebermetastasen ist hoch, das Krankheitsbild ist im Versorgungskontext relevant.

Lebermetastasen als Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens gehen bei den meisten Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose einher. Eine Ausnahme stellen die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome dar, hier kann bei vollständiger operativer Resektion bzw. Ablation ein vergleichsweises gutes Überleben, teilweise eine Heilung erreicht werden.

In der Behandlung von Lebermetastasen kommen folgende Verfahren zum Einsatz:

- Die operative Entfernung von Lebermetastasen ist - sofern möglich - das Verfahren der Wahl. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten, wie etwa der Nähe zu Gefäßen und Gallenwegen, oder aufgrund der Ausdehnung und Anzahl der Metastasen ist eine Resektion jedoch in der Mehrzahl der Fälle (etwa 70 %) nicht durchführbar.
- Die lokal ablativen Verfahren haben die Tumordestruktion bzw. zumindest Verminderung des Tumorvolumens in-situ zum Ziel. Hier kommen Verfahren wie Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Laser-induzierte Thermotherapie, Kryotherapie und perkutane Alkoholinjektion zur Anwendung.
- Systemische Chemotherapie
- Die lokale bzw. regionale Chemotherapie ist über Katheter oder Portsysteme auch in Form einer Chemoembolisation möglich.
- Perkutane Strahlentherapie

Die Protonentherapie stellt eine spezielle Form der perkutanen Strahlentherapie dar, die bei dieser Indikation in der Regel als alleinige Bestrahlungsform eingesetzt wird (also 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 der Entscheidung

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens der Anwendung der Protonentherapie bei Lebermetastasen stehen lediglich eine Fallserie und ein Fallbericht der Evidenzstufe IV bzw. V gemäß Verfahrensordnung zur Verfügung. Prospektive Untersuchungen unter Einschluss einer Vergleichsintervention oder systematische Reviews bzw. Metaanalysen liegen nicht vor.

Die Autoren der genannten Arbeiten stellen die Ergebnisse der Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation anhand eines kleinen Kollektives dar. Die Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Lebermetastasen machbar und sicher zu sein scheint. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden, auch sind weitere Untersuchungen unter Einbeziehung möglichst auch einer strahlentherapeutischen Vergleichsintervention mit Photonen nötig. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die vorliegende Evidenz momentan noch nicht ausreicht, um eine abschließende Bewertung dieser Methode vorzunehmen.

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit kann wie folgt zusammengefasst werden:

Patientinnen und Patienten mit operablen Tumoren:

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei dieser Patientengruppe nicht zu. Bei Patienten mit operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Versorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist momentan nicht erkennbar.

Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren:

Bei der Mehrheit der Patienten ist eine operative Resektion auch aus Gründen der nicht unerheblichen Risiken in Hinblick auf Morbidität und Mortalität nicht möglich, so dass in dieser Situation die Anwendung interventioneller und strahlentherapeutischer Verfahren abzuwägen ist.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kein Verfahren dar, für das in dem insgesamt mit Unsicherheiten behafteten Indikationsbereich der metastasierten Erkrankungen derzeit ausreichend Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (z. B. Dosisfindung) sind insbesondere auch Ergebnisse aus Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem längeren Follow-Up vor der regelhaften Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation notwendig.

Sofern nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, kann der theoretische Vorteil, den die Protonenbestrahlung auf Grund der physikalischen Eigenschaften verspricht, in Einzelfällen zu einer besonderen Situation führen.

Da es bisher keinen Beleg dafür gibt, dass der theoretische Vorteil der Protonentherapie klinisch umgesetzt werden kann, andererseits aber die Kriterien einer Notstandssituation vorliegen können, weil keine erprobte Therapie mehr verfügbar ist und eine dem Grunde nach lebensbedrohende Situation möglicherweise positiv beeinflusst werden kann, bedarf es bei dieser Konstellation einer Vorgehensweise, die den Bedingungen des experimentellen Handelns gerecht wird. Die ärztliche Berufsordnung bezieht sich hierbei auf die Deklaration (des Weltärztebundes) von Helsinki. Es liegt in der Verantwortung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, die entsprechenden Voraussetzungen nachvollziehbar darzustellen und hierbei erzielbare Erkenntnisse durch eine geeignete Dokumentation zu erfassen.

Die in der Regel von der Grunderkrankung abhängige Prognose, die Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, unterschiedliche Patientenpräferenzen und die Tatsache, dass nicht alle Patienten für eine invasive oder systemisch belastende Therapie geeignet sind, machen eine sorgfältige Indikationsstellung jedweder Behandlungsmöglichkeit mit Blick auf das für die Patientin bzw. den Patienten erreichbare Ergebnis notwendig.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundeausschusses

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation Lebermetastasen im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V[3] 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 V[5] fortgesetzt. Mit Schreiben vom 30.09. und 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankenanstalten 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 Lebermetastasen 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 Methodenbewertung[6]) hat die sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit durchgeführt. Die diesbezüglichen Beratungsergebnisse sind in einem Bericht vom 27.07.2009 dokumentiert (vgl. Teil B). Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf dieser Basis die sektorübergreifende Bewertung am 08.10.2009 beraten und den Beratungsergebnissen der Arbeitsgruppe zugestimmt.

Der Unterausschuss „Methodenbewertung“ hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext am 08.10.2009 und am 08.04.2010 beraten und hat seine beschlussvorbereitenden Beratungen unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) am 08.04.2010 abgeschlossen (vgl. Teil C).

---

[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.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat sich in seinen Sitzungen am 08.10.2009 und 08.04.2010 intensiv um Konsens bemüht. Auch am 08.04.2010 konnte nach Würdigung der Stellungnahme der BÄK der dissente Anteil der abschließenden Bewertung der Protonentherapie bei Lebermetastasen nicht aufgelöst werden. Aus diesem Grund werden dem Plenum dissente Beschlussentwürfe vorgelegt

Das Plenum hat nach vorbereitenden Beratungen (Sitzung am 20.05.2010 und Sitzung am 19.08.2010) in seiner Sitzung am 20.01.2011 den in Kapitel 4 abgebildeten Beschluss gefasst.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.10.2009 die Zusammenfassende Dokumentation - Stand: 08.10.2009 -, welche den Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit beinhaltet, sowie die sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung – Stand: 08.10.2009 - übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 06.11.2009 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen (vgl. Teil A Kap. 3.1 und Teil C Kap 2.3).

4 Beschluss

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz. Nr. 55 (S. 1306) vom 07.04.2011.

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei Lebermetastasen

Vom 20. Januar 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 21. Oktober 2010 (BAnz 2011 S. 126), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 („Ausgeschlossene Methoden") wird nach Nummer 3.9 folgende Nummer 3.10 angefügt:

„3.10 Protonentherapie bei Lebermetastasen"

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 20. Januar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

5 Anhang

5.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

Geschäftsstelle Düsseldorf
Eingang: – 6 SEP. 2001
HG
Bereich I | Bereich II | Bereich III
Stabsstellen
02 | 03 | 05
Dezernate
I | II | III | IV

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 bereist 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 Gerdelmann
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	BuÄ/K	BuZÄ/K	A-Kh

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 Carrée
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon: (0 30) 24 00 89 90
Telefax: (0 30) 24 00 89 930

Büro Bonn:
Bonn-Center
Bundeskanzlerplatz 2-10
53113 Bonn
Telefon: (02 28) 21 10 01
Telefax: (02 28) 21 22 11

E-mail:
info@BDPK.de

Bankverbindung:
Deutsche Bank AG
Filiale Berlin
Konto Nr. 2 368 181
BLZ 100 700 00

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

28/03/2011 11:25 030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/01

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per FAX: 030 - 275838105

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, 28. März 2011
AZ 213 - 21432 - 34

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20.01.2011
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei Lebermetastasen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 20.01.2011 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Hinweis: Das Bundesministerium für Gesundheit geht davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vom GKV-Spitzenverband angekündigten regelmäßigen Berichterstattung über die im Einzelfall erfolgte Leistungsgewährung ausgeschlossener Methoden nach den Kriterien des BVerfG-Beschlusses vom 06.12.2005 überprüfen wird, ob aufgrund dieser Erkenntnisse die Definition einer Patientengruppe in einer abstrakt-generellen Ausnahmeregelung möglich ist.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Tautz

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 6, RB 23 Richtung Euskirchen)

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Protonentherapie
Indikation: Lebermetastasen

Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

27.07.2009

1 Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Indikation Lebermetastasen, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V[7] wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen[8] 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 V[10] fortgesetzt.

Mit dem Schreiben vom 30.09.2003 bzw. 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankenanstalten 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 Lebermetastasen in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V beraten. Für die Bewertung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18.12.2008 (zuletzt geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009,)[11] maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Neufassung 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.

2 Grundlagen Lebermetastasen

2.1 Definition und Epidemiologie

Lebermetastasen, Absiedelungen von nicht lebereigenen Tumoren, stellen in Europa mit einem Verhältnis von 40:1 die bei weitem überwiegende Ursache von bösartigen Erkrankungen der Leber dar.

---

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)

11 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

Bei extrahepatischen Malignomen sind in zirka 40 % der Fälle Leberfiliae zu erwarten. Am häufigsten metastasieren Karzinome in die Leber, gefolgt von Lymphommanifestationen (20 %) und Sarkomen (6 %). In den westlichen Ländern ist bei einer Lebermetastasierung die Primärneoplasie am häufigsten im Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Gallenblase, Pankreas, Kolon und Rektum) sowie Mamma, Lunge und Urogenitaltrakt zu suchen. Meist finden sich mehrere, selten nur eine Metastase (vor allem bei Karzinomen des Kolorektums).

Die am häufigsten hepatisch metastasierenden Tumore sind wegen des portal-venösen Abflusses kolorektale Karzinome. Bis zu 50 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen. Bei einer Inzidenz des kolorektalen Karzinoms von etwa 50/100.000 entspricht das allein zirka 20.000 Fällen pro Jahr.

Angesichts eines Lebenszeitrisikos von etwa 42 %, eine Tumorerkrankung zu erleiden bzw. 22 %, an einer solchen zu versterben, kann insgesamt von einer jährlichen Zahl neuauftretender Fälle von Lebermetastasen in der Größenordnung von ca. 100.000 ausgegangen werden. Da Lebermetastasen auch klinisch in der Regel relevant sind und häufig die Prognose entscheidend mit bestimmen, handelt es sich um ein qualitativ und quantitativ bedeutsames Phänomen.

2.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren

Die Ätiologie folgt der jeweiligen Grunderkrankung. Lebermetastasen sind ganz überwiegend hämatogene Metastasen. Wegen der Besonderheiten des portal-venösen Kreislaufes, in dem die Leber die erste Filterstation darstellt, metastasieren insbesondere gastrointestinale Tumore in die Leber.

Obwohl Lebermetastasen häufige Todesursache bösartiger Erkrankungen darstellen, besteht die Chance auf Heilung, wenn diese operativ vollständig zu entfernen sind. Prognostisch stellen Lebermetastasen des Kolons und Rektums sowie die Metastasen von neuroendokrinen Karzinomen eine eigene Gruppe im Vergleich zu anderen Tumoren dar. Zirka 20 % der kolorektalen Lebermetastasen können kurativ reseziert werden; in diesen Fällen stellt die Resektion die Therapie der Wahl dar. Nach R0-Resektion isolierter Lebermetastasen überleben zwischen 20 und 45 % der Patienten fünf Jahre. Auch bei rezidivierenden Lebermetastasen hängt die Prognose hauptsächlich von der Möglichkeit einer R0-Resektion ab und ist bei der Re-Resektion nicht prinzipiell verschlechtert.

Trotz medianer Überlebenszeiten von bis zu 14 – 20 Monaten chemotherapeutisch behandelter Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen sind die 5-Jahres-Überlebensraten mit 0 bis 5 % insgesamt weiter gering.

2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild ist unspezifisch und nur bei fortgeschrittenen Stadien von einem uncharakteristischen Kapselspannungsschmerz sowie den Symptomen verringerter Lebersyntheseleistung und der Stauung bzw. des Verschlusses von Gallenwegen, Pfortader und Lebervenen geprägt.

Die Diagnose erfolgt durch Schnittbildverfahren (Ultraschall, Kontrastmittel-CT und –MRT) und ggf. bioptische Sicherung.

2.4 Therapie bei Lebermetastasen

In der Behandlung von Lebermetastasen kommen folgende Verfahren zum Einsatz:

Die **operative Entfernung** von Lebermetastasen ist sofern möglich das Verfahren der Wahl. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten, wie etwa der Nähe zu Gefäßen und Gallenwegen, oder aufgrund der Ausdehnung und Anzahl der Metastasen ist eine Resektion jedoch in der Mehrzahl der Fälle (etwa 70%) nicht durchführbar. Bei kurativer Intention muss die Möglichkeit einer R0-Resektion gegeben sein und ggf. intraoperativ mittels Ultraschall verifiziert werden. Die Resektion darf ein gewisses Maß (80% bei Patienten mit gesundem Restgewebe der Leber) nicht überschreiten, um postoperativ eine ausreichende Leberfunktion weiterhin zu gewährleisten (Future Liver Remnant – FLR).[12] Vor der Resektion kann bei einem als zu gering eingeschätztem verbleibenden Leberrest eine selektive Portalvenenembolisation durchgeführt werden, welche zu einer Hypertrophie des Restgewebes führt.[13] Durch eine neoadjuvante Chemotherapie kann unter Umständen eine Tumorreduktion erreicht werden, so dass primär nicht resektable Metastasen operabel werden.[14]

Die lokal ablativen Verfahren haben die Tumordestruktion bzw. zumindest Verminderung des Tumorvolumens in-situ zum Ziel.

Bei der **Radiofrequenzablation** (RFA, RITA) erfolgt die Zerstörung des Gewebes mittels Applikation von hochfrequentem Strom. Die Elektrode kann perkutan oder nach erfolgtem Zugang intraoperativ appliziert werden. Dies sollte bildgebend kontrolliert werden, z.B. sonographisch.

Die **Mikrowellenablation** (MWA) ist mit der RFA vergleichbar, anstelle von hochfrequentem Strom kommen jedoch Mikrowellen zum Einsatz, die ebenfalls über die Induktion einer thermischen Schädigung zu einer Ablation des Tumorgewebes führen.

Die **Laser-induzierte Thermotherapie** (LITT) ist ein weiteres ablatives Verfahren, das eine Thermonekrose des Tumorgewebes bewirkt.[15]

---

[12] Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S et al., Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow. Zentralbl Chir. 2008 Jun;133(3):267-84.

[13] Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist. 2008 Jan;13(1):51-64.

[14] Bismuth H, Adam R, Lévi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996 Oct;224(4):509-20.

[15] Die LITT wurde für den vertragsärztlichen Bereich vom G-BA ausgeschlossen (siehe Beschluss vom 18.10.2005).

Auch bei der Anwendung der **Kryotherapie** führt eine thermische Schädigung – in diesem Fall durch Kälte – zu einer Nekrose der Metastase.

Der **perkutanen Alkoholinjektion** (PEI) liegt als Wirkprinzip die Nekroseinduktion mittels Alkohol zugrunde.

Die **systemische Chemotherapie** orientiert sich in der Regel an den Therapieschemata des Primärtumors. Bei Kombinationsbehandlungen wird diese in Abhängigkeit der Tumorentität vor, während und nach der Operation bzw. Intervention zur Behandlung von Lebermetastasen empfohlen.

Die **lokale bzw. regionale Chemotherapie** ist über Katheter oder Portsysteme, die in die A. hepatica propria eingebracht werden, möglich (z.B. Hepatic arterial infusion, HAI, Transarterielle Chemoembolisation, TACE).

Die **Strahlentherapie** erfolgt aufgrund der Strahlenempfindlichkeit des Lebergewebes in der Regel mittels moderner Bestrahlungsformen wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder der stereotaktischer Radiotherapie (ESRT, SBRT), da hierbei durch eine bessere Beschränkung der Dosis auf das Zielvolumen die Rate der Nebenwirkungen vermindert werden kann. Bei der **sterotaktischen Strahlentherapie** handelt es sich um eine in der Regel hypofraktionierte oder auch einseitige Photonenbestrahlung, die jedoch aufgrund der hohen Einzeldosen eine präzise Fixierung des Zielvolumens erfordert. Dies kann durch patientenspezifische Formkörper zur Lagerung und zusätzlich atemsynchronisierte (Atemgating) sowie ggf. bildgesteuerte Bestrahlung (Image Guided Radiotherapy, IGRT) erreicht werden.

Auf die Anwendung der einzelnen Therapieformen wird in Kapitel 5.2 näher eingegangen.

Leitlinien-Empfehlungen:

Eine orientierende Leitlinien-Recherche hat ergeben, dass verschiedene Leitlinien die Therapie bei Lebermetastasen behandeln. Aufgrund der unterschiedlichen Prognosen und Therapieformen der Grunderkrankungen unterscheiden sich die einzelnen Leitlinien hinsichtlich der gemachten Empfehlungen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die operative Therapie bei resektablen Lebermetastasen kolorektalen und neuroendokrinen Ursprungs übereinstimmend als Therapie der Wahl empfohlen wird. Bei nicht-operablen Lebermetastasen liegen für interventionelle und strahlentherapeutische Verfahren keine evidenzbasierten und standardisierten Empfehlungen vor; in diesen Fällen wird eine individuelle Therapieentscheidung erforderlich. Bei Lebermetastasen anderen Ursprungs gibt es Empfehlungen auf der Basis nicht kontrollierter Studien, die eine operative Therapie nahelegen.

2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist die Bestrahlung von Lebermetastasen mittels Protonen mit kurativem, adjuvantem, neoadjuvantem oder palliativem Ansatz. Theoretisch kann die Protonentherapie – unter der Annahme einer Dosiswirkungsbeziehung – aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften den Vorteil bieten, auch größere und irregulär konfigurierte 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.

Für die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die jeweilige Tumorgeometrie kommen verschiedene Verfahren der Strahlformung zum Einsatz. Bei der Protonentherapie werden passive Verfahren, die so genannte Scattering-Methode, und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Volumenelement zu Volumenelement (Voxel-to-Voxel) lenken. So wird das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt. Das Voxel-to-Voxel-Bestrahlungsverfahren stellt somit 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

AWMF S1-Leitlinie „Lebermetastasen“ der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (Oktober 2003). http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll-na/032-019.htm

AWMF S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (April 2008). http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/032-045.pdf

AWMF S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ der der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (September 2004). http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/021-007.htm

British Society of Gastroenterology (BSG) Leitlinie „Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases“ (August 2006). Gut 2006;55(Suppl III):iii1–iii8 und http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/liver_metastases.pdf

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Leitlinie „Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT)“ (September 2006). http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/ESRT_Leitlinie.pdf

Gastrointestinale Tumoren / Hrsg.: Tumorzentrum München, Geschäftsstelle. Bd.-Hrsg.: A. Sendler. - 7. Aufl.. - München ; Wien ; New York : Zuckschwerdt, 2006. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität). http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/872_Manual_Gastrointestinale_Tumoren.pdf

National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php?site=All+Cancer+Sites&stat=Lifetime+Risk

SIGN-Leitlinie „Colorectal Cancer“ (März 2003). http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf

3 Informationsgewinnung

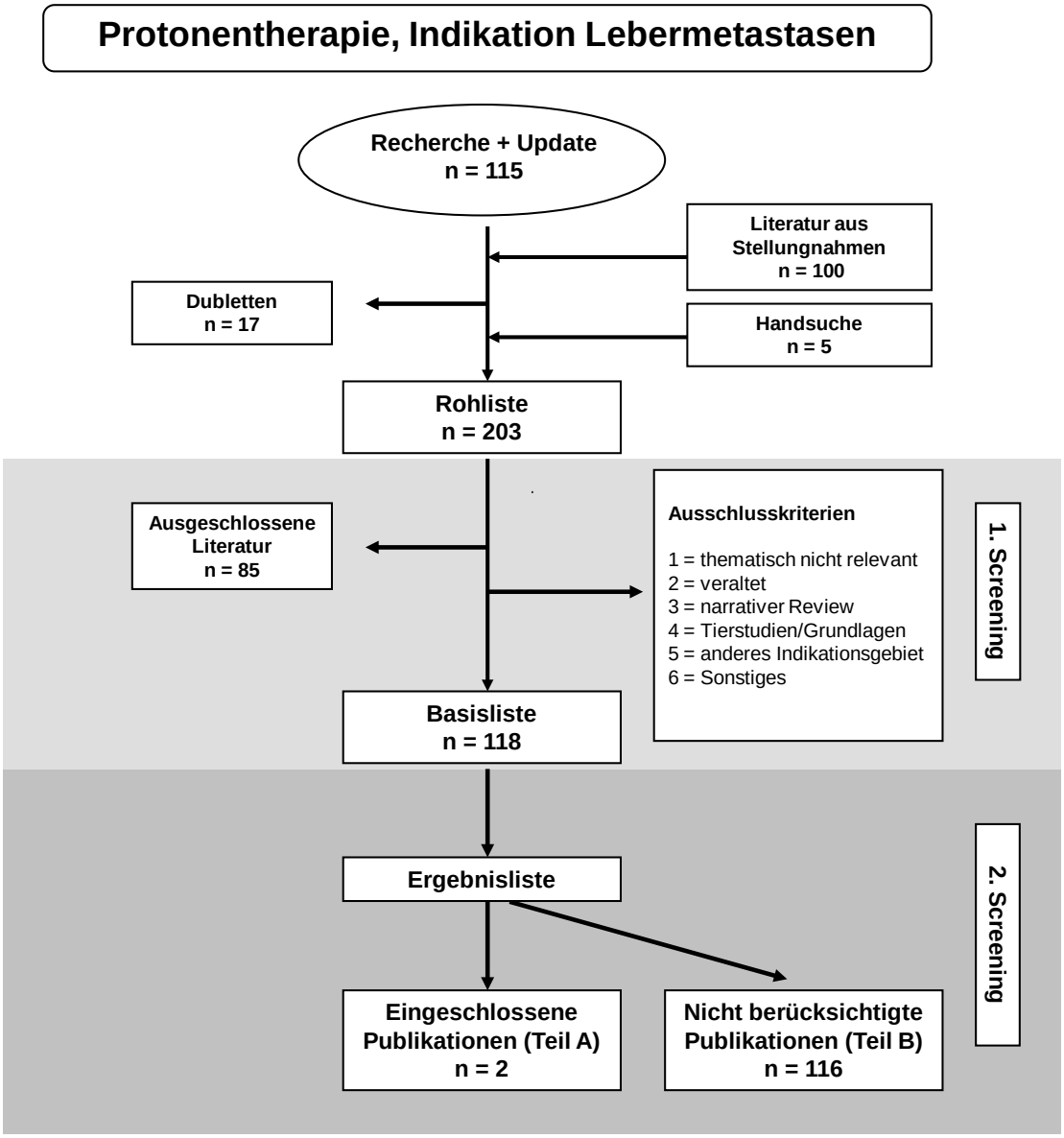
Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinn von § 2 SGB V ab.

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 Lebermetastasen. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Kap. 7.3 aufgeführt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Lebermetastasen, erstellt und im März 2007 in folgenden Datenbanken ausgeführt: The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Database), Medline, Embase, Biosis, INAHTA, DAHTA, Trip-Database, National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (GIN) und AWMF-Leitliniendatenbank. Zusätzlich wurde auf den Internetseiten der Mitgliederorganisationen der INAHTA recherchiert. Im Dezember 2008 wurde ein Update dieser Recherche durchgeführt. 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 Lebermetastasen
Recherche + Update
n = 115
Literatur aus Stellungnahmen
n = 100
Dubletten
n = 17
Handsuche
n = 5
Rohliste
n = 203
Ausgeschlossene Literatur
n = 85
Ausschlusskriterien
1 = thematisch nicht relevant
2 = veraltet
3 = narrativer Review
4 = Tierstudien/Grundlagen
5 = anderes Indikationsgebiet
6 = Sonstiges
1. Screening
Basisliste
n = 118
Ergebnisliste
2. Screening
Eingeschlossene Publikationen (Teil A)
n = 2
Nicht berücksichtigte Publikationen (Teil B)
n = 116

4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Fallserien (Evidenzstufe IV der VerfO):

Chiba et al. 1996

Die als Abstract vorliegende Arbeit von Chiba et al. (1996) berichtet von ersten Behandlungsergebnissen der Anwendung der Protonentherapie an 4 Patienten mit insgesamt 6 Metastasen eines kolorektalen Karzinoms. Die Bestrahlung wurde mit durchschnittlich 58,5 Gy durchgeführt. Eine Vergleichsintervention wurde nicht angegeben. Nach 3 Monaten wurde bei allen Patienten eine Tumorreduktion erreicht, im Verlauf (Follow-up bis 32 Monate) konnte bei 2 der 6 Metastasen eine bleibende Tumorkontrolle erreicht werden, 4 zeigten einen Progress. Wesentliche Komplikationen werden bei der Anwendung der Methode nicht geschildert. Die Autoren sehen die Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation als eine sichere und effektive Behandlungsmethode auch bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen an.

Kasuistiken (Evidenzstufe V der VerfO):

Gohongi et al. 2005

Gohongi et al. berichten in einer Kasuistik von einer Patientin mit einer Lebermetastase eines Magenkarzinoms. Zusätzlich zu einer systemischen Chemotherapie (5-FU und Cisplatin) wurde eine fraktionierte Protonenbestrahlung mit 66 Gy über 30 Tage durchgeführt. Nach 3 Monaten kam es zu einer vollständigen Ablation der Lebermetastase, ein Rezidiv trat innerhalb eines Follow-ups von 2 Jahren nicht auf. Die Autoren folgern, dass die Protonenbestrahlung in Kombination mit systemischer Chemotherapie, die vornehmlich als Radiosensitizer verwendet wurde, eine effektive Therapieform für die Behandlung von Lebermetastasen eines Magenkarzinoms darstellt.

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) eingegangen Stellungnahmen wurden auf relevante Literaturangaben und bezüglich ihrer wesentlichen inhaltlichen Aussagen geprüft. Zum Themenkomplex Lebermetastasen wurden in keiner Stellungnahme Anmerkungen gemacht (siehe Kapitel 7.1).

4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens der Anwendung der Protonentherapie bei Lebermetastasen stehen lediglich eine Fallserie und ein Fallbericht der Evidenzstufe IV bzw. V gemäß Verfahrensordnung zur Verfügung. Prospektive Untersuchungen unter Einschluss einer Vergleichsintervention oder systematische Reviews bzw. Metaanalysen liegen nicht vor.

Die Autoren der genannten Arbeiten stellen die Anwendung der Protonentherapie anhand eines kleinen Kollektives dar. Die Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Therapie von Lebermetastasen machbar und sicher zu sein scheint. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden, auch sind weitere Untersuchungen unter Einbeziehung möglichst auch einer photonenbasierten strahlentherapeutischen Vergleichsintervention nötig. Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kein Verfahren dar, für das in dem insgesamt mit Unsicherheiten behafteten Indikationsbereich der metastasierten Erkrankungen derzeit ausreichend Hinweise für einen Nutzen vorliegen.

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Lebermetastasen stellen die Mehrzahl aller malignen Lebertumoren dar, hierbei ist in 66 % der Fälle ein Adenokarzinom des Gastrointestinaltraktes der Primärtumor. Aufgrund der hohen Inzidenz des kolorektalen Karzinoms von etwa 50/100.000 Einwohnern ist bei einer Rate der Metastasierung in die Leber von bis zu 50% mit jährlich etwa 20.000 neu auftretenden Fällen einer Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom allein zu rechnen. Insgesamt metastasieren etwa 40 % aller extrahepatischen Malignome in die Leber.[16,17] Grundsätzlich sind Lebermetastasen Ausdruck einer prognostisch ungünstigen Tumorbiologie und stellen wegen der damit verbundenen hohen Morbidität und der großen Zahl betroffener Patienten qualitativ und quantitativ eine der größten Herausforderungen der Onkologie dar.

Bei kolorektalen Karzinomen kann die vollständige Entfernung (R0-Resektion) bzw. die vollständige in-situ Ablation von Lebermetastasen zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose führen, sofern kein Lokalrezidiv und keine weiteren, nicht resektablen extrahepatischen Metastasen vorliegen. Hierbei lässt sich eine 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 20-45 % erzielen. Die lokale Kontrolle von Lebermetastasen ist bisher überhaupt nur bei kolorektalen Karzinomen von bewiesener Relevanz für das Überleben. Dies liegt darin begründet, dass bei dieser Tumorform – im Gegensatz zu allen anderen Tumoren – Metastasen der Leber auftreten, bei denen die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, dass keine weiteren Tumorabsiedlungen im Körper vorliegen, Lebermetastasen stellen also noch keine systemische Generalisierung dar.

Der Stellenwert einer Behandlung einzelner Metastasen anderer Primärtumoren (Lokaltherapie) ist nicht belegt, eine solche Therapie wird nicht generell empfohlen. In bestimmten Befundkonstellationen kann eine solche Lokaltherapie aber eventuell sinnvoll sein, so nehmen beispielsweise Metastasen neuroendokriner Tumoren eine besondere Rolle ein. Diese bleiben bei Lokalisation im portalvenösen Abflussgebiet aufgrund des First-Pass Effektes der Leber lange asymptomatisch. Im Anschluss an eine Metastasierung in die Leber kann es jedoch zu einem Karzinoid-Syndrom kommen, dessen Symptome eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringen können, die eine Behandlung erforderlich machen können.[18]

---

[16] Gastrointestinale Tumoren / Hrsg.: Tumorzentrum München, Geschäftsstelle. Bd.-Hrsg.: A. Sendler. - 7. Aufl.. - München ; Wien ; New York : Zuckschwerdt, 2006. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität)

[17] Schauer RJ, Löhe F, Jauch KW. Ergebnisse nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen.Viszeralchirurgie 2004 39: 98–103

[18] Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):61-72.

Lebermetastasen können aufgrund ihrer Symptomatik (z.B. Leberkapselschmerz bei großen Metastasen) auch in nur palliativer Intention eine Therapie notwendig machen, die durch Volumenreduktion lediglich zu einer Symptomkontrolle führt.[19] Die zur Palliation erforderlichen Maßnahmen sind hierbei in besonderer Weise vom Gesamtbefinden abhängig und nur in einzelnen Fällen allein durch die lokale Situation geprägt. Welches Verfahren letztendlich zur palliativen Therapie herangezogen wird, ist abhängig von der Lokalisation der Metastasen, vorhandenen Komorbiditäten sowie den Präferenzen der Patienten und muss für jeden Einzelfall individuell festgelegt werden.

5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die unter 2.4 genannten Therapieoptionen bei der Behandlung von Lebermetastasen werden im Folgenden hinsichtlich Indikation und Stellenwert nach einer orientierenden Literatursichtung zusammenfassend dargestellt:

Die **chirurgische Resektion** stellt insbesondere bei der Therapie von Metastasen kolorektaler Karzinome die Therapie der Wahl dar. Kann eine Resektion im Gesunden (R0) erfolgen, so ergibt sich hieraus eine Prognoseverbesserung. Auch bei einem erneuten Auftreten von Lebermetastasen ist eine operative Therapie prinzipiell möglich. Verschiedene Faktoren (Lokalisation, Ausdehnung der Metastasen, verbleibendes Restparenchym der Leber, Allgemeinzustand, Patientenpräferenzen) führen dazu, dass eine Operation jedoch in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich ist. In der neueren Literatur wird eine 5-Jahresüberlebenswarscheinlichkeit von bis zu 58 % nach erfolgter R0-Resektion angegeben, hierbei gibt es jedoch ausgeprägte Unterschiede in Anhängigkeit der Größe und Lokalisation der Tumoren.[20] [21] Kann eine R0-Resektion nicht erfolgen, so reduziert sich die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit deutlich.[22]

Die Indikation zur Anwendung einer **systemischen Chemotherapie** ist abhängig vom Primärtumor. In einer prospektiven Studie wurden die Ergebnisse bei Patienten mit nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen verglichen, die entweder eine systemische Chemotherapie oder eine lokal ablative Therapie erhielten. Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied.[23]

---

[19] Flieger D, Keller R, Fischbach W. [Palliative treatment for colorectal cancer] Internist (Berl). 2004 Jul;45(7):786-94.

[20] Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg. 2002 Jun;235(6):759-66.

[21] Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 8: 2001 347–353

[22] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2005 May;241(5):715-22

[23] Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B et al, Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1161-9. Epub 2006 Dec 31.

Die **regionale Chemotherapie** über arterielle Port-Systeme (HAI) wurde in einer aktuellen Metaanalyse untersucht, hierbei zeigten sich für die systemische und regionale Chemotherapie bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens.[24]

Die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren der **Chemoembolisation** von Lebermetastasen (z. B. TACE) sind bezüglich des medianen Überlebens äußerst heterogen und wurden vornehmlich in Fallserien und nicht-vergleichenden Untersuchungen dargestellt.[25]

Im Jahr 2003 wurde durch das NICE[26] eine vorläufige Bewertung insbesondere der Sicherheit der **Radiofrequenzablation** (RFA, RITA) bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durchgeführt. In Fallserien und nicht-randomisierten Studien wurde dargestellt, dass mit der RFA im Vergleich zur Resektion nur ein geringeres Überleben erreicht werden kann. Eine abschließende Bewertung durch das NICE erfolgte nicht, es wird auf eine laufende randomisierte Multicenter-Studie (CLOCC) [27] hingewiesen.[28]

Im Jahr 2006 erfolgte eine vergleichbare vorläufige Bewertung durch das NICE für die Methode der **Mikrowellenablation** (MWA) bei Lebermetastasen. Die Methode ist mit der RFA vergleichbar, anstelle von hochfrequentem Strom kommen jedoch Mikrowellen zum Einsatz, die ebenfalls über die Induktion einer thermischen Schädigung zu einer Nekrose des Tumorgewebes führen. Das Gesamtüberleben im Vergleich zur operativen Therapie war nicht signifikant unterschiedlich.[29]

Die **Laser-induzierte Thermotherapie** (LITT) wurde vornehmlich im Rahmen von Fallserien bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms untersucht.[30] [31]

---

[24] Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era?J Clin Oncol. 2007 Dec 10;25(35):5649-54.

[25] Vogl TJ, Zangos S, Eichler K et al., Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. Eur Radiol. 2007 Apr;17(4):1025-34. Epub 2006 Aug 30.

[26] National Institute for Health and Clinial Excellence

[27] CLOCC Trial (Chemotherapy + Local Ablation Versus Chemotherapy) Randomized Phase II Study Of Local Treatment Of Liver Metastases By Radiofrequency Combined With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov NCT00043004

[28] NICE. Interventional procedure overview of radiofrequency ablation for the treatment of colo-rectal liver metastases http://www.nice.org.uk

[29] NICE. Interventional procedure Overview: Microwave ablation for microwave ablation for the treatment of metastases in the liver. .http://www.nice.org.uk/

[30] Eickmeyer F, Schwarzmaier HJ, Müller FP. Survival after laser-induced interstitial thermotherapy of colorectal liver metastases--a comparison of first clinical experiences with current therapy results. Rofo. 2008 Jan;180(1):35-41. Epub 2007 Nov 16.

[31] Abschlussbericht des G-BA zur Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren vom 04.11.2005

Im Vergleich zu den anderen ablativen Verfahren hat die **Kryotherapie** bisher eine eher geringe Verbreitung erfahren. In einer Studie wurde die Kryotherapie mit der Resektion verglichen, hierbei zeigten sich bei vergleichbarem Gesamtüberleben höhere Rezidivraten bei Anwendung dieser ablativen Methode.[32]

Die Anwendung der **perkutanen Alkoholinjektion** (PEI) bei Lebermetastasen wurde in einigen Fallserien untersucht.[33] [34] [35] In einer zusammenfassenden Beurteilung von RFA und PEI kommen die Autoren zu der Bewertung, dass die PEI bei dieser Indikation keinen Stellenwert besitzt.[36]

Im Vergleich zu den operativen und interventionellen Verfahren hat die **Strahlentherapie** bei der Behandlung von Lebermetastasen einen nachgeordneten Stellenwert. Die Strahlenempfindlichkeit des Lebergewebes begrenzt den Einsatz der Therapie mit Photonen, eine zu hohe Dosis kann zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (Radiation induced liver disease – RILD) führen. Hierdurch ergibt sich eine Dosislimitierung, die für das gesamte Organ bei etwa 30 Gy und bei partieller Bestrahlung entsprechend höher liegt.[37] Bisher liegen hinsichtlich der Anwendung der sterotaktischen Strahlentherapie (ESRT/SBRT) die Ergebnisse einiger Untersuchungen vor (siehe nachfolgende Abbildung), die der Methode eine geringe Nebenwirkungshäufigkeit bescheinigen. Bezüglich des Ein- und Zweijahresüberlebens konnten Raten von 71-91 % bzw. 43-47 % erzielt werden.[38, 39]

---

[32] Seifert JK, Springer A, Baier P, Junginger T.Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study.Int J Colorectal Dis. 2005 Nov;20(6):507-20. Epub 2005 Jun 23.

[33] Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. Radiology. 1991 Jun;179(3):709-12.

[34] Virág J, Kádár E, Szentpétery F, Jakab F. Experiences with ethanol infiltration of the liver metastases of colorectal tumors (preliminary study). Acta Chir Hung. 1997;36 (1-4):386-8.

[35] Giovannini M, Seitz JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. Cancer. 1994 Jan 15;73(2):294-7.

[36] Becker D, Hänsler JM, Strobel D, Hahn EG. Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results. Langenbecks Arch Surg. 1999 Aug;384(4):339-43.

[37] Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver. Semin Radiat Oncol. 2001 Jul;11(3):240-6.

[38] Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Nees-Dourdoumas R, Flentje M (2001) Sterotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Strahlenther Onkol 177: 645–655

[39] Zimmermann F, Schill S, Schratzenstaller U, Geinitz H (2004) Stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen. Journal Onkologie 4: 32–33

Tabelle 2. Lokale Tumorkontrolle, Überleben und Verträglichkeit nach stereotaktischer Radiotherapie von Leberfiliae.

Erstautor	Pat.	Med. FU (Monate)	Nebenwirkungen > Grad I CTC	Lokale Kontrolle (LK) und Überleben (ÜL)
Blomgren (8)	41	11	< 10%	97% 1-JLK
Herfarth (15)	43	6	0% > Grad III CTC	81% 18-Mon. LK
Wulf (33)	23	9	15%	76% 1-JLK 71% 2-JLK 71% 1-JÜL 43% 2-JÜL
Zimmermann (34)	28	12	15% 4% Grad III CTC	81% 1-JLK 81% 2-JLK 91% 1-JÜL 47% 2-JÜL

(LK = lokale Kontrolle, 1-JLK / 2-JLK = 1- bzw. 2-Jahres-lokale-Kontrolle, 1-JÜL / 2-JÜL = 1- bzw. 2-Jahres-Überleben, Med. FU = medianes Follow-Up)

Die **Protonentherapie** wurde bei Lebermetastasen bisher nur in geringem Umfang eingesetzt. Die Anzahl der publizierten Studien ist dementsprechend gering. Erste publizierte Ergebnisse zur Anwendung der Protonentherapie, die diesem Bericht zugrunde liegen, deuten auf die Möglichkeit einer wirksamen und nebenwirkungsarmen Durchführung der Protonentherapie bei der Behandlung von Lebermetastasen unterschiedlicher Tumorentitäten hin, können jedoch insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen und der Heterogenität der Primärtumoren nicht als Basis einer abschließenden Nutzenbewertung dienen.

Für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) konnte gezeigt werden, dass die Protonentherapie in der Lage ist, eine hohe Bestrahlungsdosis mit nachfolgend guter lokaler Tumorkontrolle zielgenau einzubringen, ohne dass es in der Regel nachfolgend zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion kommt. Es konnte dargestellt werden, dass durch die besonderen strahlenphysikalischen Eigenschaften der Protonen eine weitgehende Schonung des den Tumor umgebenden Gewebes erreicht werden kann und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) somit geringer ist. Daher waren höhere Dosen als mit Photonen möglich, auch war eine Dosiseskalation nach Anwendung etwa einer stereotaktischen Radiotherapie mit Photonen durchführbar (sog. „Proton-Boost“). In wie fern die Ergebnisse der Anwendung der Protonentherapie beim HCC auf die Behandlung von Lebermetastasen übertragen werden können, ist bisher unklar.

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. Die Faktoren Alter, Allgemeinzustand und Leberfunktion spielen bei der Indikationsstellung eine nicht unerhebliche Rolle, da sie die Anwendbarkeit insbesondere invasiver Prozeduren beeinträchtigen können.

Während bei einem kurativen Ansatz die Behandlungsrisiken eines Verfahrens naturgemäß höher liegen dürfen, stehen bei einem palliativen Ansatz die Aspekte der Sicherheit einer Behandlung, des Patientenkomforts und der Lebensqualität nach der Therapie im Vordergrund.

Da die operativen und interventionellen Therapieformen mit nicht unerheblichen Risiken einhergehen können und z.T. Kontraindikationen für deren Anwendung bestehen (schlechter Allgemeinzustand, Allergien, nicht kontrollierbarer Aszites, Koagulopathien, etc.) bedarf es nicht-invasiver strahlentherapeutischer Behandlungsalternativen mit einem geringeren Risikopotenzial.

Derzeit liegen keine Arbeiten vor, die Rückschlüsse auf Aspekte der Lebensqualität bei der Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation zulassen. Für die stereotaktische Strahlentherapie konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität von Patienten mit primären und metastatischen Tumoren unter dieser Behandlung nicht signifikant veränderte.[40] [41]

Ob die Protonentherapie für Patienten mit Lebermetastasen, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind, eine therapeutische Option darstellt, ist momentan noch nicht abschließend zu beurteilen. Somit ist auch eine spezifische Definition von Patientengruppen, bei denen sich eine besondere medizinische Notwendigkeit für die Anwendung der Protonentherapie ergibt, derzeit sehr schwierig.

Ergänzende Position:

Eine medizinische Notwendigkeit kann sich jedoch bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren ergeben, bei denen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, um das therapeutische Ziel zu erreichen, z. B. weil bereits in der Bestrahlungsplanung deutlich wird, dass die mittlere Leberdosis bei der Anwendung von Photonen ein Maß überschreitet, bei dem es regelhaft zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) kommen oder lokalisationsbedingt die Schonung der Nachbarorgane bei der Anwendung von Photonen nicht gewährleistet werden kann. Da es sich um ein kleines und inhomogenes Patientenkollektiv handelt, sind Studien bei dieser Indikation nicht zu erwarten.

---

[40] Shun SC, Chiou JF, Lai YH et al. Changes in quality of life and its related factors in liver cancer patients receiving stereotactic radiation therapy.Support Care Cancer. 2008 Sep;16(9):1059-65. Epub 2008 Jan 16.

[41] Méndez Romero A, Wunderink W et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Apr 1;70(5):1447-52. Epub 2007 Nov 8.

6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Lebermetastasen als Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens gehen bei den meisten Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose einher. Eine Ausnahme stellen die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome dar, hier kann bei vollständiger operativer Resektion bzw. Ablation ein vergleichsweise gutes Überleben, teilweise eine Heilung erreicht werden. Die Gesamtzahl von Patienten mit Lebermetastasen ist hoch, das Krankheitsbild ist im Versorgungskontext relevant.

Patienten mit operablen Tumoren:

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei dieser Patientengruppe nicht zu. Bei Patienten mit operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist momentan nicht erkennbar.

Patienten mit nicht operablen Tumoren:

Bei der Mehrheit der Patienten ist eine operative Resektion auch aus Gründen der nicht unerheblichen Risiken in Hinblick auf Morbidität und Mortalität nicht möglich, so dass die Notwendigkeit alternativer Behandlungsmethoden geprüft werden muss.

Die meiste Verbreitung hat unter den interventionellen Methoden die Radiofrequenzablation gefunden, jedoch konnte sich bisher keine der Behandlungsalternativen als präferierte Therapieform im Falle einer Inoperabilität der Leberherde bzw. Ablehnung der Operation durchsetzen. Dies wird bereits durch die Vielzahl der angewendeten Methoden deutlich. Auch die systemische und regionale Chemotherapie erzielen keine mit der Operation vergleichbaren Überlebensraten.

Der Stellenwert der Strahlentherapie bei der Behandlung von Lebermetastasen ist bisher noch gering, was sich auch in der Anzahl der publizierten Daten widerspiegelt. In einer Priorisierung durch das amerikanische CMS MedCAC[42] unter Einbeziehung diverser Fachgesellschaften wurde 2007 dementsprechend die weitere Untersuchung der Strahlentherapie bei Krebserkrankungen mit modernen Verfahren wie der IMRT und der Protonentherapie als eines der 20 dringlichsten Forschungsvorhaben gewertet.[43]

Die stereotaktische Radiotherapie zeigt in ersten Studien ermutigende Ergebnisse und ist als nicht-invasives Verfahren auch bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand oder in palliativer Intention anwendbar.

[42] Centers for Medicare and Medicid Services: Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee

[43] http://www.cms.hhs.gov/faca/downloads/id41a.pdf

Bei größeren oder multiplen Herden kann unter Anwendung moderner Bestrahlungsformen auch unter Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften der Photonentherapie eine Mitbestrahlung des nicht betroffenen Leberparenchyms im Vergleich zu früheren Applikationsformen deutlich verringert werden. Erste publizierte Ergebnisse zur Anwendung der Protonentherapie, die diesem Bericht zugrunde liegen, deuten auf die Möglichkeit einer wirksamen und nebenwirkungsarmen Durchführung der Protonentherapie bei der Behandlung von Lebermetastasen unterschiedlicher Tumorentitäten hin. Ob die, durch die besonderen strahlenphysikalischen Eigenschaften der Protonen erhoffte Schonung des den Tumor umgebenden Gewebes und die verminderte Wahrscheinlichkeit, dass sich eine strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD) entwickelt zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses in der hier betrachteten Indikation führt, ist unsicher. Ebenso ist nicht geklärt, ob höhere Dosen mit Protonen oder eine Dosiseskalation nach Anwendung etwa einer stereotaktischen Radiotherapie mit Photonen möglich (sog. „Protonen-Boost“) zu einer Verbesserung der Prognose oder der Lebensqualität führt.

Die bisher publizierten Ergebnisse beim *hepatozellulären Karzinom (HCC),* bei dem es sich um eine andere Krankheitsentität handelt, deuten allenfalls darauf hin, dass eine wirksame und nebenwirkungsarme Durchführung der Protonentherapie bei der Behandlung von Tumorentitäten innerhalb des Lebergewebes möglich sein kann. Die für diese Indikation sehr viel zahlreicher vorliegenden Ergebnisse können einen Hinweis auf die prinzipiell erreichbare Bestrahlungsdosis sowie die spezifischen Risiken der Entwicklung einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) durch die Protonenbestrahlung geben. Offen ist aber, ob dies auch für metastasierende Prozesse gilt.

Für das HCC konnte gezeigt werden, dass die Protonentherapie in der Lage ist, eine hohe Bestrahlungsdosis mit nachfolgend guter lokaler Tumorkontrolle zielgenau einzubringen, ohne dass es nachfolgend in der Regel zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion kommt. Für die Protonenbestrahlung von Lebermetastasen konnte diese Ergebnissicherheit noch nicht erreicht werden. Die Sicherheit der Protonenbestrahlung bei der Lebermetastasierung ist ebenso wie die klinische Relevanz strahlenphysikalisch-theoretischer Vorteile dieser Bestrahlungsform noch in Studien zu klären.

In diesen wird zu überprüfen sein, wie sich die verschiedenen Therapieverfahren sowohl hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums als auch in Ihrer möglichen spezifischen Indikationsstellung unterscheiden. Bei der zunehmenden Zahl von Therapiezentren, die eine Protonenbehandlung vorhalten, werden diese Fragen grundsätzlich auch in geeigneten Studien untersucht werden können.

Die in der Regel von der Grunderkrankung abhängige Prognose, die Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, unterschiedliche Patientenpräferenzen und die Tatsache, dass nicht alle Patienten für eine invasive oder systemisch belastende Therapie geeignet sind, machen eine sorgfältige Indikationsstellung jedweder Behandlungsmöglichkeit mit Blick auf das für den Patienten erreichbare Ergebnis notwendig.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kein Verfahren dar, für das in dem insgesamt mit Unsicherheiten behafteten Indikationsbereich der metastasierten Erkrankungen derzeit ausreichend Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (z.B. Dosisfindung) sind insbesondere auch Ergebnisse aus Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem längeren Follow-Up vor der regelhaften Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation notwendig, um daraus dann ggf. allgemein gültige Empfehlungen ableiten zu können.

Ergänzende Position:

Eine medizinische Notwendigkeit kann sich jedoch bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren ergeben, bei denen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, um das therapeutische Ziel zu erreichen, z. B. weil bereits in der Bestrahlungsplanung deutlich wird, dass die mittlere Leberdosis bei der Anwendung von Photonen ein Maß überschreitet, bei dem es regelhaft zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) kommen oder lokalisationsbedingt die Schonung der Nachbarorgane bei der Anwendung von Photonen nicht gewährleistet werden kann. Da es sich um ein kleines und inhomogenes Patientenkollektiv handelt, sind Studien bei dieser Indikation nicht zu erwarten.

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext erfolgt durch den zuständigen Unterausschuss.

7 Anhang

7.1 Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind	Literaturangaben
DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radio-onkologie e. V.	Aussage zum uvealen Melanom.	Keine Literaturangaben beigefügt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen.	Keine Literaturangaben beigefügt.
Pro Health AG	Schwer operable nicht klein-zellige Lungenkarzinome, Maculadegenerationen, Meta-plasien, solide Tumore	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellung-nehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Aus-schusses gefunden.
Bundesverband Deutscher Privat-krankenanstalten e. V.	Chordom / Chondrosarkom, maligne Tumore des Auges.	Literaturangaben und Orginalliteratur beigefügt. Die an-gegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Aus-schusses gefunden.
Freie Universität Berlin Universitätsklinikum Benjamin Franklin Augenklinik und Poli-klinik	Orbitale und intraokulare Tumore am Auge	Ein Editorial als Studie beigefügt, keine weiteren Literaturangaben beigefügt.

7.2 Suchstrategie Protonentherapie Lebermetastasen

In folgenden Datenbanken wurde systematisch 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 Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Such-schritt	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 **Liver Neoplasms** explode all trees with qualifier: **SC**	390
#7	MeSH descriptor **Liver** explode all trees	1809
#8	MeSH descriptor **Neoplasm Metastasis** explode all trees	2417
#9	(#7 AND #8)	8
#10	(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)	1315
#11	(#6 OR #9 OR #10)	1369
#12	(#5 AND #11)	0

Datenbank: Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Such-schritt	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 **"liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]**	17418
#7	Search **liver[MeSH Terms] AND "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]**	1564
#8	Search **(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)**	34897
#9	Search **#6 OR #7 OR #8**	38291
#10	Search **#5 AND #9**	41
#11	Search **#5 AND #9** Limits: **Humans**	39

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

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 01.03.2007

Such-schritt	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 d liver neoplasms/sc	17418
11	CT=("LIVER METASTASIS"; "LIVER METASTASES")	19689
12	CT="NEOPLASM METASTASIS" AND (CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	2751

Such-schritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
13	CT="METASTASIS" AND (CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	2496
14	(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)	92904
15	10 OR 11 OR 12 OR 23 OR 14	96421
16	9 AND 15	143
17	16 AND (PPS=Human)	138
18	check duplicates: unique in s=17	94
19	s=18 NOT base=me60	54

Update-Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2007 - 2008

Datum der Recherche: 19.12.2008

Such-schritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	MeSH descriptor **Radiotherapy** explode all trees	3744
#2	(#1 AND proton*)	30
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat* OR radiother*)	1372
#4	(#3 AND NOT "proton pump*")	334
#5	(#2 OR #4)	334
#6	MeSH descriptor **Liver Neoplasms** explode all trees with qualifier: **SC**	430
#7	MeSH descriptor **Liver** explode all trees	1992
#8	MeSH descriptor **Neoplasm Metastasis** explode all trees	2698
#9	(#7 AND #8)	8
#10	(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)	1445
#11	(#6 OR #9 OR #10)	1507
#12	(#5 AND #11)	0

Datenbank: Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: 03/2007 – 22.12.2008

Datum der Recherche: 22.12.2008

Such-schritt	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]**	106547
#2	Search **#1 AND proton***	1644
#3	Search **proton* AND (therap* OR treat* OR radiation OR radiother*)**	18529
#4	Search **#3 NOT proton pump***	12599
#5	Search **#2 OR #4**	12616
#6	Search **"liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]**	19345
#7	Search **liver[MeSH Terms] AND "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]**	1636
#8	Search **(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)**	38773
#9	Search **#6 OR #7 OR #8**	42435
#10	Search **#5 AND #9**	48
#11	Search **#5 AND #9** Limits: **Publication Date from 2007/03/01 to 2008/12/22, Humans**	6

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

Recherchezeitraum: 2007 - 2008

Datum der Recherche: 22.12.2008

Such-schritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
1	ME60 EM74 BA70 EA08	48957336
2	CT="RADIOTHERAPY" OR CT D ("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") OR ("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") / (UT; IT; SH) OR CT D "RADIOIMMUNOTHERAPY" OR “RADIOIMMUNOTHE-	249301

Such-schritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
	RAPY") / (UT; IT; SH) CT D ("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") OR ("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") / (UT; IT; SH) OR CT D "CRANIAL IRRADIATION" OR "CRANIAL IRRADIATION") / (UT; IT; SH) OR CT D "WHOLE-BODY IRRADIATION" OR "WHOLE-BODY IRRADIATION") / (UT; IT; SH) OR CT D "WHOLE BODY RADIATION" OR "WHOLE BODY RADIATION") / (UT; IT; SH)	
3	(RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, ADJUVANT") / (UT; IT; SH) OR CT D "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY" OR "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY") / (UT; IT; SH)	105556
4	2 OR 3	303961
5	s=4 AND proton*	4156
6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	75200
7	s=6 NOT (proton pump)	52514
8	5 OR 7	52843
9	ct d liver neoplasms/sc	19254
10	CT=("LIVER METASTASES"; "LIVER METASTASIS")	22904
11	CT="NEOPLASM METASTASIS" AND (CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	4481
12	CT=("METASTASIS"; "METASTASES"; "METASTASES, NEOPLASM") AND (CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	2867
13	(liver OR hepat*) AND (metastasis OR metastases OR metastat*)	105073
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	108866
15	8 AND 14	175
16	15 AND PY=2007 to 2008 AND pps=Mensch	28
17	check duplicates: unique in s=16	20
18	s=17 NOT base=me60	15

7.3 Literaturliste Protonentherapie Lebermetastasen

A) Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

Chiba T, Matsuzaki Y, Okumura T, Tsuji H, Akine Y, Itai Y, Sato M, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Tujii H. New approach using proton irradiation for treating metastatic liver tumor from colorectal cancer. Gastroenterology 1996; 110 (4 Suppl): A10.
Kommentar: siehe Auswertung

Gohongi T, Tokuuye K, Iida H, Nakai R, Gunji N, Akine Y, Orii K. Concurrent proton beam radiotherapy and systemic chemotherapy for the metastatic liver tumor of gastric carcinoma: a case report. Jpn J Clin Oncol 2005; 35 (1): 40-4.
Kommentar: siehe Auswertung

B) Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

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

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

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Grießbach. Magdeburg: Universität Magdeburg, 1996
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

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-gradechondrosarcoma 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 parapituitary 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? Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 513-4.
Stellungnahme Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Augenklinik
Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumoren

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird 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 Halswirbelsäulenchordome bei Kindern

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exteriorises de la choroide par faisceau de protons acceleres. [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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome von Schädelbasis und Halswirbelsäule

Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JN, Comans EF, Planting AS, Bossuyt PM, Greve JW, Stoker J. Evidence-based guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. Neth J Med 2007; 65 (1): 5-14.
Kommentar: keine Aussagen zur Protonentherapie

Brown DB, Bakal CW, Weintraub JL, Bass JC, Dickey KW, Gemery JM, Klyde DP, Millward SF, Patel AA, Salem R, Selby JB, Jr., Silberzweig JE, Expert Panel on Interventional Radiology. Hepatic malignancy. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR), 2007.
Kommentar: keine Erwähnung der Protonentherapie

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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

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, Wannenmacher 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, Wannenmacher 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, Efird J, Munzenrider JE. Brainstem 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 choroide 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/ll/rado-r16.htm)
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Krebsgesellschaft. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Stand 1. September 2004. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/021-007.htm , Zugriff am 13.04.2008.
Kommentar: Kurzauswertung: In Bezug auf metastasierte kolorektale Karzinome wird Strahlentherapie nicht erwähnt, auch nicht als Protonentherapie.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinaere S3-Leitlinie fuer die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt, 2008, Zugriff am 13.04.2008.
Kommentar: Kurzauswertung: In Bezug auf Lebermetastasen wird Strahlentherapie nicht erwähnt, auch nicht als 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

Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL). Colorectale levermetastasen - Colorectal Liver Metastases. National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC, 2006, Zugriff am 12.02.2007.
Kommentar: niederländische Publikation der Guideline von Bipat; keine Aussagen zur Protonentherapie

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

Fucci MJ. Skull base, petrous apex, tumors. eMedicine.com, 2001 (http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm).
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Hall EJ. The Inaugural Frank Ellis Lecture - Iatrogenic Cancer: The Impact of Intensity-modulated Radiotherapy. Clin Oncol 2006; 18 (4): 277-82.
Kommentar: thematisch nicht relevant, keine Beschäftigung mit Protonenbestrahlung von Lebermetastasen

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

Hirokawa Y, Yasui W, Komaki-Cox RU, Cox JD, Itou K, Tahara E. Radiation therapy for cancer: The fifteenth anniversary of Hiroshima cancer seminar foundation, The Seventeenth International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, November 2007. Cancer Science 2008; 99 (6): 1287-91.
Kommentar: Kongressbericht ohne Erwähnung von Lebermetastasen und ohne eigene / neue Daten

Hug EB, Loredo 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 Chondro-sarkom 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

Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers.D., Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Hadrontherapie. [Hadrontherapy]. Brussel: KCE, 2007.
Kommentar: HTA-Bericht über Ionentherapie (u.a. auch Protonentherapie) bei unterschiedlichen Tumorentitäten, jedoch keine Erwähnung von Lebermetastasen

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. The Potential Clinical Advantages of Charged Particle Radiotherapy using Protons or Light Ions. Clin Oncol 2008; 20 (7): 555-63.
Kommentar: narrativer Review, keine Erwähnung von Protonentherapie bei Leber-metastasen

Khan AN, Macdonald S, Pankhania A, Sherlock D. Liver, metastases (radiology). eMedicine.com, 2007, Zugriff am 12.02.2007.
Kommentar: Online-Lehrbuch

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: Grundlagenforschung

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhart R, van Kaick G, Wannenmacher 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

Liekfeld A. Retinoblastom. medicine worldwide 2002 (http://www.m-ww.de/krankheiten/krebs/retinoblastom.html).
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

Margo CE, E HL, Mulla ZD. Retinoblastoma. Cancer Control 1998; 5 (4): 310-6.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkom

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

Messmer EP, Hopping W, Havers W. Die Wertigkeit von Ophthalmoskopie und Histologie fur 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Moroz P, Gray BN. Radiotherapy in the treatment of advanced liver cancer: Current status and future directions. Asian J Surg 2000; 23 (1): 32-41.
Kommentar: thematisch nicht relevant, keine Beschäftigung mit Protonenbestrahlung von Lebermetastasen

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Augentumore

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer Treatment (PDQ®). Stage IIIB, Inoperable IIIC, IV, Recurrent, and Metastatic Breast Cancer.
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page8 , Zugriff am 13.04.2008.
Kommentar: Kurzauswertung: Die Leitlinie erwähnt die Strahlentherapie, jedoch nicht bei Lebermetastasen. Protonenbestrahlung wird nicht erwähnt.

National Cancer Institute (NCI). Colon Cancer Treatment (PDQ®).
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional , Zugriff am 13.04.2008.
Kommentar: Kurzauswertung: Die Leitlinie erwähnt bei Lebermetastasen die interstitielle Strahlentherapie und den experimentellen Gebrauch der Kombination von Chemo- und Strahlentherapie, nicht jedoch die Protonenbestrahlung.

National Cancer Institute (NCI). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®).
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/HealthProfessional , Zugriff am 13.04.2008.
Kommentar: Kurzauswertung: Die Leitlinie erwähnt die Strahlentherapie, jedoch nicht bei Lebermetastasen. Protonenbestrahlung wird nicht erwähnt.

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, Mazeron 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

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

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

Spoelstra FOB, Senan S. Novel tools in radiotherapy. Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 7): vii294-vii299.
Kommentar: narrativer Review, keine Erwähnung der Protonentherapie bei Lebermetastasen

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

Tokuuye K, Akine Y, Shioyama Y, Kagei K, Sugahara S, Igaki H, Hata M, Ohara K, Hashimoto T. Results of a safety test for proton beam therapy equipment at the Proton Medical Research Center (PMRC), University of Tsukuba. Journal of JASTRO 2003; 15 (4): 277-83.
Kommentar: Publikation in japanischer Sprache, keine relevanten Informationen

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

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 Privatkrankenanstalten 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 Privatkrankenanstalten e.V.
Kommentar: thematisch nicht relevant

7.4 Studienbewertungen

7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	**Quelle**	**Chiba T, Matsuzaki Y, Okumura T, Tsuji H, Akine Y, Itai Y, Sato M, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Tujii H.** New approach using proton irradiation for treating metastatic liver tumor from colorectal cancer. Gastroenterology 1996; 110 (4 Suppl): A10. (AGA-Abstract) Peer review unklar
1a	**Hersteller**	Tsukuba-Protonentherapieanlage
2	**Studientyp**	Fallserie
3	**Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrens-ordnung**	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	**Bezugsrahmen**	Bericht eines Therapiezentrums
5	**Indikation**	Metastasen eines Kolorektalen Karzinoms
6	**Fragestellung Zielsetzung**	Bericht der Ergebnisse einer Fallserie
	Population	
7	**Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien**	Keine genannt, offenbar an sich operable Lebermetastasen, Patienten aber aufgrund anderer Faktoren medizinisch inoperabel
8	**Anzahl der zu be-handelnden Patienten**	Entfällt
9	**Anzahl der ein-geschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten**	4 Patienten mit 6 Metastasen • 2 mit chronischem Nierenversagen • 1 Herzinsuffizienz • 3 solitäre Metastasen • 1 Fall 2 Metastasen im selben Segment
10	**Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen**	Entfällt
	Intervention	
11	**Prüfintervention**	Protonentherapie 250 MeV 58,5 Gy in Fraktionen zu 4,6 Gy.
12	**Vergleichsinter-vention**	keine
13	**Evtl. weitere Behandlungsgruppen**	keine
14	**Studiendesign**	Fallserie.
15	**Zahl der Zentren**	monozentrisch.
16	**Randomisierung**	Entfällt
17	**Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)**	Entfällt
18	**Verblindung der Behandlung**	Nein, offene Behandlung
19	**Beobachtungsdauer**	Durchschnitt 19,7, längste 32 Monate

20	**Erhebung der primären Zielkriterien**	Lokalkontrolle
21	**Erhebung der sekundären Zielkriterien**	keine
22	**Ergebnisse**	Nach drei Monaten Tumorreduktion in allen Fällen Im Verlauf 2 weiter konstant, 4 Progress Dosis bei den kontrollierten Herden 68,6 Gy und 84 Gy, Dosis der nicht kontrollierten Herde 60 – 82 (Mittel 66,8) Gy
23	**Unerwünschte Therapiewirkungen**	„No serious complications“, Lebensqualität wurde erhalten
24	**Fazit der Autoren**	Diese Ergebnisse lassen das Potential der Protonenbestrahlung als sichere und effektive Behandlungsmethode für Patienten mit Lebermetastasen erscheinen, und zwar sogar bei Patienten, die schwere Begleiterkrankungen haben. Weitere Studien zu Bestrahlungstechnik und Patientenselektion erforderlich
25	**Abschließende Bewertung**	• Allenfalls als Proof-of-Principle-Studie zu akzeptieren. • Keine Patientenrelevanten Endpunkte berichtet • Sehr kleine Studie (n = 4) • Keine Vergleichsgruppe, keine Randomisation • Studie ist nicht geeignet, einen Nutzen der Protonentherapie zu belegen

1	**Quelle**	**Gohongi T, Tokuuye K, Iida H, Nakai R, Gunji N, Akine Y, Orii K**, Concurrent Proton Beam Radiotherapy and Systemic Chemotherapy for the Metastatic Liver Tumor of Gastric Carcinoma: a Case Report. Japanes Journal of Clinical Oncology 2005; 35(1) 40-44 Peer review unklar
1a	**Hersteller**	Tsukuba-Protonentherapieanlage
2	**Studientyp**	Fallbericht / Kasuistik (case report)
3	**Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrens-ordnung**	V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	**Bezugsrahmen**	Bericht eines Therapiezentrums
5	**Indikation**	Metastasen eines Magenkarzinoms
6	**Fragestellung Zielsetzung**	Fallbericht
	Population	
7	**Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien**	Entfällt
8	**Anzahl der zu be-handelnden Patienten**	Entfällt
9	**Anzahl der ein-geschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.**	Einer
10	**Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen**	Entfällt
	Intervention	
11	**Prüfintervention**	Protonentherapie Fraktionen 3 Gy, 5 Tage/Woche, Dosis 66 Gy in 30 Tagen Simultan Chemotherapie mit 5FU und Cisplatin
12	**Vergleichsinter-vention**	keine
13	**Evtl. weitere Behandlungsgruppen**	keine
14	**Studiendesign**	Fallbericht
15	**Zahl der Zentren**	monozentrisch
16	**Randomisierung**	Entfällt
17	**Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)**	Entfällt
18	**Verblindung der Behandlung**	Nein, offene Behandlung
19	**Beobachtungsdauer**	Entfällt
20	**Erhebung der primären Zielkriterien**	Lokalkontrolle, Überleben

21	**Erhebung der sekundären Ziel-kriterien**	Keine
22	**Ergebnisse**	Nach drei Monaten CR, anhaltend bisher 2 Jahre Kein Leberversagen Keine abdominellen Beschwerden
23	**Unerwünschte Therapiewirkungen**	Keine
24	**Fazit der Autoren**	Simultane Protonenbestrahlung + Chemotherapie 5FU/Cisplatin scheint durchführbar und effektiv zu sein, um hepatische Metastasen eine Magenkarzinoms nach operativer Resektion zu behandeln
25	**Abschließende Bewertung**	Case Report, nicht geeignet, den Nutzen des Verfahrens zu belegen.

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 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 Lebermetastasen keine Daten vorlagen, die eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu anderen Therapieformen ermöglichen würden. Zudem ergaben sich belastbare Hinweise für eine Erforderlichkeit der Anwendung der Protonentherapie bei der Behandlung Lebermetastasen im medizinischen Versorgungskontext nur für eng umschriebene Einzelfälle, so dass die Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Entscheidungsfindung als nachrangiges Kriterium gewertet wurde.

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Lebermetastasen als Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens gehen bei den meisten Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose einher. Eine Ausnahme stellen die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome dar, hier kann bei vollständiger operativer Resektion bzw. Ablation ein vergleichsweise gutes Überleben, teilweise eine Heilung erreicht werden. Die Gesamtzahl von Patienten mit Lebermetastasen ist hoch, das Krankheitsbild ist im Versorgungskontext relevant.

Patientinnen und Patienten mit operablen Tumoren:

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei dieser Patientengruppe nicht zu. Bei Patienten mit operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Versorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist momentan nicht erkennbar.

Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren:

Bei der Mehrheit der Patienten ist eine operative Resektion auch aus Gründen der nicht unerheblichen Risiken in Hinblick auf Morbidität und Mortalität nicht möglich, so dass in dieser Situation die Anwendung interventioneller und strahlentherapeutischer Verfahren abzuwägen ist.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kein Verfahren dar, für das in dem insgesamt mit Unsicherheiten behafteten Indikationsbereich der metastasierten Erkrankungen derzeit ausreichend Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (z.B. Dosisfindung) sind insbesondere auch Ergebnisse aus Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem längeren Follow-Up vor der regelhaften Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation notwendig.

Aus Sicht der DKG und der Patientenvertretung ist die sektorspezifische Notwendigkeit wie folgt zu ergänzen:

> *Eine medizinische Notwendigkeit kann sich jedoch bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren ergeben, bei denen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, um das therapeutische Ziel zu erreichen, z. B. weil bereits in der Bestrahlungsplanung deutlich wird, dass die mittlere Leberdosis bei der Anwendung von Photonen ein Maß überschreitet, bei dem es regelhaft zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) kommen oder lokalisationsbedingt die Schonung der Nachbarorgane bei der Anwendung von Photonen nicht gewährleistet werden kann. Da es sich um ein kleines und inhomogenes Patientenkollektiv handelt, sind Studien bei dieser Indikation nicht zu erwarten.*

Die in der Regel von der Grunderkrankung abhängige Prognose, die Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, unterschiedliche Patientenpräferenzen und die Tatsache, dass nicht alle Patienten für eine invasive oder systemisch belastende Therapie geeignet sind, machen eine sorgfältige Indikationsstellung jedweder Behandlungsmöglichkeit mit Blick auf das für den Patienten erreichbare Ergebnis notwendig.

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.10.2009 die Zusammenfassende Dokumentation - Stand: 08.10.2009 -, welche den Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit (vgl. Teil B) beinhaltet, sowie die sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 06.11.2009 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Teil C, 3.1).

In der Stellungnahme vom 06.11.2009 spricht sich diese dafür aus, die Protonentherapie als therapeutische Option für Patienten mit inoperablen bzw. anderen lokalablativen Behandlungsansätzen nicht zugänglichen Lebermetastasen im begründeten Einzelfall zu belassen. Gegebenfalls wäre eine Eingrenzung auf Patienten mit Metastasen insbesondere von kolorektalen Karzinomen oder Nierenzellkarzinomen mit höchstens drei intrahepatischen Tumoren und einer prognostischen Restlebenserwartung von zumindest 6 Monaten zu erwägen.

Die Stellungnahme wurde in die weitere Beratung einbezogen.

2.4 Beschlussempfehlung

Die Protonentherapie bei der Indikation Lebermetastasen 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.

Aus Sicht der DKG und der Patientenvertretung ist die Beschlussemfehlung wie folgt zu ergänzen:

> *Ausgenommen hiervon sind Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lebermetastasen, bei denen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, um das therapeutische Ziel zu erreichen, weil bei deren Anwendung das Auftreten einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) wahrscheinlich ist oder lokalisationsbedingt die Schonung der Nachbarorgane nicht gewährleistet werden kann. Dies ist durch eine krankenhausinterne Fallkonferenz festzustellen und zu dokumentieren.*

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 Lebermetastasen gemäß § 137c SGB V

Berlin, 06.11.2009

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.10.2009 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 der Indikationen Lebermetastasen - gemäß § 137c Abs. 1 SGB V abzugeben. Der jetzt vorgelegte Beschlussentwurf geht zurück auf einen Antrag der damaligen Spitzenverbände der Krankenkassen auf Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation Lebermetastasen im damaligen Ausschuss Krankenhaus vom 30.08.2001.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. Bei der sektorübergreifenden Bewertung wurde die Protonentherapie in einer ergänzenden Position in besonders gelagerten Einzelfällen befürwortet; die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit ist im Hinblick darauf dissent ausgefallen.

Einigkeit herrscht insoweit, als dass im Beschlussentwurf zunächst festgestellt wird, dass „die Protonentherapie bei der Indikation Lebermetastasen 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 damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung“ sei.

Auf Grundlage dieser Beurteilung sprechen sich die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Patientenvertreter für eine Ergänzung aus, wonach in begründeten Einzelfällen Ausnahmen zulässig sein sollen. Diese Ausnahmen sollen für Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lebermetastasen gelten, bei denen „nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven die Strahlentherapie indiziert ist, eine Bestrahlung mit Photonen jedoch nicht geeignet wäre, um das therapeutische Ziel zu erreichen, weil bei deren Anwendung das Auftreten einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) wahrscheinlich ist oder lokalisationsbedingt die Schonung der Nachbarorgane nicht gewährleistet werden kann“. Die Feststellung solcher Ausnahmen soll mittels krankenhausinterner Fallkonferenzen festgestellt und dokumentiert werden.

Die Bundesärztekammer nimmt zu dem Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Nach unserer Kenntnis existieren zur Evaluation der Protonentherapie bei Lebermetastasen keine prospektiven Vergleichsstudien, die vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit bezieht sich lediglich auf Fallserien und Einzelfallberichte sowie auf Expertenurteile (Evidenzstufen IV und V der G-BA-Verfahrensordnung). Aufgrund der heterogenen Patientenpopulation und individualisierter Behandlungskonzepte dürfte jedoch eine Struktur- und Therapiehomogenität von Vergleichsgruppen im Rahmen einer Evaluationsstudie nur schwer zu realisieren sein. In nationalen oder internationalen Leitlinien wird die Protonentherapie bei Lebermetastasen (noch) nicht als mögliches Behandlungsverfahren erwähnt. In einer jüngst publizierten Übersichtsarbeit (Quick et al., 2009) zu strahlentherapeutischen Behandlungsoptionen bei intrahepatischen Malignomen wird die Protonentherapie jedoch explizit als mögliches Therapieverfahren aufgeführt.

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits in ihrer Stellungnahme vom 18.09.2007 zur Frage der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom dafür ausgesprochen,

diese therapeutische Option Patienten mit nicht operablen Tumoren bzw. Tumoren, die anderen lokalablativen Behandlungsansätzen nicht zugänglich und gegenüber anderen Verfahren refraktär bzw. darunter progredient sind, offen zu halten.

Dies wurde insbesondere angeregt für

a) zentrale Tumore,
b) Tumore, die gallenblasennah liegen,
c) Tumore, die gefäßnah liegen.

Eine Strahlentherapie sollte dabei in Abhängigkeit der Leberfunktion und dem Zielvolumen individuell abgewogen werden (Fraktionierung, Dosis). Eine Einschätzung des möglichen strahleninduzierten Leberschadens sollte durch Modelle zur Normal-Gewebs-Schädigungs-Wahrscheinlichkeit vorgenommen werden.

Die Bundesärztekammer schlägt analog dazu nun auch bei der Indikation „Lebermetastasen" vor, den Einsatz einer Protonentherapie unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien als individuelle Therapieentscheidung bei inoperablen bzw. anderen lokalablativen Behandlungsansätzen nicht zugänglichen Lebermetastasen im begründeten Einzelfall zu ermöglichen, und unterstützt daher nachdrücklich den Ergänzungsvorschlag von Deutscher Krankenhausgesellschaft und Patientenvertretern. Nach Rücksprache mit Fachexperten wäre zu erwägen, die mögliche Indikation für eine Protonentherapie auf Patienten mit Lebermetastasen insbesondere eines kolorektalen Karzinoms oder eines Nierenzellkarzinoms mit höchstens drei intrahepatischen Tumoren und einer prognostischen Restlebenserwartung von zumindest 6 Monaten einzugrenzen.

Berlin, 06.11.2009

Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernate 3 u. 4

Literatur:

Quick AM, Lo SS, Mayr NA, Kim EY (2009) Radiation therapy for intrahepatic malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 9(10):1511-1521