Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V:
Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gem. §137c SGB V, Unterausschuss Methodenbewertung: „Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom"

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Protonentherapie zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen im Versorgungskontext werden zwei Teilindikationen beurteilt, für welche teilweise unterschiedliche Bewertungen seitens der DKG und der SpiK abgegeben werden:

(a) Operables hepatozelluläres Karzinom

Bei dieser Teilindikation besteht Übereinstimmung, dass die Protonentherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) nicht erforderlich und damit nicht mehr Leistung der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ist.

(b) Nicht operables hepatozelluläres Karzinom

Bei dieser Teilindikation sieht die DKG eine Protonenbestrahlung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich an (Position 1), während die SpiK die Erforderlichkeit für derzeit noch nicht abschließend bewertbar erachten und die Überprüfung der Methode nach § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA aussetzen wollen; eine Protonentherapie beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom soll nach Auffassung der SpiK eine Teilnahme der Patienten an kontrollierten klinischen Studien oder die vorherige Genehmigung durch eine Qualitätssicherungskommission zur Vorraussetzung haben (Position 2).

Nach dem Bericht der G-BA-Themengruppe Protonentherapie v. 29.01.2007 ergab die systematische Literaturrecherche in medizinischen Standarddatenbanken vom Juli 2004 mit Aktualisierungen im Februar 2005 und April 2006 für die Teilindikation hepatozelluläres Karzinom für die Protonentherapie insgesamt sieben relevante Publikationen (eine ältere nicht-randomisierte prospektive Kohortenstudie, sechs neuere Fallserien bzw. Phase II-Studien).

Publikationen über prospektive kontrollierte randomisierte Vergleichsstudien fanden sich nicht. (Der vorsichtigen Bewertung der prospektiven Kohortenstudie von Matsuzaki et al. (1997) mit den Hinweisen auf fragliche Strukturhomogenität der Vergleichsgruppen bezüglich Patientencharakteristika und mangelnder Standardisierung der Dosisprotokolle schließt sich die Bundesärztekammer an.) Es werden keine HTA-Berichte oder systematische Reviews zur Protonentherapie bei der Teilindikation hepatozelluläres Karzinom erwähnt; ergänzend werden zum Stellenwert und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen sechs Informationssynthesen einschl. einer evidenzbasierten Leitlinie und einer Metaanalyse zur transarteriellen Chemoembolisation hinsichtlich ihrer Ergebnisse skizziert.

In der im Bericht aufgeführten deutschen S1-Leitlinie "Primäre Leberkarzinome" der AWMF (Erstellung 1998, Aktualisierung 2001), die von einer Reihe von Fachgesellschaften – darunter auch der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie – konsentiert und zuletzt im Oktober 2003 überarbeitet wurde, wird die Protonentherapie nicht erwähnt.

Die eigene Literaturrecherche der Bundesärztekammer ergab auch mehrere systematische Reviews von zwei Autorengruppen aus Norwegen (Olsen DR et al. [2007] Radiother Oncol 83:123-132; basierend auf dem HTA-Bericht "Protonterapi" des Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten aus dem Oktober 2006) bzw. Großbritannien/Holland (Brada M et al. [2007] J Clin Oncol 25:965-970, Lodge M et al. [2007] Radiother Oncol 83:110-122) zur Protonentherapie; darin wird die Evidenz für eine klinischen Wirksamkeit der Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom als niedrig eingestuft und generell auf die Notwendigkeit qualitativ hochwertiger Studien hingewiesen. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom, die sich auf randomisierte kontrollierte Studien fokussiert (Lopez et al. [2006] Aliment Pharmacol Ther 23:1535-1547), erwähnt die Protonentherapie ebenso wenig wie andere radiotherapeutische Verfahren. In den aktuellen US-Guidelines des National Cancer Institute und des National Comprehensive Cancer Network aus dem Jahr 2007 wird die Protonenbestrahlung als Therapieoption ebenso wenig eigens aufgeführt wie in der ausführlichen Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (Bruix J, Sherman M [2005] Hepatology 42:1208-1236). (Auf die kürzlich publizierten Daten zur Wirksamkeit des Multikinaseinhibitors Sorafenib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom gehen wir nicht ein.)

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Empfehlungen/ Beschlussvorschlägen des Unterausschusses Methodenbewertung wie folgt Stellung:

Vor dem Hintergrund der Literaturrecherchen und –auswertungen kann aufgrund der vorliegenden Studienlage trotz bestehender positiver Hinweise der therapeutische Nutzen der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom evidenzbasiert nicht als gesichert angesehen werden. So sieht die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in einer Stellungnahme zur

Strahlentherapie mit Protonen aus dem Jahr 2005 Leberzellkarzinome nicht als etablierte Indikation, sondern als eine Indikation für Studien an. Die Bundesärztekammer hält die Durchführung von prospektiven kontrollierten Studien zur Wertigkeit der Protonentherapie beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom prinzipiell für wünschenswert und durchführbar, allerdings stellt sich beim hepatozellulären Karzinom in besonderer Weise die Frage der Vergleichsbedingungen hinsichtlich Referenz- oder Kontrollbehandlung vor dem Hintergrund der prognostischen Stadieneinteilung der Erkrankung sowie Größe, Anzahl und Lage der Knoten. Möglicherweise stellen eine intensitätsmodulierte konformale Photonenbestrahlung (IMRT) oder eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT) strahlentherapeutische Vergleichsbedingungen dar, deren Wirkung durch einen Protonenboost verstärkt werden könnte.

Da vermutlich aufgrund individualisierter Behandlungskonzepte eine Struktur- und Therapiehomogenität der Behandlungsgruppen nur schwer durchhaltbar sein dürfte, sollte in jedem Fall eine Behandlungsmöglichkeit mit einer Protonenbestrahlung bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom auch außerhalb klinischer Studien vorgesehen werden, ggf. mit ausführlicher Dokumentation von Lebensqualität und Nebenwirkungen (wie insbesondere einer protoneninduzierten Leberinsuffizienz).

Die therapeutische Option einer Protonenbestrahlung bei hepatozellulärem Karzinom kommt aus Sicht der Bundesärztekammer in Frage insbesondere für Patienten mit nicht operablen Tumoren bzw. Tumoren, die anderen lokalablativen Verfahren nicht zugänglich und gegenüber anderen Verfahren refraktär bzw. darunter progredient sind, insbesondere

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

Eine Strahlentherapie ist dabei in Abhängigkeit der Leberfunktion und dem Zielvolumen individuell abzuwägen (Fraktionierung, Dosis). Eine Einschätzung des strahleninduzierten Leberschadens sollte durch Modelle zur Normal-Gewebs-Schädigungs-Wahrscheinlichkeit vorgenommen werden. Mit Protonen können größere, irregulär konformierte Zielvolumina homogen und mit ausreichender Wirkung unter Schonung der Nachbarstrukturen bestrahlt werden.

Insgesamt unterstützt die Bundesärztekammer die Forderung nach Durchführung von prospektiven klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Protonenbestrahlung beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom, spricht sich aber nachdrücklich dafür aus, die Protonentherapie in Einzelfällen auch weiterhin Patienten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen.

Berlin, den 18.09.2007

Prof. Dr. med. C. Fuchs
Hauptgeschäftsführer

Für die Literaturauswertung:
gez.
Dr. med. Hermann Wetzel, M.Sc.
Referent