

Abschlussbericht des

Ausschusses Krankenhaus
nach §137c SGB V

Methode:
Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

Indikation:
Neuroblastom im Stadium IV

Laut Bekanntmachung im
Bundesanzeiger Nr. 240, Seite 26 001 vom 23. Dezember 2003

1. Einleitung	3
2. Grundlagen des Neuroblastoms	3
3. Informationsgewinnung	7
4. Entscheidungsfindung und -begründung	9
5. Anlagen	11
5.1 Anlage 1: Suchstrategie „Hyperbare Sauerstofftherapie“	11
5.2 Anlage 2: Literaturliste HBO bei Neuroblastom	14
5.3 Anlage 3: Methodisch-biometrische Einzelauswertung der Primärstudien	16

1. Einleitung

Die Überprüfung der Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO), Teilindikation HBO bei Neuroblastom im Stadium IV, gemäß § 137c SGB V im Ausschuss Krankenhaus ist mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt worden. Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, 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 Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus ist die Beratung über die Indikation HBO beim Neuroblastom im Stadium IV in der Sitzung des Ausschusses Krankenhaus vom 16.12.2003 nach vorheriger Vorbereitung im Arbeitsausschuss Methodenbewertung erfolgt. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der HBO erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen des Neuroblastoms

2.1 Definition und Basisinformation

Neuroblastome sind embryonale Tumore, die aus sympathischen Zellen der Neuralleiste entstehen. Das Neuroblastom tritt daher nahezu ausschließlich im Kindesalter auf und ist der häufigste extrakranielle solide Tumor bei Kindern.

Mit dem Auftreten im sympathischen Gewebe sind Nebennieren, zervikaler, thorakaler und abdomineller Grenzstrang und die Paraganglien Prädilektionsstellen. Bereits bei Diagnosestellung finden sich bei 50% der Patienten Metastasierungen, die bevorzugt in regionalen und entfernten Lymphknoten, Knochenmark, Knochen, Leber oder Haut, seltener im ZNS, gefunden werden.

2.2 Epidemiologie

In Deutschland treten jährlich ca. 130 Neuerkrankungen auf, bei ca. 2.000 malignen Tumorerkrankungen bei Kindern in Deutschland/Jahr. Dies entspricht einer Inzidenz von 1/100.000. Ein Drittel der Kinder erkranken im ersten Lebensjahr, mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Inzidenz ab, 90% der Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als sechs Jahre. Es gibt keine Geschlechtsbevorzugung.

2.3 Stadieneinteilung des Neuroblastoms

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien des International Neuroblastoma Staging Systems (INSS):

Stadium I: Tumor auf Ursprungsstruktur begrenzt, komplette makroskopische Resektion möglich, Lymphknotenbefall negativ.

Stadium II: Mittellinie nicht überschritten, komplette makroskopische Resektion möglich, Lymphknotenbefall negativ.

Stadium II b: Mittellinie nicht überschritten, komplette oder inkomplette makroskopische Resektion möglich, regionale Lymphknoten positiv homolateral. Kapseldurchbrechende Mittellinientumore.

Stadium III: Mittellinie überschritten, mit oder ohne Lymphknotenbefall, einseitiger Tumor mit kontralateralem Lymphknotenbefall, Mittellinientumor mit beidseitigen Lymphknotenbefall.

Stadium IV: Fernmetastasen in Lymphknoten, Knochenmark, Leber, anderen Organen.

Stadium IVS: Primärtumor begrenzt wie bei Stadium I und II, Metastasen in Leber, Haut, Knochenmark (Befall < 10% der nukleären Knochenmarkszellen).

2.4 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt:

- für alle Stadien: 55%.
- bei lokalisierten Tumoren: 90% im Stadium I und II
70% im Stadium III
10% bis 30% im Stadium IV.

Bei Rezidiven im Stadium IV geht die Heilungsrate gegen Null.

2.5 Klinisches Bild

Die Symptome und das klinische Bild werden bestimmt durch den Ort des primären Tumors oder der Metastasierung, typischerweise durch

- Luftnot bei intrathorakalen Tumoren
- Harnabflussstörung bis zur Hydronephrose bei abdominellen Tumoren
- Querschnittslähmungen bei Tumoren des Grenzstrangs nach Progression durch die Foramina intervertebralia in den intraspinalen Raum
- Schmerzen, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber oder Blässe bei Patienten mit metastasierendem Neuroblastom
- Periorbitale Ekchymosen (Brillenhämatome) bei retrobulbären Infiltrationen
- Horner Trias bei 15–20% aller zervikalen Tumoren als erstes Symptom vor Diagnosestellung.

2.6 Diagnostik

Als Verfahren zur Diagnose und zur Stadieneinteilung vor Therapie stehen labordiagnostische, knochenmarksdiagnostische, histopathologische und bildgebende Methoden zur Verfügung. Weiterführende Informationen hierzu sind der zitierten Literatur zu entnehmen.

2.7 Therapie

Grundsätze:

Im Stadium I kann die alleinige operative Entfernung des Tumors ausreichend sein, höhere Stadien machen zusätzlich Chemotherapie erforderlich ^a. Im Stadium IV muss eine maximale Therapie mit Operation, Chemotherapie sowie evtl. Megatherapie und/oder Radiotherapie eingesetzt werden. Im Anschluss kommen konsolidierende Therapien zur Anwendung (z.B. Antikörpertherapie, Retinsäure).

^a Berthold F, Hero B (2000) Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. Drugs 59: 1261–1277

Eine Sonderstellung nimmt das Stadium IVS ein, denn zumeist regredieren diese Tumoren spontan. Bei Bedrohung durch die Tumormassen bzw. eine Lebermetastasierung ist eine milde Chemotherapie oft ausreichend.

Chemotherapie:

- Bei den Stadien II bis IV erfolgt eine Kombinationschemotherapie.
- Der Einsatz einer Kombinationschemotherapie wird im Rahmen von kontrollierten Studien empfohlen.
- Die Dauer ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Sie kann bis zu zwei Jahren betragen.

Chirurgische Therapie:

- Das Ziel ist die histologische Sicherung der Diagnose einschließlich molekulargenetischer Beurteilung und/oder die Entfernung des Primärtumors.
- Beurteilung der Tumorausdehnung (Mittellinienüberschreitung, Lymphknotenbefall) durch den Chirurgen (exakte Stadieneinteilung).
- Komplette Entfernung nur ohne Risiko für den Patienten, verstümmelnde Operationen (z.B. Resektion von Muskeln größeren Ausmaßes, keine Resektion längerer Darmstrecken mit der Gefahr des Kurzdarmsyndroms) müssen vermieden werden.

Strahlentherapie:

- Das Neuroblastom gilt als strahlensensibler Tumor.
- Zur Zeit wird empfohlen, einen nach Chemotherapie verbliebenen Resttumor bei Patienten des Stadiums II bis IV mit bis zu 40 Gy zu bestrahlen.
- Bei Nicht-Ansprechen bzw. in der Rezidivsituation können weitere Therapieverfahren (z.B. Behandlungen mit therapeutischen Dosen ^{131}I -MIBG in Kombination mit externer Strahlenbehandlung, antikörpervermittelte Verfahren, gentherapeutische Ansätze) zur Anwendung kommen.

Mehr als 90 % der erkrankten Kinder in Deutschland werden im Rahmen von klinischen Studien behandelt. Siehe www.Kinderkrebsinfo.de

2.8 Nachsorge

Wegen der Möglichkeit spät auftretender Rezidive und der Gefahr therapiebedingter Spätschäden ist eine Nachbeobachtung bis zu zehn Jahren mit kürzeren Abständen während den ersten Jahren angezeigt:

- Wiederholungen der initial aussagekräftigsten bildgebenden Untersuchungen sowie der Tumormarker zur Beurteilung der Tumorresponse in Abhängigkeit vom klinischen Befund. Die Beurteilung des Remissionsgrads erfolgt gemäß den Kriterien des INSS.
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss eines Rezidivs und Spätfolgediagnostik (z.B. nephrologisch, audiologisch, kardiologisch) sind erforderlich. 2.9 Ziele einer HBO Therapie (HBOT)

Die hyperbare Sauerstofftherapie beim Neuroblastom hat das Ziel, die Therapieergebnisse bei Rezidiven im Stadium IV (nach INSS) zu verbessern. Sie wird supportiv in Kombination mit der Radiotherapie, konkret ^{131}I -MIBG-Therapie, eingesetzt, um die strahlensensibilisierende Wirkung der HBOT auf hyperoxygeniertes Tumorgewebe zu nutzen. Des Weiteren wird ein direkter zytostatischer Effekt diskutiert.

2.10 HBOT in Kombination mit Radiotherapie (^{131}I -MIBG)

Die HBOT wird sofort nach ^{131}I -MIBG Applikation bei 300 kPa über 75 Minuten für 4 bis 5 Tage angewandt. In einem niederländischen Zentrum konnte die Überlegenheit der

^{131}I -MIBG in Kombination mit HBOT durch deutliche Verlängerung der Überlebenszeit der mittels Kombinationstherapie behandelten Kinder mit Neuroblastom IV Rezidiven gegenüber einer Vergleichsgruppe, die nur mit ^{131}I -MIBG behandelt wurde, gezeigt werden.

Für ^{131}I -MIBG besteht beim Neuroblastom mit über 90% eine hohe therapeutische Sensitivität und Spezifität (bis zu 100%), ebenso für die Metastasen [6]. Nach Schilddrüsenblockade kann mittels ^{131}I -MIBG eine gezielte Bestrahlung der Tumorgewebe unter weitestgehender Aussparung nicht betroffenen Gewebes erreicht werden.

Neben der Strahlensensibilisierung durch Tumoroxygenierung wird auch ein direkter zytostatischer Effekt für möglich gehalten (in vitro Untersuchungen an Neuroblastom-Stammzellkulturen). Unter HBOT kommt es zur Anhäufung reaktiver Sauerstoffradikale. Neuroblastom-Tumorzellen zeigen eine deutliche Beeinträchtigung ihrer antioxidativen Enzymsysteme, so dass über den lokalen oxydativen Stress im Tumorgewebe unter Reduktion des proteingebundenen Fe^{+++} durch Superoxidradikale über die Reaktion von Fe^{++} mit H_2O_2 hoch reaktive Hydroxylradikale gebildet werden. Diese setzen ihrerseits die Lipid-, DNS- und Proteinperoxidation in Gang.

2.11 Literaturangaben

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, de Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg H, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look ATH, Pearson AD, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA (1993) Revision of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging and Response to Treatment. *J Clin Oncol* 11: 1466–1477.

Berthold F, Kassenböhmer R, Zieschang J (1994) Multivariate analysis of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16: 107–115.

Hughes M, Marsden HB, Palmer MK (1974) Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer* 34: 1706–1711

Christiansen H, Sahin K, Berthold F, Hero B, Terpe HJ, Lampert F (1995) Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, Nmyc amplification and CD 44 expression as prognostic factors in neuroblastoma *Europ J Ped* 31: 541–544.

Berthold F, Hero B (2000) Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as Part of the total treatment approach *Drugs*. *Drugs* 59: 1261–1277

Van der Kleij AJ, Voute PA. (1996) Treatment of recurrent stage IV neuroblastomas with ^{131}I -MIBG and HBO. Six years follow-up. *Strahlenther. Onkol.* 172 (Suppl. II): 28-29.

Voute PA, van der Kleij AJ, De Kraker J, Hoefnagel CA, Tiel-van Buul MMC, van Gennip H. (1995) Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. *Eu J Cancer* 31A: 596-600.

Cornelissen J, van Kuilenberg AB, Elzinga L, van der Kleij AD, Voute PA, van Gennip AH. (1997) Hyperbaric oxygen enhances the effect of meta-iodobenzylguanidin (MIBG) on energy metabolism and lipid peroxidation in the human neuroblastoma cell line sk-n-be(2C). *Anticancer Res* 17:1A:259-264

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Ausschusses Krankenhaus zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 Abs. 1 Satz 3 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 Ausschuss Krankenhaus eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Entsprechend wurde eine Recherchestrategie für die Hyperbare Sauerstofftherapie erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HSTAT, TRIP Database, AWMF-Leitlinedatenbank und bei in der Cochrane Library nicht aufgenommenen HTA-Institutionen. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation HBO beim Neuroblastom im Stadium IV befassen.

Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.1 beigefügt.

Die entsprechend aufbereiteten Rechercheergebnisse wurden von einer, durch den Arbeitsausschuss Methodenbewertung eingesetzten Arbeitsgruppe zum Thema HBO geprüft. Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus wurde diese Liste zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist.

Die gefundenen Literaturstellen sind in Anlage 5.2 beigefügt.

Im nächsten Schritt wurden dann die HTA-Berichte, systematischen Reviews und Leitlinien identifiziert und bewertet.

HTA-Berichte/ Systematische Reviews/ Leitlinien	<p>Medicare Service Advisory Committee: Hyperbaric oxygen 10/2001, Canberra, Australien; http://www.msac.gov.au/pdfs/msac1018_1020.pdf</p> <p>Medizinischer Dienst der Krankenversicherung. Projektgruppe 17 „HBO“. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Methodenbewertung bei 12 ausgewählten Indikationen. MDK, 1999</p> <p>Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO), Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V mit dem Datum vom 11.04.2000 erhältlich bei der Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Auf dem, Seidenberg 3 a, 53721 Siegburg</p>
--	--

Zusätzlich zu diesen Informationssynthesen wurden folgende Studien bewertet:

Primärstudien	<p>Stankova J, Kavan P, Krizova H, Hermanska E, Dosel P and Sazel M. [¹³¹I metaiodobenzylguanidine in combination with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of prognostically high-risk forms of neuroblastoma] ¹³¹I metajodobenzylguanidin v kombinaci s hyperbarickou oxygenoterapii v lecke prognosticky vysoce nepriznivych forem neuroblastomu. Cas Lek Cesk 19-1-2001, 1: 13-17.</p> <p>Van der Kleij AJ and Voute PA. Treatment of recurrent stage IV neuroblastomas with ¹³¹I-MIBG and HBO Six years follow-up. Strahlenther Onkol 1996, 172 (Suppl. II): 28-29</p>
----------------------	--

Die ausführliche methodisch-biometrische Bewertung der einzelnen Studien findet sich in Anlage 5.4.

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die HBO beim Neuroblastom im Stadium IV alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden – die Kriterien ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse?

Nach der Auswertung der systematischen Informationssynthesen warf sich für den Ausschuss die Frage auf, wie eine Wirksamkeitsprüfung für die Indikation Neuroblastom im Stadium IV aussehen muss. Auch das MDK-Gutachten aus dem Jahre 1999 geht auf diese Frage ein und stellt fest, dass eine klassische Wirksamkeitsprüfung für die HBO des Neuroblastoms im Stadium IV nicht in Frage kommen kann, da dieses für einen Teil der Studienpopulation eine Nulltherapie bedeuten würde. Weiterhin führt das Gutachten auch das Problem der geringen Fallzahlen aus. Im Weiteren wird jedoch geschlussfolgert, dass im Falle der adjuvanten HBO-Therapie (in Kombination mit ¹³¹I-MIBG) eine prospektive randomisierte Studie durchgeführt werden kann, da beide Therapieverfahren (¹³¹I-MIBG alleine und in Kombination mit HBO) ihre Wirksamkeit bewiesen hätten. Dieses erscheint vor dem Hintergrund der Studie von van der Kleij bedenklich, denn er konnte in einem historischen Vergleich zeigen, dass die Kombinationstherapie von ¹³¹I-MIBG mit HBO signifikant bessere Ergebnisse bringt als die alleinige ¹³¹I-MIBG Therapie.

In der Einzelauswertung der Studien zeigte sich, dass sich die relevanten Aussagen nur auf ein Patientenkollektiv mit Rezidiven eines Neuroblastoms im Stadium IV bezogen. Evidenz zur Therapie der Erstmanifestation des Neuroblastoms im Stadium IV wurde keine gefunden, so dass in der weiteren Diskussion und Entscheidungsfindung die Indikation in zwei Teilgebiete (Erstmanifestation eines Neuroblastoms im Stadium IV und Rezidiv eines Neuroblastoms im Stadium IV) aufgeteilt wurde. In der Behandlung der Erstmanifestation eines Neuroblastoms im Stadium IV kommt der Ausschuss zu dem Ergebnis, dass aufgrund der fehlenden Evidenz die HBO derzeit keinen Stellenwert in der Therapie hat und somit nicht die Kriterien für eine Leistungspflicht der GKV erfüllt. Wie schon unter 2.7 beschrieben, werden derzeit ca. 90% der an Neuroblastom erkrankten Kinder (in allen Stadien) im Rahmen von klinischen Studien behandelt. Der Ausschuss empfiehlt derzeit die Fortführung dieser Praxis zur Klärung der Evidenzlage.

Im Falle des Rezidivs des Neuroblastoms im Stadium IV kommt der Ausschuss unter Berücksichtigung der infausten Prognose ohne Therapie mit ¹³¹I-MIBG und der Würdigung der Studien von Stankova et al. (2001) und van der Kleij et al. (1996), der in einem historischen Vergleich eine signifikante Überlegenheit der Kombination von HBO und ¹³¹I-MIBG gegenüber der alleinigen Therapie mit ¹³¹I-MIBG gezeigt hat, den extrem kleinen Fallzahlen und des betroffenen Patientengutes (Kinder) zu der Auffassung, dass hier im Sinne einer Ultima-Ratio-Therapie die HBO die Kriterien des § 137 c SGB V erfüllt.

Hiermit setzt sich der Ausschuss Krankenhaus nicht in Widerspruch zum Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, der die HBO beim Neuroblastom im Stadium IV für die ambulante Versorgung ausgeschlossen hat, da die ¹³¹I-MIBG aufgrund ihrer Radioaktivität eine stationäre Behandlung in einer entsprechend ausgestatteten klinischen Einheit unabdingbar macht (Radioaktiver Kontrollbereich etc.).

Nach differenzierter Abwägung entsprechend der Ziffer 5.4. der Verfahrensregeln kommt der Ausschuss Krankenhaus daher zu folgender Entscheidung:

Die Hyperbare Sauerstofftherapie bei der Indikation **Erstmanifestation eines Neuroblastom im Stadium IV** erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des § 137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit keine Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Bei der Indikation **Rezidiv eines Neuroblastoms im Stadium IV** erfüllt derzeit die HBO als Kombinationstherapie mit ¹³¹I-MIBG die Kriterien des § 137c und ist damit Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Suchstrategie „Hyperbare Sauerstofftherapie“

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)

HSTAT

ISTAHC Database

TRIP Database

MEDLINE

EMBASE

CCMed

AMED

BIOSIS

Current Contents

AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA

GAO

NIH

Medicare

Allgemeine Recherche (indikationenunspezifisch)

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: ohne Restriktionen

Recherchedatum: 12.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1.	hyperbaric oxygenation	190
#2.	HYPERBARIC OXYGENATION single term (MeSH)	144
#3.	HBO	66
#4.	hyperbar* AND oxygen	310
#5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	312

Die identifizierten 312 Dokumente entfallen wie folgt auf die Teildatenbanken:

The Cochrane Database of Systematic Reviews	17
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	6
The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)....	274
The Cochrane Database of Methodology Reviews	0
The Cochrane Methodology Register (CMR)	0
About the Cochrane Collaboration	6
Health technology assessment database (HTA)	6
NHS Economic evaluation database (NHS EED)	3

Datenbank: MEDLINE

Recherchezeitraum: 1990-2002 bzw. 1998-2002

Datum der Recherche: 12.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "Hyperbaric Oxygenation"[MESH]	6846
#2	Search HBO	1030
#3	Search hyperbaric AND oxygen*	7753
#4	Search hyperbar* AND oxygen* AND (treat* OR therap*)	2951
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	7933
#6	Search #5 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	2146
#7	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR "Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	722663
#8	Search #6 AND #7 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	403
#9	Search #6 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	4
#10	Search #6 AND guideline* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	37
#11	Search #6 AND randomized controlled trial Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	27
#12	Search #6 AND randomized clinical trial Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	24
#13	Search #6 AND (randomized NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	0
#14	Search #6 AND random allocation Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	4
#15	Search #6 AND efficac* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	120
#16	Search #6 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	211
#17	Search #6 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	49
#18	Search #6 AND specificity Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	31
#19	Search #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	675
#29	Search #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998 to 2002, Human	292

In allen übrigen Datenbanken wurde mittels Freitextsuche mit den Suchbegriffen "oxygen*" und „hyperbaric“ recherchiert.

5.2 Anlage 2: Literaturliste HBO bei Neuroblastom

Anlage 2a: primär eingeschlossene Literaturstellen

1. **Lobenguane** (sup(131)I). Drugs of the Future 1994; 19 (5): 509-11.
2. **Hailey D, Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)**. Hyperbaric oxygen therapy - recent findings on evidence for its effectiveness. Edmonton: AHFMR. 2003.
3. **Hoefnagel CA**. Nuclear medicine therapy of neuroblastoma. Q J Nucl Med 1999; 43 (4): 336-343.
4. **Medical Services Advisory Committee (MSAC)**. Hyperbaric oxygen therapy. Canberra: MSAC. 2001.
5. **Stankova J, Kavan P, Krizova H, Hermanska E, Dosel P, Sazel M**. 131I metajodobenzylguanidin v kombinaci s hyperbarickou oxygenoterapii v lecke prognosticky vysoce nepriznivych forem neuroblastomu. [131I meta-iodobenzylguanidine in combination with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of prognostically high-risk forms of neuroblastoma] Cas Lek Cesk 19-1-2001; 140 (1): 13-17.
6. **Turner JH, Oxe HF, Klemp PFB, Martindale AA, Cole CH, Baker DL**. Therapy for relapsed stage IV neuroblastoma with combined iodine-131-MIBG and hyperbaric oxygen. Journal of Nuclear Medicine 1995; 36 (5 Suppl): 42P
7. **van der Kleij AJ, Voute PA**. Treatment of recurrent stage IV neuroblastomas with 131I-MIBG and HBO Six years follow-up. Strahlenther Onkol 1996; 172 (Suppl 2): 28-29.
8. **Voute PA, van der Kleij AJ, de Kraker J, Hoefnagel CA, Tiel-van Buul MM, van Gennip H**. Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. Eur J Cancer 1995; 31A (4): 596-600.

Anlage 2b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

1. **Cornelissen J, Van Kuilenburg AB, Elzinga L, Van der Kleij AD, Voute PA, Van Gennip AH.** Hyperbaric oxygen enhances the effects of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) on energy metabolism and lipid peroxidation in the human neuroblastoma cell line SK-N-BE(2C). *Anticancer Res* 1997; 17 (1A): 259-264.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
2. **Heij HA, Rutgers EJ, de Kraker J, Vos A.** Intraoperative search for neuroblastoma by MIBG and radioguided surgery with the gamma detector. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28 (3): 171-174.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
3. **Hermanska J, Zimak J, Krizova H, Dosel P, Paskova Z, Vicek P.** Evaluation of radiation load of persons caring about children with neuroblastoma treated by (sup(131)I)-MIBG in combination with hyperbaric oxygen therapy. *Ceska Radiologie* 2002; 56 (1): 36-42.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
4. **Hulshof MC, Stark NM, van der KA, Sminia P, Smeding HM, Gonzalez GD.** Hyperbaric oxygen therapy for cognitive disorders after irradiation of the brain. *Strahlenther Onkol* 2002; 178 (4): 192-198.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
5. **Melbourne GJ, Lehm JP.** Quantifying the radiation exposure of nursing staff delivering hyperbaric oxygen therapy to grade IV neuroblastoma patients post 131I-MIBG therapy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27 (11): 1732-1733.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
6. **Saitoh A, Dake Y, Amemiya T.** Hyperbaric oxygenation was effective in a case of radiation-induced optic neuropathy. *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology* 49 (3): 516-520.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
7. **Tytgat GA, Cornelissen J, Van den BM, Van Kuilenburg AB, Voute PA, van der Kleij AJ, Van Gennip AH.** HBO and the uptake and retention of [125I] MIBG in human platelets and two neuroendocrine cell lines. *Anticancer Res* 1997; 17 (2A): 1209-1212.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
8. **Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Bais E, Boot H, Taal B, de Kraker J, Vote PA.** Avances terapeuticos de medicina nuclear en Oncologia. [Therapeutic advances of nuclear medicine in oncology]. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20 (7): 547-557.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

5.3 Anlage 3: Methodisch-biometrische Einzelauswertung der Primärstudien

1	Quelle	Stankova J, Kavan P, Kriziva H, Hermanska E, Dosel P, Sazel M. I matajodobenzylguanidin v kombinaci s hyperbarickou oxygenoterapii v lecbe prgnosticky vysoce nepriznivych forem neuroblastomu. Cas. Lek. ees., 140, 2001, No. 1, p 13-17.
2	Studientyp betitelt als	<i>Retrospective analysis</i>
3	Studientyp nach Durchsicht	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen, Letter
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den in den Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus unter Punkt 7 genannten Evidenzstufe:</i> <input type="checkbox"/> I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) <input type="checkbox"/> IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input type="checkbox"/> IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input checked="" type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Indikation	Fortgeschrittenes Neuroblastom oder –rezidiv (Stadium IV)
6	Fragestellung / Zielsetzung	Therapieerfolg nach hochdosierter mIBG-Therapie in Kombination mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei dieser Erkrankung
7	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Hochrisiko-Patienten, die zwischen 1997 und 2000 wegen Neuroblastom IV eine therapeutische, hochdosierte ¹³¹ Metajodbenzylguanidin-Therapie mit unmittelbar nachfolgender HBO-Therapie erhielten
8	Prüfintervention	mIBG-Therapie in Kombination mit hyperbarer Sauerstofftherapie
9	Vergleichsintervention	Entfällt (7 erkrankte Kinder mit fortgeschrittenem Neuroblastom oder Rezidiv (Stadium IV) erhielten ausschließlich eine Therapie mit mIBG und hyperbarer Sauerstofftherapie)

10	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
11	Studiendesign	Retrospektive Untersuchung nach 1 bis 4 Jahren nach Kombinationstherapie der Behandlungsgruppe
12	Zahl der Zentren	1 (Pediatric oncology university hospital clinic))
13	Randomisierung	Entfällt
14	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
15	Verblindung der Behandlung	Entfällt
16	Beobachtungsdauer	Einmalige Stuserhebung nach 1- 4 Jahren
17	Primäre Zielkriterien	Aktueller Status der Neuroblastomerkrankung (Remission, verstorben)
18	Sekundäre Zielkriterien	Therapienebenwirkungen
19	Anzahl der zu behandelnden Patienten	7
20	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	7 (4 Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-up verstorben)
21	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
22	Ergebnisse	Komplettremission in 3 von 7 Fällen Verstorben 4 von 7 Patienten
23	Fazit der Autoren	Die therapeutische, hochdosierte ¹³¹ Metajodbenzylguanidin-Therapie mit unmittelbar nachfolgender HBO-Therapie bei 7 Hochrisiko-Patienten mit Neuroblastom IV oder Rezidiv, die auf konventionelle Therapie nicht zufriedenstellend reagierten, ist nebenwirkungsarm. Mit ihr wird womöglich keine Heilung des Neuroblastoms Rezidiv IV zu erreichen sein, wohl aber kann bei wiederholter Anwendung eine lang dauernde Remission erwartet werden.
24	Abschließende Bewertung	Dem Fazit der Autoren kann zugestimmt werden. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der therapeutischen Alternativlosigkeit im Stadium IV (Rezidiv) sollte die Möglichkeit der gezielten Verstärkung der therapeutischen iMBG Therapie mittels HBOT in jedem geeigneten Fall angewendet werden. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass die Patienten retrospektiv untersucht wurden und keine Kontrollgruppe vorhanden ist.

1	Quelle	Van der Kleij AJ, Voute PA. Treatment of Recurrent Stage IV Neuroblastomas with ¹³¹ I-MIBG and HBO. Six yeras follow-up. Strahlenther. Onkol. 172 Suppl. II (1996), 28-29.
2	Studientyp betitelt als	„Radiation enhancement protocol“ (Prospektive Studie)
3	Studientyp nach Durchsicht	Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen: <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen, Letter
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus	Hier folgt eine formale Zuordnung zu den in den Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus unter Punkt 7 genannten Evidenzstufe: <input type="checkbox"/> I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) <input type="checkbox"/> IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input checked="" type="checkbox"/> IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Indikation	Neuroblastom-Rezidiv (Stadium IV)
6	Fragestellung / Zielsetzung	Therapieerfolg (kumulative Überlebensrate) nach hochdosierter mIBG-Therapie in Kombination mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei dieser Erkrankung
7	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit Rezidiv eines andernorts bereits mindestens einmal behandelten Neuroblastoms im Stadium IV, die zwischen November 1989 und August 1996 eine therapeutische, hochdosierte ¹³¹ Metajodbenzylguanidin-Therapie(I-MIBG) mit unmittelbar nachfolgender HBO-Therapie und mehr als 2 dieser Therapieserien erhielten
8	Prüfintervention	mIBG-Therapie in Kombination mit hyperbarer Sauerstofftherapie
9	Vergleichs-intervention	Entfällt (51 erkrankte Kinder mit Neuroblastomrezidiv (Stadium IV) erhielten ausschließlich eine Therapie mit mIBG und hyperbarer Sauerstofftherapie)

10	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Vergleich mit einer vorherigen Behandlungsgruppe (n=36), die ausschließlich mit ¹³¹ I-MIBG behandelt worden sind (ohne HBOT)
11	Studiendesign	Prospektive Studie
12	Zahl der Zentren	1 (Academic Medical Center, University of Amsterdam))
13	Randomisierung	Entfällt
14	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
15	Verblindung der Behandlung	Entfällt
16	Beobachtungsdauer	7 Jahre
17	Primäre Zielkriterien	Kumulative Überlebensrate der Neuroblastomerkrankung
18	Sekundäre Zielkriterien	Verträglichkeit des Behandlungsprotokolls
19	Anzahl der zu behandelnden Patienten	51
20	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	35 (16 Patienten erhielten nur eine Serie der Kombinationstherapie)
21	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Während die Charakteristik der Prüfgruppe bekannt ist (mittleres Alter 6,8 Jahre, Verhältnis m/w 19/16, mittlere Überlebensrate 3,01 Jahre) wird die Vergleichsgruppe (Phase-II-Studie) nur als „previously similar group of patients (n=36) treated with ¹³¹ I-MIBG without HBO“ („konventionelle Therapie“ einschließlich Knochenmarkstransplantation) beschrieben. Aus der grafischen Darstellung lässt sich eine mittlere Überlebensrate der Vergleichsgruppe von rund 1,5 Jahren ablesen.
22	Ergebnisse	Mittlere Überlebensrate 3,01 Jahre Verstorben sind 20 von 35 Patienten Gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch signifikante Verlängerung der kumulativen Überlebenszeit (log rank, P=0,0326).
23	Fazit der Autoren	Die therapeutische ¹³¹ Metajodbenzylguanidin-Therapie mit unmittelbar nachfolgender HBO-Therapie, mindestens mit zwei Therapieserien bei 35 -Patienten mit Neuroblastom-Rezidiv, die auf konventionelle Therapie nicht zufriedenstellend reagierten, zeigt im Vergleich zur ¹³¹ Metajodbenzylguanidin-Therapie ohne unmittelbar nachfolgende HBO-Therapie vielversprechende Ergebnisse. Die Kombinationstherapie ist nebenwirkungsarm. Weitere Studien werden für erforderlich gehalten, um das optimale HBO-Therapieschema zu finden. Auf die Bedeutung eines geeigneten klinischen Zentrums zur Durchführung der HBOT bei diesen Problempatienten wird deutlich hingewiesen.

24	Abschließende Bewertung	Dem Fazit der Autoren wird zugestimmt. Angesichts der therapeutischen Alternativlosigkeit bei Rezidiven im Stadium IV sollte die Möglichkeit der gezielten Verstärkung der therapeutischen ¹³¹ I-MIBG Therapie mittels HBOT in jedem geeigneten Fall angewendet werden. Es gibt vielversprechende Hinweise auf eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensrate gegenüber der „Monotherapie“, ggf. sogar mit vieljährigen Remissionen.
----	------------------------------------	---