

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Protokoll
7. Arbeitstreffen des Atzelsberger
Hyperthermie-Kreises
auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen
29. Januar 2009, 09.00 Uhr - 16.00 Uhr
Vorbereitung am 28. Januar 2009

Professor Dr. Rolf Sauer
Sprecher Atzelsberger Kreis

Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 27
91054 Erlangen

Tel: +49 9131 85-340 85
Fax: +49 9131 85-340 60
E-Mail: rolf.sauer@uk-erlangen.de

Moderation

Prof. Dr. Rolf Sauer, Erlangen

Teilnehmer

Dr. Puric, Emsad	Aarau
Dr. Westermann, Anneke	Amsterdam
Dr. Hulshof, Maarten C. C.	Amsterdam
Dr. van der Wilt, Siena	Amsterdam
Dr. Kuhlencordt, Michael	Berg
Prof. Dr. Wust, Peter	Berlin
Dr. Vujaskovic, Zeljko	Durham
Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf
Prof. Dr. Gattermann, Norbert	Düsseldorf
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Dr. Schmidt, Manfred	Erlangen
Dipl.-Phys. Gebhardt, Stefan	Erlangen
Dr. Gaipf, Udo S.	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Keck, Tobias	Freiburg
Prof. Dr. Feldmann, Horst Jürgen	Fulda
Prof. Dr. Dr. Rienmüller, Rainer	Graz
Priv.-Doz. Dr. Schaffer, Moshe	Haifa
Univ.-Prof. Dr. Dr. Lukas, Peter	Innsbruck
Dr. Ehmman, Michael	Mannheim
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dr. Sennewald, Nicola	München
Heinig, Nina	München
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dipl.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Dr. Schlemmer, Marcus	München
Dr. Rauch, Josefine	München

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Dr. Albrecht, Clemens	Nürnberg (nur zur Vorbesprechung am 28.1.2009)
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard C.	Rotterdam
Dr. van der Zee, Jacoba	Rotterdam
Priv.Doz. Dr. Weinmann, Martin	Tübingen
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona

TOP 1: Begrüßung

Prof. Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 7. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises. Aufgrund der vergleichsweise hohen Teilnehmerzahl und der Tatsache, dass einige der Kollegen zum ersten Mal am Atzelsberger Treffen teilnehmen, bittet Prof. Sauer die Anwesenden, sich noch einmal kurz persönlich vorzustellen.

Bevor die aktuellen Studienprotokolle diskutiert werden, bittet Prof. Sauer die einzelnen Kollegen, kurz zur Erstattungssituation der Hyperthermie in ihrem (Bundes-) Land Stellung zu nehmen.

TOP 2: Reimbursement der Hyperthermie Europa / USA

München:

Tiefen- und Teilkörperhyperthermie werden im Rahmen eines individuell ausgehandelten Zusatzentgeltes für Studienpatienten erstattet. Entsprechendes gilt für die affilierten Standorte in Oberstaufen, Bad Trissl / Oberaudorf und Argirov Klinik / Berg.

Düsseldorf:

Es existiert eine Vereinbarung über Zusatzentgelte, die zunächst nur für Kinder gewährt wurden, im Rahmen klinischer Studien jedoch auch auf Erwachsene ausgeweitet wurden.

Erlangen:

Seit 2004 wird die Tiefenhyperthermie im Rahmen eines Zusatzentgeltes erstattet, seit 2008 auch die Oberflächenhyperthermie und aktuell die Hybridhyperthermie. Die Höhe ist für die verschiedenen Anwendungen unterschiedlich. Die Verhandlungen erfolgten regional mit der AOK stellvertretend für alle gesetzlichen Krankenkassen. Die Erstattung des Zusatzentgeltes setzt ein protokollkonformes Vorgehen voraus, nicht zwingend das Einbringen in eine Studie oder ein Ethikvotum.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Tübingen:

Es wurden Zusatzentgelte für die regionale Tiefenhyperthermie und ausgewählte Indikationen mit den Kassen vereinbart.

Österreich:

In Österreich gibt es keine Erstattung durch die Krankenkassen. In den einzelnen Häusern existiert ein Sonderbudget zur Leistungserstattung spezieller Therapien, zu denen auch die Hyperthermie zählen könnte. Sollte eine Überweisung zur Hyperthermie ins Ausland erfolgen, werden die Kosten im Regelfall von der zuständigen Krankenkasse übernommen.

Schweiz:

Das schweizerische Abrechnungssystem (Tarmed) beinhaltet eine Erstattung der Hyperthermie nur in Kombination mit einer Radiotherapie, nicht aber in Kombination mit Chemotherapie.

Italien:

Die Abrechnung der Hyperthermie erfolgt in Verona über den Pflegesatz. Eine aktuelle Initiative strebt eine gezielte Erstattung in Abhängigkeit von Entitäten und dem Einbringen in klinische Studien an.

Niederlande:

Nach jahrelanger Vorarbeit ist die Erstattung der Hyperthermie in den Niederlanden seit 1.1.2009 wie folgt geregelt: Sowohl für die Tiefenhyperthermie (durchschnittlich 5 Sitzungen) als auch für die Oberflächenhyperthermie (durchschnittlich 4 Sitzungen) existiert eine Abrechnungsgrundlage für vier Entitäten: fortgeschrittene Zervixkarzinome, Brustwandrezidive des Mammakarzinoms, Melanome und HNO-Tumoren. Die Kostenträger zeigen sich zunehmend aufgeschlossen. Weitere Indikationen (Rektum, Mesotheliom) sind in Arbeit.

USA:

Es gibt keine grundsätzliche Kostenerstattung. Diese erfolgt nur teilweise und in vergleichsweise geringer Höhe.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



TOP 3: Zervixkarzinom-Studie aus Duke / Durham

Nach anfänglich zufriedenstellendem Start, dann aber deutlich rückläufiger Rekrutierung der Studie wurde die Studie bekanntlich in Duke im Sommer 2008 geschlossen. Inzwischen wurde zwischen den teilnehmende Zentren in Europa beschlossen, dass die Studie mit gemeinsamer Anstrengung fortgeführt wird. Dr. Anneke Westermann / Amsterdam wird die europäische Gruppe des Protokolls moderieren und leiten. Das Studienzentrum befindet sich jetzt in Amsterdam.

Dr. Westermann fasst noch einmal die Historie und die Eckdaten der Studie zusammen. Eine in 2000 in Lancet publizierte Studie belegte den Vorteil der Hyperthermie in Kombination mit der Radiotherapie beim inoperablen Zervixkarzinom gegenüber der Radiotherapie allein. Da inzwischen die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie als Standardtherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms gilt, wurde in Duke University folgendes Studiendesign für die im Lancet publizierte Studie aufgelegt, nämlich: RT + ChT vs. RT + ChT + HT.

Die Gründe der unbefriedigenden Patientenrekrutierung sind nach Einschätzung des Atzelsberger Kreises folgende:

- (1) Rückgang des Zervixkarzinoms.
- (2) Patientinnen mit histologisch paraaortalen Lymphknotenbefall sind ein Ausschlusskriterium.
- (3) Gegenwärtig läuft eine durch die Deutsche Krebshilfe geförderte Studie in Berlin-Charité, die Patientinnen mit gesichertem Lymphknotenstatus verschiedenen operativen bzw. radiotherapeutischen Therapien zuführt.
- (4) Die zuweisenden Gynäkologen konnten noch nicht ins Boot geholt werden.

Die Studie muss zwingend fortgesetzt werden. Dazu ist aber stärker auf die logistische Strategie zu achten (Gynäkologen!). Zagreb muss eingebunden werden. Dort gibt es viele Patienten und kooperationswillige Kollegen. Das konkrete Engagement wird jedoch durch ökonomische Schwächen behindert. Deshalb wird in Kürze zusammen mit Dr. Westermann ein Besuch der dortigen Kollegen durch Dr. Sennewald erfolgen.

Die Entscheidung über eine Weiterführung der Studie in Europa muss spätestens innerhalb der nächsten vier Monate fallen. Die bis dahin erhobenen Daten der bereits rekrutierten Patienten könnten ggf. als Ergebnis einer Phase II-Studie publiziert werden.

Bis zum nächsten Atzelsberger Treffen am 07. Mai 2009 muss bei den potentiell kooperierenden Zentren die Zahl der dort zur Behandlung kommenden Patienten mit Zervixkarzinom erhoben werden. Prof. Issels wird diese Aufgabe übernehmen, als zentraler Ansprechpartner für Deutschland fungieren und sobald als möglich, auf jeden Fall vor dem nächsten Studientreffen, dem Leiter des Atzelsberger Kreises (R. Sauer) berichten. Dr. Westermann kontaktiert die Zentren in Holland und nimmt Kontakt mit Prof. Dahl in Bergen / Norwegen auf.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Beim nächsten Treffen im Mai muss dann der Atzelsberger Kreis entscheiden, ob die Zervixkarzinomstudie weitergeführt oder auch in Europa endgültig geschlossen wird.

Addendum:

Nach der Mittagspause informiert Prof. van Rhoon darüber, dass zukünftig Rotterdam nicht nur die Rotterdamer Studie und Amsterdam die ursprünglich von Duke ausgehende internationale Studie betreuen soll. Beide Standorte werden künftig in ihren Einzugsbereichen beide Studien anbieten und bedienen. Das dürfte sich positiv auf die Zahl rekrutierter Patienten auswirken.

TOP 4: Hyperthermie bei Tumoren im Kindesalter – ein Update der Düsseldorfer Ergebnisse

Zur Anregung der Atzelsberger Diskussion berichtet Dr. Wessalowski auf Einladung über die ermutigenden Erfahrungen mit der Hyperthermie, kombiniert mit den verschiedenen Chemotherapieprogrammen, bei der Behandlung von Tumoren im Kindesalter.

TOP 5: Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie)

Dr. Ott resümiert kurz die wesentlichen Eckdaten der HyRec-Studie, die bei den letzten Treffen ausführlich diskutiert wurden. Es handelt sich um eine Phase II-Studie mit 59 Patienten, die bei guter Rekrutierung im Idealfall nach zwei Jahren in eine randomisierte Phase III-Studie übergehen könnte.

Der Antrag ist fertig gestellt und soll nach heutiger Zustimmung bei der Deutschen Krebshilfe zur Förderung eingereicht werden. Dr. Ott betont noch einmal, dass die Reihenfolge der Vorgehensweise Einreichen des Antrags bei der DKH und erst im Anschluss daran die Einholung des Ethikvotums bewusst so gewählt wurde.

Prof. Issels befürchtet, dass eine Förderung durch die DKH eventuell nicht für ausländische Zentren gelten könnte. Außerdem macht er ergänzend zur Aussage beim letzten Atzelsberger Treffen darauf aufmerksam, dass nur dann eine Förderungszusage erfolgen kann, wenn die Rekrutierung der Studie noch nicht begonnen hat. Das bedeutet aber nicht, dass nicht bereits vorher entsprechende Patienten studienkonform behandelt werden können mit dem entsprechenden Reimbursement durch die Kassen.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



TOP 6: Analkanalkarzinom

Das Protokoll der Analkanalkarzinom-Studie liegt vor (vergl. Protokoll vom letzten Atzelsberger Treffen). Der noch fehlende Hyperthermie-Part wird schnellstmöglich von Dr. van der Zee nachgeliefert. Danach kann das Protokoll zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe eingereicht werden.

TOP 7: Prostatakarzinom

Nachdem beim letzten Treffen kein wirklicher Konsens bezüglich des Designs der Prostatakarzinom-Studie erzielt werden konnte, wurde die Diskussion heute erneut aufgegriffen. Bedauerlicherweise konnte Prof. Belka, der im Oktober wesentlichen Input geliefert hatte und die übernommenen „Hausaufgaben“ vortragen sollte, am heutigen Treffen nicht teilnehmen. Somit bleiben diverse Punkte, wie die Stellungnahme eines Urologen und eines Uropathologen, offen.

Prof. Maluta fasst noch einmal die wesentlichen Punkte der geplanten Prostatakarzinom-Studie zusammen. Das Studienkollektiv rekrutiert sich aus Hoch-Risiko-Patienten nach R1/R2-Resektion ohne Fernmetastasen. PSA-Rezidive sollten eingeschlossen werden. Längerfristige PSA-Rezidive haben, weil sie vermutlich durch Fernmetastasen verursacht sind, eine völlig andere Biologie. Sie sind im Regelfall kein lokales Geschehen.

Erneut wird die Frage der Hormontherapie vor oder während der Therapie kontrovers diskutiert. Unter den Teilnehmern besteht die Tendenz, eine Hormontherapie zuzulassen. Primärer Endpunkt wird das biochemische DFS sein.

Dr. Vujaskovic berichtet, dass es – zumindest in den USA – einen Trend zur Chemotherapie selbst beim lokalisierten Prostatakarzinom gibt und damit zumindest theoretisch die Gefahr besteht, dass sich das allseits bekannte Zervixkarzinomdesaster wiederholen könnte.

Für die weitere Vertiefung des Themas wird die Anwesenheit eines Urologen als zwingend angesehen. Die Urologen Prof. Stenzl vom Universitätsklinikum Tübingen und Prof. Albers vom Universitätsklinikum Düsseldorf wurden als kompetente Ansprechpartner vorgeschlagen.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



TOP 8: Peritonealkarzinose

In Abwesenheit von Dr. Gellermann und Dr. Rigamonti wird erneut das mögliche Design einer Hyperthermie-Studie bei Peritonealkarzinose diskutiert. Zu entscheiden ist zwischen zwei Möglichkeiten: Beschränkung auf das Ovarialkarzinom oder Öffnung für unterschiedliche Tumorentitäten, die eine Peritonealkarzinose verursachen können.

Da die monozentrische Berliner Studie, die die Indikation nicht auf eine Tumorentität beschränkte, nicht gefördert wird, könnte sich diese grundsätzlich auch für andere Zentren öffnen. Fraglich bleibt allerdings, ob dasselbe Protokoll multizentrisch größere Chancen auf Förderung hätte. Prof. Wust wird es den Studienteilnehmern als Grundlage für die Diskussion beim nächsten Atzelsberger Treffen zur Verfügung stellen. Als zweite Möglichkeit kommt ein gänzlich neues Protokoll in Betracht. Dabei stehen die folgende Therapieoptionen zur Wahl:

- (1) Berliner Protokoll mit entitätsabhängiger Standard-ChT versus Standard-ChT + HT
- (2) Aufwendiger und teurer Neuentwurf mit neuen Pharmaka (BfArM und AMG sind zu beachten)
- (3) Definition der Subgruppe aus dem Berliner Protokoll mit Ovarialkarzinom. Hier käme Caelix +/- HT in Betracht.

Beschluss

Prof. Wust verschickt das Berliner Protokoll an die Studienteilnehmer und diskutiert mit Dr. Rigamonti das weitere Vorgehen. Die interessierten Zentren sollten dann Stellung bezüglich des von ihnen favorisierten Protokolls nehmen und auch Angaben zu den zu erwartenden Patienten machen.

TOP 9: HEAT-Studie (Hyperthermia European Adjuvant Trial)

Die HEAT-Studie soll am 18. Februar 2009 bei der Deutschen Krebshilfe zur Förderung eingereicht werden. Alle Voraussetzungen sind gegeben. Eine Antwort der DKH wird nach ca. vier Monaten erwartet. Mit einem Förderungsbedarf von 1,4 Mio. € soll die Studie zunächst nur in Deutschland finanziert werden. Bei einem positiven Bescheid ist zu einem späteren Zeitpunkt auch die Öffnung für europäische Zentren zu erreichen und deren Finanzierung aus ESHO-Mitteln denkbar.

Dr. Keck bestätigt, dass das Universitätsklinikum Freiburg als chirurgisches Zentrum an der HEAT-Studie teilnehmen wird.

Inzwischen gibt es ein zweites Amendment, das vorsieht, vorläufig 25 nicht R0 resezierte Patienten mit der Therapie des Arms C der HEAT-Studie (Gemcitabin + Cisplatin + HT) zu behandeln. Dieses Amendment wurde am 7. Januar vom BfArM genehmigt.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Abschließend weist Prof. Issels der Vollständigkeit halber darauf hin, dass es derzeit zwei Pharmastudien gibt, die um dasselbe Patientenkollektiv konkurrieren. Aber diese Studien können nicht gleichzeitig mit der HEAT-Studie am selben Zentrum bedient werden.

TOP 10: Nächste Atzelsbergtermine:

8. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Donnerstag, 07. Mai 2009
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

9. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 02. Oktober 2009
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer