

Medizinische und gesundheits- ökonomische Bewertung der Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

Falk Müller-Riemenschneider, Christoph Schwarzbach, Angelina Bockelbrink,
Iris Ernst, Christoph Vauth, Stefan N. Willich,
J.-Matthias Graf von der Schulenburg



**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

**Medizinische und gesundheitsökonomische Bewertung der
Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Falk Müller-Riemenschneider¹

Christoph Schwarzbach²

Angelina Bockelbrink¹

Iris Ernst³

Christoph Vauth²

Stefan N. Willich¹

J.-Matthias Graf von der Schulenburg²

¹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 84

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2009

DOI: 10.3205/hta000065L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000065L8

© DIMDI, Köln 2009. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	V
1.1	Tabellenverzeichnis	V
1.2	Abbildungsverzeichnis	VI
1.3	Abkürzungsverzeichnis	VI
1.4	Glossar	IX
2	Zusammenfassung	1
3	Abstract	3
4	Kurzfassung	5
4.1	Wissenschaftlicher Hintergrund	5
4.2	Medizinische Forschungsfragen	5
4.3	Ökonomische Forschungsfragen	5
4.4	Ethische Forschungsfrage	5
4.5	Methodik	5
4.6	Medizinische Ergebnisse	6
4.7	Ökonomische Ergebnisse	6
4.8	Diskussion	7
4.9	Schlussfolgerungen	7
5	Summary	9
5.1	Introduction	9
5.2	Research questions	9
5.3	Economic research questions	9
5.4	Ethical research question	9
5.5	Methods	9
5.6	Results	10
5.7	Discussion	10
5.8	Conclusion	11
6	Hauptdokument	12
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	12
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	12
6.2.1	Grundlagen	12
6.2.2	Epidemiologie von Hirnmetastasen	16
6.2.3	Ätiologie	17
6.2.4	Klinische Symptomatik	17
6.2.5	Diagnostik	18
6.2.6	Differentialdiagnose	18
6.2.7	Behandlungsoptionen	18
6.2.8	Gesundheitsökonomie	21
6.3	Fragestellungen	23
6.3.1	Medizinische Fragestellungen	23
6.3.2	Ökonomische Fragestellungen	23
6.3.3	Ethische Fragestellungen	24

6.4	Methodik	24
6.4.1	Methodik der Literaturrecherche	24
6.4.1.1	Systematische elektronische Datenbankrecherche	24
6.4.1.2	Handrecherche	24
6.4.1.3	Anschreiben	24
6.4.2	Methodik der Bewertung	25
6.5	Ergebnisse	26
6.5.1	Quantitative Ergebnisse	26
6.5.2	Qualitative Ergebnisse	28
6.5.2.1	Medizinischer Teil	28
6.5.2.2	Inhalt der medizinischen Literatur, Bewertung und Beurteilung	28
6.5.2.3	Nicht berücksichtigte Literatur – medizinischer Teil	64
6.5.2.4	Ökonomischer Teil	64
6.5.2.5	Inhalt der ökonomischen Literatur, Bewertung und Beurteilung	65
6.5.2.6	Nicht berücksichtigte Literatur – ökonomischer Teil	78
6.5.2.7	Ethischer, juristischer und sozialer Teil	
6.5.2.8	Inhalt der ethischen, juristischen und sozialen Literatur, Bewertung und Beurteilung	78
6.5.2.9	Nicht berücksichtigte Literatur – ethischer Teil	78
6.6	Diskussion	78
6.6.1	Diskussion medizinischer Teil	78
6.6.2	Diskussion ökonomischer Teil	83
6.7	Schlussfolgerung/Empfehlung	86
7	Literaturverzeichnis	88
8	Anhang	92
8.1	Suchbegriffe	92
8.2	Recherchestrategie	94
8.3	Anschreiben	101
8.4	Checklisten der methodischen Qualität	102
8.4.1	Checkliste Metaanalysen	102
8.4.2	Checkliste medizinische Primärstudien	103
8.4.3	Checkliste gesundheitsökonomische Studien	104
8.5	Ausgeschlossene medizinische Studien	106
8.6	Ausgeschlossene ökonomische Studien	113
8.7	Ausgeschlossene ethische Studien	114

1 1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung drei aktuell häufig eingesetzter Radiochirurgiesysteme (adaptiert nach Andrews et al. ¹).....	15
Tabelle 2: Häufige Primärtumoren bei Hirnmetastasen und jährliche zerebrale Metastasierungshäufigkeit (nach Gundling et al.) ²⁴	17
Tabelle 3: Karnofsky-Index (KPS) zur Beurteilung des Allgemeinzustands ³⁴	21
Tabelle 4: Gesetzliche Regelungen zur Großgeräteplanung	22
Tabelle 5: Evidenzbewertung ²⁶ (Englisch)	26
Tabelle 6: Übersicht eingeschlossener Studien*	28
Tabelle 7: Studie von Datta et al.	28
Tabelle 8: Studie von Kocher et al.	30
Tabelle 9: Studie von Aoyama et al.	31
Tabelle 10: Studie von Combs et al.	33
Tabelle 11: Studie von Noel et al.	34
Tabelle 12: Studie von Shehate et al.	36
Tabelle 13: Studie von Sneed et al.	37
Tabelle 14: Studie von Stafinski et al.	38
Tabelle 15: Studie von Andrews et al.	40
Tabelle 16: Studie von Tsao et al.	42
Tabelle 17: Studie von Kanner et al.	43
Tabelle 18: Studie von O' Neill et al.	45
Tabelle 19: Studie von Rades et al.	46
Tabelle 20: Studie von Siomin et al.	48
Tabelle 21: Studie von Lindvall et al.	50
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung identifizierter Studien	51
Tabelle 23: Radiochirurgie vs. Ganzhirnbestrahlung	56
Tabelle 24: Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung	57
Tabelle 25: Radio- vs. Neurochirurgie	60
Tabelle 26: Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vs. Ganzhirnbestrahlung	62
Tabelle 27: Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vs. hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie	63
Tabelle 28: Übersicht der berücksichtigten ökonomischen Publikationen	64
Tabelle 29: Kostenvergleichsstudie	65
Tabelle 30: Kosten-Konsequenz-Analyse	69
Tabelle 31: Kosten-Minimierungs-Studie	72
Tabelle 32: HTA von Hassen-Khodja	75
Tabelle 33: HTA von Hailey	76

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienselektion 27

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AE08	EMBASE Alert
AR 96	Deutsches Ärzteblatt
AUD	Australischer Dollar
AZ72	Global Health
BA00	BIOSIS Previews
BGD	Between group difference
CB85	AMED
CAD	Kanadischer Dollar
CC00	CCmed
CCT	Klinische kontrollierte Studie
CCTR93	Cochrane Library – Central
CDSR93	Cochrane Library
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
CV72	CAB Abstracts
DAHTA	DAHTA-Datenbank
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, engl. German Institute of Medical Documentation and Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnoses related groups
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ED93	ETHMED
EM00	EMBASE
Et al.	Und andere
FU	Follow-up
GA03	Gms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Grundgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
Gy	Gray

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

HB	Hämoglobinwert
HCSRT	Hypofractionated radiotherapy, dt.: hypofraktionierte konformale stereoaktische Radiotherapie
HK	Historische Kohortenstudie
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	NHS-CRD-HTA
II78	ISTPB + ISSHP
IN00	Social SciSearch
IS00	SciSearch
ITT	Intention-to-treat
K. A.	Keine Angabe
KK77	MEDIKAT
KL97	Kluwer Verlagsdatenbank
KPS	Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index
KR03	Karger Publisher Database
LINAC	Linear accelerator, dt.: Linearbeschleuniger
LMD	Leptomeningeale Erkrankung
MA	Metaanalyse
ME00	MEDLINE
Mets	Metastasen
MRT	Magnetresonanztomografie
NHS	National health service
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database
NC/NS	Neurosurgery, dt.: Neurochirurgie
NLFS	Überleben ohne neue Läsionen
NRS	Neurological survival, dt. neurologisches Überleben
OS	Überleben des Patienten
NS	Nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomografie
QS	Qualitatives Überleben
RCT	Randomized controlled trial, dt.: randomisierte kontrollierte Studie
RPA	Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse
RR	Relatives Risiko
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

SCLC	Small cell lung cancer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM 78	SOMED
SP97	Springer Verlagsdatenbank
SPPP	Springer Verlagsdatenbank PrePrint
SRS	Stereotactic radiosurgery, dt.: stereotaktische Radiochirurgie
TV01	Thieme Verlagsdatenbank
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika
USD	Amerikanischer Dollar
WBRT	Whole-brain radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1.4 Glossar

Baseline (BL)	Zeitpunkt des Beginns einer Studie oder Intervention.
Follow-up (FU)	Nachbeobachtungsperiode.
Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse)	Analyse der Ergebnisse entsprechend der ursprünglichen Randomisierung für alle in die Studie aufgenommenen Teilnehmer.
Andrologischer Tumor	Tumor der männlichen Geschlechtsorgane.
Bias	Differenz zwischen dem Erwartungswert und dem tatsächlichen Wert.
Bronchialkarzinom	Karzinom der Lunge.
Confounder	Störgrößen, die sowohl mit der Zielgröße als auch mit der untersuchten Einflussgröße assoziiert sind und darüber zu einer Veränderung der Effektgröße führen.
Drop-out	Proband einer Studie, der an dieser nicht bis zum Ende teilnimmt.
Dura mater	Die äußere, straffe Hüllhaut des Zentralnervensystems.
Fraktionierung	Die Unterteilung eines Vorgangs, die Auftrennung in Einzelportionen (Fraktionen).
Gastrointestinaler Tumor	Tumor des Magen-Darm-Trakts.
Gray	Physikalisches Maß, das die Abgabe von Energie an das Gewebe (Energiedosis) misst. Entspricht dem Quotient aus absorbierter Strahlungsenergie und der Masse des absorbierenden Gewebes.
Intra-/extrakraniell	Innerhalb der Schädelhöhle, außerhalb der Schädelhöhle.
Infaust	Ungünstig, unglücklich.
Intrazerebral	Im Gehirn.
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen in einer Population an einer bestimmten Krankheit während einer bestimmten Zeit.
Karzinom	Vom Epithel ausgehender bösartiger Tumor.
Keimzelltumor	Oberbegriff für Tumoren, die von den Keimzellen des Ovars bzw. des Hodens ausgehen.
Kollimator	Gerät zur Erzeugung paralleler Strahlen.

Fortsetzung: Glossar

Konformale Bestrahlung	Technik zur fokussierten Bestrahlung von Zielläsionen unter Verwendung computergestützter Verfahren, zur Applikation einer hohen Strahlendosis bei gleichzeitiger Schonung des angrenzenden Gewebes.
Kriterien der evidenzbasierten Medizin	Systematische und transparente Literaturrecherche, -auswahl, -bewertung sowie Gebrauch des gegenwärtig besten verfügbaren Datenmaterials für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung von Patienten.
Leptomeningeale Erkrankung	Die weichen Hirnhäute betreffende Erkrankung, häufig durch übergreifende Metastasierung.
Malignes Melanom	Bösartige Neubildung des Pigment bildenden Gewebes der Haut und der Retina.
Mammakarzinom	Karzinom der Brustdrüse.
Nekrose	Lokaler Gewebstod in einem lebenden Organismus.
Neuroblastom	Embryonaler bösartiger, solider Tumor im Kindesalter, der vom Nebennierenmark oder von den Sympathikuszellen des Grenzstranges ausgeht.
Prävalenz	Anteil der Personen mit einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerung zu einem Zeitpunkt.
Primarius	Primärtumor.
Randomisierung	Zufällige Zuteilung von Teilnehmern an Interventionsstudien zum Behandlungs- oder Kontrollarm. Erreicht werden soll dadurch eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen, um deren Einfluss auf das Studienergebnis auszuschalten.
Sarkom	Bösartiger, metastasierender Tumor mit Ursprung in mesenchymalen Geweben (Stroma der Organe, Weichteil-, Stütz- und neurogenes Gewebe).
Singuläre Hirnmetastasen	Auftreten einer Hirnmetastase bei Vorhandensein extrakranieller Metastasierung.
Solitäre Hirnmetastasen	Auftreten einer Hirnmetastase ohne das Vorhandensein extrakranieller Metastasen.
Supratentoriell	Oberhalb der zwischen Okzipitalhirnbasis und dorsaler Kleinhirnhirnfläche quer gespannten Duraplatte.
Vigilanzstörung	Bewusstseinstörung.

2 Zusammenfassung

Hintergrund

Für die Therapie maligner Neubildungen stellt die Strahlentherapie wichtige Behandlungsmöglichkeiten dar, die sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt haben. Hierzu gehört unter anderem die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die durch eine einmalige Applikation fokussierter hoher Strahlendosen in einem klar definierten Zeitraum gekennzeichnet ist. Von besonderer Bedeutung ist die SRS für die Behandlung von Hirnmetastasen.

Fragestellung

Ziel dieses HTA-Berichts ist die Erstellung einer umfassenden Übersicht der aktuellen Literatur der Behandlung von Hirnmetastasen, um die Radiochirurgie als alleinige Therapie oder in Kombination mit Therapiealternativen bezüglich der medizinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit sowie ethischer, sozialer und juristischer Aspekte zu vergleichen.

Methodik

Relevante Publikationen deutscher und englischer Sprache werden über eine strukturierte Datenbank sowie mittels Handrecherche zwischen Januar 2002 und August 2007 identifiziert. Die Zielpopulation bilden Patienten mit einer oder mehreren Hirnmetastasen. Eine Beurteilung der methodischen Qualität wird unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) durchgeführt.

Ergebnisse

Von insgesamt 1.495 Treffern erfüllen 15 Studien die medizinischen Einschlusskriterien. Insgesamt ist die Studienqualität stark eingeschränkt und mit Ausnahme von zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und zwei Metaanalysen werden ausschließlich historische Kohortenstudien identifiziert. Die Untersuchung relevanter Endpunkte ist uneinheitlich. Qualitativ hochwertige Studien zeigen, dass die Ergänzung der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) zur SRS sowie der SRS zur WBRT mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit einhergeht. Nur im Vergleich zur alleinigen WBRT resultiert die Kombination von SRS und WBRT jedoch bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen, RPA-Klasse 1 (RPA = Rekursive Partitionierungsanalyse) und bestimmten Primärtumoren in verbesserter Überlebenszeit. Die Therapiesicherheit zeigt in beiden Fällen keine deutlichen Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen. Methodisch weniger hochwertige Studien finden keine eindeutigen Unterschiede zwischen SRS und WBRT, SRS und Neurochirurgie (NC) sowie SRS und hypofraktionierter Strahlentherapie (HCSRT). Die Lebensqualität wird in keiner Studie untersucht.

Durch die Datenbankrecherche werden 320 Publikationen für den ökonomischen Bereich identifiziert. Insgesamt werden fünf davon für den vorliegenden Health Technology Assessment (HTA)-Bericht verwendet. Die Qualität der Publikationen ist dabei unterschiedlich. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit verschiedener Gerätealternativen ergibt sich, unter der Annahme gleicher Wirksamkeit, eine starke Abhängigkeit von der Anzahl der behandelten Patienten. Im Fall, dass die beiden Gerätealternativen nur für die SRS verwandt werden, liegen Hinweise vor, dass das Gamma Knife kostengünstiger sein kann. Andernfalls ist es sehr wahrscheinlich, dass der flexiblere modifizierte Linearbeschleuniger kostengünstiger ist. Nach einem HTA sind die Gesamtkosten für ein Gamma Knife und einen dedizierten Linearbeschleuniger ungefähr gleich, während ein modifizierter Linearbeschleuniger günstiger ist.

Für ethische, juristische und soziale Fragestellungen werden keine relevanten Publikationen identifiziert.

Diskussion

Insgesamt sind sowohl die Qualität als auch die Quantität identifizierter Studien stark reduziert. Es zeigt sich jedoch, dass die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen auch unter modernsten therapeutischen Möglichkeiten schlecht ist. Ausreichend starke Evidenz gibt es lediglich für die Untersuchung ergänzender WBRT zur SRS und der ergänzenden SRS zur WBRT. Ein direkter Vergleich von SRS und WBRT, SRS und NC sowie SRS und HCSRT ist hingegen nicht möglich.

Die Wirtschaftlichkeit verschiedener Gerätealternativen hängt von der Patientenzahl und den behandelten Indikationen ab. Für ausgelastete dedizierte Systeme, liegen Hinweise vor, dass sie kostengünstiger sein können. Bei flexibler Nutzung scheinen modifizierte Systeme wirtschaftlich vorteilhafter.

Diese Aussagen erfolgen unter der nicht gesicherten Annahme gleicher Wirksamkeit der Alternativen. Die Behandlungspräzision der Geräte kann Einfluss auf die Gerätewahl haben. Zu neueren Gerätealternativen wie z. B. dem CyberKnife liegen bisher keine Untersuchungen vor. Aus der wirtschaftlich vorteilhaften hohen Auslastung folgt aber eine begrenzte Geräteanzahl in einem vorgegebenen Gebiet, was evtl. einen gleichberechtigten, wohnortnahen Zugang zu dieser Technik erschwert.

Schlussfolgerungen

Die Kombination SRS und WBRT geht mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit gegenüber der jeweils alleinigen Therapie einher. Nur für Patienten mit singulärer Metastase resultiert dies in Vorteilen der Überlebenszeit. Qualitativ hochwertige Studien sind notwendig um die SRS direkt mit WBRT und NC zu vergleichen. Weiterhin sollte besonders die Lebensqualität in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden.

Bei der Art des verwendeten Gerätes zeichnet sich eine deutliche Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit der Geräte von der erreichbaren Auslastung ab. Hohe Patientenzahlen bieten Vorteile für spezialisierte Systeme und bei geringeren Patientenzahlen ist die Flexibilität modifizierter System vorteilhaft. Weitere Studien z. B. zum CyberKnife sind wünschenswert. Insgesamt ist die Studienlage insbesondere für das deutsche Gesundheitssystem sehr mangelhaft.

3 Abstract

Background

Radiotherapy for patients suffering from malignant neoplasms has developed greatly during the past decades. Stereotactic radiosurgery (SRS) is one important radiotherapeutic option which is defined by a single and highly focussed application of radiation during a specified time interval. One of its important indications is the treatment of brain metastases.

Objectives

The objective of this HTA is to summarise the current literature concerning the treatment of brain metastasis and to compare SRS as a single or additional treatment option to alternative treatment options with regard to their medical effectiveness/efficacy, safety and cost-effectiveness as well as their ethical, social and legal implications.

Methods

A structured search and hand search of identified literature are performed from January 2002 through August 2007 to identify relevant publications published in English or German. Studies targeting patients with single or multiple brain metastases are included. The methodological quality of included studies is assessed according to quality criteria, based on the criteria of evidence based medicine.

Results

Of 1,495 publications 15 medical studies meet the inclusion criteria. Overall study quality is limited and with the exception of two randomized controlled trials (RCT) and two meta-analyses only historical cohort studies are identified. Reported outcome measures are highly variable between studies. Studies with high methodological quality provide evidence, that whole-brain radiotherapy (WBRT) in addition to SRS and SRS in addition to WBRT is associated with improved local tumour control rates and neurological function. However, only in patients with single brain metastasis, RPA-class 1 (RPA = Recursive partitioning analysis) and certain primary tumour entities, this combination of SRS and WBRT is associated with superior survival compared to WBRT alone. Studies report no significant differences in adverse events between treatment groups. Methodologically less rigorous studies provide no conclusive evidence with regard to medical effectiveness and safety, comparing SRS to WBRT, neurosurgery (NS) or hypofractionated radiotherapy (HCSRT). The quality of life is not investigated in any of the studies.

Within the searched databases a total of 320 economic publications are identified. Five publications are eligible for this report. The five reports have a quiet variable quality. Concerning the economic efficiency of alternative equipment, while assuming equal effectiveness, the calculations show, that economic efficiency depends to a large extent on the number of patients treated. In case the two alternative equipments are used solely for SRS, the Gamma Knife might be more cost-efficient. Otherwise an adapted linear accelerator is most likely to be beneficial because of its flexibility. One Health Technology Assessment (HTA) states, that the cost for a Gamma Knife and a dedicated linear accelerator are comparable, while an adapted version is cheaper.

No reports concerning ethical, legal and social aspects are identified.

Discussion

Overall, quantity and quality of identified studies is limited. However, the identified studies indicate that the prognosis of patients with brain metastases is despite highly developed and modern treatment regimes still limited. Conclusive evidence with regard to the effectiveness of identified interventions is only available for the combined treatment of SRS and WBRT compared to SRS or WBRT alone. Furthermore, there is insufficient evidence to compare SRS with WBRT, NS or HCSRT.

The efficiency of the different equipments depends to a great extent on the number and the indications of the patients treated. If dedicated systems are used to their full capacity, there is some evidence for superior cost-effectiveness. If more treatment flexibility is required, adapted systems seem to be advantageous. However, equal treatment effectiveness is a necessary assumption for these conclusions. The need for a treatment precision can influence the purchase decision. No reports concerning more recent therapeutic alternatives are currently available.

Conclusion

Combination of SRS and WBRT is associated with improved local tumour control and neurological function compared to SRS or WBRT alone. However, only for patients with single metastasis there is strong evidence that this results in improved survival compared to WBRT alone. Methodologically rigorous studies are warranted to investigate SRS compared to WBRT and NS and to investigate the quality of life in patients undergoing these treatment regimes.

Concerning the type of equipment used, economic efficiency depends to a great extent on the capacity at which the system can be used. Dedicated systems might be favourable for a high number of patients, while lower patient counts probably favour adapted systems with their superior treatment flexibility. Using the equipment at its full capacity may result in a limited number of machines, what in turn may give rise to the question of an equal and easy access to this technology. Studies focusing on the comparative effectiveness and cost-effectiveness of different treatment options and their combinations, especially for the German setting, are warranted.

4 Kurzfassung

4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Für die Therapie maligner Neubildungen stellt die Strahlentherapie wichtige Behandlungsmöglichkeiten dar, die sich in den vergangenen Jahrzehnten aufgrund von Fortschritten der bildgebenden Verfahren und der Computertechnik deutlich weiterentwickelt haben. Zu den Techniken der Strahlentherapie gehört u. a. auch die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die durch eine einmalige Applikation fokussierter hoher Strahlendosen in einem klar definierten Zeitraum gekennzeichnet ist. Von besonderer Bedeutung ist die SRS für die Behandlung von Hirnmetastasen. Die Systeme, die für eine radiochirurgische Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt werden, sind dabei sowohl in der Anschaffung als auch im Unterhalt kostenintensiv.

4.2 Medizinische Forschungsfragen

1. Wie sind die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?
2. Wie ist die medizinische Effektivität der Radiochirurgie in Kombination mit anderen Therapieoptionen verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?
3. Wie sind die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie oder in Kombination verglichen mit alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von bestimmten prognostischen Faktoren (z. B. Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen, RPA-Klasse RPA = Rekursive Partitionierungsanalyse), systemischer Erkrankungsstatus)?
4. Wie sind die Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie gegenüber alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Radiochirurgiesystems?

4.3 Ökonomische Forschungsfragen

1. Wie ist die Kosten-Effektivität der Behandlung von Hirnmetastasen mit Radiochirurgie zu bewerten?
2. Wie ist die Kosten-Effektivität von Therapiekombinationen, die eine radiochirurgische Behandlung mit einschließen, zu bewerten?
3. Wie ist die Wirtschaftlichkeit einer radiochirurgischen Behandlung aus Sicht eines Leistungserbringers zu bewerten?
4. Welche gesundheitspolitischen Entscheidungen legen die bisher vorliegenden Informationen zur Kosten-Effektivität nahe?
5. Welche budgetären Effekte ergeben sich gegebenenfalls daraus?

4.4 Ethische Forschungsfrage

In wie weit ist der Zugang zu dieser Therapie in Deutschland gewährleistet?

4.5 Methodik

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Radiochirurgie in der Behandlung von Hirnmetastasen beurteilen zu können, wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 08.08.2007 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA00 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); I178 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches

Ärzteblatt); EA08 (EMBASE Alert); IS00 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN00 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank); SPPP (Springer Verlagsdatenbank PrePrint); TV01 (Thieme Verlagsdatenbank).

Auf Basis der Suchbegriffe (siehe Anhang) werden vier Recherchen mit Zeiteinschränkung einschließlich des Veröffentlichungsjahrs 2002 in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. Sie sind im Anhang dargestellt. Neben der systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wird von den Autoren eine Handrecherche u. a. der Referenzlisten der identifizierten Studien durchgeführt.

Die Literaturtitel und Abstracts identifizierter Publikationen werden auf der Basis der Themenstellung systematisch durch zwei unabhängige Gutachter unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft. Die Literatur wird entsprechend prädefinierter Selektionskriterien bezüglich ihrer Relevanz überprüft.

Zur Bewertung der Qualität einzelner medizinischer Studien werden standardisierte Checklisten (siehe Anhang) sowie das von der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group entwickelte Instrument verwendet. Die identifizierten Studien werden in Abhängigkeit von ihrer internen Validität entsprechend festgelegter Kategorien eingeteilt.

4.6 Medizinische Ergebnisse

Von insgesamt 1.495 Treffern erfüllen 15 Studien die medizinischen Einschlusskriterien. Insgesamt ist die Studienqualität stark eingeschränkt und mit Ausnahme von zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und zwei Metaanalysen werden ausschließlich historische Kohortenstudien mit eingeschränkter methodischer Qualität identifiziert. Die Untersuchung relevanter Endpunkte ist abgesehen von der Überlebenszeit uneinheitlich. Die Lebensqualität unter der evaluierten Therapie wird in keiner Studie berücksichtigt. Qualitativ hochwertige Studien zeigen, dass die Ergänzung der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) zur SRS und der SRS zur WBRT mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit einhergeht. Nur im Vergleich zur alleinigen WBRT resultiert die Kombination von SRS und WBRT jedoch bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen, RPA-Klasse 1 und bestimmten Primärtumoren in verbesserter Überlebenszeit. Keine der identifizierten Studien berichtet eindeutige Unterschiede der Therapiesicherheit untersuchter Interventionen. Vier weitere historische Kohortenstudien berichten eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle der SRS im Vergleich zur Neurochirurgie (NC). Dies resultiert jedoch nicht in einer verbesserten Überlebenszeit. Methodisch weniger hochwertige Studien finden keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zwischen SRS und WBRT, sowie SRS und hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (HCSRT).

Zwei Studien, die die Art des verwendeten Radiochirurgiesystems mituntersuchten, berichten keine Unterschiede zwischen Gamma Knife und Linac-basierten (LINAC = Linearbeschleuniger) Systemen.

4.7 Ökonomische Ergebnisse

Von den 320 Publikationen, die für den ökonomischen Bereich durch die Datenbankrecherche identifiziert werden, werden vier zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen. Eine weitere Publikation wird durch die Handrecherche identifiziert. Bei den Studien handelt es sich um drei Originalstudien und zwei kanadische Health Technology Assessment (HTA). Unter den eingeschlossenen ökonomischen Publikationen befindet sich keine, die als vollständige gesundheitsökonomische Evaluation zur Kosten-Effektivität bezeichnet werden kann. Die Qualität der drei identifizierten Studien und der beiden HTA ist dabei unterschiedlich. Ergebnisse können einzig bezüglich der Frage nach der Wirtschaftlichkeit verschiedener Gerätealternativen herausgearbeitet werden. Bei einem Vergleich der Kosten eines modifizierten LINAC mit denen eines Gamma Knifes in einem australischen Setting für verschiedene Indikationen ergeben die Modellberechnungen (unter der Annahme gleicher Wirksamkeit der beiden Behandlungsalternativen) eine starke Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit von der Anzahl der behandelten Patienten. Im Fall, dass die beiden Gerätealternativen nur für die SRS verwandt werden, kann das Gamma Knife evtl. kostengünstiger sein. Im Fall einer möglichen alternativen Nutzung des modifizierten LINAC, ist es sehr wahrscheinlich, dass dieses flexiblere Gerät

kostengünstiger ist. Nach einem der beiden HTA sind die Gesamtkosten für ein Gamma Knife und einen dedizierten LINAC ungefähr gleich, während ein modifizierter LINAC günstiger ist.

Für ethische, juristische und soziale Fragestellungen werden keine relevanten Publikationen identifiziert.

4.8 Diskussion

Insgesamt sind sowohl die Qualität als auch die Quantität identifizierter Studien stark reduziert. Die Studien zeigen jedoch, dass die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen auch unter modernsten therapeutischen Möglichkeiten schlecht und mit einer stark reduzierten Überlebenszeit verbunden ist. Bezogen auf die gestellten Forschungsfragen findet sich ausreichend starke Evidenz lediglich für die Evaluation ergänzender WBRT zur SRS und der ergänzenden SRS zur WBRT. Obwohl die Kombination aus SRS und WBRT gegenüber der alleinigen Therapie mittels SRS oder WBRT jeweils mit verbesserter lokaler Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit verbunden ist, resultiert dies nur bei bestimmten Subgruppen in einer gesteigerten Überlebenszeit. Aufgrund methodisch weniger verlässlicher Studien finden sich lediglich gewisse Hinweise auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle für den Vergleich der SRS mit der NC. Hinweise auf eine unterschiedliche Überlebenszeit und Therapiesicherheit bestehen hierbei nicht. Ein direkter Vergleich von SRS und WBRT, sowie SRS und HCSRT ist eingeschränkt, da die Evidenz identifizierter Studien unzureichend ist. Einschränkend muss weiterhin festgestellt werden, dass keine der identifizierten Studien die Lebensqualität in Abhängigkeit von der untersuchten Therapieart evaluiert.

Zwar zeigen sich keine Unterschiede bezüglich der Effektivität und Therapiesicherheit zwischen Gamma Knife und Linac-basierten Systemen, die Untersuchung neuerer und weniger invasiver Radiochirurgiesysteme steht jedoch gegenwärtig noch aus.

Die Wirtschaftlichkeit verschiedener Gerätealternativen hängt von der Patientenzahl und den behandelten Indikationen ab. Wenn dedizierte Systeme voll ausgelastet werden können, liegen Hinweise vor, dass sie kostengünstiger sein können. Bei flexibler Nutzung sind modifizierte Systeme wahrscheinlich vorteilhafter. Diese Aussagen erfolgen unter der nicht gesicherten Annahme gleicher Wirksamkeit der Alternativen. Bei der Wahl des Gerätes kann auch die Behandlungspräzision bei Behandlungen in sensitiven Bereichen Einfluss auf die Geräteentscheidung haben. Zu neueren Gerätealternativen wie z. B. das CyberKnife liegen keine Untersuchungen vor. Aus der wirtschaftlich vorteilhaften hohen Auslastung folgt aber andererseits eine begrenzte Geräteanzahl in einem vorgegebenen Gebiet. Damit kollidiert diese wirtschaftliche Empfehlung möglicherweise mit einem ethisch gewünschten gleichberechtigten und auch wohnortnahen Zugang zu dieser Technik.

4.9 Schlussfolgerungen

Auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten ist festzustellen, dass die Kombination von SRS und WBRT bei vergleichbarer Therapiesicherheit sowohl gegenüber alleiniger SRS als auch gegenüber WBRT mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und zumindest mittelfristig auch mit einer verbesserten Funktionsfähigkeit einhergeht. Gemäß einer verbesserten Überlebenszeit profitieren jedoch nur Patienten mit singulärer Metastase gegenüber der alleinigen WBRT. Der direkte Vergleich von SRS und WBRT als alleinige Therapie in hochwertigen Studien steht hingegen noch aus. Die Wahl der Therapieart SRS, WBRT oder ihre Kombination hängt somit einerseits von dem für relevant befundenem klinischem Outcome und auch von prognostisch bedeutsamen Patientencharakteristika ab. Bezüglich der Wahl von SRS oder NC gibt es gegenwärtig lediglich gewisse Hinweise darauf, dass die SRS zwar mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle nicht jedoch mit einer besseren Überlebenszeit verbunden ist. Qualitativ hochwertige Studien sind somit notwendig um die medizinische Effektivität und Sicherheit der SRS im Vergleich zu WBRT oder NC zu untersuchen. Aufgrund der nach wie vor schlechten Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen sollte in zukünftigen Studien besonders die Lebensqualität als zusätzlicher relevanter klinischer Endpunkt mitberücksichtigt werden. Auch die Beurteilung neuerer Radiochirurgiesysteme steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus.

Bei der Art des verwendeten Geräts zeichnet sich eine deutliche Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit der Geräte von der erreichbaren Auslastung ab. Bei hohen Patientenzahlen können spezialisierte Systeme vorteilhaft sein. Bei geringeren Patientenzahlen hingegen, bringt die Flexibilität modifizierter Systeme wahrscheinlich Vorteile mit sich. Studien mit Vergleichen zu weiteren Gerätealternativen wie z. B. dem CyberKnife sind hierbei jedoch sehr wünschenswert. Insgesamt ist die Studienlage auch bezüglich eines Vergleichs verschiedener Therapien oder Therapiekombinationen und insbesondere für das deutsche Gesundheitssystem mangelhaft.

5 Summary

5.1 Introduction

Radiotherapy for patients suffering from malignant neoplasms has developed greatly during the past decades. Stereotactic radiosurgery (SRS) is one important radiotherapeutic option which is defined by a single and highly focussed application of radiation during a specified time interval. One of its important indications is the treatment of brain metastases. The equipment that is used for radiosurgery is quite expensive in terms of purchase and maintenance costs.

5.2 Research questions

The objective of this Health Technology Assessment (HTA) is to summarise the current literature concerning the treatment of brain metastasis and to compare SRS as a single or additional treatment option to alternative treatment options with regard to their medical effectiveness/efficacy, safety and cost-effectiveness as well as their ethical, social and legal implications.

To investigate these objectives, the following research questions will be addressed.

Medical research questions:

1. What are the effectiveness/efficacy and safety of SRS alone compared to alternative therapeutic approaches in the treatment of brain metastases?
2. What are the effectiveness/efficacy and safety of SRS in combination with other therapeutic options compared to alternative therapeutic approaches in the treatment of brain metastases?
3. What are the effectiveness/efficacy and safety of SRS alone or as combined treatment compared to alternative therapeutic approaches, depending on certain prognostic factors, such as e. g. number and localisation of brain metastases, RPA-class (RPA = Recursive partitioning analysis) or systemic disease status)?
4. What are the effectiveness/efficacy and safety of SRS compared to alternative therapeutic approaches depending on the chosen radiosurgery system?

5.3 Economic research questions

1. How does the cost-effectiveness of radiosurgery compare to treatment-alternatives?
2. What is the cost-effectiveness of different treatment-combinations that involve radiosurgery?
3. From a healthcare-providers perspective, what is the economic efficiency of radiosurgery?
4. Which health economic decisions does the existing evidence imply?
5. What is the budgetary effect of those decisions?

5.4 Ethical research question

To what extent can the access to this technology be ensured for the German population?

5.5 Methods

Relevant publications are identified by means of a structured search of databases accessed through the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) on 08.08.2007. In addition, a manual search of identified reference lists is conducted. The former includes the following electronic resources:

DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA90 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); I178 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); ME0A (MEDLINE Alert); EA08 (EMBASE Alert); IS90 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN73

(Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Publisher Database); SP97 (Springer Publisher Database); SPPP (Springer Publisher Database PrePrint); TV01 (Thieme Publisher Database).

The present report includes German and English literature published between January 2002 and August 2007. The search parameters can be found in the appendix. Target population are patients with brain metastasis. The methodological quality of included studies is assessed using standardised quality checklists and rated according to the criteria recommended by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (SIGN).

5.6 Results

Of 1,495 publications 15 medical studies meet the inclusion criteria. Overall study quality is limited and with the exception of two RCT and two meta-analyses only historical cohort studies are identified. Apart from the outcome survival, reporting of outcome measures is highly variable between studies. None of the identified studies investigates the quality of life of patients undergoing certain treatment regimes. Studies with high methodological quality provide evidence, that whole-brain radiation therapy (WBRT) in addition to SRS and SRS in addition to WBRT is associated with improved local tumour control rates and neurological function. Only in patients with single brain metastasis, RPA-class 1 and certain primary tumour entities, this combination of SRS and WBRT is associated with superior survival compared to WBRT alone. Studies report no significant differences in adverse events between treatment groups. Four additional retrospective cohort studies report improved local tumour control associated with SRS compared to neurosurgery (NS). This does not, however, result in improved survival of patients treated radiosurgically. Methodologically less rigorous studies provide no conclusive evidence with regard to medical effectiveness and safety, comparing SRS to WBRT, or hypofractionated stereotactic radiotherapy (HCSRT).

Two studies which compared different radiosurgical systems reported no difference in effectiveness and safety between Gamma Knife and Linac-based systems (LINAC = Linear accelerator).

Of the 320 economic publications that are identified within the searched databasis four are found to be eligible for this report. One more publication is identified through a manual search. The five reports consist of three original studies and two Canadian HTA. None of these studies is a complete health economic evaluation. The quality of the studies is quite variable. The only results that can be reported concern the economic efficiency of alternative equipment for the treatment. One study compares the cost of a Gamma Knife and an adapted linear accelerator within an Australian setting for different indications. The authors thereby assume equal effectiveness of the alternatives. The calculations show, that economic efficiency depends to a great extent on the number of patients treated. In case that the two alternative equipments are used solely for SRS the Gamma Knife might be more cost-efficient. In case the adapted linear accelerator can be used to treat other patients as well, it is most likely that it is also the cost-efficient alternative. One HTA states similar costs for a Gamma Knife and a dedicated linear accelerator, while an adapted version is cheaper. The decision for the hardware can be influenced by the need for a certain precision in the treatment near sensitive areas. No reports concerning newer alternatives such as the CyberKnife are identified.

The same holds for ethical, legal and social aspects.

5.7 Discussion

Overall, quantity and quality of identified studies are limited. The identified studies indicate that the prognosis of patients with brain metastases is despite highly developed and modern treatment regimes still poor and that survival is limited. Considering the addressed research questions, conclusive evidence with regard to the effectiveness of identified interventions is only available for the combined treatment of SRS and WBRT compared to SRS or WBRT alone, respectively. Combined treatment is in both cases associated with improved local tumour control and neurological function. However, only in certain subgroups of patients, this results in improved survival compared to WBRT. Due to the availability of only less rigorous studies, there is only some evidence for superior local tumour control of SRS compared to NS. This improved tumour control does not result in gains in

survival, however. On the other hand, there is insufficient evidence to directly compare SRS with WBRT, or HCSRT. It should be further noted, that none of the identified studies investigates the quality of life in patients undergoing presented interventions.

Furthermore, two studies provide some evidence that there is no difference in effectiveness/efficacy and safety between Gamma Knife and Linac-based systems. The evaluation of newer and less invasive radiosurgery systems is currently not available, however.

The efficiency of different equipments depends on the number and indications of the patients treated. One publication compares the costs for radiosurgery with a Gamma Knife and with a linear accelerator for different indications. Thereby the authors assume equal effectiveness for the alternatives, acknowledging that this is still to be confirmed. If dedicated systems can be used to their full capacity, it can be suggested, that these systems are more cost-efficient. If the system needs to be used for other indications in order to reach full capacity, it is very likely that adapted linear accelerators are advantageous in terms of economic efficiency. Overall costs are reported to be comparable for dedicated linear accelerators and Gamma Knife, while adapted systems seem to be cheaper. No reports concerning newer alternatives such as the CyberKnife are identified. Resulting from the advice of using the equipment at full capacity wherever possible, is the ethical problem of an equal and easy access to this technology for the whole population.

5.8 Conclusion

On the basis of identified evidence, it can be concluded that the combination of SRS and WBRT is associated with improved local tumour control and at least over the initial 24 months with improved neurological function compared to SRS or WBRT alone. However, only in patients with single metastasis there is strong evidence that this results in improved survival compared to WBRT alone. A direct comparison of SRS and WBRT as up front treatment in methodologically rigorous studies is currently not available. The choice of treatment regimen, SRS, WBRT or combined treatment therefore depends on outcome measures, considered relevant, and also on certain patient characteristics which are associated with improved outcome under specific treatments. Comparing SRS and NS, there is some evidence that SRS is associated with superior tumour control. It does not result in superior survival, however. Methodologically rigorous studies are therefore warranted to investigate SRS compared to WBRT or NS and to investigate the quality of life in patients undergoing different treatment regimes. Further, the evaluation of newer and less invasive radiosurgery systems is to be awaited.

From the economic literature, conclusions can only be drawn referring to the type of equipment used. Economic efficiency depends to a great extent on the capacity at which the system can be utilized. A high number of patients gives rise to an advantage for dedicated systems. Lower patient counts favour adapted systems because of their possible flexibility. Studies concerning other alternatives such as the CyberKnife are desirable. Overall more studies, also concerning comparisons of different therapies or combinations of therapies and especially studies suited for the German health system are recommendable.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Ziel der Gesundheitspolitik ist es, die Gesundheit der Bürger zu erhalten, zu fördern und im Krankheitsfall wiederherzustellen. Das Gesundheitswesen auf einem qualitativ hohen Stand und gleichzeitig finanzierbar zu halten, ist die Herausforderung, vor der die Gesundheitspolitik heute steht und auch in Zukunft stehen wird. Neben den bisherigen gesetzlichen Regelungen des § 12 SGB V werden durch die Verabschiedung des Gesetzliche-Krankenversicherungs-(GKV)-Wettbewerbsstärkungsgesetzes und der damit verbundenen Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V die Kosten einer Behandlung eine noch wichtigere Entscheidungsgrundlage im Gesundheitswesen spielen. Als Basis für Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie des Spitzenverbands der GKV zielt Health Technology Assessment (HTA) auf eine umfassende Bewertung einer Technologie, wobei darunter nicht nur medizinische Techniken im engeren Sinn, sondern vielmehr komplexe Verfahren der Gesundheitsversorgung verstanden werden.

Der vorliegende HTA-Bericht evaluiert die derzeit verfügbare Evidenz zur Radiochirurgie bei Hirnmetastasen. Metastasen sind Absiedelungen, die von einem primären Krankheitsherd (z. B. einem Tumor) an anderer Stelle im Körper ausgegangen sind. Hirnmetastasen haben ihren Ursprung z. B. in ca. 50 % der Fälle in einem Primärtumor der Lunge⁶².

Als Optionen für die Therapie von Hirnmetastasen sind eine rein symptomatische (z. B. mit Steroiden) oder eine lokal definitive Behandlung angezeigt. Zu letzterer zählen die offene chirurgische Tumorentfernung, die Radiotherapie, die Chemotherapie und die in diesem HTA behandelte Radiochirurgie. Vielfach werden diese Therapieverfahren auch in Kombination eingesetzt⁶².

Bei der Radiochirurgie wird ein definierter Gewebebereich (z. B. Tumorgewebe) gezielt durch fokussierte minimalinvasive Behandlung mit Strahlung hoher Dosis zerstört. Dabei wird das Zielgebiet hochgradig fokussiert behandelt, wobei die Strahlendosis im Randbereich stark abfällt. Vorteilhaft ist, dass die Behandlung ambulant oder mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt durchführbar ist, da keine direkte Operation, wie beispielsweise bei einem konventionellen chirurgischen Eingriff vorliegt.

Die Systeme, die für eine radiochirurgische Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt werden, sind sowohl in der Anschaffung als auch im Unterhalt kostenintensiv und zählen zu den Großgeräten. Die Anschaffung von Großgeräten war in Deutschland über lange Zeit reguliert. Als eine Folge des zweiten GKV-Neuordnungsgesetzes müssen sich seit dem 01.07.1997 die Partner der Selbstverwaltung (Krankenkassen, Kassen(zahn-)ärztliche Vereinigungen und Deutsche Krankenhausgesellschaft), über die Planung und Nutzung einigen. In Folge dieser Regelung, ist es zu einem Zuwachs der Großgeräte gekommen¹⁰. Deren Zahl nahm z. B. von 1997 bis 1998 um 173 Geräte bzw. ca. 8,5 % zu⁴⁸. Die Anschaffung eines solchen Systems ist allerdings nur für solche Einrichtungen ökonomisch sinnvoll, die dann auch eine entsprechende Kapazitätsauslastung realisieren können. Damit ist die Geräteanzahl in einem Gebiet begrenzt. Es ist damit die Frage nach dem gleichberechtigten Zugang aller Patienten zu dieser Technologie immanent.

Vor diesem Hintergrund richtet sich der vorliegende HTA-Bericht als Entscheidungshilfe nicht nur an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sondern auch direkt an dessen Mitglieder, die Krankenkassen und Leistungserbringer. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten und ihre Angehörige, denen ebenfalls ein qualifizierter Überblick über den Nutzen und das Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser Technologie geboten werden soll.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Grundlagen

Allgemeine Grundlagen

Für die Behandlung von Patienten mit malignen Neubildungen stellt die Strahlentherapie eine zentrale Therapieoption zwischen operativen und medikamentösen Behandlungsverfahren dar⁷¹. Ebenso wie operative Verfahren ist die Strahlentherapie eine lokale Therapie, ermöglicht jedoch durch die Bestrahlung großvolumigerer Regionen auch die Behandlung von mikroskopischen Tumorbestandteilen

oder der Lymphabflusssysteme und stellt damit den Übergang zur systemisch-medikamentösen Chemotherapie dar⁷¹.

Ihre Rolle besteht bei der Behandlung von Tumorpatienten in der palliativen Bestrahlung zur Linderung von Symptomen und zur Steigerung der Lebensqualität, aber auch in der kurativen Bestrahlung von malignen Erkrankungen entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit operativen oder medikamentösen Verfahren.

Besonders Weiterentwicklungen in der bildgebenden Diagnostik und in der Computertechnik sind verantwortlich für Verbesserungen, die die Strahlentherapie bis heute erfahren hat⁷¹. Diese Entwicklungen ermöglichen eine gezielte Dosisbelastung des Tumorgewebes bei weitgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes.

Physikalische Grundlagen

Die physikalische Wirkung der Strahlentherapie beruht dabei auf der Energieübertragung auf das biologische Gewebe²⁸. Unterschieden werden hierbei Partikelstrahlungen bestehend aus Elektronen, Neutronen, Protonen und Ionen von der überwiegend eingesetzten Photonenstrahlung. Die Photonenstrahlung kann als Röntgenstrahlung in Röntgenröhren oder Bremsstrahlung in Linearbeschleunigern (LINAC) bzw. als Gammastrahlung durch Kernzerfälle hergestellt werden und führt zu einer Anregung oder Ionisation von Atomen sowie Molekülen im Gewebe⁷¹.

Als physikalisches Maß der Abgabe von Energie an das Gewebe wird die Energiedosis bezeichnet. Diese entspricht dem Quotient aus absorbierter Strahlungsenergie und Masse des Gewebes, das diese Energie aufnimmt und wird in Gray (Gy) angegeben^{28,71}.

Biologische Grundlagen

Die biologische Wirkung der Strahlung beruht auf Veränderungen an biologischen Molekülen wie Desoxyribonukleinsäure (DNA), Enzymen und Zellmembranbestandteilen^{71, 72}. Diese Molekülveränderung kann entweder durch Energieübertragung auf direktem Weg erfolgen oder indirekt durch die Radiolyse von zellulärem Wasser hervorgerufen werden⁷¹. Diese wird durch die Strahlung zu chemischen Wechselwirkungen mit Zellbestandteilen angeregt. Folge sind Apoptose und subletale Zellschädigungen, die zum Verlust der DNA-Teilungsfähigkeit oder zur Hemmung der Wachstumskontrolle und Tumorentstehung führen.

Die Verhinderung der Zellproliferation stellt den bedeutendsten biologischen Effekt ionisierender Strahlung und zentrales Anliegen bei klinisch-therapeutischer Bestrahlung dar⁷². Diese dauerhafte Inaktivierung der Zellteilungsfähigkeit gilt vor diesem Hintergrund als die funktionale Definition des Zelltodes. Die Strahlenwirkung hängt hierbei erheblich von der Strahlendosis, dem zeitlichen Muster der Bestrahlung und der verwendeten Strahlenart ab⁷².

Strahlentherapie

In der therapeutischen Strahlentherapie wird Strahlung in zelltötender Dosierung aus verschiedenen Richtungen hochkonformal, d. h. der Tumorform angepasst, in ein Zielgebiet appliziert⁷¹. Hierbei kann durch die Fraktionierung der Strahlendosis über mehrere Einzelbestrahlungen geringerer Dosis eine Erhöhung der therapeutischen Breite der Strahlentherapie erzielt werden⁷². Dem gesunden Gewebe wird somit Zeit gegeben sich zu regenerieren und entstandene Schäden zu reparieren, wohingegen diese Mechanismen im Tumorgewebe weniger effektiv ablaufen. Es kommt somit zu einer zunehmenden Devitalisierung des Tumorgewebes, bei Schonung des umliegenden gesunden Gewebes⁷².

Trotz optimaler Bestrahlungstechniken und -planung wird bei der Strahlentherapie bösartiger Tumore immer auch gesundes Gewebe mitbestrahlt. Aufgrund dieser Bestrahlung von gesunden Gewebestrukturen muss die Strahlendosis in der Strahlentherapie begrenzt werden, wodurch die Heilungsaussichten im Gegenzug reduziert sind. Als optimale Strahlendosis der kurativen Strahlentherapie wird die Dosis definiert, die beim geheilten Patienten ein Auftreten von Strahlenfolgen in akzeptabler Häufigkeit auslöst¹⁹. Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie unterscheidet man akute (innerhalb von 90 Tagen) und chronische bzw. späte Folgen der Strahlentherapie (mehr als 90 Tage nach der Behandlung)^{19, 56}. Während akute Strahlenfolgen in der Regel reversibel sind, persistieren chronische Strahlenfolgen oder sind sogar progredient. Dabei kann das Auftreten von chronischen Strahlenschäden im Anschluss an eine strahlentherapeutische Behandlung nie ausgeschlossen werden¹⁹.

Stereotaktische Radiochirurgie (SRS)

Unter SRS versteht man die einmalige Applikation fokussierter hoher Strahlendosen in einem klar definierten Zeitraum⁹. Voraussetzungen hierfür sind die Genauigkeit des Bestrahlungsgeräts sowie eine präzise und reproduzierbare Lagerung des Patienten⁴³. Dies kann durch ein stereotaktisches Lokalisierungssystem erreicht werden. Ein Ring fixiert den Kopf des Patienten mittels Schrauben an den Behandlungstisch. Die Zielregion der Bestrahlung wird über das Koordinatensystem der Lokalisierungsbox definiert, wodurch die Bezugspunkte für die Berechnung der Tumorposition bestimmt werden können. Mithilfe aktueller Bildgebungsverfahren wie Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronenemissionstomografie (PET) sowie dreidimensionalen Planungssystemen, besteht die Möglichkeit die Lokalisation von Tumoren zu detektieren und relativ zum Koordinatensystem der Fixierung festzulegen. Der Schnittpunkt der einzelnen Strahlenbündel kann somit exakt mit dem identifizierten Zielvolumen zur Deckung gebracht und die notwendige Präzision der Behandlung realisiert werden. Durch diese stereotaktische Behandlungsplanung kommt es zu einer Konzentration der Strahlendosis im Zielgewebe mit einem steilen Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens, was zu einer Schonung des umliegenden gesunden Gewebes führt⁹. Grundvoraussetzungen für die SRS stellen somit die genannten bildgebenden Verfahren und Möglichkeiten der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung dar.

Historische Entwicklung

Ursprünglich zurückzuführen ist der Begriff der Radiochirurgie auf den schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell der bereits 1.951 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen auf diese Art nichtinvasiv behandelt hat³⁹. Zum damaligen Zeitpunkt wurden 200 Kilovolt Röntgenröhren zur Bestrahlung verwendet, die sich jedoch relativ schnell als unzureichend in Bezug auf Durchdringungsgrad und Zielgenauigkeit herausstellten. Kurze Zeit später wurde die Bestrahlung mittels geladener Teilchen (Protonen und Heliumionen) im Rahmen der Radiochirurgie angewendet^{27, 37, 38, 57}.

Aufgrund der immensen Kosten der Protonenbestrahlung und der technischen Einschränkungen der frühen LINAC wurde 1968 das erste speziell zum Einsatz in der Radiochirurgie verwendbare Gamma Knife entwickelt⁴⁰. Die 1984 entwickelte dritte Generation dieses Gamma Knife besteht bis heute aus 201 ⁶⁰Kobaltquellen, die schalenförmig angeordnet und auf eine Art kollimiert sind, dass sich deren Strahlen in einem Punkt schneiden, dem Isozentrum.

Parallel zu dieser Entwicklung des Gamma Knife wurden die kostengünstigeren und weiter verbreiteten LINAC weiterentwickelt, so dass diese ab den 80er Jahren zum routinemäßigen Einsatz in der Radiochirurgie verwendet wurden^{13, 29}. Durch Bestrahlung aus unterschiedlichen Raumrichtungen kann hier ebenfalls eine hohe Dosiskonzentration erreicht werden. Bedingt durch eine höhere Verfügbarkeit und geringere Kosten hat diese Technik seitdem eine größere Verbreitung gefunden.

Techniken der Radiochirurgie

Heutzutage stehen zahlreiche verschiedene Geräte unterschiedlicher Hersteller zur Durchführung der Radiochirurgie zur Verfügung (z. B. Gamma Knife: Elekta Instruments; Novalis: BrainLAB; CyberKnife: Accuray; XKnife: Radionics Stereotactic Radiosurgery System), die jedoch im Wesentlichen auf zwei Gerätegruppen beruhen. Hierzu gehören Isotopenbestrahlungsgeräte (Gamma Knife) und speziell ausgerüstete LINAC (Linac-basiert) sowie in seltenen Situationen Protonenbestrahlungsgeräte (Bragg-Peak-Radiochirurgie)^{13, 29, 29, 35, 39, 40}. Obwohl gewisse Unterschiede der Dosisverteilung zwischen Gamma Knife und Linac-basierten Systemen bestehen, gibt es gegenwärtig keine Hinweise darauf, dass sich diese Unterschiede auch in einem unterschiedlichen klinischen Outcome widerspiegeln⁵⁷. Im Allgemeinen hängt die Wahl der radiochirurgischen Technik von der Form, Größe und Lokalisation der Zielstruktur, jedoch auch von der Verfügbarkeit und Erfahrung der behandelnden Einrichtung mit der jeweiligen Technologie, ab⁵⁷. Für sehr kleine Läsionen ermöglicht die Gamma Knife-Radiochirurgie heutzutage die höchste Präzision in der Applikation der Strahlung. Bei Bestrahlung nur eines Isozentrums unterscheidet sich die Dosisverteilung von Gamma Knife und Linac-basierten Systemen nur geringfügig und führt zu einem kugel- bzw. ellipsoidförmigen Zielvolumen. Für sehr große und unregelmäßig geformte Zielläsionen erlaubt die Protonenbestrahlung hingegen eine bessere Dosisverteilung⁵⁷.

Gamma Knife

Das Gamma Knife ist mit hohen primären Anschaffungskosten und mit der Konstruktion spezieller Räumlichkeiten verbunden. Es enthält 201 ⁶⁰Kobaltquellen, die in einer Halbkugel angeordnet sind und aufgrund des radioaktiven Zerfalls regelmäßig ausgetauscht werden müssen. Zusätzlich beinhaltet das Gamma Knife eine etwa 18.000 kg schwere Ummantelung der Kobaltquellen. Mithilfe verschiedener Kollimatoren wird die Dosisverteilung entsprechend der Zielläsion ausgerichtet. Läsionen mit einer Größe von etwa 3 bis 18 mm können hierbei mit einer Genauigkeit von etwa 0,1 mm bestrahlt werden. Für die Anwendung bei Läsionen mit einer Größe oberhalb von 18 mm müssen in der Regel mehrere Isozentren bestrahlt werden, was die Gleichmäßigkeit der Dosisverteilung reduziert. Für fraktionierte Bestrahlungen und die Behandlung Läsionen wird das Gamma Knife im Allgemeinen nicht eingesetzt⁵⁷.

LINAC

LINAC können zur Anwendung im Rahmen der Radiochirurgie zu erheblich geringeren Kosten ausgestattet werden. Sie können für die Bestrahlung von Zielläsionen mit einer Größe von etwa 4 bis 50 mm eingesetzt werden. Die Präzision variiert hierbei zwischen etwa 0,1 bis 1 mm. Linac-basierte Systeme sind flexibler als das Gamma Knife was die Bestrahlungsdosis betrifft. Zusätzlich ermöglichen Linearbeschleuniger die Bestrahlung extrazerebraler Läsionen und sind nicht ausschließlich für den Einsatz im Rahmen der Radiochirurgie bestimmt.

Eine relativ neuartige, bildgeführte und robotergestützte Bestrahlungstechnik durch Linearbeschleuniger stellt das Cyberknife dar. Dieses System kommt ohne eine stereotaktische Fixationskomponente aus und erlaubt durch den Roboterarm eine deutlich verbesserte Beweglichkeit als ursprüngliche Linearbeschleuniger. Das Bildgebungsverfahren verwendet hierbei die Skelettstrukturen als Referenz für die Zielanpassung der Bestrahlung. Aus diesem Grund wird das Cyberknife zunehmend auch für Indikationen extrazerebraler Art, wie z. B. Wirbelsäule, Lunge, Prostata und Leber eingesetzt⁵⁷.

Protonenbestrahlung

Charakteristische Eigenschaften der Protonenstrahlung macht sie für die Anwendung im Rahmen der Radiochirurgie nutzbar. Hierzu gehören:

1. Eine extrem geringe Austrittsdosis aus dem Zielvolumen
2. Ein Strahlenverlauf der initial durch eine Region niedriger Dosis und darauf folgend durch eine Region hoher Dosisabgabe charakterisiert ist. Diese Region hoher Dosis kann an das Zielvolumen angepasst werden
3. Geringe Belastung des angrenzenden Gewebes

Aufgrund dieser Eigenschaften reicht in der Regel die Bestrahlung eines Isozentrums mit nur wenigen konformalen Strahlen, was im Vergleich zu Gamma Knife und LINAC zu einer reduzierten Belastung des angrenzenden Gewebes führt. Im Gegenzug ist die Applikation der Strahlendosis in der Regel weniger präzise als dies für Gamma Knife und LINAC der Fall ist²⁷.

Die extrem hohen Anschaffungs- und laufenden Kosten dieser Technologie schränken ihre Anwendung jedoch erheblich ein. Nur für wenige seltene Indikationen mit großen und unregelmäßig geformte Zielläsionen sowie pädiatrische Fälle, die eine maximale Schonung des angrenzenden Gewebes erfordern, kann die Protonenbestrahlung somit eine Alternative darstellen^{27, 57}.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung drei aktuell häufig eingesetzter Radiochirurgiesysteme (adaptiert nach Andrews et al.¹)

	Gamma Knife	LINAC (Novalis)	Cyberknife
Strahlenart	Gammastrahlung (3,5 Gy/min)	Röntgenstrahlung (6 MV)	Röntgenstrahlung (6 MV)
Läsionsgröße	3-18 mm	4-50 mm	4-50 mm
Zielgenauigkeit	0,1 mm	0,1-1 mm	0,1-1 mm
Extrakraniell	Nein	Ja	Ja

Fortsetzung Tabelle 1: Tabellarische Darstellung drei aktuell häufig eingesetzter Radiochirurgiesysteme (adaptiert nach Andrews et al.¹)

	Gamma Knife	LINAC (Novalis)	Cyberknife
Fraktionierung	Nein	Ja	Ja
Spezielle SRS-Einheit	Ja	Ja	Ja
Patientendurchsatz pro Tag	5-7	20-25	5-8*
Behandlungszeit	Abhängig von Halbwertszeit	20-40 min	40-60 min
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • Ideal für funktionelle Läsionen • Minimale Wartung • Einfache Qualitätssicherung 	<ul style="list-style-type: none"> • Flexible Behandlungsplanung • Hoher Patientendurchsatz • Hohe Dosishomogenität • Extrakranielle Bestrahlung • Fraktionierung • Nicht abhängig von Zerfallsprozessen 	<ul style="list-style-type: none"> • Flexible Behandlungsplanung • Hoher Patientendurchsatz • Hohe Dosishomogenität • Extrakranielle Bestrahlung • Fraktionierung • Stereotaktische Fixation nicht notwendig
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Kobaltzerfall und Nachladung • Geometrische Einschränkungen durch stereotaktische Fixation • Geringere potentielle Patienten • Geringere tägliche Fallzahlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Wartungsansprüche • Höhere Qualitätssicherungsmaßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Wartungsansprüche • Höhere Qualitätssicherungsmaßnahmen • Längere Planung • Längere Behandlungszeiten und geringerer Durchsatz

Gy = Gray. LINAC = Linearbeschleuniger. MV = Megavolt. Min = Minuten. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie.

* Persönliche Kommunikation

6.2.2 Epidemiologie von Hirnmetastasen

Gehirntumore lassen sich grundsätzlich in zwei Formen unterscheiden. Primäre Tumore des Gehirns bilden sich aus Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) und entstammen dem Gehirnparenchym selbst. Hirnmetastasen hingegen entstammen Gewebe außerhalb des ZNS und siedeln sich sekundär im Gehirnparenchym ab⁵³. Etwa 20 bis 40 % aller Patienten mit malignen Grunderkrankungen entwickeln im Krankheitsverlauf Hirnmetastasen^{9, 32, 53, 60}. Damit stellen Hirnmetastasen mit mehr als 50 % die häufigsten intrakraniellen Tumore dar⁵³. Die Metastasierung in das ZNS erfolgt dabei überwiegend hämatogen über die Blutgefäße⁵³. Die Lokalisation zerebraler Metastasen ist zwar grundsätzlich in allen Teilen des ZNS möglich, jedoch finden sich mehr als 80 % aller Hirnmetastasen in der Großhirnrinde im Übergangsbereich zwischen weißer und grauer Substanz^{18, 53}. Weitere 15 % aller Hirnmetastasen befinden sich im Kleinhirn und nur relativ selten (5 %) ist der Hirnstamm betroffen¹⁸. Nach früheren Untersuchungen geht man davon aus, dass Metastasen des Gehirns in ca. 40 % der Fälle als singuläre Absiedlungen auftreten. Zwei bis drei Läsionen in ca. 27 % der Fälle und etwa 30 % der Fälle manifestieren sich mit mehr als drei zerebralen Läsionen⁵⁸. Aktuelleren MRT-Studien zufolge muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Fälle mit multiplen Hirnmetastasen sogar höher als 80 % ist^{53, 54}. Grundsätzlich spricht man von singulären Metastasen, wenn nur eine zerebrale Metastase bei gleichzeitiger extrazerebraler Metastasierung beobachtet wird. Hingegen bezeichnen solitäre Metastasen das ausschließliche Auftreten einer einzelnen Hirnmetastase, ohne jedoch extrakranielle Metastasen nachweisen zu können⁵³.

6.2.3 Ätiologie

Während im Kindesalter Sarkome, Neuroblastome und Keimzelltumore häufige Ursachen für Hirnmetastasen sind, stellen Karzinome im Erwachsenenalter die häufigste Grunderkrankung dar³². Die wichtigste Tumorform ist das Bronchialkarzinom, das für etwa 50 % aller Hirnmetastasen verantwortlich ist. Mammakarzinome sind für etwa 15 % bis 20 % und Melanome für 10 % der zerebralen Metastasen verantwortlich. Aufgrund vorgeschalteter Kapillarnetze metastasieren gastrointestinale Tumore vorzugsweise in Lunge und Leber sowie erst verhältnismäßig spät in das Gehirn. Sie stellen somit nur etwa 5 % bis 10 % der Primärtumore von Hirnmetastasen dar^{24, 32, 62}. Die Anzahl der Hirnmetastasen ist abhängig von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung. Während Tumoren der Brust, Dickdarm und Niere überwiegend singulär in das Gehirn metastasieren, finden sich bei Lungenkarzinomen und Melanomen vorzugsweise multiple zerebrale Metastasen¹⁸. Knochen- und Weichteiltumore, gynäkologische, andrologische sowie Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs metastasieren nur selten in das ZNS¹⁸.

In Abhängigkeit von dieser zerebralen Metastasierungsrate kann der Abstand zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten von Hirnmetastasen erheblich variieren. Im Mittel liegt dieser Abstand bei etwa zwölf Monaten^{18, 62}.

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei bestimmten Primärtumoren und ihre jährliche Metastasierungshäufigkeit adaptiert nach einer Zusammenfassung von Gundling et al.²⁴.

Tabelle 2: Häufige Primärtumoren bei Hirnmetastasen und jährliche zerebrale Metastasierungshäufigkeit (nach Gundling et al.)²⁴

Primärtumor	Häufigkeit in Prozent	Prozent pro Jahr
Lunge	32	46
Mammakarzinom	21	10
Melanom	48	4
Kolorektales Karzinom	6	3
Leber, Pankreas	5	2
Prostata	6	2
Leukämie	8	1
Nierenzellkarzinom	11	1
Lymphom	5	1
Sarkom	15	1
Weibliche Genitale	2	1
Thyroidea	17	0,2
Andere	19	28

6.2.4 Klinische Symptomatik

Hirnmetastasen stellen in etwa 80 % der Fälle die Manifestation bereits bekannter Primärtumore dar, können jedoch auch die Erstmanifestation noch unerkannter Primärtumoren sein, was eine schnelle Identifikation der Grunderkrankung nötig macht^{53, 62}. Sie manifestieren sich normalerweise klinisch und mehr als 2/3 der Patienten weisen im Krankheitsverlauf neurologische Symptome auf⁵⁹. Die beschriebene Symptomatik kann hierbei unspezifisch sein oder mit spezifischen fokalen Einschränkungen einhergehen.

Häufig anzutreffende Symptome sind^{24, 53}:

- Kopfschmerzen aufgrund einer intrakraniellen Druckerhöhung
- Übelkeit und Erbrechen
- Epileptische Anfälle
- Hemiparesen
- Hirnnervensymptomatik
- Neuropsychologische Symptome, wie Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Defizite
- Sowie die Ausbildung von Vigilanzstörungen

Ein Papillenödem im Rahmen der klinischen Untersuchung findet sich nur in etwa 10 % der Fälle²⁴. Von besonderer Bedeutung ist auch die Beachtung akut auftretender klinischer Symptome, die Zeichen einer intra- oder peritumoralen Blutung (häufig bei Metastasen von Melanomen, Schilddrüse und Nierenzellkarzinom) sowie Verlegungen des Liquorabflusssystemes sein können^{24, 62}.

6.2.5 Diagnostik

Die beschriebenen klinischen Symptome in Zusammenhang mit der Anamnese einer malignen Erkrankung können deutliche Hinweise auf das Vorliegen intrazerebraler Metastasen geben. Der Nachweis erfolgt heutzutage mittels bildgebender Verfahren, wobei die MRT unter Kontrastmittelgabe die Methode der Wahl darstellt^{16, 68}. Vorteile liegen in der hohen Ortsauflösung, guter Gewebekontraste sowie der Darstellung beliebiger Bildebenen²⁴. Bei Nicht-Durchführbarkeit kann die CT mit und ohne Kontrastmittelgabe als Alternative angesehen werden.

Morphologisch stellen sich Metastasen als rund- oder ovalförmige, scharf begrenzte und solide Läsionen im Hirnparenchym dar. Selten sind sie unregelmäßig begrenzt oder zystisch⁶². Da Metastasen sehr gefäßreich sind, reichern sie Kontrastmittel in der Regel reichhaltig an²⁴. Im Inneren der Metastasen findet sich häufig ein nekrotischer Zerfall des Tumorgewebes²⁰.

Bei diagnostischer Unsicherheit, bei unklarem radiologischen Befund oder unbekanntem Primärtumor bzw. uneindeutiger Anamnese, sollte die Diagnosesicherung soweit möglich mittels histologischer Untersuchung erfolgen. Hierzu dient die Durchführung einer stereotaktischen Biopsie, die in 90 bis 95 % der Fälle eine definitive Diagnose liefern kann^{24, 53, 62}.

6.2.6 Differentialdiagnose

Wichtigste Differentialdiagnose stellen primäre Hirntumoren dar, die sich jedoch in der Regel durch ein verdrängendes und nicht-infiltrierendes Wachstum von Hirnmetastasen abgrenzen^{24, 53}. Weiterhin treten Primärtumoren in der Regel einzeln auf und gehen teilweise mit einem weniger ausgeprägten vasogenen Begleitödem einher. Sie unterscheiden sich außerdem in ihrer Lokalisation, da sie sich überwiegend in den Großhirnhemisphären sowie den Ansatzstellen der Dura mater finden^{18, 53}. Im Gegensatz dazu liegen Hirnmetastasen überwiegend supratentoriell sowie im Bereich der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz^{18, 53}. Als weitere Differentialdiagnosen kommen Rundherde anderer Ätiologie wie Abszesse, Einblutungen, Infarkte oder eine progressive multifokale Leukenzephalopathie in Betracht^{24, 53}.

6.2.7 Behandlungsoptionen

Vor Aufnahme einer Therapie ist bei unbekanntem Primarius eine Identifikation des Primärtumors angezeigt. Hierbei kann die zerebrale Metastasierungsrate einzelner Tumoren Aufschlüsse geben und sollte berücksichtigt werden²⁴.

Bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand der Patienten steht häufig keine Zeit für eine sequentielle Diagnostik zur Verfügung bzw. es besteht die Gefahr den Patienten zu überfordern. In solchen Fällen kann die Notwendigkeit nichtinvasiver Diagnostik und ggf. probatorischer Therapie gegeben sein²⁴.

Grundsätzlich ist die Prognose von Patienten mit zerebralen Metastasen sehr schlecht. Die Überlebenszeit beträgt im Mittel ca. vier Monate, bei multiplen Metastasen sogar nur vier Wochen^{9, 24}.

Therapeutische Behandlungsoptionen von Hirnmetastasen befinden sich nach wie vor in der Entwicklung und eine abschließend kurative Therapie ist gegenwärtig nicht vorhanden⁵³.

Als therapeutische Möglichkeiten haben neben der alleinigen symptomatischen antiödematösen Behandlung, Ganzhirnbestrahlung (WBRT), operative Resektion und Radiochirurgie ihren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen^{9, 24, 53}.

Bei der Auswahl der idealen Behandlungsoptionen sind zahlreiche patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen. Zu diesen gehören unter anderem das Ausmaß der systemischen Erkrankung, der neurologische Status zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Anzahl und Lokalisation der Metastasen^{6, 53}.

Symptomatische Therapie

Wie in den aktuellen interdisziplinären Leitlinien der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft dargestellt, kann eine rein symptomatische Therapie gegebenenfalls bei multimorbiden Patienten mit unkontrollierbarem systemischem Tumorleiden und sehr schlechter Prognose indiziert sein^{6, 24}, sofern es sich nicht um Metastasen besonders strahlen- bzw. chemosensibler Tumoren handelt. Durch eine Reduktion des peritumoralen Ödems wird dabei in erster Linie angestrebt die Beschwerdesymptomatik der Betroffenen zu reduzieren²⁴. Mittel der Wahl ist hierbei die Gabe von Glukokortikoiden, die durch eine Senkung der Gefäßpermeabilität eine Reduktion des Ödems und damit eine Reduktion des intrakraniellen Drucks erzielen können^{6, 7, 9, 24}. Die mittlere Überlebenszeit beträgt unter dieser Therapie in der Regel etwa acht Wochen^{9, 24}. Da epileptische Anfälle eine häufige Komplikation zerebraler Metastasen darstellen, kann eine Symptomkontrolle mittels Antikonvulsiva bei symptomatischer Therapie vielfach notwendig werden^{6, 9, 12, 53}.

Chemotherapie

Traditionell stellt die Chemotherapie in der Behandlung von Hirnmetastasen keine Therapie der ersten Wahl dar^{6, 9, 24}. Ausschließlich für die Behandlung besonders chemosensibler Primärtumoren kann sie als denkbare Alternative in Betracht gezogen werden^{9, 24}. Hierbei gilt für die Wahl der Chemotherapie von Hirnmetastasen, dass das gleiche Therapieschema zum Einsatz kommen sollte, das auch für die Behandlung anderer Metastasen des gleichen Tumors Verwendung findet⁶.

Fraktionierte Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt für die Mehrzahl der Patienten die Therapieoption der Wahl dar. In der Regel handelt es sich hierbei um eine WBRT. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mehr als 70 % der Patienten bei Diagnosestellung bereits an multiplen Hirnmetastasen leiden, was die Effektivität anderer lokaler Therapieverfahren vielfach erheblich einschränkt⁵³. Der Erfolg der Bestrahlung hängt hierbei stark von der Strahlensensitivität des Primärtumors ab. Besonders kleinzellige Bronchialkarzinome, Lymphome, Keimzelltumore und das multiple Myelom gelten als strahlensensibel. Üblicherweise erfolgt die Bestrahlung fraktioniert in mehreren Sitzungen mit einer Strahlendosis von jeweils 1,5 bis 4 Gy über einen Zeitraum von einer bis vier Wochen. Die Gesamtstrahlendosis beträgt hierbei üblicherweise zwischen 30 und 50 Gy^{9, 20, 24, 53}.

Prospektive Studien zeigen, dass unter WBRT eine Lebensverlängerung zu erzielen ist. Die mediane Überlebenszeit liegt in diesen Studien zwischen drei und sechs Monaten. Jedoch zeigt sich, dass mehr als die Hälfte der behandelten Patienten schließlich nicht an den Folgen der Hirnmetastasen sondern an einem Fortschreiten der systemischen Erkrankung versterben^{24, 53}.

Typische temporäre Nebenwirkungen der WBRT sind zwischenzeitlicher Haarausfall und eine im Therapieverlauf auftretende Verschlechterung der neurologischen Symptomatik. Langfristige Komplikationen sind aufgrund der relativ kurzen Lebenserwartung hingegen relativ selten zu finden⁵³. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass besonders bei der Anwendung hoher Strahlendosen und Überlebenszeiten von mehr als zwölf Monaten vermehrt das Auftreten von demenziellen Erkrankungen zu beobachten ist^{17, 53}.

Neurochirurgische Resektion

Die Indikation zur Durchführung eines chirurgischen Eingriffs bei Hirnmetastasen kann zur Diagnose-sicherung sowie beim Auftreten sehr großer Metastasen mit Massenverschiebungen bzw. Verschlusssymptomatik zur Metastasenentfernung ggf. notfallmäßig indiziert sein^{9, 62}. Weiterhin hat die chirurgische Resektion das Potential die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, Lebenszeit zu verlängern und

die Lebensqualität zu verbessern. Häufig wird die operative Tumorresektion mit einer WBRT kombiniert, was in medianen Überlebenszeiten von bis zu zwölf Monaten resultieren kann^{9, 53, 70}.

Verschiedene Studien geben Hinweise darauf, dass WBRT in Kombination mit der chirurgischen Resektion zu einer Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität gegenüber der WBRT oder der Resektion allein führen kann, auch wenn dies nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann^{44, 51, 54, 55, 70}. Auf Grundlage der aufgeführten Studien gilt die chirurgische Resektion in der Regel als Therapieoption bei Patienten mit solitärer Hirnmetastase, gutem neurologischem und kontrolliertem systemischem Erkrankungsstatus⁹. Die Vorgehensweisen in der Behandlung sind jedoch uneinheitlich und andere Autoren berichten positive Effekte der zusätzlichen Resektion auch bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen^{8, 9}. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen einer begleitenden WBRT ist weiterhin unklar, ob diese bei solitären Hirnmetastasen in allen Fällen notwendig ist²⁴.

SRS

Die Radiochirurgie stellt eine weitere Behandlungsoption von Hirnmetastasen dar, mit dem Ziel einmalig eine hohe Strahlendosis zielgenau zu applizieren. Aufgrund der Struktur von Hirnmetastasen und der guten Lokalisation mittels MRT sind diese gute Ziele für die Radiochirurgie⁹. Hinzu kommt, dass die Metastasen der meisten Tumoren aufgrund der hohen biologischen Strahlendosis radiochirurgisch behandelt werden können, auch von Primärtumoren die nicht als strahlensensibel einzuschätzen sind (z. B. Melanome, Nierenzellkarzinome und Sarkome)^{9, 42, 74}. Als ideal für die SRS gelten Patienten mit ein bis drei Metastasen mit einem Durchmesser von < 3 cm, die einen Karnofsky-Index (Karnofsky performance status (KPS)) > 70 und einen kontrollierbaren systemischen Erkrankungsstatus haben^{6, 9}. Aufgrund schnell ansteigender Komplikationsraten ist die Radiochirurgie nicht für größere Metastasen geeignet⁶. Besonders bei singulären Metastasen, die lokalisationsbedingt inoperabel sind, kommt die Radiochirurgie somit als Therapieoption in Frage⁶.

Für die Behandlung von singulären Hirnmetastasen gibt es Hinweise darauf, dass die Radiochirurgie zusätzlich zur alleinigen WBRT mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und bei bestimmten Patientensubgruppen auch mit einer Lebensverlängerung einhergehen kann^{6, 9}. Um die Nebenwirkungen der WBRT zu verhindern, bestehen Bestrebungen auf eine routinemäßige WBRT im Anschluss an eine radiochirurgische bzw. chirurgische Behandlung von Hirnmetastasen zu verzichten. Da gegenwärtig jedoch keine ausreichende Evidenz bezüglich der Äquivalenz einer alleinigen Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen besteht, findet in der Regel eine Kombination aus Radiochirurgie und WBRT Anwendung⁹.

Unklar ist weiterhin, inwieweit eine zusätzliche radiochirurgische Behandlung auch bei multiplen Hirnmetastasen mit einer Steigerung der medizinischen Effektivität einhergehen kann^{6, 9}.

Während die Radiochirurgie bei nicht-resizierbaren singulären Hirnmetastasen als wichtige Therapieergänzung betrachtet werden muss, besteht gegenwärtig keine Einigkeit darüber, welche Therapieoption bei rezizierbaren Hirnmetastasen gewählt werden sollte. In diesem Zusammenhang weisen retrospektive Daten auf eine vergleichbare Effektivität von Radiochirurgie und chirurgischer Resektion hin, so dass die Therapieentscheidung vielfach Arzt und Patienten überlassen bleibt^{5, 9}.

Prognostische Faktoren

Trotz der erheblichen Weiterentwicklungen der strahlentherapeutischen Möglichkeiten und der SRS speziell, muss die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen nach wie vor als schlecht bezeichnet werden. Die Hirnmetastasen werden bei etwa 30 % bis 50 % der betroffenen Patienten direkt für die Todesursache verantwortlich gemacht²¹. Prognostische Faktoren, die in unterschiedlichen Studien in Zusammenhang mit dem Outcome gebracht werden sind vielfältig. Hierzu gehören der KPS zur Beurteilung der funktionellen Einschränkung (siehe Tabelle 1), Nicht-Vorhandensein oder kontrollierter extrakranieller Primärtumor/Erkrankungsstatus, Alter < 60 Jahre, Metastasierung auf das Gehirn beschränkt, Anzahl der Hirnmetastasen, Histologie sowie das zeitliche Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Metastasenbildung²¹.

Tabelle 3: Karnofsky-Index (KPS) zur Beurteilung des Allgemeinzustands³⁴

KPS in Prozent	Beschwerdesymptomatik
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod.

KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index.

In Abhängigkeit von den wichtigsten Faktoren aus drei großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) hat sich zum heutigen Zeitpunkt die Einteilung der Patienten in drei Prognoseklassen nach der rekursiven Partitionierungsanalyse (RPA) durchgesetzt. Der Vorteil dieses Prognosescores ist, dass ausschließlich prätherapeutische Parameter Eingang in die Prognosebewertung finden. Danach gelten Patienten der RPA-Klasse 1 als diejenigen mit der besten Prognose, wohingegen Patienten der RPA-Klasse 3 die ungünstigste Prognose aufweisen. Die Einteilung in diese Prognoseklassen ist wie folgt²¹:

RPA-Klasse 1:

- Patienten mit KPS \geq 70
- \leq 65 Jahre
- Mit kontrolliertem Primärtumor
- Ohne extrakranielle Metastasen

RPA-Klasse 2:

- Alle übrigen Patienten

RPA-Klasse 3:

- KPS < 70

Zu diesem Prognosescore ist einschränkend anzumerken, dass die Klasse 3 nur durch einen Faktor, den Allgemeinzustand, charakterisiert wird und das im Allgemeinen nur relativ wenige Patienten die Kriterien der RPA-Klasse 1 erfüllen⁴⁹.

6.2.8 Gesundheitsökonomie

Die Kosten der Radiochirurgie sind für den ambulanten Bereich im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zunächst einmal nicht erstattungsfähig. Allerdings bestehen zwischen einzelnen Therapiezentren und Krankenkassen Verträge im Rahmen der integrierten Versorgung. Bei anderen Krankenkassen kann eine Behandlung außerdem im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erfolgen³¹. Fraglich ist, ob auf diese Weise die Vorschriften des § 12 SGB V Abs. 1 (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich und Nichtüberschreitung des Maßes des Notwendigen) erfüllt sind. Ferner

ist ein gleichberechtigter Zugang aller Patienten zu dieser Technik problematisch, wenn dieser auf Einzelfallentscheidungen beruht.

Für den stationären Bereich hat einer der Vorläufer des G-BA, der Ausschuss Krankenhaus, 2003 beschlossen, dass die Protonentherapie (siehe auch Kapitel 6.2.1), die eine spezielle Form der Strahlentherapie ist, für die Indikation der Hirnmetastasen, keine Leistung im Rahmen der GKV darstellt⁴⁵. 2006 hat der G-BA diese Entscheidung aufrechterhalten⁴⁶. In der Schweiz z. B. ist die Radiochirurgie seit dem 01.01.1999 Pflichtleistung der Krankenkassen⁶².

Bei Privatversicherten können die Kosten der Behandlung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) u. a. über A5855 berechnet werden. Im Allgemeinen werden die Kosten von den privaten Krankenversicherungen übernommen³¹.

Die direkten Kosten der Behandlung schwanken stark im internationalen Vergleich⁶³. Für Deutschland werden im Gamma-Knife-Zentrum München für 1999 durchschnittliche direkte Kosten pro behandeltem Patient von 7.920 Euro ermittelt. Darin enthalten sind u. a. auch Abschreibungen, Zinsen, Tilgung und Personalkosten⁷³. Für die Behandlung von gutartigen Tumoren des Kopfbereiches mit dem Gamma Knife berechnen Cho et al. für eine Einrichtung in Taiwan durchschnittliche direkte Kosten von 9.677 USD und durchschnittliche indirekte Kosten (hier Arbeitsverlust und Mortalität) von 367 USD. Bei der eigentlichen Behandlung entstehen Kosten von 1.435 USD pro Stunde¹¹. Bei den direkten Kosten macht das Gerät den größten Kostenanteil aus, wobei eine der einbezogenen Studien²³ Anschaffungskosten von ca. 5,3 Mio. AUD (ca. 3,5 Mio. Euro) für ein Gamma Knife und von ca. 3,3 Mio. AUD (ca. 2,2 Mio. Euro) für einen modifizierten LINAC berichtet. Hinzu kommen dann noch weitere Kosten z. B. für den Betrieb oder beim Gamma Knife auch für die Erneuerung der Strahlungsquelle.

Bei derart teuren Geräten, ist aus betriebswirtschaftlicher Sicht eine hohe Auslastung wünschenswert, da somit diese fixen Kosten (die theoretisch auch bei nur einem behandelten Patienten anfallen) auf viele Patienten verteilt werden können. Dadurch reduzieren sich die Durchschnittskosten pro Patient. Eine hohe Auslastung kann allerdings nur erreicht werden, wenn genügend Patienten die Behandlung mit dem Gerät in Anspruch nehmen, weshalb nur eine begrenzte Gerätezahl in einer Region wirtschaftlich sinnvoll ist. Dies kann dazu führen, dass eine ausreichende wohnortnahe Versorgung der Patienten nicht gewährleistet werden kann. In diesem Kontext haben modifizierte LINAC einen Vorteil gegenüber dedizierten LINAC und dem Gamma Knife, da ihre höhere Flexibilität eine dauerhaft hohe Auslastung der Geräte (gegeben durch die Möglichkeit der Behandlung von Patienten verschiedener Indikationen) vereinfacht. Das relativ neue CyberKnife ist noch flexibler einsetzbar. Es kommt ohne Fixierungshilfen aus und ermöglicht eine flexiblere Behandlungsplanung. Ob dieses Gerät allerdings wirklich vorteilhaft ist, wird zukünftig zu untersuchen sein.

Exkurs gesetzliche Entwicklung:

Tabelle 4: Gesetzliche Regelungen zur Großgeräteplanung

Jahr	Regelungsänderung
Vor 1982	Keine speziellen Bestimmungen für die Aufstellung von medizinischen Großgeräten.
1982-1989	Krankenhauskostendämpfungsgesetz: Großgeräte werden Gegenstand der Krankenhausplanung, im ambulanten Bereich nur Meldung an die Kassenärztliche Vereinigung erforderlich.
1989-1997	Sektorübergreifende Ausschüsse auf Bundesländerebene steuern die regionale Verbreitung und Verteilung medizinischer Großgeräte zur Versorgung gesetzlich Krankenversicherter. In den Ausschüssen: Vertretern der Krankenhäuser, kassenärztlichen Vereinigungen, Krankenkassen und der jeweiligen Landesregierung. Die Ausschüsse definieren selbständig, welche Geräte als Großgeräte gelten. Am 30.06.1997 zählen meist folgende Geräte zu den Großgeräten: Linksherzkathetermessplätze, Computertomografen, Magnetresonanz- oder Kernspintomografen, Positronenemissionstomografen, Linearbeschleuniger, Tele-Kobalt-Bestrahlungsgeräte, Hochspannungs-Therapieeinrichtungen und Lithotriptoren.

Fortsetzung Tabelle 4: Gesetzliche Regelungen zur Großgeräteplanung

Jahr	Regelungsänderung
Ab 01.07.1997	Das zweite GKV-Neuordnungsgesetz: Abschaffung der Ausschüsse auf Länderebene und damit der räumlichen Großgeräteplanung. Sicherstellung einer effizienten Nutzung der Großgeräte ist Aufgabe der Selbstverwaltungspartner und erfolgt mittels Verträgen und Vergütungsmechanismen.
Ab 01.09.2006	Föderalismusreform: Bundesländern steht für ihre Universitätskliniken nach Art. 143c GG Bundesmittel u. a. auch für Großgeräte zur Verfügung. Neben Forschung, Ausbildung und Lehre kann auch die Krankenversorgung die Anschaffung begründen.

In Anlehnung an Busse et al.¹⁰ und eigene Recherche.

GG = Grundgesetz. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung.

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes⁴⁸ verzeichnet von 1997 bis 2006 z. B. einen Anstieg der LINAC in Krankenhäusern und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen von 272 auf 354.

6.3 Fragestellungen

Ziele des vorliegenden HTA-Berichtes sind die Beurteilung der Effektivität und Wirtschaftlichkeit der Radiochirurgie verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen. Vor dem geschilderten Erkenntnisstand lassen sich damit die folgenden Forschungsfragen stellen:

6.3.1 Medizinische Fragestellungen

1. Wie sind die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?
2. Wie ist die medizinische Effektivität der Radiochirurgie in Kombination mit anderen Therapieoptionen verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?
3. Wie sind die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie oder in Kombination verglichen mit alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von bestimmten prognostischen Faktoren (z. B. Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen, RPA-Klasse, systemischer Erkrankungsstatus)?
4. Wie sind die Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie gegenüber alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Radiochirurgiesystems?

Verschiedene relevante Outcomeparameter zur Beurteilung von Effektivität und Sicherheit werden zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen. Für die Beurteilung der Effektivität wird die mittlere Überlebenszeit oder die eine alternative Darstellungsart der Überlebenszeit berichtet. Weiterhin werden die lokale Tumorkontrolle, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität beurteilt. Ihre Präsentation orientiert sich dabei an der von den Studienautoren gewählten Darstellungsart. Die Therapie-sicherheit wird anhand berichteter Nebenwirkungen und Komplikationsraten beurteilt. Soweit möglich, erfolgt hierzu eine Einteilung in akute und späte Komplikationen, die in Zusammenhang mit der Therapieart stehen.

6.3.2 Ökonomische Fragestellungen

1. Wie ist die Kosten-Effektivität der Behandlung von Hirnmetastasen mit Radiochirurgie zu bewerten?
2. Wie ist die Kosten-Effektivität von Therapiekombinationen, die eine radiochirurgische Behandlung mit einschließen, zu bewerten?
3. Wie ist die Wirtschaftlichkeit einer radiochirurgischen Behandlung aus Sicht eines Leistungserbringers zu bewerten?
4. Welche gesundheitspolitischen Entscheidungen legen die bisher vorliegenden Informationen zur Kosten-Effektivität nahe?
5. Welche budgetären Effekte ergeben sich gegebenenfalls daraus?

6.3.3 Ethische Fragestellungen

Inwieweit ist der Zugang zu dieser Therapie in Deutschland gewährleistet?

Die vorliegenden Studien werden hinsichtlich ihres Designs sowie ihrer methodischen Transparenz und Qualität daraufhin überprüft, inwiefern sie den für die Beantwortung der medizinischen und ökonomischen Fragestellungen geforderten Anforderungen genügen.

6.4 Methodik

6.4.1 Methodik der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte nach drei unterschiedlichen Ansätzen:

- Systematische elektronische Datenbankrecherche
- Handrecherche durch die Autoren
- Anschreiben von Forschungseinrichtungen

6.4.1.1 Systematische elektronische Datenbankrecherche

Suchbegriffe und Recherchestrategie

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Radiochirurgie in der Behandlung von Hirnmetastasen beurteilen zu können, wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 08.08.2007 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA00 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); I178 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); EA08 (Embase Alert); IS00 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN00 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank); SPPP (Springer Verlagsdatenbank PrePrint); TV01 (Thieme Verlagsdatenbank).

Auf Basis der Suchbegriffe (siehe Anhang) werden vier Recherchen mit Zeiteinschränkung einschließlich Veröffentlichungsjahr 2002 in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. Die Recherchestrategie ist im Anhang.

6.4.1.2 Handrecherche

Neben der systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wird von den Autoren eine Handrecherche u. a. der Referenzlisten der identifizierten Studien durchgeführt. Dabei wurde bisher folgende weitere Quelle identifiziert:

- Griffiths A, Marinovich L, Barton MB, Lord SJ: Cost analysis of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23(4): 488-494.

6.4.1.3 Anschreiben

Bezüglich unveröffentlichter klinischer oder ökonomischer Studien wurden die folgenden Institutionen angeschrieben:

- Bundesverband Medizintechnologie e. V., Reinhardtstraße 29 b, 10117 Berlin
- DEGRO-Geschäftsstelle, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
- Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Steinlestraße 6, 60596 Frankfurt am Main

6.4.2 Methodik der Bewertung

Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der Rechercheergebnisse

Die Literaturtitel und Abstracts identifizierter Publikationen werden auf der Basis der Themenstellung systematisch durch zwei unabhängige Gutachter unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) auf ihre Relevanz für das vorliegende Thema überprüft. Für die Auswahl der zu bestellenden Literatur werden grundsätzlich folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Primärstudien, systematische Reviews und HTA-Berichte mit Metaanalysen
- Indikationen: solitäre, singuläre oder multiple Hirnmetastasen
- Vergleich radiochirurgischer Techniken allein oder in Kombination gegenüber
 - a. Radiochirurgie in alternativer Kombination
 - b. WBRT
 - c. Operative Resektion
 - d. Chemotherapie
 - e. Symptomatische Therapie
- Outcome: Überlebenszeit, Lebensqualität, Sicherheit und andere Parameter der medizinischen Effektivität
- Publikation in deutscher oder englischer Sprache
- Publikationen ab einschließlich 2002

Ausschlusskriterien:

- Zielsetzung der Studie nicht der Vergleich verschiedener Therapiearten
- Studien, die nicht die medizinische Effektivität oder Sicherheit der Radiochirurgie als Zielparameter hatten
- Nicht-systematische Reviews, Kongressabstracts, Fallberichte und -serien
- Doppelt gefundene Studien
- Publikationen, die auf andere Verfahren oder Indikationen fokussieren

Bei den gesundheitsökonomischen Studien gelten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien, es wird jedoch geprüft, ob die Fragestellung und der Evaluationsrahmen den ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf den Analysemethoden. Ein weiteres Einschlusskriterium stellt die Darstellung der zu erwartenden Gesundheitseffekte dar. Die Kosten sollten gründlich beschrieben und ermittelt werden. Ein weiterer Beobachtungsschwerpunkt liegt auf der Ergebnispräsentation und dem Diskussionsteil der einzuschließenden Studie. Letztlich müssen die Schlussfolgerungen einer Überprüfung standhalten und dem Vorgehenden entsprechen.

Auch bei Publikationen mit ethischem oder rechtlichem Schwerpunkt sind diese Fragestellungen ausreichend zu untersuchen.

Bewertung der Literatur

Die für den medizinischen Teil ausgewählten Titel werden im Volltext studiert und auf ihre Verwendbarkeit für den HTA-Bericht überprüft. So identifizierte Studien werden bewertet und im Endbericht berücksichtigt.

Zur Bewertung der Qualität einzelner medizinischer Studien werden standardisierte Checklisten (siehe Anhang) sowie das von der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group entwickelte Instrument verwendet (siehe Tabelle 1)²⁶. Die identifizierten Studien werden entsprechend der im Anschluss aufgeführten Kategorien eingeteilt.

Tabelle 5: Evidenzbewertung²⁶ (Englisch)

Level of Evidence		
	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCT or RCT with a very low risk of bias.
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCT or RCT with a low risk of bias.
	1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCT or RCT with a high risk of bias.
	2++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of case-control or cohort studies or case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
	2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series.
	4	Expert opinion.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgt unter Berücksichtigung der Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren (siehe Anhang).

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Quantitative Ergebnisse

Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur

Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe und der erfolgten Recherche werden 1.495 medizinische, 320 ökonomische und zwei ethisch/rechtliche Treffer identifiziert. Die Abstracts dieser Literatur werden auf ihre Relevanz für das Thema und die daraus abgeleiteten Forschungsfragen untersucht.

Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur

Die Abstracts werden automatisch nach doppelten Treffern untersucht. Die als doppelt identifizierten Veröffentlichungen sind aus der Trefferliste entfernt.

Augenscheinlich doppelte Veröffentlichungen werden als Volltext bestellt und gegebenenfalls erst nach der Lektüre ausgeschlossen. Nach Durchsicht der Abstracts der so ermittelten Literatur werden 109 medizinische und 40 ökonomische Texte identifiziert.

Ergebnis der Zweitselektion: Anzahl der ein-/ausgeschlossenen Literatur

Nach Durchsicht der Volltexte erfüllen 16 medizinische Publikationen zu 15 medizinischen Studien die Selektionskriterien und werden in den HTA-Bericht eingeschlossen. Bei den 15 Studien handelt es sich um zwei RCT, zwei Metaanalysen und elf historische Kohortenstudien. Für den ökonomischen Teil werden vier Publikationen eingeschlossen, die sich aus der Datenbankrecherche ergeben. Eine weitere Publikation wird durch die Handrecherche identifiziert. Bei den Studien handelt es sich um drei Originalstudien und zwei kanadische HTA. Unter den eingeschlossenen ökonomischen Publikationen befindet sich keine, die als vollständige gesundheitsökonomische Evaluation zur Kosten-Effektivität bezeichnet werden kann.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Anzahl der eingeschlossenen Publikationen nach der Erst- und Zweitselektion, jeweils für den medizinischen den ökonomischen Teil getrennt. Weder für den ethischen noch für den juristischen Bereich werden Studien identifiziert.

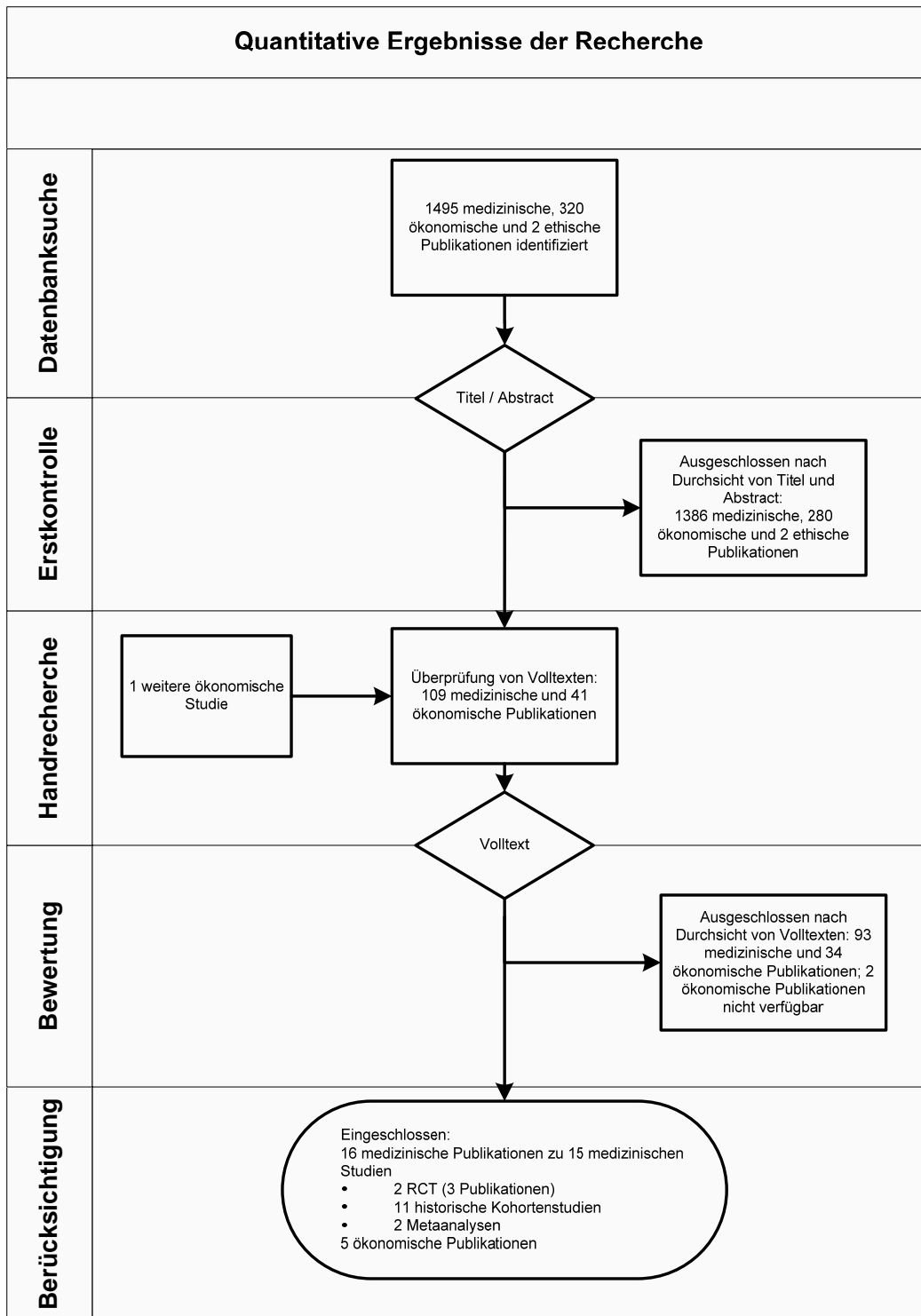


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienselktion

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

6.5.2 Qualitative Ergebnisse

6.5.2.1 Medizinischer Teil

Tabelle 6: Übersicht eingeschlossener Studien*

RCT	HK	MA
Radiochirurgie vs. WBRT		
	Datta (2-) ¹⁵	
	Kocher (2-) ³⁶	
Radiochirurgie vs. Radiochirurgie + WBRT		
Aoyama (1++) ^{3,4}	Sneed (2+) ⁶⁶	Stafinski** (1++) ⁶⁷
	Combs (2-) ¹⁴	
	Noel (2-) ⁵⁰	
	Shehata (2-) ⁶⁴	
Radiochirurgie + WBRT vs. WBRT		
Andrews (1++) ²		Stafinski** (1++) ⁶⁷
		Tsao (1+) ⁶⁹
Radiochirurgie vs. Neurochirurgie (NC) + WBRT		
	O'Neill (2+) ⁵²	
	Rades (2+) ⁶¹	
	Siomin (2-) ⁶⁵	
	Kanner (3) ³³	
Radiochirurgie + WBRT vs. HCSRT		
	Lindvall (2-) ⁴¹	

Et al. = Und andere. HCSRT = Hypofraktionierte konformale stereoaktische Radiotherapie. HK = Historische Kohortenstudie. MA = Metaanalyse. NC = Neurochirurgie. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

* Benannt nach Erstautor, geordnet nach Studientyp und untersuchter Fragestellung (Studienqualität).

** Metaanalyse berichtete Ergebnisse zu unterschiedlichen Fragestellungen.

6.5.2.2 Inhalt der medizinischen Literatur, Bewertung und Beurteilung

Radiochirurgie vs. WBRT

Tabelle 7: Studie von Datta et al.

Autor	Datta et al. (2004) ¹⁵
Zielgruppe	Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie.
Zeitraum	1998-2001
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	WBRT: n = 67 SRS: n = 53
Zielsetzung	Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen, die mit WBRT oder SRS behandelt wurden.
Ein- und Ausschlusskriterien	Hirnmetastasen. SRS: weniger als vier Hirnmetastasen, Volumen < 30 ml.
Intervention	WBRT: <ul style="list-style-type: none"> • Linearbeschleuniger • Gesamtdosis 30 Gy (3 Gy pro Fraktion) • N = 8 erhielten zweiten Behandlungszyklus SRS: <ul style="list-style-type: none"> • Gamma Knife • 13-19 Gy (Mittelwert: 16 Gy) • N = 12 erhielten zusätzlich WBRT (unklar wann!)
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (Cox-proportional hazard, log-rank). • Adjustiert für Alter, Geschlecht und diagnostische Unterschiede (unklar für welche diagnostischen Unterschiede adjustiert wurde).

Fortsetzung Tabelle 7: Studie von Datta et al.

Vergleichbarkeit der Gruppen	Nein
Studienqualität	2-
FU	WBRT: Ein bis 31 Monate (CT/MRT zum FU 12 Monate nach Intervention und bei Überweisung). SRS: Ein bis 19 Monate (MRT nach 6 und 12 Monaten und dann alle 6 Monate).
Ergebnis	Ein-Jahresüberleben <ul style="list-style-type: none"> • WBRT: 26,4 %, N = 26 (39 %) zum letzten FU-Termin noch am Leben • SRS: 22,6 %, N = 16 (30 %) zum letzten FU-Termin noch am Leben • BGD: NS Mittlere Überlebenszeit <ul style="list-style-type: none"> • WBRT: 7,8 (SD: 0,8) Monate • SRS: 6,7 (SD: 0,6) Monate • BGD: NS Lokale Tumorkontrolle nicht für WBRT-Gruppe verfügbar.
Nebenwirkungen	WBRT: keine Nekrosebildung, keine Hinweise auf neurologische Langzeitschäden (bis 31 Monate). SRS: 2 Patienten entwickelten eine strahlenbedingte Nekrose, keine Hinweise auf neurologische Langzeitschäden (bis 19 Monate).
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektiv • Unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien (teilweise unklar) • Gruppenunterschiede (Parameter teilweise nicht verfügbar) • Unterschiedliches FU-Vorgehen und -Dauer • Keine Lebensqualität berichtet
Schlussfolgerung der Autoren	Die gute Tumorkontrolle unter Gamma Knife-Therapie äußert sich nicht in einer veränderten Überlebenszeit.
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. CT = Computertomografie. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. Gy = Gray. MRT = Magnetresonanztomografie. NC = Neurochirurgie. NS = Nicht signifikant. SD = Standardabweichung. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Datta et al.¹⁵ 2004 publizierten historischen Kohortenstudie verglichen die Autoren die Überlebenszeit von 67 durch WBRT und 53 durch Gamma Knife behandelte Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie. Die Behandlung erfolgt zwischen 1998 und 1999 (WBRT) bzw. zwischen 2000 und 2001 (Gamma Knife). Ziel der Studie ist die Evaluation der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieart. Die Überlebenszeit von Patienten der WBRT-Gruppe ist tendenziell höher, unterscheidet sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen beiden Gruppen. Die Radiochirurgie ist etwas häufiger mit Nekrosebildungen assoziiert, sofern eine Nachbehandlung nötig ist. Neurologische Langzeitschäden treten nicht auf. Die Autoren folgern, dass die Radiochirurgie trotz guter lokaler Tumorkontrolle nicht mit einer verbesserten Überlebenszeit einhergeht.

Kommentar

Die Studie entstammt einer Fallserie und wird retrospektiv durchgeführt. Klare Selektionskriterien und Kriterien der Zuordnung zu einzelnen Therapiegruppen existieren nicht. Es bestehen erhebliche Gruppenunterschiede zu Studienbeginn, auch wenn diese nur unvollständig berichtet werden. Adjustiert wird lediglich für Alter, Geschlecht und diagnostische Unterschiede wobei unklar bleibt, was sich dahinter verbirgt. Detaillierte Angaben zur Lebensqualität fehlen. Die interne Validität der Studie ist stark eingeschränkt. Die externe Validität kann nicht beurteilt werden.

Tabelle 8: Studie von Kocher et al.

Autor	Kocher et al. (2004) ³⁶
Zielgruppe	Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie
Zeitraum	SRS: 1991 bis 1998 WBRT: 1978 bis 1991
Setting	Deutschland
Design	Historische Kohortenstudie.
Teilnehmer	SRS: n = 117 WBRT: n = 138
Zielsetzung	Vergleich der Effektivität von SRS und WBRT in der Therapie von Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 1 bis 3 Metastasen • Keine Vorbehandlung • RPA-Klasse 1 und 2
Intervention	<p>SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linearbeschleuniger, 15 bis 25 Gy (Median: 20 Gy) • Rezidiv/erneute Therapie variierte (WBRT, SRS, Neurochirurgie): n = 26 (22 %) <p>WBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdosis 30 bis 36 Gy in 80 % (3 Gy pro Fraktion), ca. 20 % bis zu 50 Gy • Rezidiv/erneute Therapie (WBRT): n = 9 (7 %)
Statistik	Nicht verfügbar
Vergleichbarkeit der Gruppen	Eingeschränkt (nur teilweise verfügbar)
Studienqualität	2-
Follow-up	Angaben zum Vorgehen nicht verfügbar
Ergebnis	<p>Mittlere Überlebenszeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • RPA-Klasse 1 • SRS (n = 23): 25,4 Monate (5,8-45,0) • WBRT (n = 9): 4,7 Monate (3,8-5,5), BGD: p < 0,0001 • RPA-Klasse 2 • SRS (n = 74): 5,9 Monate (3,2-8,5) • WBRT (n = 61): 4,1 Monate (3,4-4,9), BGD: p < 0,04 • RPA-Klasse 3 • SRS (n = 20): 4,2 Monate (3,2-5,3) • WBRT (n = 68): 2,5 Monate (2,2-2,8), BGD: NS <p>Lokale Tumorkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS: vergleichbar in allen RPA-Klassen • WBRT: nicht verfügbar
Nebenwirkungen	<p>Nekrosebildung</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS: n = 6 (5 %), 5 bis 18 Monate nach Bestrahlung • WBRT: n = 0 <p>In beiden Gruppen keine Hinweise auf neurologische Spätfolgen.</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektiv und deutlicher zeitlicher Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. • Unterschiedliche Begleittherapien • Gruppenunterschiede • Fehlende Statistik/Adjustierung für Gruppenunterschiede • Angaben zur Lebensqualität fehlen • Deutlich häufigere Rezidivbehandlung in der SRS-Gruppe
Schlussfolgerung der Autoren	Bei jungen Patienten mit geringer systemischer Tumorausdehnung führt SRS zu einer deutlichen Lebensverlängerung. Teilweise könnte dies durch die verfügbaren Rezidivbehandlungen erklärbar sein.
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar.

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. Gy = Gray. NS = Nicht signifikant. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Kocher et al.³⁶ 2004 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren die Überlebenszeit von 117 durch Radiochirurgie und 138 durch WBRT behandelte Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie. Die Behandlung erfolgt zwischen 1991 und 1998 (Radiochirurgie) bzw. zwischen 1978 und 1991 (WBRT). Ziel der Studie ist die Evaluation der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieart bei Patienten mit RPA-Klasse 1 bis 3. Die Überlebenszeit von RPA-Klasse 1- und RPA-Klasse-2-Patienten ist in der Radiochirurgie- signifikant höher als in der WBRT-Gruppe. Dagegen zeigt sich für RPA-Klasse-3-Patienten kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Radiochirurgie ist häufiger mit Nekrosebildungen assoziiert. Neurologische Langzeitschäden werden für keine Behandlungsgruppe berichtet. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Radiochirurgie bei jungen Patienten mit geringer systemischer Tumorausbreitung mit einer deutlichen Überlebensverlängerung verbunden ist, dass dieser Unterschied jedoch teilweise durch Unterschiede in der Art der Rezidivbehandlung bedingt sein kann.

Kommentar

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit zeitlich deutlich versetzten Therapiegruppen. Die Selektionskriterien sind festgelegt, jedoch bestehen erhebliche Gruppenunterschiede zu Studienbeginn, sofern diese berichtet wurden. Angaben zur Statistik, zur Adjustierung und dem Follow-up-Vorgehen fehlen. Hinzu kommt, dass Patienten der Radiochirurgiegruppe deutlich häufiger für aufgetretene Rezidive behandelt werden. Detaillierte Angaben zur Lebensqualität fehlen ebenfalls. Die interne Validität der Studie ist stark eingeschränkt und die externe Validität kann nicht beurteilt werden.

Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus WBRT

RCT

Tabelle 9: Studie von Aoyama et al.

Autor	Aoyama et al. 2006/2007 ^{3, 4}
Zielgruppe	Patienten mit systemischen malignen Erkrankungen und 1-4 Hirnmetastasen
Zeitraum	Oktober 1999-Dezember 2003
Setting	Japan
Design	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Stratifizierte Randomisierung (singuläre vs. 2-4 Metastasen, extrakranieller Erkrankungszustand aktiv vs. stabil, Primärtumor: Lunge vs. andere)
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt: n = 132 • SRS: n = 67 • WBRT + SRS: n = 65 • Rekrutierung wird vorzeitig beendet, da die geplante Zwischenanalyse zeigt, dass mehr als 800 Teilnehmer zur Identifikation eines signifikanten Unterschiedes des primären Endpunkts nötig sein würden. Die erreichte Fallzahl erscheint ausreichend für die festgelegten sekundären Endpunkte.
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von WBRT plus SRS mit alleiniger SRS • Primäres Outcome: Überlebenszeit bei Patienten mit solitären oder multiplen Hirnmetastasen • Sekundäres Outcome: Todesursache, lokale Tumorkontrolle, intrakranielle Rezidivrate, Funktionsfähigkeit und Nebenwirkungen
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 18+ Jahre • 1-4 Metastasen (MRT bestätigt) einer systemischen Krebserkrankung • Durchmesser maximal 3 cm • KPS > 70 • Keine Metastasen von Kleinzellkarzinomen, Lymphomen, Keimzelltumoren und multiplem Myelom
Intervention	<p>Intervention 1 (SRS) I₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasen bis 2 cm Durchmesser: 22-25 Gy • Metastasen größer 2 cm: 18-20 Gy <p>Intervention 2 (WBRT + SRS) I₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich 30 Gy in 10 Fraktionen über 2,0 bis 2,5 Wochen, die radiochirurgische Bestrahlungsdosis wurde hierbei um 30 % reduziert.

Fortsetzung Tabelle 9: Studie von Aoyama et al.

Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Cox-proportional hazard, log-rank. • ITT • Für multiples Testen nicht adjustiert.
Vergleichbarkeit der Gruppen	Ja
Studienqualität	1++
FU	Klinisch und MRT: 1 und 3 Monate nach Bestrahlung. Dann alle 3 Monate
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • FU-Vollständigkeit: 100 % • Überlebenszeit (Median): <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 8 Monate • I₂: 7,5 Monate • BGD: NS • 1-Jahr-Überlebensrate: <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 28,4% (17,6 %-39,2 %) • I₂: 38,5% (26,7 %-50,3 %) • BGD: NS • 12-Monate-Rezidivrate: <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 76,4 % (63,3-89,5) • I₂: 46,8 % (29,7-63,9) • HR: 0,32 (0,18-0,58) • BGD: p < 0,001 • Erhaltene Funktionsfähigkeit (KPS > 70 nach 12 Monaten): <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 26,9 % (16,3 %-37,5 %) • I₂: 33,9 % (22,2 %-45,4 %) • BGD: NS • Neurologische Todesursache: <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 12 (19,3 %) • I₂: 13 (22,8 %) • BGD: p = 0,64 • Neurokognitive Verschlechterung (anhand Mini-Mental-Status): <ul style="list-style-type: none"> • I₁ (12-, 24-, 36 Monate): 76,1 %, 68,5 %, 14,7 % • I₂ (12-, 24-, 36 Monate): 59,3 %, 51,9 %, 51,9 % • Durchschnittliche Zeit bis zur Verschlechterung: I₁ vs. I₂: 16,5 vs. 7,6 Monate • BGD: p = 0,05 • Keine Subgruppenanalyse nach RPA, Anzahl Metastasen etc. verfügbar
Nebenwirkungen	<p>Frühe neurologische Toxizität</p> <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 8 Patienten • I₂: 4 Patienten • BGD: NS <p>Späte neurologische Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 3 Patienten • I₂: 7 Patienten • BGD: NS
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht adjustiert für multiples Testen der sekundären Endpunkte • Vorzeitiger Abbruch der Rekrutierung • Unklar ob es sich um eine ITT-Analyse handelt
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Verbesserung der Überlebenszeit bei Verwendung von WBRT + SRS im Vergleich zu alleiniger SRS. Aufgrund der niedrigeren Rezidivrate ist die Rezidivbehandlung bei Kombination von WBRT und SRS jedoch reduziert. • Die lokale Tumorkontrolle ist bedeutungsvoll für den Erhalt der neurokognitiven Funktionsfähigkeit wohingegen die Ganzhirnbestrahlung mit einer späten neurokognitiven Verschlechterung verbunden sein kann.
Finanzielle Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine finanzielle Unterstützung benannt.

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. Gy = Gray. HR = Hazard ratio. ITT = Intention-to-treat. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index.. MRT = Magnetresonanztomografie. NS = Nicht signifikant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt. Ganzhirnbestrahlung.

Aoyama et al.^{3, 4} vergleichen in diesem 2006 publizierten RCT Radiochirurgie allein gegenüber Radiochirurgie plus WBRT bei 132 Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 mit ein bis vier Hirnmetastasen. Die Rekrutierung erfolgt zwischen 1999 und 2003. Primäre Zielsetzung ist der Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der gewählten Therapie. Für die Überlebenszeit, die Funktionsfähigkeit und Nebenwirkungen berichten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Demgegenüber informieren sie über eine geringere Rezidivrate in der durch Radiochirurgie und WBRT behandelten Patientengruppe. Die Autoren folgern, dass die Kombination von Radiochirurgie und WBRT trotz einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle nicht mit einer verbesserten Überlebenszeit einhergeht. Die verbesserte lokale Tumorkontrolle resultiert jedoch mittelfristig in einer verbesserten Funktionsfähigkeit.

Kommentar

Es handelt sich um ein hochwertiges RCT. Sämtliche Selektionskriterien sind klar dargestellt und die Behandlungsgruppen sind zu Studienbeginn vergleichbar. Die Statistik ist transparent, jedoch ist unklar ob es sich um eine Intention-to-treat- (ITT-)Analyse handelt. Aufgrund einer prospektiv geplanten Zwischenauswertung wird die Rekrutierung vorzeitig abgebrochen, da die erreichte Fallzahl als ausreichend für die Untersuchung der sekundären Endpunkte erachtet wird. Dahingegen stellt sich heraus, dass die geplante Fallzahl keinen signifikanten Unterschied des primären Endpunkts zeigen wird. Die Studie hat eine hohe interne Validität und die Schlussfolgerungen der Autoren erscheinen plausibel.

Historische Kohortenstudien

Tabelle 10: Studie von Combs et al.

Autor	Combs et al. (2004) ¹⁴
Zielgruppe	Patienten mit zerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms
Zeitraum	1986-2003
Setting	Deutschland
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	63 Patientinnen mit Brustkrebs
Zielsetzung	Evaluation der Bedeutung der SRS allein oder in Kombination zur Behandlung zerebraler Metastasen
Ein- und Ausschlusskriterien	Nicht verfügbar
Intervention	SRS (n = 10): <ul style="list-style-type: none"> • Einmalige Bestrahlung (Linearbeschleuniger), 15-20 Gy (Median: 20 Gy) SRS + WBRT (n = 13): <ul style="list-style-type: none"> • WBRT über 3-4 Wochen, Gesamtdosis: 30-40 Gy • Radiochirurgie innerhalb von 6 Wochen, 12-18 Gy (Median: 12 Gy) WBRT + SRS zur Rezidivbehandlung (n = 39): <ul style="list-style-type: none"> • In der Regel > 3 Metastasen • Gleiches WBRT-Therapieschema • Radiochirurgie bei Rezidiventwicklung, 10-20 Gy (Median: 15 Gy)
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppenunterschiede nicht untersucht • Fehlende Angaben zur Adjustierung
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nicht verfügbar
Studienqualität	3
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Median: 11,5 Monate
Ergebnis	Überlebenszeit (Median) <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 9 Monate • WBRT + SRS: 6 Monate • WBRT + SRS für Rezidive: 19 Monate Lokale Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 6 Monate • WBRT + SRS: 4,5 Monate • WBRT + SRS für Rezidive: 9 Monate

Fortsetzung Tabelle 10: Studie von Combs et al.

Nebenwirkungen	Keine Angaben
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektives Studiendesign • Gruppenunterschiede • Unzureichende Statistik • Ergebnisdarstellung selektiv • Keine Angaben zur Lebensqualität
Schlussfolgerung der Autoren	Die Radiochirurgie als alleinige Therapie stellt eine effektive Therapieoption dar.
Finanzielle Unterstützung	Nicht genannt

Et al. = Und andere. Gy = Gray. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

Combs et al.¹⁴ vergleichen in der 2004 publizierte historische Kohortenstudie den klinischen Verlauf von 62 Patientinnen mit ein bis drei Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms. Eingeschlossene Patienten werden zwischen 1985 und 2003 durch Radiochirurgie, WBRT und Radiochirurgie oder Radiochirurgie und WBRT bei aufgetretenem Rezidiv behandelt. Ziel der Studie ist die Bedeutung der Radiochirurgie allein oder in Kombination zu evaluieren. Die Überlebenszeit von Patienten der Radiochirurgiegruppe ist tendenziell höher als bei der Kombination von Radiochirurgie und WBRT, ebenso wie die lokale Tumorkontrolle. Die Strahlenbehandlung wird insgesamt als gut verträglich bezeichnet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Radiochirurgie auch als alleinige Therapie eine effektive Therapieoption darstellt.

Kommentar

Die Studie entstammt einer Fallserie und wird retrospektiv durchgeführt. Klare Selektionskriterien und Kriterien der Zuordnung zu einzelnen Therapiegruppen existieren nicht. Es bestehen erhebliche Gruppenunterschiede zu Studienbeginn, obwohl diese nicht explizit untersucht und berichtet werden. Für die Beurteilung der Ergebnisse fehlen Aussagen zur Adjustierung im Rahmen der statistischen Analyse sowie der systematischen Darstellung von Analyseergebnissen mit Angaben der statistischen Unsicherheit. Detaillierte Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen fehlen. Die interne Validität der Studie muss als stark eingeschränkt erachtet werden. Eine Aussage zur externen Validität ist nicht möglich.

Tabelle 11: Studie von Noel et al.

Autor	Noel et al. (2003) ⁵⁰
Zielgruppe	Patienten mit unbehandelten oder bereits vorbehandelten Hirnmetastasen eines Lungenkarzinoms
Zeitraum	1994-2002
Setting	Frankreich
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 92 Patienten • SRS: n = 32 • SRS + WBRT: n = 22 • SRS zur Behandlung von Rezidiven: n = 36
Zielsetzung	Evaluation von Überlebenszeit und Tumorkontrolle im Vergleich von 3 strahlentherapeutischen Therapieoptionen einschließlich SRS
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • KPS > 70 • Metastasendurchmesser bis zu 6 cm • Patienten mit < 4 Hirnmetastasen • Wahl der Therapie basierte auf Präferenz, Anzahl der Metastasen und Durchmesser.
Intervention	<p>SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Gy im Zentrum der Metastase (Linearbeschleuniger) <p>SRS + WBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 Gy mittels SRS im Zentrum der Metastase • Keine Angaben zur WBRT <p>SRS zur Rezidivbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Gy im Zentrum der Metastase

Fortsetzung Tabelle 11: Studie von Noel et al.

Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (Cox-proportional hazard, log-rank) • Adjustierung nicht beschrieben
Vergleichbarkeit der Gruppen	Eingeschränkt
Studienqualität	2-
FU	<ul style="list-style-type: none"> • MRT oder CT in drei Monatsintervallen nach Therapie • Median FU: 29 Monate (18-36) • Radiologische FU war für n = 81 (88 %) vorhanden
Ergebnis	<p>Mittlere Überlebenszeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 7 Monate • SRS + WBRT: 14 Monate, BGD (SRS vs. SRS + WBRT): NS • SRS zur Behandlung von Rezidiven: 8 Monate • N = 20 (30 %) verstarben aufgrund der Hirnmetastasen, BGD: NS <p>Lokale Tumorkontrolle nach 6 und 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 90 % (5), 78 % (9) • SRS + WBRT: 94 % (4), 94 % (4) • SRS zur Behandlung von Rezidiven: 92 % (5), 86 % (8) • BGD alle Vergleiche: NS
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei 8 von 145 behandelten Metastasen bildeten sich Nekrosen (nicht differenziert verfügbar). • 1 Patient entwickelt epileptische Anfälle 2 Stunden nach SRS
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektives Studiendesign • Gruppenunterschiede • Fehlende Angaben zur Adjustierung • Nebenwirkungen und Komplikationen nicht differenziert berichtet • Keine Angaben zur Lebensqualität • Fehlende Angaben zum Therapieprotokoll bei WBRT
Schlussfolgerung der Autoren	Die Studienergebnisse zeigen Vorteile einer kombinierten Therapie auch wenn keine sicheren Schlussfolgerungen diesbezüglich gezogen werden können. Die Nachbehandlung von Rezidiven mittels SRS scheint eine sichere Therapieform darzustellen
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. CT = Computertomografie. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. Gy = Gray. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. MRT = Magnetresonanztomografie. NS = Nicht signifikant. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Noel et al.⁵⁰ 2003 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren die Überlebenszeit sowie Tumorkontrolle von 92 mit Radiochirurgie oder mit Radiochirurgie und WBRT behandelten Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen eines Lungenkarzinoms. Eine weitere Gruppe umfasst Patienten mit radiochirurgisch behandelten Rezidivmetastasen. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1994 und 2002. Die Überlebenszeiten unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander, ebenso wie die lokale Tumorkontrolle vergleichbar ist. Acht von 145 behandelten Metastasen entwickeln Nekrosen und ein radiochirurgisch behandelter Patient zeigt akute neurologische Komplikationen. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass es anhand dieser Ergebnisse keine eindeutigen Hinweise auf Vorteile einer Kombinationstherapie gibt und dass die Radiochirurgie zur Behandlung von Rezidivmetastasen eine sichere Therapieoption darstellt.

Kommentar

Es handelt sich im eigentlichen Sinn um eine Fallserie, die unterschiedliche Therapiemodalitäten vergleicht. Für einzelne Therapieformen gibt es verschiedene Selektionskriterien, was zu Gruppenunterschieden zu Studienbeginn führt. Inwiefern für alle wichtigen Confounder adjustiert wird, wird aus der Darstellung nicht klar, auch wenn die statistische Analyse ansonsten beschrieben ist. Informationen zu Nebenwirkungen und Komplikationen sind nicht differenziert dargestellt. Angaben zur Lebensqualität fehlen. Die interne Validität der Studie ist stark eingeschränkt. Ihre externe Validität kann nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 12: Studie von Shehata et al.

Autor	Shehata et al. (2004) ⁶⁴
Zielgruppe	Patienten mit Hirnmetastasen ≤ 2 cm
Zeitraum	1992 bis 2001
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	N = 160 (49 % geplante WBRT, 51 % initial nur SRS)
Zielsetzung	Evaluation der Bedeutung von WBRT wenn diese mit SRS kombiniert wird, die Definition der optimalen SRS-Strahlendosis und der Komplikationsrate
Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit Hirnmetastasen ≤ 2 cm
Intervention	SRS: <ul style="list-style-type: none"> • Gamma Knife: 7-30 Gy (Median: 20 Gy) WBRT (49 % der Patienten): <ul style="list-style-type: none"> • 6,75 bis 50,4 Gy (Median: 40 Gy)
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (Cox-proportional hazard, log-rank) • Art der Adjustierung beschrieben
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nicht verfügbar
Studienqualität	2-
FU	MRT FU alle 2-5 Monate (1-82 Monate, Median: 7 Monate)
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebenszeit insgesamt (Median): 8,2 Monate • Anteil der Überlebenden insgesamt nach 12 Monaten: n = 58 (36 %) • Lokale Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 87 % • SRS plus WBRT: 97 %, BGD: p = 0,0001 • Signifikante Prädiktoren lokaler Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • WBRT zusätzlich zu SRS: RR 6,2 (2,48-15,51) • Tumorgroße: RR 2,33 (1,11-4,84)
Nebenwirkungen	Nicht differenziert nach Therapieart berichtet (nur nach Höhe der Strahlendosis)
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign unklar dargestellt • Selektionskriterien eingeschränkt verfügbar • Retrospektives Studiendesign • Keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen • Eingeschränkte Darstellung der Outcomeparameter in Abhängigkeit von Interventionsgruppen • Fehlende Konfidenzintervalle • Keine Angaben zur Lebensqualität • Es fehlt eine Diskussion der Limitationen
Schlussfolgerung der Autoren	Kombination beider Therapiearten führte zu verbesserter Tumorkontrolle
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. MRT = Magnetresonanztomografie. RR = Relatives Risiko. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Shehata et al.⁶⁴ 2004 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren das Outcome von Patienten mit Hirnmetastasen ≤ 2 cm im Durchmesser differenziert nach der Behandlungsart: Radiochirurgie oder Kombination von Radiochirurgie und WBRT. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1992 und 2001. Es zeigt sich eine verbesserte Tumorkontrolle bei Patienten, die mit Radiochirurgie und WBRT behandelt werden. Die Komplikationsrate nimmt mit radiochirurgischer Strahlendosis > 20 Gy zu. Die Autoren folgern, dass die Kombination beider Therapieoptionen zu einer verbesserten Tumorkontrolle führt, dass Strahlendosen oberhalb von 20 Gy jedoch zu einem Anstieg der Komplikationsraten führen. Randomisierte Studien zur Dosisfindung sind notwendig.

Kommentar

Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie, die zum Ziel hat die Bedeutung der zusätzlichen WBRT in dieser Patientengruppe zu untersuchen. Angaben über die Vergleichbarkeit beider Interventionsgruppen fehlen jedoch. Auch werden das Studiendesign sowie die Selektionskriterien nicht ausreichend dargestellt. Die Statistik und Adjustierung ist transparent beschrieben. Es fehlen jedoch Angaben zur mittleren Überlebenszeit und mittleren Tumorkontrolle differenziert nach Interventionsgruppen ebenso wie zur Lebensqualität. Auch Nebenwirkungen sind nicht differenziert nach Therapieart sondern in Abhängigkeit von der radiochirurgischen Strahlendosis berichtet. Die Art der Nebenwirkungen wird nicht klar. Insgesamt erscheint die interne Validität stark eingeschränkt. Eine Beurteilung der externen Validität ist nicht abschließend möglich.

Tabelle 13: Studie von Sneed et al.

Autor	Sneed et al. (2002) ⁶⁶
Zielgruppe	Patienten mit Hirnmetastasen
Zeitraum	Bis 1998
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie (multizentrisch).
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • SRS: n = 268 • SRS + WBRT: n = 301
Zielsetzung	Evaluation der Überlebenszeit bei Patienten mit Hirnmetastasen behandelt durch SRS oder SRS + WBRT
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Eine oder mehrere Hirnmetastasen < 4 cm Durchmesser • Ausschließlich Ersttherapie (keine vorhergehende Bestrahlung oder NS) • Ausschlusskriterien: • Intervall WBRT bis SRS > 1 Monat oder umgekehrt • Nicht in der Lage alle Hirnmetastasen mittels SRS zu behandeln • Nicht WBRT sondern nur partielle Bestrahlung des Gehirns • Unvollständige Daten
Intervention	<p>WBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendet werden 30 Gy in 10 Fraktionen bis hin zu 50,4 Gy in 28 Fraktionen <p>SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife • Keine Angaben über Dosierung etc. verfügbar
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (log-rank, Cox-proportional hazard). • Adjustiert für RPA-Klasse oder für Alter, KPS, extrakranieller Erkrankungsstatus und Kontrolle der primären Erkrankungslokalisierung
Vergleichbarkeit der Gruppen	Stark eingeschränkt
Studienqualität	2+
FU	Nicht verfügbar
Ergebnis	<p>Überlebenszeit (Median):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt: • SRS: 8,2 Monate • SRS + WBRT: 8,6 Monate, BGD: NS • RPA-Klasse 1: • SRS (n = 39): 14 Monate • SRS + WBRT (n = 64): 15,2 Monate, BGD: NS • RPA-Klasse 2: • SRS (n = 197): 8,2 Monate • SRS + WBRT (n = 222): 7,0 Monate, BGD: NS • RPA-Klasse 3: • SRS (n = 29): 5,3 Monate • SRS + WBRT (n = 9): 5,5 Monate, BGD: NS <p>Anteil der Überlebenden nach 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 38 % (33 %-44 %) • SRS + WBRT: 35 % (30 %-40 %), BGD: NS • Kein Unterschied zwischen Gamma Knife und Linearbeschleuniger

Fortsetzung Tabelle 13: Studie von Sneed et al.

Nebenwirkungen	Nicht verfügbar
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektives Studiendesign • Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen eingeschränkt • Keine Angaben zur Lebensqualität
Schlussfolgerung der Autoren	Die initiale Verwendung von WBRT in Ergänzung zu SRS führt nicht zu verbesserten Überlebenszeiten
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. MRT = Magnetresonanztomografie. NS = Nicht signifikant. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Sneed et al.⁶⁶ 2002 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren anhand einer multizentrischen Datenbank das Outcome von Patienten mit Hirnmetastasen nach Radiochirurgie oder der Kombination von Radiochirurgie und WBRT. Die Behandlung der Patienten erfolgt bis 1998. Für den primären Endpunkt, Überlebenszeit, berichten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Sie kommen zu dem Schluss, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die Ergänzung der WBRT zur Radiochirurgie mit einer Verbesserung der Überlebenszeit einhergeht. Aufgrund der Einschränkungen des retrospektiven Studiendesigns sind jedoch prospektive randomisierte Studien notwendig um diese Fragestellung abschließend zu beantworten.

Kommentar

Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie einer bestehenden Datenbank für die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen. Aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird jedoch nur etwa die Hälfte der verfügbaren Patienten in die Studie eingeschlossen. Zwischen den Behandlungsgruppen bestehen zu Studienbeginn erhebliche Gruppenunterschiede, für die jedoch teilweise versucht wird zu adjustieren. Entsprechend sind Statistik und Adjustierung transparent dargestellt. Angaben zur Lebensqualität und Komplikationsraten fehlen hingegen. Insgesamt ist die interne Validität der Studie eingeschränkt. Die Stärke einer routinemäßigen Datenbankehebung mit hoher externer Validität ist aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien limitiert, so dass diese nicht abschließend beurteilt werden kann.

Metaanalyse

Tabelle 14: Studie von Stafinski et al.

Autor	Stafinski et al. (2006) ⁶⁷
Zielgruppe	Patienten mit einer oder mehr Hirnmetastasen (Durchmesser < 4 cm)
Zeitraum	Unklar
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Anzahl der Studien	<ul style="list-style-type: none"> • N = 3 RCT • N = 1 Kohortenstudie
Zielsetzung	Wie ist die Effektivität von SRS allein oder in Kombination mit WBRT im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen.
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • RCT oder CCT • Prospektive oder historische Kohortenstudien mit paralleler Kontrollgruppe • Jegliche Publikationssprache • Teilnehmer > 18 Jahre • Eine oder mehrere Hirnmetastasen (Durchmesser < 4 cm) • Unabhängig von Art des Primärtumors oder Erkrankungsstadium • Vergleichene Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> • SRS vs. SRS plus WBRT • SRS vs. WBRT • SRS vs. NS • SRS vs. NS plus WBRT • SRS plus WBRT vs. WBRT • Primäre Outcomeparameter: Überlebenszeit, Lebensqualität und funktionelle Unabhängigkeit (KPS oder vergleichbare Bewertungssysteme) • Sekundäre Outcomeparameter: lokale Tumorkontrolle, neurologische Todesursache und Nebenwirkungen.

Fortsetzung Tabelle 14: Studie von Stafinski et al.

Statistik	Ja
Studienqualität	1++
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • N = 3 RCT • N = 1 Kohortenstudie • SRS + WBRT vs. WBRT • Überlebenszeit: <ul style="list-style-type: none"> • N = 3 RCT • Insgesamt kein Vorteil durch die Ergänzung von SRS • Vorteil nur für Patienten mit einer Hirnmetastase (1 RCT) • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Studie identifiziert • Funktionelle Unabhängigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Ein RCT, tendenziell besser für SRS + WBRT • Lokale Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • N = 2 RCT fanden signifikant verbesserte Tumorkontrolle durch Ergänzung von SRS • Neurologische Todesfälle <ul style="list-style-type: none"> • N = 1 RCT fand keinen Unterschied zwischen Behandlungsoptionen • SRS + WBRT vs. SRS • Überlebenszeit: <ul style="list-style-type: none"> • N = 1 RCT und n = 1 Kohortenstudie • Keine Vorteil durch die Ergänzung von WBRT • Keine Assoziation mit der Anzahl an Hirnmetastasen • Singulärmetastasen: HR (SRS + WBRT vs. SRS): 0,93 (0,86-1,34) • Multiple Metastasen: HR (SRS + WBRT vs. SRS): 0,92 (0,82-1,46) • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Studie identifiziert • Funktionelle Unabhängigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Studie identifiziert • Lokale Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben verfügbar • Neurologische Todesfälle: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben in einem RCT und einer Kohortenstudie
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • SRS + WBRT vs. WBRT: <ul style="list-style-type: none"> • N = 2 RCT fanden keinen Unterschied zwischen Therapiearten • SRS + WBRT vs. SRS: <ul style="list-style-type: none"> • N = 1 RCT und n = 1 Kohortenstudie machten hierzu keine Angaben
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Studienzahl • Ausgeschlossene Studien nicht benannt • Fließdiagramm der Studienselektion fehlt • Methodische Studienqualität unzureichend diskutiert • Zeitraum der Literaturrecherche fehlt • Grafische Darstellung der Metaanalyse nicht verfügbar
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit mehreren Metastasen wird primär WBRT empfohlen • Patienten mit einer Metastase werden Kombinationsstrategien empfohlen • Weitere Forschung ist nötig, um offene Fragen beantworten zu können
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

CCT = Klinische kontrollierte Studie. Et al. = Und andere. HR = Hazard ratio. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. NS = Nicht signifikant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Stafinski et al.⁶⁷ 2006 publizierten Metaanalyse untersuchen die Autoren neben weiteren Fragestellungen auch die Effektivität der Radiochirurgie allein oder in Kombination im Vergleich zu anderen Therapieoptionen für die Behandlung von Hirnmetastasen. Es werden vier Studien identifiziert, davon drei RCT und eine Kohortenstudie. Verglichen werden in diesen Studien Radiochirurgie mit Radiochirurgie plus WBRT sowie WBRT allein mit Radiochirurgie plus WBRT. Vorteile der Überlebenszeit berichten die Autoren durch die Ergänzung von Radiochirurgie zur WBRT für Patienten mit nur einer Hirnmetastasen, jedoch nicht für Patienten mit mehreren Hirnmetastasen. Für die lokale Tumorkontrolle finden sich ebenfalls Verbesserungen durch die Ergänzung von Radiochirurgie zur WBRT. Die Autoren folgern, dass insgesamt nur wenig Evidenz verfügbar ist. Für Patienten mit einer

Hirnmetastase empfehlen sie standardmäßig die Ergänzung der Radiochirurgie zur WBRT, wohingegen sie bei Patienten mit mehreren Hirnmetastasen als Rezidivtherapie ihren Stellenwert haben sollte.

Kommentar

Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse. Fragestellung, Suchstrategie, Selektionskriterien, Studienbewertung, Analyse und Diskussion sind transparent beschrieben und nachvollziehbar. Es fehlen lediglich Angaben über den Zeitraum der Suchstrategie. Wünschenswert wäre eine Darstellung identifizierter und ausgeschlossener Studien im Sinn eines Fließdiagramms. Dies könnte die Nachvollziehbarkeit der geringen Studienzahl verbessern. Die Schlussfolgerungen erscheinen plausibel und vor dem Hintergrund der geringen Studienzahl gerechtfertigt.

Radiochirurgie plus WBRT vs. WBRT (RCT)

Tabelle 15: Studie von Andrews et al.

Autor	Andrews et al. 2004 ²
Zielgruppe	Patienten mit systemischen malignen Erkrankungen und 1-3 Hirnmetastasen
Zeitraum	Januar 1996-Juni 2001
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • 55 RTOG-Institutionen • USA
Design	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Stratifizierte Randomisierung (singuläre vs. 2-3 Metastasen und extrakranieller Erkrankungszustand nicht vorhanden vs. vorhanden)
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt: n = 333 (2 wurden nachträglich ausgeschlossen) • WBRT: n = 164 • WBRT + SRS: n = 167
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von WBRT mit- und ohne zusätzlicher SRS bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen • Primäres Outcome: Überlebenszeit bei Patienten mit solitären oder multiplen Hirnmetastasen • Sekundäres Outcome: Response-Rate, lokale Tumorkontrolle, intrakranielle Rezidivrate, Todesursache, Funktionsfähigkeit
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 18+ Jahre • 1-3 Metastasen (MRT bestätigt) • Durchmesser maximal 4 cm • KPS > 70 • HB > 80 g/L • Neutrophilenzahl > 1.000 / microL • Plättchenzahl > 50.000 / microL • Keine vorherige Bestrahlung des Schädels • Keine Hirnstammmetastasen und Metastasen in Nähe des „optischen Apparates“
Intervention	<p>Intervention 1 (WBRT) I₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Täglich 2,5 Gy über 3 Wochen, insgesamt: 37,5 Gy <p>Intervention 2 (WBRT + SRS) I₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich Gamma Knife bzw. Linearbeschleuniger innerhalb 1 Woche nach WBRT • Metastasen bis 2 cm Durchmesser: Oberflächendosis 24,0 Gy • Metastasen größer 2-3 cm Durchmesser: Oberflächendosis: 18,0 Gy • Metastasen größer 3-4 cm Durchmesser: Oberflächendosis: 15,0 Gy
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (log-rank, Cox-proportional hazard) • ITT • Keine Adjustierung für multiples Testen
Vergleichbarkeit der Gruppen	Ja
Studienqualität	1++
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Kontrolle und MRT alle 3 Monate innerhalb des ersten Jahres • Follow-up-Vollständigkeit: 100 %

Fortsetzung Tabelle 15 : Studie von Andrews et al.

Ergebnis	Überlebenszeit (Median): <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 5,7, I₂: 6,5, BGD: p = 0,1356 • Singuläre Metastase: I₁: 4,9 Monate, I₂: 6,5 Monate, BGD: p = 0,0393 • Multiple Metastasen: I₁: 6,7, I₂: 5,8, BGD: p = 0,9776 • RPA-Klasse 1 Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 9,6 Monate, I₂: 11,6 Monate, BGD: p = 0,0453 • Tumoren größer 2 cm I₁ vs. I₂: p = 0,0449 • Gamma Knife vs. Linearbeschleuniger: p = 0,9415 Lokale Tumorkontrolle (12 Monate): <ul style="list-style-type: none"> • I₁: 71 % • I₂: 82 % • BGD: p < 0,01 Funktionsfähigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Verbesserung des KPS und Steroidverbrauch nach 6 Monaten durch Ergänzung von Radiochirurgie. Kein Unterschied des mentalen Status Multivariate Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • Die Kombination aus SRS + WBRT zeigte nur für RPA-Klasse 1 und Tumorart (squamous or non-small cell) eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit • KPS: signifikant besser in SRS-Gruppe nach 6 Monaten sowie Steroide
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Akut (innerhalb von 90 Tagen nach Therapiebeginn) • Keine signifikanten Unterschiede • Spät (> 90 Tage) • Keine signifikanten Unterschiede
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples Testen wurde teilweise berücksichtigt • 31 Patienten der SRS-Gruppe erhielten keine Radiochirurgie
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • SRS-Boost nach WBRT ist effektiver als die alleinige WBRT bei nicht-resezierbaren singulären Hirnmetastasen • Keine zusätzlichen Nebenwirkungen • SRS-Boost sollte zur Standardtherapie in der Behandlung von singulären Hirnmetastasen gehören • Aufgrund der verbesserten Funktionsfähigkeit sollte diese Kombination auch für Patienten mit multiplen Metastasen in Betracht gezogen werden
Finanzielle Unterstützung	National Cancer Institute, USA

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. Gy = Gray. HB = Hämoglobinwert. ITT = Intention-to-treat. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. MRT = Magnetresonanztomografie. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. RTOG = Radiation Therapy Oncology Group. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT=Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

Andrews et al.² vergleichen in diesem 2004 publizierten RCT Radiochirurgie in Kombination mit WBRT gegenüber alleiniger WBRT bei 333 Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 mit ein bis drei Hirnmetastasen. Die Rekrutierung erfolgt zwischen 1996 und 2001. Primäre Zielsetzung ist der Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der gewählten Therapie bei Patienten mit solitären oder multiplen Hirnmetastasen. Während die Autoren keine Unterschiede der Überlebenszeit insgesamt oder für Patienten mit multiplen Metastasen berichten, findet sich eine signifikant verbesserte Überlebenszeit der Patienten mit solitärer Metastase durch die zusätzliche Radiochirurgie. Die Autoren berichten weiterhin eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und der Funktionsfähigkeit durch die Ergänzung der Radiochirurgie, wohingegen Nebenwirkungen nur tendenziell häufiger in der Radiochirurgiegruppe auftreten. Eine Subgruppenanalyse zeigt eine verbesserte Überlebenszeit durch Radiochirurgie und WBRT bei Patienten der RPA-Klasse 1 und Patienten mit gutem histologischem Status. Die Autoren folgern, dass eine ergänzende radiochirurgische Behandlung für Patienten mit singulären Hirnmetastasen die Überlebenszeit verbessert, bei gleich bleibendem Risiko von Nebenwirkungen. Auch für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen sollte die Radiochirurgie aufgrund der verbesserten Funktionsfähigkeit in Betracht gezogen werden.

Kommentar

Es handelt sich um ein methodisch hochwertiges RCT. Sämtliche Selektionskriterien sind klar dargestellt und die Behandlungsgruppen sind zu Studienbeginn vergleichbar. Die Statistik ist transparent dargestellt, und es wird eine ITT-Analyse durchgeführt. Es ist zu berücksichtigen, dass in der Radiochirurgiegruppe 31 Patienten keine Radiochirurgie erhielten, sondern ausschließlich mittels WBRT behandelt werden. Außerdem werden die Subgruppenanalysen zur RPA-Klasse und Histologie nicht vorab festgelegt und die Autoren adjustieren nicht für multiples Testen. Die Beurteilung der Nebenwirkungen bleibt problematisch. Möglicherweise ist die Fallzahl nicht ausreichend, um signifikante Unterschiede zu identifizieren. Insgesamt kann jedoch festgestellt werden, dass die Studie eine hohe interne Validität hat und die Schlussfolgerungen der Autoren zutreffend zu sein scheinen.

Metaanalyse

Tabelle 16: Studie von Tsao et al.

Autor	Tsao et al. (2005) ^{33, 69}
Zielgruppe	Patienten mit einer oder mehreren Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie
Zeitraum	Bis 2004
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Anzahl der Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt: n = 27 • Studien mit SRS: n = 3 (WBRT + SRS vs. WBRT)
Zielsetzung	Nicht verfügbar
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign: publizierte RCT oder CCT • Teilnehmer > 18 Jahre mit einer oder mehreren Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie • Interventionen: WBRT oder SRS allein oder in Kombinationen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen • Outcome: Überlebenszeit, „progression free survival“, „response to therapy“, Lebensqualität, Symptomkontrolle, neurologische Funktionsfähigkeit und Nebenwirkungen • Nicht Phase-I- und -II-Studien • Nicht Studien, die Radiotherapie als Prophylaxe verwendeten • Publikationssprache ausschließlich Englisch
Statistik	Ja
Studienqualität	1+
Ergebnis	<p>Überlebenszeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien identifizierte einen Unterschied der Überlebenszeit • Verbesserte Überlebenszeit bei RPA-Klasse-1-Patienten und bei Patienten mit günstigem histologischen Status in einem RCT durch SRS + WBRT <p>Lokale Tumorkontrolle nach 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell oder signifikant besser bei Kombinationstherapie in allen RCT <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien untersuchte dies mittels validierten Instrumenten <p>Funktionelle Fähigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT berichtete KPS-Status postinterventionell und fand signifikante bessere Ergebnisse für SRS + WBRT.
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität Grad 3 und 4 (berichtet in einem RCT) • Akut: 3 % (SRS + WBRT) vs. 0 % (WBRT) • Spät: 6 % (SRS + WBRT) vs. 3 % (WBRT), BGD: nicht verfügbar

Fortsetzung Tabelle 16: Studie von Tsao et al.

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Es fehlt eine klar formulierte Forschungsfrage • Eine Darstellung des Studienelektionsprozesses fehlt • Methodische Studienbewertung nur eingeschränkt verfügbar • Ausgeschlossene Studien sind nicht genannt • Studie nur teilweise für die vorliegenden Forschungsfrage relevant
Schlussfolgerung der Autoren	Für Patienten mit einer Hirnmetastase ist ein gewisser Überlebensvorteil durch die Ergänzung von SRS möglich
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. CCT = Klinische kontrollierte Studie. Et al. = Und andere. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt. Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Tsao et al.^{33, 69} 2005 publizierten Metaanalyse untersuchen die Autoren unterschiedliche radiotherapeutische Verfahren im Vergleich zu Therapiealternativen. Es werden drei RCT identifiziert, die für die vorliegende Forschungsfrage relevant sind. Diese untersuchten die Kombination aus Radiochirurgie und WBRT im Vergleich zur WBRT allein. Vorteile der Überlebenszeit werden nur für Patienten der RPA-Klasse 1 berichtet, ebenso wie für Patienten mit günstigem histologischem Primärtumor. Für die lokale Tumorkontrolle finden sich Verbesserungen in der Mehrzahl der Studien durch die Ergänzung von Radiochirurgie zur WBRT. Die Autoren folgern, dass die Kombination aus WBRT und Radiochirurgie für Patienten mit einer Hirnmetastase eine leichte Verbesserung der Überlebenszeit bewirken kann.

Kommentar

Es handelt sich um eine qualitativ gute systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse. Suchstrategie, Selektionskriterien, Studienbewertung, Analyse und Diskussion sind transparent beschrieben und nachvollziehbar, jedoch fehlt die Definition einer klaren Fragestellung.

Wünschenswert wäre eine Darstellung identifizierter und ausgeschlossener Studien im Sinn eines Flussdiagramms. Dies könnte die Nachvollziehbarkeit der geringen Studienzahl verbessern. Auch die methodische Studienqualität könnte stärkere Betonung und Berücksichtigung in der Darstellung der Studienergebnisse finden. Die Schlussfolgerungen erscheinen plausibel und vor dem Hintergrund der geringen Studienzahl gerechtfertigt.

Radiochirurgie vs. Neurochirurgie (NC) plus WBRT Historische Kohortenstudien

Tabelle 17: Studie von Kanner et al.

Autor	Kanner et al. (2003) ³³
Zielgruppe	Patienten mit Metastasen des Kleinhirns
Zeitraum	1995-2001
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • N = 93 Patienten • SRS: n = 11 • SRS + WBRT + NC: n = 7 • SRS + WBRT: n = 41 • Neurochirurgie: n = 3 • Neurochirurgie + WBRT: n = 15
Zielsetzung	Evaluation der Effektivität von SRS, WBRT oder NC allein oder in Kombination bei Patienten mit Metastasen des Kleinhirns
Ein- und Ausschlusskriterien	Kleinhirnmetastasen

Fortsetzung Tabelle 17: Studie von Kanner et al.

Intervention	SRS: <ul style="list-style-type: none"> • Linearbeschleuniger oder Gamma Knife WBRT: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht näher beschrieben NC: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht näher beschrieben
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (log-rank, Cox-proportional hazard) • Adjustierung unklar
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nicht verfügbar
Studienqualität	3
FU	Nicht verfügbar
Ergebnis	Mittlere Überlebenszeit (nur für RPA-Klasse 2) <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 6,5 Monate • SRS + WBRT + NC: 14,1 Monate • SRS + WBRT: 13,8 Monate • NC: 5,2 Monate • NC + WBRT: 9,2 Monate • Kombination (SRS + WBRT oder NC + WBRT) zeigten signifikanten Vorteil
Nebenwirkungen	Nicht verfügbar.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Trotz Zielsetzung eines Vergleichs verschiedener Therapieformen handelt es sich um eine Fallserie, die nicht klar differenziert wurde • Gruppenunterschiede • Unklare Selektionskriterien • Unklare Statistik • Angaben über die statistische Unsicherheit der Ergebnisse fehlen • Eingeschränkte Darstellung der Ergebnisse und statistischer Analysen • Nebenwirkungen fehlen • Lebensqualität nicht verfügbar
Schlussfolgerung der Autoren	Überlebenszeit bei Kleinhirnmetastasen ist vergleichbar mit anderen Lokalisationen. Aggressive Therapie ist mit verbesserten Überlebenszeiten verbunden.
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

Et al. = Und andere. FU = Follow-up. NC= Neurochirurgie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Kanner et al.³³ 2003 publizierten Fallserie vergleichen die Autoren des Outcomes von 93 Patienten, die durch Radiochirurgie, WBRT, NC oder Kombinationen zur Therapie von Kleinhirnmetastasen unterschiedlicher Histologie behandelt werden. Die Therapie der Patienten erfolgt zwischen 1995 und 2001. Die Überlebenszeit von Patienten mit RPA-Klasse 2, die mittels einer Kombination aus (Radio)- Chirurgie und WBRT behandelt werden, ist größer als bei einer einzelnen Therapieoption. Die Autoren folgern, dass Patienten mit Kleinhirnmetastasen ähnliche Überlebenszeiten wie Patienten mit Metastasen anderer Lokalisation haben und dass aggressive Therapie das Outcome verbessert.

Kommentar

Die Studie entstammt einer Fallserie und wird retrospektiv durchgeführt. Klare Selektionskriterien und Kriterien der Zuordnung zu einzelnen Therapiegruppen existieren nicht. Die Therapiegruppen sind nicht differenziert dargestellt. Die statistische Adjustierung bleibt unklar und Ergebnisse werden nur sehr eingeschränkt dargestellt. Angaben zur Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen. Transparenz und interne Validität sind sehr stark eingeschränkt. Die externe Validität kann nicht beurteilt werden.

Tabelle 18: Studie von O' Neill et al.

Autor	O'Neill et al. (2003) ⁵²
Zielgruppe	Patienten mit solitären Hirnmetastasen
Zeitraum	1991-1999
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 97 Patienten • SRS: n = 23 • NC: n = 74
Zielsetzung	Evaluation von Überlebenszeit und lokaler Tumorkontrolle im Vergleich von Radiound NC zur Behandlung solitärer Hirnmetastasen
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen • Patienteneinwilligung • Durchmesser der Hirnmetastase < 35 mm • Lokalisation: nicht Hirnstamm oder tief sitzende Metastasen • Keine ventrikuläre Obstruktion
Intervention	<p>SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gamma Knife • Begleitende WBRT bei 96 % der Patienten <p>NC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende WBRT bei 82 % der Patienten
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (Cox-proportional hazard, log-rank) • Adjustierung detailliert und transparent dargestellt
Vergleichbarkeit der Gruppen	Eingeschränkt (gewisse Unterschiede bei RPA-Klasse, systemischer Erkrankungsstatus, KPS, möglicherweise zum Nachteil von SRS)
Studienqualität	2+
FU	<ul style="list-style-type: none"> • Daten verfügbar aus Routinedatenbanken • Zeitpunkte nicht verfügbar
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • FU: 0 bis 106 Monate (Median: 14 Monate) • Überlebenszeit: <ul style="list-style-type: none"> • Keine mittleren Überlebenszeiten verfügbar • Log-rank-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen • Hirnmetastasen nicht primäre Todesursache: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 48 % • NC: 59 %, BGD: NS • Zerebraler Tumor als Todesursache: <ul style="list-style-type: none"> • SRS (n = 21): n = 6 (29 %) • NC (n = 54): n = 10 (19 %) • Rezidiventstehung: <ul style="list-style-type: none"> • SRS (n = 21): n = 6 (29 %) • NC (n = 64): n = 19 (30 %), BGD: NS • Lokale Rezidiventstehung: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: n = 0 • NC: n = 11 (58 %), BGD: p = 0,02
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzfristige Komplikationen, neurologisch <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 0 % • NC: 13,5 % • Kurzfristige Komplikationen, systemisch <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 44,4 % • NC: 9,5 % • Langfristige Komplikationen, neurologisch <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 17,4 % • NC: 17,6 % • Langfristige Komplikationen, systemisch <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 17,4 % • NC: 4,1 % • BGD alle Vergleiche: NS

Fortsetzung Tabelle 18: Studie von O' Neill et al.

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie • Gruppenunterschiede/Selektion • Eingeschränkte Generalisierbarkeit • Unterschiede in dem Anteil der Patienten, die parallel WBRT erhielten • Eingeschränkte Fallzahl in der SRS-Gruppe • Mittlere Überlebenszeiten nicht verfügbar • Keine Angaben zur Lebensqualität
Schlussfolgerung der Autoren	Randomisiert kontrollierte Studien sind notwendig um diese Fragestellung adäquat zu untersuchen.
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. NC = Neurochirurgie. NS = Nicht signifikant. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von O'Neill et al.⁵² 2003 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren die Überlebenszeit und Tumorkontrolle von 97 durch Radiochirurgie oder NC behandelten Patienten mit solitärer Hirnmetastase. Mehrheitlich wird zusätzlich eine WBRT durchgeführt. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1991 und 1999. Die Überlebenszeiten unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Lokale Rezidive werden signifikant häufiger in der neurochirurgischen Gruppe berichtet. Auch Komplikationen traten tendenziell häufiger in der neurochirurgischen Patientengruppe auf, die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant. Die Autoren folgern, dass RCT notwendig sind, um diese Forschungsfrage zuverlässig zu beantworten.

Kommentar

Obwohl es sich um eine sorgfältig durchgeführte und ausgewertete historische Kohortenstudie handelt, ist die Aussagekraft aufgrund der Verwendung von retrospektiven Routinedaten naturgemäß eingeschränkt. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass sich deutliche Gruppenunterschiede zu Studienbeginn finden. Die Statistik und die Adjustierung sind transparent beschrieben. Es fehlen jedoch Angaben zur mittleren Überlebenszeit, auch Daten zur Lebensqualität wären wünschenswert. Aus der Darstellung der Nebenwirkungen wird nicht klar, um welche es sich hierbei im Einzelnen handelt. Insgesamt muss die interne Validität als eingeschränkt beurteilt werden. Die externe Validität kann nicht abschließend evaluiert werden.

Tabelle 19: Studie von Rades et al.

Autor	Rades et al. (2007) ⁶¹
Zielgruppe	Patienten mit 1 oder 2 Hirnmetastasen in RPA-Klasse 1 oder 2
Zeitraum	1994-2006
Setting	Deutschland
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • N = 206 • SRS: n = 94 (n = 67 Linearbeschleuniger, n = 27 Gamma Knife) • NC + WBRT: n = 112
Zielsetzung	Vergleich von Radio- und NC plus WBRT bei Patienten mit 1 oder 2 Hirnmetastasen in RPA-Klasse 1 oder 2
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit RPA-Klasse 1 oder 2 • 1 oder 2 Hirnmetastasen (≤ 4 cm) • Diagnosestellung mittels CT oder MRT • KPS ≥ 70 • Keine frühere Radiotherapie • Dexamethason während Radiotherapie
Intervention	<p>SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 bis 25 Gy (Median: 23,5 Gy), Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger <p>NC + WBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NC gefolgt von 10-mal 3 Gy oder 20-mal 2 Gy

Fortsetzung Tabelle 19: Studie von Rades et al.

Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung vorhanden (log-rank ,Cox-proportional hazard) • Adjustiert für prognostische Faktoren, die in univariater Analyse signifikante Ergebnisse zeigten
Vergleichbarkeit der Gruppen	Leicht eingeschränkt (gewisse Unterschiede in Anzahl Hirnmetastasen, Anzahl extrakranieller Metastasen, Geschlecht und Art des Primärtumors)
Studienqualität	2+
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Tod oder 6-57 Monate bei Überlebenden • Erfassung der Zeit bis zum Endpunkt: postinterventionell bis Erreichen des Endpunkts
Ergebnis	<p>Gesamtüberleben (univariat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Monate: SRS 68 %, NC 61 % • 12 Monate: SRS 54 %, NC 38 % • 18 Monate: SRS 36 %, NC 30 % • 24 Monate: SRS 20 %, NC 14 % • BGD: p = 0,19 • Keine Angabe der mittleren Überlebenszeit verfügbar <p>Tumorkontrolle Gehirn (univariat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Monate: SRS 74 %, NC 67 % • 12 Monate: SRS 49 %, NC 44 % • 18 Monate: SRS 28 %, NC 34 % • 24 Monate: SRS 19 %, NC 15 % • BGD: p = 0,52 <p>Tumorkontrolle lokal (univariat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Monate: SRS 84 %, NC 74 % • 12 Monate: SRS 64 %, NC 56 % • 18 Monate: SRS 49 %, NC 47 % • 24 Monate: SRS 34 %, NC 29 % • BGD: p = 0,25 <p>Therapieart ist in keinem Fall mit verbessertem Outcome assoziiert.</p>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 Toxizität <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 2 % • NC: 6 % • Grad 3 Toxizität anhand der RTOG-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 4 % • NC: 3 % • Chirurgische Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> • NC: 2 %
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie • Gewisse Gruppenunterschiede/Selektion • Generalisierbarkeit für Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen der RPA-Klasse 1 oder 2 • Mittlere Überlebenszeiten und Tumorkontrollraten sind nicht verfügbar • Keine Angaben zur Lebensqualität • Keine Diskussion der Limitationen
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prognose bei RPA-Klasse 1 und 2 Patienten ist mit Alter, KPS, Anzahl der Hirnmetastasen, extrakranielle Metastasen, RPA-Klasse und Dauer bis zur Therapie assoziiert • Kein Einfluss der Therapieart auf das Outcome • SRS stellt somit eine effektive und weniger invasive Therapiealternative dar, die kosteneffektiver ist
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. CT = Computertomografie. Et al. = Und andere. Gy = Gray. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. MRT = Magnetresonanztomografie. NC = Neurochirurgie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. RTOG = Radiation Therapy Oncology Group. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Rades et al.⁶¹ 2007 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren die Überlebenszeit und Tumorkontrolle von 206 durch Radiochirurgie oder NC plus WBRT behandelte Patienten mit ein bis zwei Hirnmetastasen der RPA-Klasse 1 oder 2. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1994 und 2006. Es zeigt sich keine Assoziation von Therapieart und Überlebenszeiten oder Tumorkontrolle (lokal oder Gehirn). Komplikationen treten insgesamt selten auf. Als prognostische Faktoren stellen sich Alter, KPS, Anzahl der Hirnmetastasen, extrakranielle Metastasen, RPA-Klasse und Dauer bis zur Therapie dar. Die Autoren folgern, dass die Radiochirurgie eine Therapieoption vergleichbarer Effektivität bei geringerer Invasivität darstellt, verbunden mit verbesserter Kosten-Effektivität.

Kommentar

Es handelt sich um eine sorgfältig durchgeführte und ausgewertete historische Kohortenstudie. Jedoch bestehen Gruppenunterschiede zu Studienbeginn, die Einfluss auf das Outcome haben können. Die Statistik und Adjustierung ist transparent beschrieben, es fehlen jedoch Angaben zur mittleren Überlebenszeit, mittleren Tumorkontrolle ebenso wie zur Lebensqualität. Aus der Darstellung der Nebenwirkungen wird nicht klar, um welche es sich hierbei im Einzelnen handelt. Außerdem stehen hierbei keine Angaben zur Verfügung ob statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden. Insgesamt erscheint die interne Validität eingeschränkt. Eine Bewertung der externen Validität ist nicht abschließend möglich.

Tabelle 20: Studie von Siomin et al.

Autor	Siomin et al. (2004) ⁶⁵
Zielgruppe	Patienten mit Metastasen der hinteren Fossa
Zeitraum	1995-2001
Setting	USA
Design	Historische Kohortenstudie.
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • N = 93 (N = 10 Patienten ohne Follow-up-Angaben und n = 3 weitere Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen) • SRS: n = 62 • NC: n = 18
Zielsetzung	Vergleich des Auftretens von LMD nach Behandlung von Metastasen der hinteren Fossa durch Radiochirurgie oder durch NC
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Metastasen der hinteren Fossa • Therapieart: SRS oder NC
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • SRS mit oder ohne WBRT (n = 15 plus WBRT): <ul style="list-style-type: none"> • Gamma Knife oder Linearbeschleuniger, Therapieschema nicht verfügbar • NC plus WBRT: <ul style="list-style-type: none"> • Therapieschema nicht verfügbar
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung teilweise vorhanden (log-rank, Cox-proportional hazard) • Keine Information zur Adjustierung für Gruppenunterschiede
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nein (nur sehr eingeschränkt verfügbar)
Studienqualität	2-
FU	Informationen über die Art des FU nicht verfügbar (1 bis 81,8 Monate, Median: 10,9 Monate).

Fortsetzung Tabelle 20: Studie von Siomin et al.

Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • FU verfügbar für n = 80 Patienten • Mediane Überlebenszeit (nur für RPA-Klasse-2-Patienten, da alle chirurgischen Patienten RPA-Klasse 2 sind) <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 11,7 Monate • NC: 11,0 Monate, BGD: p = 0,6188 • Lokale Tumorkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 93,5 % • NC: 61,2 %, BGD: p = 0,0019 • Rezidiventstehung: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 6,5 % • NC: 38,9 %, BGD: nicht verfügbar • LMD: <ul style="list-style-type: none"> • SRS (n = 62): n = 4 (6,5 %) • NC (n = 18): n = 9 (50 %) , BGD: p = 0,002
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationsrate: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 8,1 % • NC: 5,6 %, p = 0,99 • Komplikationen nach NC sind schwerwiegender
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionskriterien eingeschränkt verfügbar • Retrospektives Studiendesign • Unausgewogene Gruppengröße • Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen eingeschränkt • Fehlende Konfidenzintervalle • Keine Angaben zur Lebensqualität • Es fehlt eine Diskussion der Limitationen • Differenzierte Angaben von Komplikationen und Nebenwirkungen fehlt
Schlussfolgerung der Autoren	LMD entstehen seltener nach radiochirurgischer Behandlung, jedoch besteht kein Unterschied der Überlebenszeit. Die Komplikationen radiochirurgisch behandelter Patienten sind weniger schwerwiegend. Prospektive Studien sind notwendig, um diese Fragestellungen zu untersuchen.
Finanzielle Unterstützung	Rose Ella Burkhardt Endowment

BGD = Between group difference. Et al. = Und andere. FU = Follow-up. LMD = Leptomeningeale Erkrankung. NC = Neurochirurgie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Siomin et al.⁶⁵ 2004 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren das Outcome von Patienten mit Hirnmetastasen der hinteren Fossa nach Radiochirurgie (mit oder ohne WBRT) oder Kombination von NC und WBRT. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1995 und 2001. Der primäre Endpunkt ist das Auftreten einer leptomeningealen Erkrankung und findet sich signifikant seltener in der Radiochirurgiegruppe. Auch die lokale Tumorkontrolle ist verbessert, jedoch findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit. Die Komplikationsrate ist in beiden Interventionsgruppen vergleichbar, jedoch finden sich schwerwiegenderere Komplikationen in der NC-Gruppe. Die Autoren folgern, dass die Radiochirurgie mit verbessertem Outcome bezüglich der Entstehung leptomeningealer Erkrankungen verbunden ist und mit weniger schwerwiegenden Komplikationen einhergeht. Ein Unterschied der Überlebenszeit resultiert daraus jedoch nicht.

Kommentar

Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie, die zum Ziel hat das Auftreten leptomeningealer Erkrankungen nach der Behandlung von Metastasen der hinteren Fossa in Abhängigkeit von den genannten Therapiearten zu untersuchen. Nicht nur ist die Gruppengröße jedoch sehr inhomogen sondern die Vergleichbarkeit beider Interventionsgruppen ist ebenfalls stark eingeschränkt. Die Statistik und die Adjustierung sind beschrieben, auch wenn Angaben über die verwendeten Kovariaten nicht verfügbar sind. Angaben zur Lebensqualität fehlen. Insgesamt ist die interne Validität der Studie sehr stark eingeschränkt. Die betrachteten Patienten stellen lediglich einen Bruchteil der im Behandlungszeitraum insgesamt berücksichtigten Patienten dar, so dass auch die externe Validität als eingeschränkt erachtet werden muss.

Radiochirurgie plus WBRT vs. HCSRT

Historische Kohortenstudien

Tabelle 21: Studie von Lindvall et al.

Autor	Lindvall et al. (2005) ⁴¹
Zielgruppe	Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Histologie
Zeitraum	1986-2002
Setting	Schweden
Design	Historische Kohortenstudie
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • HCSRT: n = 47 • WBRT + SRS: n = 14
Zielsetzung	Evaluation der Effektivität von HCSRT oder WBRT plus SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen.
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen • Nichtpatienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom
Intervention	<p>HCSRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linearbeschleuniger • Gesamtdosis 40 Gy (5 Fraktionen an aufeinander folgenden Tagen) <p>WBRT + SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdosis 30 Gy (3 Gy pro Fraktion), Linearbeschleuniger oder Gamma Knife • Stereotaktischer Booster (SRS) 6-12 Gy in 1-3 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 12 bis 32 Gy (Mittelwert: 17 Gy)
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Adjustierung beschrieben
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nein
Studienqualität	2-
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Anhand von Patientenakten in behandelnden oder angrenzenden Krankenhäusern • Bildgebung üblicherweise 3 Monate nach Intervention (Mittelwert: 3,7 Monate)
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Überlebenszeit: <ul style="list-style-type: none"> • HCSRT (n = 45): 6,1 Monate (0-26) • WBRT + SRS (n = 13): 6,3 Monate (2-12), BGD: p = 0,77 • Lokale Tumorkontrolle (radiologische Kontrolle im Mittel nach 3,7 Monaten): <ul style="list-style-type: none"> • HCSRT: 84 % • WBRT + SRS: 100 % • Todesursache (verfügbar für n = 54): <ul style="list-style-type: none"> • N = 45 (87 %) verstarben aufgrund systemischem Fortschreiten der Erkrankung • N = 7 (13 %) verstarben aufgrund der Hirnmetastasen • WBRT + SRS: n = 4 (44,4 %) aufgrund von Hirnmetastasen • HCSRT: n = 3 (6,6 %) aufgrund von Hirnmetastasen, BGD: p = 0,052
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle als Therapiefolge <ul style="list-style-type: none"> • HCSRT: n = 2 • WBRT + SRS: n = 0 • Langfristige neurologische Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> • HCSRT: n = 2 • WBRT + SRS: n = 0
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektives Studiendesign • Nicht ausreichend klare Selektionskriterien • Deutliche Gruppenunterschiede • Inhomogene Gruppengröße • Angaben über die verwendeten Kovariaten fehlen • Statistische Bewertung der Nebenwirkungen fehlt
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied in der Überlebenszeit zwischen beiden Therapiearten • Die Komplikationsrate der HCSRT entspricht dem, was für einzeitige SRS berichtet wurde.
Finanzielle Unterstützung	Nicht verfügbar

BGD = Between group difference. Gy = Gray. HCSRT = Hypofraktionierte konformale stereotaktische Radiochirurgie.
SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain radiation therapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

In dieser von Lindvall et al.⁴¹ 2005 publizierten historischen Kohortenstudie vergleichen die Autoren das Outcome von Patienten mit Hirnmetastasen nach hypofraktionierter konformaler stereotaktischer Strahlentherapie (HCSRT) oder WBRT plus Radiochirurgie. Die Behandlung der Patienten erfolgt zwischen 1986 und 2002. Es zeigt sich kein Unterschied der mittleren Überlebenszeit zwischen den Therapiegruppen. Auch die lokale Tumorkontrolle unterscheidet sich nicht signifikant. Tendenziell zeigen sich häufiger Nebenwirkungen in der HCSRT-Gruppe. Auch hier sind die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Die Autoren folgern, dass die HCSRT mit vergleichbarem Outcome verbunden ist wie die Kombinationstherapie und dass die Nebenwirkungen ähnlich häufig sind wie bei alleiniger Radiochirurgie.

Kommentar

Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie, deren Gruppengrößen sehr inhomogen sind und deutliche Gruppenunterschiede aufweisen. Weiterhin ist auffällig, dass die Rekrutierung trotz geringer Fallzahl über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren erfolgt. Die Statistik und die Adjustierung sind nur teilweise beschrieben und Angaben über die verwendeten Kovariaten sind nicht verfügbar. Angaben zur Lebensqualität fehlen ebenfalls. Weiterhin findet keine statistische Auswertung der aufgetretenen Nebenwirkungen statt. Insgesamt ist die interne Validität der Studie sehr stark eingeschränkt und die externe Validität muss aufgrund des sehr langen Rekrutierungszeitraums in Frage gestellt werden.

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die Recherchestrategie identifiziert insgesamt 15 Studien, darunter zwei RCT und zwei Metaanalysen, die nach Überprüfung der themenbezogenen Relevanz und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien in den medizinischen Teil des vorliegenden HTA-Berichts eingeschlossen werden. Zwei Studien vergleichen Radiochirurgie mit WBRT, sieben Studien Radiochirurgie mit Radiochirurgie plus WBRT, drei Studien stellen die Radiochirurgie in Kombination mit WBRT gegenüber alleiniger WBRT, vier Studien die Radiochirurgie mit der NC teilweise in Kombination mit WBRT und eine Studie vergleicht die Radiochirurgie mit HCSRT. Teilweise haben die identifizierten Studien den Vergleich der Radiochirurgie mit mehreren verschiedenen Therapiealternativen zum Ziel. Tabelle 22 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die eingeschlossenen Studien, die Studienqualität und die Art der untersuchten Vergleiche. Insgesamt wird die Studienqualität von drei Studien mit 1++, einer Studie mit 1+, drei Studien mit 2+, sieben Studien mit 2- und einer Studie mit 3 anhand des SIGN-Bewertungsschemas beurteilt.

Von den Primärstudien stammen sieben aus den USA (darunter ein RCT), drei Studien wurden in Deutschland, und jeweils eine Studie wurde in Japan (RCT), Frankreich und Schweden durchgeführt.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung identifizierter Studien

RCT	HK	MA
Radiochirurgie vs. WBRT		
	Datta (2-) ¹⁵ , USA	
	Kocher (2-) ³⁶ , Deutschland	
Radiochirurgie vs. Radiochirurgie + WBRT		
Aoyama (1++) ³ , Japan	Sneed (2+) ⁶⁶ , USA	Stafinski* (1++) ⁶⁷
	Combs (2-) ¹⁴ , Deutschland	
	Noel (2-) ⁵⁰ , Frankreich	
	Shehata (2-) ⁶⁴ , USA	
	Kanner (3) ³³ , USA	

Fortsetzung Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung identifizierter Studien

RCT	HK	MA
Radiochirurgie vs. NC + WBRT		
	O'Neill (2+) ⁵² , USA	
	Rades (2+) ⁶¹ , Deutschland	
	Siomin (2-) ⁶⁵ , USA	
	Kanner (3) ³³ , USA	
Radiochirurgie + WBRT vs. WBRT		
Andrews (1++) ² , USA		Stafinski* (1++) ⁶⁷
		Tsao (1+) ⁶⁹
Radiochirurgie + WBRT vs. HCSRT		
	Lindvall (2-) ⁴¹ , Schweden	

HCSRT = Hypofraktionierte konformale stereoaktische Radiotherapie. HK = Historische Kohortenstudie. MA = Metaanalyse. NC = Neurochirurgie. RCT = Randomisiert kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

Studienergebnisse in Abhängigkeit von den Forschungsfragen

Im Folgenden werden die Studienergebnisse zusammenfassend dargestellt, in Abhängigkeit von ihrer Relevanz für die jeweiligen Forschungsfragen. Sofern identifizierte Studien thematisch zur Beantwortung mehrerer Forschungsfragen dienlich sind, werden sie entsprechend an verschiedenen Stellen berücksichtigt.

Die spezifischen Patientenselektionskriterien einzelner Studien sind bei der ausführlichen Beschreibung der Studien angegeben sofern vorhanden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich teilweise erhebliche Unterschiede der Selektionskriterien innerhalb einzelner Studien beobachten lassen, was bei der Interpretation der Studienergebnisse beachtet werden muss. In der Regel berücksichtigen die Studien Patienten mit einer begrenzten Anzahl zerebraler Metastasen (ein bis vier Hirnmetastasen). Zwei Studien schließen lediglich Patienten mit Kleinhirnmetastasen bzw. Metastasen der hinteren Fossa ein^{33, 65} und andere Studien beschränken sich auf Metastasen bestimmter Primärtumoren. Weitere Selektionskriterien beziehen sich auf den neurologischen Status der Patienten anhand des KPS bzw. auf die RPA-Klasse zu Studienbeginn.

Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie

Zwölf Studien berichten Ergebnisse die relevant für die Beantwortung dieser Forschungsfrage sind, darunter ein RCT und eine Metaanalyse die jeweils mit 1++, sowie eine Kohortenstudie, die mit 2+ bewertet wird^{3, 66, 67}.

SRS vs. WBRT

Zwei Studien vergleichen Radiochirurgie und WBRT. In beiden Fällen handelt es sich um historische Kohortenstudien mit eingeschränkter methodischer Qualität^{15, 36}.

Überlebenszeit

Wie in Tabelle 7 dargestellt berichtet nur eine Studie³⁶ signifikant verbesserte Überlebenszeiten für radiochirurgisch behandelte Patienten der RPA-Klasse 1 und 2. Die andere Studie findet keinen Unterschied der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapiegruppe.

Lokale Tumorkontrolle

Angaben zu lokaler Tumorkontrolle sind nicht differenziert dargestellt.

Lebensqualität/Funktionsfähigkeit

Angaben zu Lebensqualität oder Funktionsfähigkeit sind nicht differenziert dargestellt.

Nebenwirkungen

Beide Studien berichten eine tendenziell gehäufte Nekrosebildung in der SRS-Gruppe. Eindeutige Nachteile einer Therapie werden jedoch nicht berichtet.

SRS vs. SRS + WBRT

Sieben identifizierte Studien vergleichen Radiochirurgie mit einer Kombination aus Radiochirurgie und WBRT. Darunter ein RCT und eine Metaanalyse, die jeweils mit 1++ beurteilt werden, sowie eine historische Kohortenstudie, die mit 2+ beurteilt wird^{3, 66, 67}. Bei den übrigen Studien handelt es sich um historische Kohortenstudien, die erhebliche methodische Einschränkungen aufweisen und jeweils mit 2-^{14, 50, 64} oder 3 beurteilt werden müssen³³.

Überlebenszeit

Weder die sechs Primärstudien noch die Metaanalyse berichtet eine eindeutige Verbesserung der Überlebenszeit durch die Kombination von SRS und WBRT gegenüber alleiniger SRS.

Lokale Tumorkontrolle

Zwei der sechs Primärstudien berichten eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle, darunter das qualitativ hochwertige RCT. Die übrigen Studien machen zu diesem Outcome keine differenzierten Angaben. Die Metaanalyse identifizierte hierzu keine Evidenz.

Lebensqualität/Funktionsfähigkeit

Das RCT berichtet tendenziell Vorteile der Kombination aus SRS und WBRT bei der Betrachtung der Funktionsfähigkeit anhand erhaltenem KPS, die übrigen Studien berichten dieses Outcome nicht und die Metaanalyse identifizierte hierzu keine Evidenz. Der Vergleich des Mini-Mental-Status im Rahmen des RCT zeigt weniger häufig eine Verschlechterung des Mini-Mental-Status im Verlauf von 24 Monaten nach Behandlung durch SRS und WBRT. Nach 24 Monaten kommt es jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung im Vergleich zur Patientengruppe, die lediglich mittels SRS behandelt wurde.

Nebenwirkungen

Nur das von Aoyama et al.³ durchgeführte RCT berichtet Nebenwirkungen differenziert nach Interventionsgruppe. Sowohl für akute als auch für späte Nebenwirkungen berichten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

SRS vs. NC

Vier historische Kohortenstudien vergleichen Radiochirurgie und NC, wobei je nach Studie teilweise eine zusätzliche WBRT durchgeführt wurde. Bei zwei Studien wird das Risiko für Bias moderat eingeschätzt und sie können mit 2+ beurteilt werden^{52, 61}. Die beiden übrigen Studien weisen erhebliche methodische Einschränkungen auf und müssen mit 2- bzw. 3 bewertet werden^{33, 65}.

Überlebenszeit

Keine der identifizierten Studien berichtet signifikante Unterschiede der Überlebenszeit zwischen den Interventionsgruppen oder eine verbesserte Überlebenszeit einhergehend mit SRS.

Lokale Tumorkontrolle

Es werden drei Studien identifiziert, die die lokale Tumorkontrolle berichten und eine signifikant^{52, 65} bzw. eine tendenziell⁶¹ verbesserte lokale Tumorkontrolle in der SRS-Patientengruppe finden.

Lebensqualität/Funktionsfähigkeit

Keine identifizierte Studie berichtet Ergebnisse der Lebensqualität oder der Funktionsfähigkeit.

Nebenwirkungen

Die identifizierten Studien berichten keine eindeutigen Unterschiede der Nebenwirkungen zwischen beiden Interventionsgruppen. Lediglich tendenziell zeigen sich in einer mit 2+ bewerteten Studie weniger akute Komplikationen der radiochirurgisch behandelten Patienten⁵² als in der NC-Gruppe.

Effektivität der Radiochirurgie in Kombination mit anderen Therapieoptionen verglichen mit alternativen Therapieverfahren

Vier Studien berichten Ergebnisse die relevant für die Beantwortung dieser Forschungsfrage sind, darunter ein RCT, zwei Metaanalysen und eine historische Kohortenstudie^{2, 41, 67, 69}.

SRS + WBRT vs. WBRT

Eine Primärstudie² und zwei Metaanalysen untersuchen diese Fragestellung^{67, 69}. Alle sind von sehr guter^{2, 67} bis guter⁶⁹ methodischer Qualität und können mit 1++ bzw. 1+ beurteilt werden. Beide Meta-

analysen schließen drei RCT ein, in beiden Fällen die gleichen Studien. Außerdem basieren die Schlussfolgerungen der Metaanalysen erheblich auf dem ebenfalls identifizierten RCT von Andrews et al.².

Überlebenszeit

Insgesamt zeigt das RCT nur tendenziell einen Vorteil der Überlebenszeit für Patienten, die mittels SRS und WBRT behandelt wurden. Auch beide Metaanalysen berichten keine verbesserte Überlebenszeit bei Patienten die mittels SRS + WBRT behandelt wurden gegenüber alleiniger WBRT.

Lokale Tumorkontrolle

Sowohl das RCT als auch die Metaanalysen berichten eine verbesserte lokale Tumorkontrolle bei den mit Radiochirurgie und WBRT behandelten Patienten.

Lebensqualität/Funktionsfähigkeit

Sowohl das RCT als auch die Metaanalysen berichten eine verbesserte Funktionsfähigkeit bei den mit Radiochirurgie und WBRT behandelten Patienten.

Nebenwirkungen

RCT und Metaanalysen berichten nur tendenziell häufiger das Auftreten von Nebenwirkungen für Patienten die mittels Radiochirurgie und WBRT behandelt wurden.

SRS + WBRT vs. HCSRT

Lediglich eine Primärstudie berichtet Ergebnisse zu dieser Fragestellung. Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie mit deutlich eingeschränkter methodischer Qualität die mit 2- beurteilt wird⁴¹.

Überlebenszeit

Lindvall et al. berichten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Überlebenszeit zwischen beiden Interventionsgruppen.

Lokale Tumorkontrolle

Dieses Outcome wird nicht differenziert berichtet.

Lebensqualität/Funktionsfähigkeit

Dieses Outcome wird nicht differenziert berichtet.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten tendenziell häufiger in der HCSRT-Gruppe auf, es fehlt jedoch eine statistische Analyse.

Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie verglichen mit alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren (z. B. Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastase, Histologie, RPA-Klasse, KPS).

SRS vs. WBRT

Überlebenszeit

Von zwei Studien, die diese Fragestellung untersuchen berichtet nur die Studie von Kocher et al.³⁶ Ergebnisse zur Effektivität differenziert nach RPA-Klasse. Die Autoren zeigen einen signifikanten Vorteil der Überlebenszeit in der Radiochirurgiegruppe für Patienten der RPA-Klasse 1 und 2. Für Patienten der RPA-Klasse 3 berichten die Autoren keinen signifikanten Vorteil einer Therapiestrategie. Weitere Outcome werden nicht differenziert nach Subgruppen berichtet.

SRS vs. SRS + WBRT

Überlebenszeit

Von insgesamt sieben Studien, berichtet das einzige RCT keine Effektivitätsparameter oder Nebenwirkungen differenziert nach RPA-Klasse, Anzahl der Hirnmetastasen, Histologie, extrakraniellern Erkrankungsstatus oder anderen Subgruppen. In der Studie von Sneed et al.⁶⁶ wird die Überlebenszeit differenziert nach RPA-Klasse berichtet. Ebenso wie bei Betrachtung aller Patienten finden die Autoren auch in den jeweiligen RPA-Klassen keine Unterschiede der Überlebenszeit zwischen beiden Interventionsgruppen. Die Metaanalyse berichtet keinen Unterschied der Überlebenszeit zwischen den Interventionsgruppen in Abhängigkeit von der Anzahl der Hirnmetastasen. Weitere

Subgruppenanalysen können durch die Autoren der Metaanalyse nicht durchgeführt werden. Weitere Outcome werden nicht differenziert nach Subgruppen berichtet.

SRS vs. NC

Die vier identifizierten Studien berichten keine Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie im Vergleich zur NC in Abhängigkeit von bestimmten Patientencharakteristika. Es ist jedoch zu beachten, dass die qualitativ höherwertigen Studien von O'Neill et al.⁵² und Rades et al.⁶¹ entsprechend der Indikation zur NC lediglich Patienten mit ein bis zwei Hirnmetastasen einschlossen.

SRS + WBRT vs. WBRT

Überlebenszeit

Die einzige identifizierte Primärstudie (RCT) ist auch in beiden Metaanalysen mit eingeschlossen. Andrews et al.² berichten eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch Kombination von WBRT und Radiochirurgie bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase, RPA-Klasse 1 und günstigem histologischem Befund. Die beiden Metaanalysen bestätigen dieses Ergebnis, berufen sich hierbei jedoch auf die Ergebnisse des zuvor genannten RCT.

Weitere Outcome werden nicht differenziert nach Subgruppen berichtet.

SRS + WBRT vs. HCSRT

Die einzige identifizierte Studie berichtet keine Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie im Vergleich zur HCSRT in Abhängigkeit von bestimmten Patientencharakteristika.

Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie gegenüber alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Radiochirurgiesystems

Die identifizierten Studien verwendeten unterschiedliche Radiochirurgiesysteme zur Durchführung der Radiochirurgie. Dabei handelt es sich entweder um das Gamma Knife oder speziell ausgerüstete LINAC. Keine der Studien untersuchte die Effektivität und Sicherheit neuerer Systeme, wie beispielsweise des CyberKnifes im Vergleich zu Therapiealternativen. Obwohl von den 13 Primärstudien immerhin fünf Gamma Knife und LINAC einsetzten, berichten nur zwei Studien einen Vergleich der Effektivität beider Systeme^{2, 66}.

Sowohl bezogen auf die Wirksamkeit als auch die Therapiesicherheit berichten beide Studien keinen Unterschied in Abhängigkeit von den verwendeten Radiochirurgiesysteme.

Tabelle 23: Radiochirurgie vs. Ganzhirnbestrahlung

Autor Jahr	Land	Studien- qualität	Teilnehmer Metastasenzahl RPA-Klasse	Ergebnisse				Kommentar
				Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Lokale Tumor- kontrolle	Lebensqualität	Nebenwirkungen	
Datta et al. ¹⁵ 2004	USA	2-	SRS: 67 WBRT: 53 Mets: 1 bis 3 K. A.	<ul style="list-style-type: none"> SRS: 7,8 ± 0,8* WBRT: 6,7 ± 0,6 BGD: NS 	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> SRS: n = 2 (Nekrose) WBRT: n = 0 	<ul style="list-style-type: none"> HK Gruppenunterschiede Unklare Adjustierung
Kocher et al. ³⁶ 2004	D	2-	SRS: 117 WBRT: 138 Mets: 1 bis 3 RPA: 1 und 2	RPA 1: <ul style="list-style-type: none"> SRS: 25,4 (5,8-45)* WBRT: 4,7 (3,8-5,5) BGD: p < 0,0001 RPA 2: <ul style="list-style-type: none"> SRS: 5,9 (3,2-8,5)* WBRT: 4,1 (3,4-4,9)* BGD: p < 0,04 RPA 3: <ul style="list-style-type: none"> SRS: 4,2 (3,2-5,3)* WBRT: 2,5 (2,2-2,8) BGD: NS 	K. A.	K. A.	Nekrose: <ul style="list-style-type: none"> SRS: n = 6 (5 %) WBRT: n = 0 BGD: K. A. Spätfolgen: <ul style="list-style-type: none"> Nicht aufgetreten 	<ul style="list-style-type: none"> HK Gruppenunterschiede Unklare Statistik und Adjustierung Unterschiedliche Begleittherapien Nur RPA 1 und 2

* Mittlere Überlebenszeit in Monaten ± Standardabweichung.

BGD = Between group difference. D = Deutschland. HK = Historische Kohortenstudie. K. A. = Keine Angabe. NS = Nicht signifikant. Mets = Metastasen. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt. Ganzhirnbestrahlung.

Tabelle 24: Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung

Autor	Land	Studien- qualität	Teilnehmer Metastasenzahl RPA-Klasse	Ergebnisse				Kommentar
				Mittlere Überle- benszeit in Monaten	Lokale Tumor- kontrolle	Lebensqualität/Funktionsfähigkeit*	Nebenwirkungen	
Primärstudien								
Aoyama et al. ³ 2006	Japan	1++	SRS: 67 + WBRT: 65 Mets: 1 bis 4 RPA: 1 und 2	<ul style="list-style-type: none"> • SRS: 8** • + WBRT: 7,5 • BGD: NS 	Rezidivrate (12 Monate) <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 76,4 % • + WBRT: 46,8 % • BGD: p < 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • SRS: 28,9 % (16,3-37,5) • + WBRT: 33,9 % (22,2-45,4) • BGD: NS 	Akut: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: n = 8 • + WBRT: n = 4 • BGD: ns Spät: <ul style="list-style-type: none"> • SRS: n = 3 • + WBRT: n = 7 • BGD: NS 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Hohe interne Validität • Nur RPA 1 und 2
Sneed et al. ⁶⁶ 2002	USA	2+	SRS: 268 + WBRT: 301 K. A. K. A.	Gesamt <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 8,2** • + WBRT: 8,6 • BGD: NS RPA 1 <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 142 • + WBRT: 15,2 • BGD: NS RPA 2 <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 8,2 • + WBRT: 7,0 • BGD: NS RPA 3 <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 5,3 • + WBRT: 5,5 • BGD: NS 	K. A.	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> • HK aus Registerdaten • Gruppenunterschiede • Geringe Fallzahlen in RPA-Klasse 3
Noel et al. ⁵⁰ 2003	Frankreich	2-	SRS: 32 + WBRT: 22 Mets: 1 bis 4 RPA: 1 und 2	<ul style="list-style-type: none"> • SRS: 7*** • + WBRT: 14 • BGD: NS 	12 Monate <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 78 % • + WBRT: 94 % • BGD: NS 	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> • HK • Gruppenunterschiede • Fehlende Angaben zur Adjustierung • Nur RPA-Klasse 1 und 2

Fortsetzung Tabelle 24: Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung

Primärstudien								
Shehata et al. ⁶⁴ 2003	USA	2-	Insgesamt: 160 K. A. K. A.	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt: 8,2** 	12 Monate <ul style="list-style-type: none"> SRS: 87 % + WBRT: 97 % BGD: $p < 0,0001$ 	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> HK Eingeschränkte Angaben zu Selektion Fehlende Angaben zur Vergleichbarkeit Keine differenzierte Fallzahl Eingeschränkte statistische Angaben
Combs et al. ¹⁴ 2004	D	3	SRS: 10 + WBRT: 13 K. A.	<ul style="list-style-type: none"> SRS: 9** + WBRT: 6 BGD: K. A. 	<ul style="list-style-type: none"> SRS: 6 Monate + WBRT: 4,5 Monate BGD: K. A. 	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> HK Fehlende Selektionskriterien Gruppenunterschiede Fehlende Angaben zur Statistik
Kanner et al. ³³ 2003	USA	3	SRS: 11 + WBRT + NC: 7 SRS + WBRT: 41 NC: 3 NC + WBRT: 15 K. A. K. A.	RPA-2 <ul style="list-style-type: none"> SRS: 6,5 + WBRT + NC: 14,1 SRS + WBRT: 13,8 NC: 5,2 NC + WBRT: 9,2 Signifikanter Vorteil von SRS + WBRT und NC + WBRT 	K. A.	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> HK Fehlende Selektionskriterien Nur Kleinhirnmastasen Gruppenunterschiede Unklare Statistik und Ergebnispräsentation

Fortsetzung Tabelle 24: Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung

Metaanalyse								
Stafinski et al. ⁶⁷ 2006	n. a.	1++	RCT: 3 HK: 1	Singuläre Metastasen**** • HR: 0,93 (0,86-1,34) Multiple Metastasen**** • HR: 0,92 (0,82-1,46) • Vorteil für Patienten mit einer Metastase (ein RCT) • Insgesamt kein Vorteil der zusätzlichen WBRT	K. A.	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Hochwertige Metaanalyse • Beinhaltet RCT von Andrews et al. • Kein Fließdiagramm • Keine Angaben ausgeschlossener Studien • Unklarer Recherchezeitraum

BGD = Between group difference. HK = Historische Kohortenstudie. HR = Hazard ratio. K. A. = Keine Angabe. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. Mets = Metastasen. NC = Neurochirurgie. NS = Nicht signifikant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

* KPS > 70 nach 12 Monaten.

** Median.

*** Mittelwert.

**** Hazard ratio (SRS + WBRT vs. SRS) basierend auf 2 Studien (1 RCT und 1 KS).

Tabelle 25: Radio- vs. Neurochirurgie

Autor	Land	Studien- qualität	Teilnehmer Metastasenzahl RPA-Klasse	Ergebnisse				Kommentar
				Mittlere Überlebens- zeit in Monaten	Lokale Tumor- kontrolle	Lebensqualität	Nebenwirkungen	
O'Neill et al. ⁵² 2003	USA	2+	SRS: 23 NC: 74 K. A. K. A.	<ul style="list-style-type: none"> • K. A. • BGD: keine signifikanten Unterschiede 	Lokale Rezidiventstehung <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 0 • NC: 11 • BGD: p = 0,02 	K. A.	Akut <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 0 % • NC: 13,5 % Spät <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 17,4 % • NC: 17,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> • HK • Gruppenunterschiede • Keine Angaben zur mittleren Überlebenszeit • Gruppenunterschiede paralleler WBRT • Fallzahl in SRS-Gruppe gering
Rades et al. ⁶¹ 2007	D	2+	SRS: 94 NC: 112 Mets: 1 oder 2 RPA: 1 und 2	6 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 68 % • NC: 61 % 12 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 54 % • NC: 38 % 18 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 36 % • NC: 30 % 24 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 20 % • NC: 14 % • BGD: alle NS 	6 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 84 % • NC: 74 % 12 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 64 % • NC: 54 % 18 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 49 % • NC: 47 % 24 Monate* <ul style="list-style-type: none"> • SRS: 34 % • NC: 29 % • BGD: alle NS 	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> • SRS: 4 % • NC: 3 % • BGD: K. A. 	<ul style="list-style-type: none"> • HK • Kontrollintervention: NC plus WBRT • Gewisse Gruppenunterschiede • Nur RPA-Klasse 1 und 2 • Fehlende mittlere Überlebenszeit • Diskussion der Limitationen fehlt

Fortsetzung Tabelle 25: Radio- vs. Neurochirurgie

Siomin et al. ⁶⁵ 2004	USA	2-	SRS: 62 NC: 18 K. A. K. A.	RPA-2 • SRS: 11,7** • NC: 11,0 • BGD: p = 0,6188	• SRS: 93,5 % • NC: 61,2 % • BGD: p = 0,0019	K. A.	• SRS: 8,1 % • NC: 5,6 % • BGD: p = 0,99	<ul style="list-style-type: none"> • HK • Nur Metastasen der hinteren Fossa • Fehlende Selektionskriterien • Unausgewogene Gruppengrößen • Kontrollintervention: NC plus WBRT • Gruppenunterschiede • Eingeschränkte statistische Angaben • Fehlende Diskussion der Limitationen
Kanner et al.	• S. o.							

*Anteil lebender Patienten

** Median.

BGD = Between group difference. D = Deutschland. HK = Historische Kohortenstudie. K. A. = Keine Angabe. Mets = Metastasen. NC = Neurochirurgie. NS = Nicht signifikant . RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

Tabelle 26: Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vs. Ganzhirnbestrahlung

Autor	Land	Studien- qualität	Teilnehmer Metastasenzahl RPA-Klasse	Ergebnisse				Kommentar
				Mittlere Überle- benszeit in Monaten	Lokale Tumor- kontrolle	Lebensqualität/Funktionsfähigkeit	Nebenwirkungen	
Andrews et al. ² 2004	USA	1++	SRS + WBRT: 167 WBRT: 164 Mets: 1 bis 3 RPA: 1 und 2	<p>Gesamt</p> <ul style="list-style-type: none"> SRS + WBRT: 6,5 WBRT: 5,7 BGD: p = 0,1356 <p>Singuläre Metastase</p> <ul style="list-style-type: none"> SRS + WBRT: 6,5 WBRT: 4,9 BGD: p = 0,0393 <p>Multiple Metastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> SRS + WBRT: 5,8 WBRT: 6,7 BGD: p = 0,9776 RPA-Klasse hat signifikanten Einfluss 	<ul style="list-style-type: none"> WBRT: 71 % SRS + WBRT: 82 % BGD: p < 0,01 	<ul style="list-style-type: none"> Signifikante Verbesserung des KPS und Steroidverbrauchs durch Ergänzung von SRS. Keine Verbesserung des mentalen Status 	<p>Akut</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Unterschiede <p>Spät</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Unterschiede 	<ul style="list-style-type: none"> Hochwertiges RCT 31 Patienten erhielten keine SRS Nur RPA-Klasse 1 und 2
Metaanalyse								
Stafinski et al. ⁶⁷ 2006	n.a.	1++	RCT: 3	<p>Insgesamt</p> <ul style="list-style-type: none"> HR: 0,86 (0,70-1,05)* <p>Vorteil nur für Patienten mit einer Hirnmetastase</p> <ul style="list-style-type: none"> HR: 0,77 (0,70-0,98)* <p>Multiple Metastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> HR: 0,90 (0,53-1,52)** 	<ul style="list-style-type: none"> Zwei RCT fanden signifikant verbesserte Tumorkontrolle HR: 0,49 (0,33-0,74)* 	Verbesserung des KPS unter Kombinations-therapie in dem einzigen RCT, dass dies untersuchte	Keine signifikanten Unterschiede	<ul style="list-style-type: none"> Hochwertige Metaanalyse Beinhaltet RCT von Andrews et al. Kein Flussdiagramm Keine Angaben ausgeschlossener Studien Unklarer Recherchezeitraum

Fortsetzung Tabelle 26: Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vs. Ganzhirnbestrahlung

Metaanalyse								
Tsao et al. ⁶⁹ 2005	n. a.	1+	RCT: 3	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt kein Vorteil einer Therapiegruppe Vorteile der Überlebenszeit fand nur eine Studie für Patienten der Klasse RPA-1 und günstiger Histologie 	Tendenziell oder signifikant verbesserte Tumorkontrolle bei Kombinationstherapie in allen RCT	Verbesserung des KPS unter Kombinationstherapie in dem einzigen RCT, dass dies untersuchte	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> Klare Zielsetzung fehlt Studienselektion fehlt Methodische Studienbewertung eingeschränkt Ausgeschlossene Studien fehlen

* Hazard ratios (SRS + WBRT vs. WBRT) basierend auf zwei RCT.

** Hazard ratios (SRS + WBRT vs. WBRT) basierend auf einem RCT.

BGD = Between group difference. HK = Historische Kohortenstudie. K. A. = Keine Angabe. KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. Mets = Metastasen. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

Tabelle 27: Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vs. hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie

Autor	Land	Studienqualität	Teilnehmer	Ergebnisse				Kommentar
				Metastasenzahl RPA-Klasse	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Lokale Tumorkontrolle	Lebensqualität	
Lindvall et al. ⁴¹ 2005	Schweden	2-	SRS + WBRT: 14 HCSRT: 47 Mets: 1 bis 3 RPA: K. A.	<ul style="list-style-type: none"> SRS: 6,3 (2-12)* HCSRT: 6,1 (0-26) BGD: p = 0,77 	<ul style="list-style-type: none"> HCSRT: 88 % WBRT + SRS: 100 % 	K. A.	Todesfälle als Therapiefolge <ul style="list-style-type: none"> SRS: 0 HCSRT: 2 BGD: K. A. Spät <ul style="list-style-type: none"> SRS: 0 HCSRT: 2 BGD: K. A. 	<ul style="list-style-type: none"> HK Unklare Selektionskriterien Gruppenunterschiede Angaben zur Statistik eingeschränkt

* Mittelwert (min-max).

BGD = Between group difference. HCSRT = Hypofraktionierte konformale stereotaktische Strahlentherapie. HK = Historische Kohortenstudie. K. A. = Keine Angabe. Mets = Metastasen. RPA = Recursive partitioning analysis, dt.: rekursive Partitionierungsanalyse. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. WBRT = Whole-brain-radiotherapy, dt.: Ganzhirnbestrahlung.

6.5.2.3 Nicht berücksichtigte Literatur – medizinischer Teil

Die tabellarische Darstellung in Abschnitt 8.5 gibt an, welches Selektionskriterium zum Ausschluss der Studie geführt hat. Die genannten Kategorien beinhalten die hier festgelegten Ausschlussgründe:

- Abstract: Referenz entspricht keinem Volltextartikel.
- Intervention: Studien die nicht Maßnahmen der Radiochirurgie mit alternativen Therapieoptionen vergleichen bzw. die Ergebnisse nicht differenziert berichten.
- Sprache: Sprache des Volltexts nicht deutsch oder englisch.
- Studiendesign: Studien, die nicht den Vergleich von Radiochirurgie mit alternativen Therapieoptionen als Zielsetzung haben bzw. keine Kontrollgruppe differenziert berichten, narrative bzw. systematische Übersichtsarbeiten ohne Metaanalyse.
- Zeitraum: Publikation vor oder nach den in den Selektionskriterien festgelegten Terminen.

6.5.2.4 Ökonomischer Teil

Von den 320 Publikationen die für den ökonomischen Bereich durch die Datenbankrecherche identifiziert werden, werden vier zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen. Eine weitere Publikation²³ wird durch die Handrecherche identifiziert. Bei den Publikationen handelt es sich um drei Originalstudien und zwei kanadische HTA.

Die für den ökonomischen Teil berücksichtigten Publikationen sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 28: Übersicht der berücksichtigten ökonomischen Publikationen

1.	Griffiths A, Marinovich L, Barton MB, Lord SJ. Cost analysis of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2007; 23(4): 488-494.
2.	Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Iuchi T, Nggano O, Saeki N. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from lung cancer without prophylactic whole brain radiation therapy. <i>Radiosurgery</i> , vol. 6 2006; 186-198.
3.	Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter (Provisional record). <i>Acta Neurochirurgica</i> 2003; 145(4): 249-255.
4.	Hassen-Khodja R. Gamma knife and linear accelerator stereotactic radiosurgery (Structured abstract). Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2002; 87.
5.	Hailey D. Stereotactic radiosurgery: an update (Structured abstract). Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2002; 102.

6.5.2.5 Inhalt der ökonomischen Literatur, Bewertung und Beurteilung

Tabelle 29: Kostenvergleichsstudie

Autoren	Griffiths, A.; Marinovich, L.; Barton, M.B.; Lord, S.J.
Titel	Cost analysis of Gamma Knife stereotactic radiosurgery
Journal	International Journal of Technology Assessment in Health Care; 2007; 23:4, S. 488-494
Technologie	Stereotaktische Radiochirurgie mit Gamma Knife oder Linearbeschleuniger
Setting	Australien
Studienfrage	Kostenvergleich von Radiochirurgie mit modifizierten Linearbeschleuniger und Gamma Knife
Perspektive	Entscheidungsträger
Gesundheits- ökonomischer Studientyp	Kostenvergleichsstudie
Studienpopulation	Betrachtung folgender Indikationen: Hirnmetastasen, arteriovenöse Fehlbildungen, akustische Neuroma, primäre bösartige Läsionen, Meningioma, Hypophysenadenom Annahme im Basisfall 1 von jährlich 150 Patienten (diese Zahl basiert auf Angaben eines Krankenhauses von 2003). Annahme im Basisfall 2 von jährlich 150 Patienten, überschüssige Behandlungszeit des Linearbeschleunigers wird aber für andere Behandlungen genutzt. Dabei wird angenommen, dass 43 % der Zeit für die betrachteten Indikationen aufgewendet wird. Weitere Annahmen über Aufteilung zwischen Einmaldosis und fraktionierter Bestrahlung.
Zeitraum	Basisjahr 2005, berichtet in AUD 2005
Klinische Analyse	
Studiendesign	Systematische Übersicht über die medizinische Literatur bezüglich. Behandlung mit Gamma Knife und alternativen Behandlungen. Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Pre-MEDLINE, Current Contents, CINAHL und All-EBM
Studientyp	Übersichtsarbeit
Klinische Endpunkte	Nicht relevant
Verblindung	Nicht relevant
Statistische Analyse	Nicht relevant
Ergebnisse	Studien zum Vergleich von Linearbeschleuniger und Gamma Knife für zwei Indikationen (Hirnmetastasen und primäre bösartige Läsionen) mit schwacher Evidenz (Level 2b) dafür, dass keine Differenz bezüglich des Überlebens der behandelten Patienten existiert. Effekte sind unsicher. Die Studie vergleicht nur die Kosten.

Fortsetzung Tabelle 29: Kostenvergleichsstudie

Gesundheitsökonomische Analyse			
Primärer gesundheitsökonomischer Endpunkt	Direkte Kapitalkosten, Personal- und Zusatzkosten werden diskutiert		
Direkte Kosten	Nutzungsdauer, Anschaffungs- und Unterhaltskosten der Geräte nach Angaben der Hersteller. Unterhaltskosten enthalten technischen Support, Training, Software-Updates, Ersatzteile und bei Gamma Knife Erneuerung der Strahlungsquelle (im Basisfall nach fünf und zehn Jahren Laufzeit). Kosten werden auf die Laufzeit verteilt. Nicht betrachtet werden unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorbereitungszeit, Verbrauchsgüter und Mitarbeiterkosten.		
Indirekte Kosten	Nicht relevant		
Kostenadjustierung	USD in AUD mittels Kaufkraftparitäten 2005		
Verbindung Kosten und Effektivität	Es erfolgt keine Verknüpfung, da Wirksamkeit als vergleichbar angesehen		
Diskontierung	5 % per annum		
Statistische Analyse	Keine		
Sensitivitätsanalyse	Folgende Faktoren werden einzeln variiert: Diskontierungsfaktor, Kapitalkosten, Unterhaltskosten, Laufzeit, Anzahl der Erneuerungen der Strahlungsquelle beim Gamma Knife, Patientenzahl, Anteil Einzeldosis und fraktionierte Bestrahlung. Nur Diskontierungsfaktor (3-8 %) und Patientenzahl (100-200 pro Jahr) haben im Basisfall 1 keinen Einfluss auf das Ergebnis. Bei allen anderen Faktoren kann das Gamma Knife kosteneffektiv im Vergleich zum modifizierten Linearbeschleuniger werden. Basisfall 2 ist nicht sensitiv gegenüber den einzelnen Variationen, bei 100 % Nutzung für stereotaktische Radiochirurgie Übergang zu Basisfall 1.		
Ergebnisse	Kostenschätzung für Systeme zur stereotaktischen Radiochirurgie		
	Gamma Knife	Modifizierter Linearbeschleuniger^a	Jährliche Mehrkosten des Gamma Knife im Vergleich zum Linearbeschleuniger
Anschaffungskosten ^b	5.301.370 AUD	3.290.411 AUD	
Jährliche Servicekosten ^b	157.534 AUD	8 % der Anschaffungskosten	
Aufladen der Strahlungsquelle (inkl. Entsorgung der alten) ^b	1.027.397 AUD	-	
Vom Hersteller geschätzte Nutzungsdauer (in Jahren) ^b	15	10	
Durchschnittliche jährliche Kapitalkosten ^c	563.600 AUD	532.303 AUD	31.297 AUD
Für die Umwandlung von USD wird der Umrechnungskurs von 0,73 USD/AUD (Stand: 2005) auf Basis der Kaufkraftparitäten der OECD verwendet.			

Fortsetzung Tabelle 29: Kostenvergleichsstudie

Ergebnisse	Die Kosten des modifizierten Linearbeschleunigers werden auf Basis der Kosten eines Standard Linearbeschleuniger abgeschätzt (geschätzte 2,4 Millionen AUD – Quelle: Commonwealth Department of Health and Ageing 2005) plus die Kosten der Ausrüstung zur möglichen Geräteanpassung (890.411 AUD – Quelle: BrainLab 2005). Die gesamten Kapitalkosten betragen 3,29 Millionen AUD.					
	^b Geschätzt durch den Hersteller oder den australischen Repräsentanten des Herstellers (2005).					
	^c Kosten verteilt über die geschätzte Nutzungsdauer und diskontiert mit 5 % pro Jahr.					
	Eigene Übersetzung					
	Inkrementelle Kosten für Gamma Knife von 209 AUD pro Patient (Basisfall 1) und 1.673 AUD pro Patient (Basisfall 2).					
	Basisfall: modifizierter Linearbeschleuniger dediziert für stereotaktische Radiochirurgie					
	Patientenzahl pro Jahr	Prozentualer Zeitan- teil der Nutzung des Linearbeschleu- nigers für stereotak- tische Radiochirur- gie	Kapitalkosten des Linearbeschleuni- gers durch stereo- taktische Radio- chirurgie	Modifizierter Linear- beschleuniger (dedi- ziert für stereo-tak- tische Radiochirur- gie) Kosten pro Pati- ent	Gamma Knife-Kos- ten pro Patient	Inkrementelle Kosten pro Patient Gamma Knife vs. Modifizierter Linear- beschleuniger
	50	100 %	3.290.411 AUD	10.646 AUD	11.272 AUD	626 AUD
	100	100 %	3.290.411 AUD	5.323 AUD	5.636 AUD	313 AUD
150	100 %	3.290.411 AUD	3.549 AUD	3.757 AUD	209 AUD	
200	100 %	3.290.411 AUD	2.662 AUD	2.818 AUD	156 AUD	
250	100 %	3.290.411 AUD	2.129 AUD	2.254 AUD	125 AUD	
350	100 %	3.290.411 AUD	1.774 AUD	1.879 AUD	104 AUD	
350	100 %	3.290.411 AUD	1.521 AUD	1.610 AUD	89 AUD	
Anmerkung: Anschaffungskosten verteilen sich über die geschätzte Nutzungsdauer und sind mit 5 % pro Jahr diskontiert. Unterhaltskosten diskontiert mit 5 % pro Jahr.						
Eigene Übersetzung						

Fortsetzung Tabelle 29: Kostenvergleichsstudie

Ergebnisse	Zweite Analyse: Kapitalkosten modifizierter Linearbeschleuniger anteilmäßig zur Nutzung für stereotaktische Radiochirurgie						
	Patientenzahl pro Jahr	Prozentualer Zeitanteil der Nutzung des Linearbeschleuniger für stereotaktische Radiochirurgie	Kapitalkosten des Linearbeschleunigers durch stereotaktische Radiochirurgie	Linearbeschleunigerkosten pro Patient	Gamma Knife-Kosten pro Patient	Inkrementelle Kosten pro Patient Gamma Knife vs. Linearbeschleuniger	Inkrementelle Kosten pro Jahr Gamma Knife vs. Linearbeschleuniger
	50	14 %	1.237.738 AUD	4.005 AUD	11.272 AUD	7.267 AUD	363.350 AUD
	100	29 %	1.585.065 AUD	2.564 AUD	5.636 AUD	3.072 AUD	307.200 AUD
	150	43 %	1.932.392 AUD	2.084 AUD	3.757 AUD	1.673 AUD	250.950 AUD
	200	58 %	2.279.718 AUD	1.844 AUD	2.818 AUD	974 AUD	194.800 AUD
	250	72 %	2.627.045 AUD	1.700 AUD	2.254 AUD	554 AUD	138.500 AUD
	300	87 %	2.974.372 AUD	1.604 AUD	1.879 AUD	275 AUD	82.500 AUD
	350	100 %	3.290.411 AUD	1.521 AUD	1.610 AUD	89 AUD	31.150 AUD
<p>Anmerkung: Kapitalkosten proportional zur Zeit für stereotaktische Radiochirurgie aufgeteilt. Die restliche Zeit wird per Annahme für Radiotherapie genutzt. Annahme, dass 50 % der Patienten mit Einmalbehandlung (durchschnittlich 90 Minuten pro Behandlung) und 50 % der Patienten mit fraktionierter (28 Behandlungen à durchschnittlich 20 Minuten pro Behandlung). Eigene Übersetzung Als ein Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, ergibt sich unter Berücksichtigung einer geringeren Vorbereitungszeit, weniger Personalaufwand usw. beim Gamma Knife (wobei diese Annahme umstritten ist) ein Kostenvorteil von 85.123 AUD pro Jahr bzw. 359 AUD pro Patient (bei 150 Patienten).</p>							
Schlussfolgerungen der Autoren	Wenn beide Geräte nur für stereotaktische Radiochirurgie verwandt werden (Basisfall 1), kann das Gamma Knife evtl. kostengünstiger sein. Sehr wahrscheinlich ist, dass modifizierte Linearbeschleuniger kostengünstiger sind. Wenn Zusatzzeit des modifizierten Linearbeschleunigers alternativ genutzt wird (Basisfall 2), ist Gamma Knife erheblich teurer. Dieses Setting entspricht eher den australischen Gegebenheiten. Zusätzliche Erstattung für Gamma Knife ohne vorherigen Nachweis besserer Wirksamkeit daher schwer zu rechtfertigen.						
Interessenkonflikt	Nicht angegeben						

AUD = Australischer Dollar. OECD = Organisation für ökonomische Zusammenarbeit und Entwicklung. USD = Amerikanischer Dollar.

Methodischer Kommentar

Die Autoren selbst diskutieren folgende Beschränkungen der Studie: Es werden wenige Indikationen und Technologien betrachtet, obwohl es weitere Einsatzmöglichkeiten sowie auch alternative dedizierte Technologien gibt. Die verwendete Evidenz zu Patientenzahl und Behandlungstyp (einfache Dosis oder fraktionierte Therapie) ist nicht sehr stark, da sie fast ausschließlich auf den Daten aus einem Krankenhaus basiert. Vorbereitungszeit, Personal- und Ressourcenverbrauch werden nicht betrachtet. Es ist weitere Forschung bezüglich der Unterschiede bei den Effekten von SRS und ihren Alternativen sowie auch der Unterschiede zwischen verschiedenen Technologien für die SRS notwendig.

Die medizinischen Studien, auf die sich die Autoren beziehen, werden nicht näher beschrieben. weiterhin werden die Selektionskriterien nur sehr knapp dargestellt. Die verwendeten Methoden z. B. zur Datengewinnung und exakte Ergebnisse fehlen. Die Spannen für die Sensitivitätsanalysen der einzelnen Variablen werden nicht begründet, scheinen aber sinnvoll zu sein. Aufgrund fehlender vergleichbarer Untersuchungen können die Autoren nur einzelne Ergebnisse mit existierender Literatur vergleichen. Im Diskussionsteil wird auf Aspekte der Verallgemeinerung der Ergebnisse auf andere Settings, insbesondere auch unter Anbetracht der Sensitivitätsanalysen eingegangen.

Die Untersuchung zeigt, dass insbesondere die Auslastung des Gamma Knifes entscheidenden Einfluss auf die Fallkosten im Vergleich zum modifizierten LINAC hat. In Deutschland gibt es nach Auskunft der Herstellerwebseite nur vier Gamma Knife-Standorte⁴⁷, so dass eine gute Auslastung möglich erscheint. Vor dem Hintergrund, dass schon im ursprünglichen Setting der Untersuchung keine eindeutige Entscheidung getroffen werden kann, erscheint eine derartige Schlussfolgerung für Deutschland noch schwieriger.

Tabelle 30: Kosten-Konsequenz-Analyse

Autoren	Serizawa, T.; Higuchi, Y.; Ono, J.; Matsuda, S.; Iuchi, T.; Nagano, O.; Saeki, N.
Titel	Gamma Knife Surgery for Metastatic Brain Tumor from Lung Cancer without Prophylactic Whole Brain Radiation Therapy.
Journal	Radiosurgery; 2006; Kondziolka D. (Editor); Basel, Karger; Vol. 6, S. 186 -198
Technologie	Gamma Knife Chirurgie für Hirnmetastasen von Lungenkrebs ohne prophylaktische Ganzhirnbestrahlungstherapie.
Setting	Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan
Studienfrage	Wirksamkeit von Radiochirurgie bei kleinen Hirnmetastasen ausgehend von Lungenkrebs ohne und mit vorheriger prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung
Perspektive	Behandelnde Einrichtung (implizit)
Gesundheitsökonomischer Studientyp	Kosten-Konsequenz-Analyse
Studienpopulation	608 aufeinander folgende Patienten mit primärem Lungenkrebs, keinen chirurgisch unzugänglichen Läsionen, Anzahl und Größe der Tumoren limitiert auf 10 Jahre Gesamthirndosis, keiner symptomatischen karzinomatösen Meningitis, bei systemischer Krankheit soll Karnofsky-Leistungs-Status-Wert nicht weniger als 70 betragen
Zeitraum	Für die Patientenrekrutierung Januar 1998-August 2005, für die Kosten nicht angegeben
Klinische Analyse	
Studiendesign	Retrospektiv werden aus 1.066 Patienten mit Hirnmetastasen 608 aufeinander folgende ausgewählt (Kriterien siehe Studienpopulation). Große Tumore (≥ 35 mm) werden komplett entfernt, kleine (< 35 mm) mit Gamma Knife bestrahlt. Später entdeckte Läsionen (Bildgebungsverfahren alle 2-3 Monate solange Karnofsky-Leistungs-Status-Wert nicht unter 70) werden, wenn möglich, mit Gamma Knife bestrahlt. Primärärzte bestimmen das Protokoll für die Chemotherapie. Die Patienten werden durch das primäre Krankenhaus und den primären Arzt weiterbehandelt und die Untersuchungsergebnisse an die Studieneinrichtung übermittelt.
Studientyp	Retrospektive Fallanalyse mit Patientenakten

Fortsetzung Tabelle 30: Kosten-Konsequenz-Analyse

Klinische Endpunkte	OS, NRS, QS, NLFS, Überleben ohne Tumorprogression	
Verblindung	Nicht relevant	
Statistische Analyse	Vorhersagewerte für die Kovariaten durch das „Cox proportional hazard model“, basierend auf Alter, Geschlecht, Karnofsky-Wert vor der Behandlung, Status der extrakraniellen Läsionen, simultane im Vergleich zu späterer Diagnose von Metastasen, Histologie des Lungenkrebses, Anzahl der Hirnläsionen, maximaler Läsionsdurchmesser, anfängliches Tumolvolumen, karzinomatöse Meningitis, Chemotherapie, Kraniotomie. Statistisch signifikant bei $p < 0,05$. OS, NRS, QS und NLFS mit Kaplan-Meier-Methode berechnet.	
Ergebnisse	Dichotome Patientencharakteristika	
	Alter	
	< 65 Jahre	277
	≥ 65 Jahre	331
	Geschlecht	
	Männlich	424
	Weiblich	184
	Extrakranielle Erkrankung	
	Kontrolliert	75
	Aktiv	533
	KPS-Wert vor der Behandlung	
	< 70	82
	≥ 70	526
	Histologie	
	Nicht-SCLC	540
	SCLC	68
	Anzahl Hirnläsionen	
	≤ 10	449 (singulär 99)
	> 10	159
	Maximale Läsionsgröße, in mm	
	< 25	557
	≥ 25	151
	Gesamte Tumorgöße, in cm ³	
	≤ 10	484
	> 10	124
	Karzinomatöse Meningitis	
	Ja	62
	Nein	546
	Chemotherapie	
	Ja	230
	Nein	378
	Kraniotomie	
	Ja	80
	Nein	528
	Metastasen	
	Synchron	261
	Metachron	347

Fortsetzung Tabelle 30: Kosten-Konsequenz-Analyse

Ergebnisse	Eigene Übersetzung Anfänglich behandelte Läsionen: Median 3, Spanne 1-25. Anzahl späterer Bestrahlungsprozeduren durchschnittlich $1,8 \pm 1,5$, Spanne 1-17, behandelte Läsionen pro Patient: durchschnittlich $10,5 \pm 14,4$, Spanne 1-83. Gesamt 1.101 Prozeduren für 6.427 Läsionen. Tumorzellen: Durchschnitt $0,67 \pm 2,00 \text{ cm}^3$, Median $0,10 \text{ cm}^3$. 90 Läsionen mit Progression (39 Wiederauftreten, 51 strahlungsbedingt). Überleben (OS): Median 10,4 Monate (signifikante Prognosefaktoren: aktive Krankheit außerhalb des Kopfes, geringer KPS, Geschlecht männlich). Insgesamt 436 Todesfälle, davon 74 neurologisch. NRS: signifikanter Prognosefaktor: karzinomatöse Meningitis. QS: signifikanter Prognosefaktoren: männliches Geschlecht, aktive extrakranielle Krankheit, niedriger KPS, karzinomatöse Meningitis, großes Tumorzellen. Chemotherapie, Kraniotomie. NLFS: aktive extrakranielle Krankheit
Gesundheitsökonomische Analyse	Nicht relevant
Primärer gesundheitsökonomischer Endpunkt	Kosten der Intervention
Direkte Kosten	5.000 USD für Gamma Knife Radiochirurgie, 3.000 USD für Ganzhirnbestrahlung
Diskontierung	Keine
Statistische Analyse	Keine
Sensitivitätsanalyse	Keine
Ergebnisse	9.000 USD für Gamma Knife Chirurgie ohne prophylaktische Ganzhirnbestrahlung und 10.000 USD für Gamma Knife Chirurgie mit prophylaktische Ganzhirnbestrahlung. Berechnung basiert auf: durchschnittlich 80 % der Patienten benötigten spätere Gamma Knife Radiochirurgie. Erwartete Inzidenz von neuen kontrollierbaren Läsionen von 50 % bei Behandlung mit Ganzhirnbestrahlung.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die lokale Anwendung von Gamma Knife Radiochirurgie ohne Ganzhirnbestrahlung, aber mit anschließender Überwachung und evtl. weiterer Behandlung, kann in selektierten Fällen sehr zufrieden stellende Ergebnisse erzielen. Gamma Knife Radiochirurgie mit dem verwendeten Protokoll ohne Ganzhirnbestrahlung ist preiswerter als mit Ganzhirnbestrahlung.
Interessenkonflikt	Unbekannt

KPS = Karnofsky performance status, dt.: Karnofsky-Index. NLFS = Überleben ohne neue Läsionen. OS = Überleben des Patienten. NRS = Neurologisches Überleben. QS = Qualitatives Überleben. SCLC = Small cell lung cancer. USD = Amerikanischer Dollar.

Methodischer Kommentar

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, wobei keine Informationen über eine Kontrollgruppe angegeben werden. Die Ergebnisse werden nur verbal in Relation zu einer Behandlung mit zusätzlicher WBRT gesetzt. Gamma Knife Radiochirurgie ist in Japan relativ preiswert, wie die Autoren selbst zu Bedenken geben. Weiterhin werden keine Angaben gemacht, woher die Kosteninformationen kommen, sondern die angegebenen Zahlen werden einfach genannt. Es werden keine näheren Informationen unter anderem zum Zeitpunkt der Erhebung der Kostendaten, zu einer möglichen Diskontierung usw. geliefert. Andere Studien werden nur zum Vergleich der Strahlendosis des Protokolls herangezogen.

Die Behandlungskosten in Japan erscheinen sehr gering, was die Übertragung schon grundsätzlich in Frage stellt. Weiterhin sind die angegebenen Preise in keiner Weise nachvollziehbar, da sie einfach ohne nähere Informationen gegeben werden. Für eine gesundheitsökonomische Bewertung werden zu wenige Informationen geliefert. Insgesamt ist eine Übertragung der Ergebnisse oder Schlussfolgerung auf Deutschland nicht möglich, ohne dass es zu massiven Fehleinschätzungen vor dem Hintergrund der deutschen Versorgungssituation kommen würde.

Tabelle 31: Kosten-Minimierungs-Studie

Autoren	Wellis, G.; Nagel, R.; Vollmar, C.; Steiger, H.-J.
Titel	Direct cost of microsurgical management of radio-surgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter.
Journal	Acta Neurochirurgica; 2003; Vol. 145; S. 249 bis 255
Technologie	Vergleich von Neuro- und Radiochirurgie
Setting	Stationäre (Universitätskrankenhaus) neurochirurgische bzw. ambulante (Praxis) radiochirurgische Behandlung in München/Deutschland
Studienfrage	Bestimmung und Vergleich der direkten Kosten der Neuro- und der Radiochirurgie bei arteriovenösen Fehlbildungen, akustischen Neuroma, Meningioma oder Hirnmetastasen
Perspektive	Krankenhaus bzw. Praxis
Gesundheitsökonomischer Studientyp	Kosten-Minimierungs-Analyse
Studienpopulation	Behandelte Patienten mit arteriovenösen Fehlbildungen, akustischen Neuroma, kraniellen Meningioma oder Hirnmetastasen. Läsionen kleiner als 3 cm und nicht in der Nähe des optischen Nervis oder Traktes. Indikationen lassen beide Behandlungen als Alternativen zu.
Zeitraum	Interventionen 1998 und 1999 (Follow-up unbekannt); Preise für Basisjahr 1999
Klinische Analyse	
Studiendesign	Durch Patientenakten retrospektive Auswahl. Stationäre neurochirurgische Behandlung: 21 Patienten mit arteriovenösen Fehlbildungen, 24 mit akustischen Neuroma, 69 mit Meningioma und 13 mit Hirnmetastasen in den Aufzeichnungen identifiziert Radiochirurgische Behandlung: 284 Patienten (alle 1999 behandelten Patienten) Ohne Kontraindikation für eine Behandlungsalternative sind Wirksamkeit und Risiko vergleichbar
Studientyp	Nicht relevant
Klinische Endpunkte	Nicht relevant
Verblindung	Nicht relevant
Statistische Analyse	Nicht relevant
Ergebnisse	Neurochirurgie: insgesamt 127 Patienten ausgewertet, fünf verloren im Follow-up. 85 Patienten benötigten Zusatzbehandlung (z. B. Rehabilitation, Radiotherapie) und 25 eine ungeplante Neueinweisung (z. B. wegen Fieber, Kopfschmerz, Auslaufen von Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit).

Fortsetzung Tabelle 31: Kosten-Minimierungs-Studie

Ergebnisse	Durchschnittliche Parameter bei neurochirurgischer Behandlungen			
	Sektor	Durchschnitt	Standardabweichung	Bandbreite
	Krankenhausaufenthalt (in Tagen)	15,4	8,6	4-62
	Zeit für Operation (in Minuten)	393	118	120-740
	Intensivstation (in Tagen)	1,2	2,8	0-20
	Bedarf an weiterer Behandlung 85/122 (70 %) (in Tagen)	26,8	23,0	7-164
	Bedarf für Wiedereinlieferung 25*/122 (20 %)(in Tagen)	16,7	12,1	2-43
	* Fünf Patienten fehlen bei Follow-up. Eigene Übersetzung			
	Radiochirurgie: insgesamt 284 Patienten im Jahr 1999 behandelt.			
Gesundheitsökonomische Analyse				
Primärer gesundheitsökonomischer Endpunkt	Durchschnittskosten der Behandlung			
Direkte Kosten	<p>Kosten des Krankenhauses bzw. der Praxis werden nachträglich in Zusammenarbeit mit der Buchhaltung ermittelt.</p> <p>Preoperative diagnostische Untersuchungen, geplante Nachsorgetermine und radiologische Untersuchungen werden nicht beachtet. Notwendige Tests zur Behandlungsvorbereitung, ungeplante Wiedereinlieferung wegen Komplikationen, Rehabilitationen und ergänzende Behandlungen nach der Neurochirurgie werden eingeschlossen.</p> <p>Neurochirurgie: Kosten pro Minute für Operation und stationärem Aufenthalt für Personal, Material und Instandhaltung. Zeit für medizinische und pflegerische Maßnahmen aus Pflegeintensitätsklassen (korrigiert um maximal verfügbare Zeit pro Station). Kosten für andere Leistungen (z. B. Labor- und radiologische Untersuchungen, Medikation, Transport, Anästhesie) werden den Verrechnungskosten der anderen Abteilungen entnommen. Gemeinkosten des Krankenhauses pro Behandlungstag pro Patient werden aufgeschlagen.</p> <p>Radiochirurgie: durchschnittliche Gesamtausgaben pro Patient aus den Gesamtausgaben der Praxis berechnet. Enthält Personal, Abschreibung, Operationskosten, Steuern, Schuldendienst. Wiederbehandlung wird nicht berücksichtigt. Komplikationen und deren Kosten werden dem Gamma Knife Centre nicht immer bekannt und fließen nicht ein.</p>			
Indirekte Kosten	Nicht berücksichtigt			
Kostenadjustierung	Keine			
Verbindung Kosten und Effektivität	Es erfolgt keine Verknüpfung, da die Effektivität als vergleichbar angesehen wird			
Diskontierung	Nicht relevant			
Statistische Analyse	Deskriptiv (Durchschnitt, SD und Spannweite)			
Sensitivitätsanalyse	Keine			

Fortsetzung Tabelle 31: Kosten-Minimierungs-Studie

Ergebnisse	Durchschnittliche Auslastung der chirurgischen Abteilung von 120 % und der neurochirurgischen Betten von 87 % (u. a. Gemeinkosten und Länge des stationären Aufenthaltes (hier vor Einführung der DRG) sind optimierbar). Gamma Knife-Chirurgie nicht voll ausgelastet, niedrigere Kosten bei höherer Auslastung möglich.		
	Neurochirurgie: Kosten pro Minute für Operation 3,60 Euro. Kosten pro Minute für normalen stationären Aufenthalt zwischen 1,12 Euro und 1,57 Euro; für die nachoperative Versorgung von 2,41 Euro. Intensivstationskosten 955 Euro pro Tag. Gemeinkosten von 273 Euro täglich.		
	Durchschnittliche neurochirurgische Kosten entsprechend den unterschiedlichen Gebieten aufgeteilt		
	Sektor	Durchschnitt	SD
	Innerklinische Verrechnungen	1.671	1.433
	Operationen	1.417	426
	Intensivstation	1.188	2.658
	Medizinische und Krankenpflege	2.333	1.582
	Gemeinkosten	4.204	2.338
	Zusatzbehandlung**	2.744	-
Wiedereinlieferung**	1.684	-	
Gesamtkosten pro Patient	15.242		
** Die Kosten für Zusatzbehandlungen und ungeplante Neueinweisungen werden in den Tabellen auf alle Patienten umgelegt.			
Zusätzliche radiotherapeutische Behandlung von Hirnmetastasen. Radiochirurgie			
Berechnung der radiochirurgischen Kosten 1999 in Euro			
Gesamte Operationskosten des Gamma Knife	2.249.233		
Gesamtzahl behandelter Patienten	284		
Kosten pro Patient (inkl. geschätzter Bürokosten)	7.920		
Schlussfolgerungen der Autoren	Für klassische radiochirurgische Indikationen sind die Kosten für Neurohöher als die für Radiochirurgie. Optimierung ist jeweils möglich.		
Interessenkonflikt	Unterstützung durch Elekta Instruments Inc. Weiterhin durch die Controlling-Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern, die GKS GmbH und PD Dr. Berndt Wowra (Gamma Knife Zentrum München).		

DRG = Diagnosis related groups. SD = Standardabweichung.

Methodischer Kommentar

Die Autoren nehmen (unter Verweis auf einzelne Literaturangaben) die gleiche Wirksamkeit bei beiden Interventionen an. Damit rechtfertigen sie die Fokussierung auf die Kosten der beiden alternativen Interventionen. Es werden allerdings auch keine Angaben zu den Patienten gemacht. Insbesondere fehlen Angaben zur Vergleichbarkeit der beiden Gruppen z. B. bezüglich Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und sozioökonomischem Status. Weiterhin fehlt jegliche Information zu den fünf Patienten, die nicht weiter verfolgt werden konnten. Insbesondere ist nicht bekannt, welche Diagnose bei ihnen Anlass der Behandlung ist.

Indirekte Kosten (durch Behinderung, Arbeitslosigkeit usw.) werden von den Autoren als wichtig erkannt, aber nicht betrachtet, da sie nach ihren Angaben nur schwer und ungenau bestimmt werden können. Methodischer Standard in Deutschland ist allerdings deren Berücksichtigung mittels einer in den deutschen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Studien angegebenen Näherungsformel²².

Die Autoren bemerken, dass beide Settings Möglichkeiten zur Optimierung haben. So wird im stationären Bereich von einer erhöhten Aufenthaltsdauer und hohen Gemeinkosten gesprochen. Weiterhin wird die Einführung der DRG erläutert. Die Kosten der ambulanten Behandlung sind stark von der Auslastung abhängig. Trotzdem erfolgt keine Sensitivitätsanalyse der Kosten bezüglich derart veränderter Parameter. Durch den erheblichen Kostenunterschied der beiden Alternativen wäre als Anregung auch eine Sensitivitätsanalyse bezüglich eventueller ungleicher Wirksamkeiten interessant. Die Wirksamkeit wird ja in der Publikation als vergleichbar angenommen.

Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit anderen Publikationen erfolgt, wobei die unterschiedlichen Kosten-Effektivitäts-Ergebnisse der Studien bei Tumoren einerseits und bei arteriovenösen Fehlbildungen andererseits, durch die jeweiligen therapeutischen Ziele erklärt werden.

Leider liegen die Ergebnisse nur aggregiert für mehrere Indikationen vor und werden nicht für Hirnmetastasen getrennt ausgewiesen. Bei Hirnmetastasen erfolgt nach der NC anscheinend auch eine zusätzliche Radiotherapie, deren Kosten auch nicht extra ausgewiesen wird. Weiterhin erfolgt die Untersuchung bereits 1998 und 1999. So sind zu diesem Zeitpunkt die DRG noch nicht eingeführt und auch die Höhe der eingeschlossenen Kosten (z. B. Personal, Steuern, Zinsen, Abzahlung, Abschreibung) für das ambulante Gamma Knife Zentrum entspricht weitgehend nicht mehr dem aktuellen Stand.

Tabelle 32: HTA von Hassen-Khodja

Autoren	Hassen-Khodja, R.
Titel	Gamma Knife and Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery
Journal	Agence D'Évaluation des Technologies et des Modes D'Intervention en Santé (AETMIS), Oktober 2004, S. XVII - 76
Technologie	Literaturrecherche in MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE und Health-Star. Mit den Suchworten: radiosurgery, stereotactic radiosurgery, radiotherapy, linac, accélérateur linéaire, gamma knife und protontherapy. Diese wurden gekreuzt mit costs, cost analysis und cost-effectiveness. Weitere unindizierte Berichte werden berücksichtigt. Wegen des Fehlens vergleichender Studien der verschiedenen Instrumente für stereotaktische Radiochirurgie werden Studien bezüglich einiger Kriterien zu Indikation, Studienmethode und Teilnehmerzahl selektiert.
Setting	Québec, Kanada
Studienfrage	Prinzipien von stereotaktischer Radiochirurgie, Indikationen und Empfehlungen für die Rolle von stereotaktischer Radiochirurgie in Québec. Schwerpunkt auf Wirksamkeit bei Läsionen in der Nähe sensitiver Stellen.
Perspektive	Entscheidungsträger
Gesundheitsökonomischer Studientyp	HTA
Zeitraum	Studien vor 2002
Klinische Analyse	
Ergebnisse	Für Hirnmetastasen werden 12 Publikationen ausgewertet. Die Wirksamkeit von stereotaktischer Radiochirurgie ist für eine Indikationen (darunter Hirnmetastasen) anerkannt.

Fortsetzung Tabelle 32: HTA von Hassen-Khodja

Gesundheitsökonomische Analyse	
Ergebnisse	<p>5 Publikationen und Informationen des Herstellers des Gamma Knife werden für die Kosten berücksichtigt. Die Kosten (Kauf, Unterhalt, Betrieb) für ein Gamma Knife sind relativ leicht zu ermitteln, da nur ein Hersteller existiert. Bei Linearbeschleunigern ist dies nicht so leicht möglich. Wegen des technischen Fortschritts der Geräte ist ein Vergleich vorsichtig durchzuführen. Im Vergleich zu stereotaktischer Radiochirurgie ist Neurochirurgie 1,5-mal teurer sowohl bezüglich der Krankenhaus- als auch der Arbeitskosten. Für diese Fragestellung werden 4 Publikationen im Text zitiert.</p> <p>Gamma Knife kostet bei 250 Patienten pro Jahr circa 4.500 CAD pro Patient (ohne Arztkosten). Bei gleicher Patientenanzahl ist ein dedizierter Linearbeschleuniger (Annahme: 10 Jahre Laufzeit) etwas teurer als Gamma Knife (Annahme: 20 Jahre Laufzeit), dies wiederum ist teurer als ein modifizierter Linearbeschleuniger.</p> <p>Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse wird identifiziert. Diese Studien werden erschwert durch die ungewisse Wirksamkeit der Alternativen. Selbst wenn gleiche Wirksamkeit angenommen wird, sind keine signifikanten Unterschiede bei den Kosten pro Patient zwischen Gamma Knife und dediziertem Linearbeschleuniger zu zeigen. Die Anzahl behandelter Patienten ist entscheidend für die durchschnittlichen Behandlungskosten. Diese nehmen mit steigender Patientenzahl ab.</p>
Schlussfolgerungen der Autoren	Stereotaktische Radiochirurgie kann im Allgemeinen als sicher angesehen werden. Unter anderem bei Hirnmetastasen kann sie in einigen Fällen als wirksame und/oder kostengünstiger Alternative zur Chirurgie beurteilt werden.
Interessenkonflikt	Kein

CAD = Kanadischer Dollar. HTA = Health Technology Assessment.

Methodischer Kommentar

Die Methodik wird nur sehr unzureichend und kurz beschrieben. Es wird z. B. nur implizit klar, welchen Zeitraum die Literaturrecherche umfasst. Sprachliche Einschlusskriterien werden nicht erwähnt. weiterhin werden nur die Bereiche, aus denen Einschlusskriterien abgeleitet werden, genannt. Die Kriterien selbst werden aber nicht klar. Auch Ergebnisse zu der Anzahl der identifizierten Studien oder den Ergebnisparametern werden nicht berichtet. Die Auswahl der Studien scheint durch eine Person zu erfolgen, wobei die Kriterien nicht transparent sind. Auch die Überprüfung der Validität der Studien wird nicht beschrieben bzw. keine Unterschiede z. B. der betrachteten Patienten berichtet. Auch werden die relevanten Outcomeparameter nur implizit angeführt. Die medizinischen Studien werden systematisch mit Tabellen ausgewertet und zusätzlich selektiv verbal beschrieben. Die ökonomischen Studien werden beschrieben. Generell kann das Studiendesign für diese Untersuchung hilfreich sein, wegen der intransparenten Methodenbeschreibung ist es allerdings schwierig die Qualität der Aussagen zu erfassen.

Tabelle 33: HTA von Hailey

Autoren	Hailey, D.
Titel	Stereotactic radiosurgery: an update
Journal	Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Mai 2002, S. XVII – 76
Technologie	<p>Datenbanken: PubMed (231 Treffer), EMBASE (406 Treffer); CINAHL (7 Treffer), PsycINFO (3 Treffer), EBM Reviews – ACP Journal Club (0 Treffer), Web of Science (Science Citation Index and Social Science Citation Index) (379 Treffer), Cochrane Library (insgesamt 56 Treffer) und Webseiten von HTA-Agenturen. Suchbegriffe sind jeweils angegeben. Der Autor wählt die Abstracts und extrahiert die Daten (die Merkmale dafür sind angegeben). Einschluss bei Behandlung von Outcomes von stereotaktischer Radiochirurgie bei Menschen oder alternativen Behandlungen bei den gleichen Indikationen. Die Qualität der Studien wird nicht detailliert erfasst und bildet (außer Bedingung N > 20) auch keine Beschränkung. Keine Sprachrestriktionen. Alle Berichte mit Kosten oder ökonomischen Studien, als auch vorherige HTA, systematische und gute narrative Reviews werden einbezogen. Ausgeschlossen werden: Studien mit N < 20, technische Beschreibungen, Dosisberechnungen, Prozedurenbeschreibungen, Bildgebungs- und Behandlungsplanungsansätze.</p>

Fortsetzung Tabelle 33: HTA von Hailey

Setting	Ontario, Kanada
Studienfrage	Überarbeitete Empfehlung zur Nutzung von stereotaktischer Radiochirurgie
Perspektive	Entscheidungsträger
Gesundheitsökonomischer Studientyp	HTA
Zeitraum	PubMed: 1997-24.01.2002; EMBASE: 1997-September 2001; CINAHL: 1997-November 2001; PsycINFO: 1997-November 2001; EBM Reviews – ACP Journal Club: 1997-März/April 2001; Web of Science (Science Citation Index and Social Science Citation Index): 1997-2002; Cochrane Library: Ausgabe 4 2001 und Ausgabe 1 2002.
Klinische Analyse	
Ergebnisse	<p>Insgesamt werden 1.390 Abstracts durch die Datenbankrecherche identifiziert. 332 Publikationen werden für die weitere Betrachtung bestellt. 17 davon waren bereits im vorherigen Bericht erfasst.</p> <p>Geringe Qualität der Studien.</p> <p>Keine Evidenz, dass eine Form von stereotaktischer Radiochirurgie vorteilhafter ist.</p> <p>Fraktionierte Radiochirurgie wird immer häufiger angewendet und es gibt Hinweise, dass diese Behandlung in einigen Situationen Vorteile bezüglich der Komplikationen hat.</p> <p>Bei Hirnmetastasen: Stereotaktische Radiochirurgie scheint einen Platz beim Management selektierter Patienten zu haben und ist eine Behandlungsoption wenn Chirurgie unmöglich ist. Es kann Vorteile bei der Erleichterung neurologischer Symptome haben. Die Kombination mit Ganzhirnbestrahlung erscheint wirksamer als stereotaktische Radiochirurgie allein. Ein Bericht findet keinen signifikanten Unterschied in den Rückfallraten zwischen Linearbeschleuniger und Gamma Knife. Vergleiche zwischen stereotaktischer Radio- und Neurochirurgie sind nicht eindeutig.</p> <p>14 Studien mit Linearbeschleunigern, 4 Studien für fraktionierte Radiochirurgie, 26 Studien mit Gamma Knife und 2 mehr als einer Technologie identifiziert. Meistens Fallserien, ein RCT, 3 kontrollierte Fallstudien, 6 mit einem Vergleich verschiedener Behandlungen und eine vergleicht Daten von 10 Zentren mit einer Datenbank.</p>
Gesundheitsökonomische Analyse	
Ergebnisse	<p>Es werden insgesamt 7 Publikationen identifiziert. 2 Studien zeigen, dass modifizierte Linearbeschleuniger am wenigsten kostenintensiv sind bei geringen Fallzahlen bzw. dediziert bei höheren Fallzahlen. Eine australische Studie legt einen Kostenvorteil des Linearbeschleunigers gegenüber Gamma Knife nahe. Gamma Knife ist teurer als Standardlinearbeschleuniger oder fraktionierte Radiochirurgie. Die Kosten für Linearbeschleuniger sind noch nicht klar. Ökonomische Evaluationen mit Beachtung des jeweiligen Settings sind notwendig. Dies wird erschwert durch die fehlenden Wirksamkeitsdaten. Langfristige Konsequenzen und Alternativbehandlungen sollten beachtet werden. Bei 30 Patienten pro Jahr kostet stereotaktische Radiochirurgie mit Linearbeschleuniger in Alberta 4.000 CAD pro Fall, im Vergleich zu Ontario mit 8.000-11.000 CAD und circa 30.000 CAD für Gamma Knife-Behandlung in den USA.</p>
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>Umfang und Qualität der vorhandenen Studien ist limitiert. Dies gilt sowohl für die Wirksamkeit als auch für Vergleiche von Linearbeschleunigern und Gamma Knife. Nur im Vergleich zu alleiniger Ganzhirnbestrahlung schneidet stereotaktische Radiochirurgie besser ab. Ein multidisziplinärer Ansatz mit stereotaktischer Radiochirurgie als begleitende Behandlung wird angeregt.</p>
Interessenkonflikt	Unbekannt

CAD = Kanadischer Dollar. HTA = Health Technology Assessment. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Methodischer Kommentar

Die Methodik wird sehr ausführlich beschrieben. Es werden alle Datenbanken mit jeweiliger Suchstrategie und entsprechendem Zeitraum angegeben. Ein- und Ausschlusskriterien werden festgelegt. Bezüglich der Outcomeparameter werden keine allgemeinen Kriterien genannt, sondern nur indikations- und studienspezifische verwendet. Beim Studiendesign werden nur wenige Qualitätskriterien definiert, die Validität der einzelnen Studien wird nicht erfasst. Die Anzahl der Publikationen nach der

Suche (1.390 Abstracts) und der Erstselektion (332 bestellt) wird berichtet. Eine Auszählung der Tabellen ergibt einen ungefähren Gesamtwert für die betrachteten Studien von 184. Die Studien werden systematisch mithilfe von Tabellen ausgewertet und zusätzlich selektiv verbal zusammengefasst. Die Auswahl und die Extraktion erfolgt durch einen einzelnen Autor, die Methodik dafür ist recht allgemein beschrieben. Vergleiche bzw. Parallelen mit früheren HTA werden gezogen. Insgesamt wird durch die Breite des Themas eine recht allgemeine methodische Betrachtung notwendig.

6.5.2.6 Nicht berücksichtigte Literatur – ökonomischer Teil

In Abschnitt 8.6 findet sich eine tabellarische Darstellung der ausgeschlossenen Publikationen für den ökonomischen Teil mit dem jeweiligen Ausschlussgrund.

- Abstract: Referenz entspricht keinem Volltextartikel.
- Keine Ökonomie: Studien die für ökonomische Fragestellungen nicht relevant sind.
- Keine Hirnmetastasen: Studien die nicht die betrachtete Indikation betrachten.
- Keine Studie: Publikationen die inhaltlich nicht einer Studie entsprechen (z. B. Bekanntmachungen).

6.5.2.7 Ethischer, juristischer und sozialer Teil

Für diese Themengebiete wurden keine Publikationen identifiziert.

6.5.2.8 Inhalt der ethischen, juristischen und sozialen Literatur, Bewertung und Beurteilung

Für diese Themengebiete wurden keine Publikationen identifiziert.

6.5.2.9 Nicht berücksichtigte Literatur – ethischer Teil

Im Abschnitt 8.7 findet sich eine Liste mit den beiden ausgeschlossenen ethischen Publikationen und den Ausschlussgründen.

6.6 Diskussion

6.6.1 Diskussion medizinischer Teil

Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche

Die methodische Qualität der identifizierten Literatur ist deutlich eingeschränkt. Ausgehend von mehr als 1.495 identifizierten Veröffentlichungen erfüllen 15 Publikationen die Ein- und Ausschlusskriterien. Dabei handelt es sich lediglich um zwei RCT, elf historische Kohortenstudien und zwei Metaanalysen, die zur Zielsetzung hatten, die Radiochirurgie allein oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren zu vergleichen. Überwiegend wird das methodische Evidenzlevel der einzelnen Studien als stark eingeschränkt beurteilt und lediglich die beiden RCT sowie die beiden Metaanalysen werden mit einer Studienqualität von 1++ bzw. 1+ beurteilt.

Studiendesign

Mit zwei Ausnahmen handelt es sich bei den identifizierten Primärstudien um Kohortenstudien historischen Designs. Ein- und Ausschlusskriterien sind in einigen Fällen nicht klar definiert und die Allokation zur Behandlungsgruppe erfolgt häufig in Abhängigkeit von Vorliebe und Erfahrung des Arztes oder des Krankenhauses. Hinzu kommt, dass die Interventionsgruppen häufig nicht parallel, sondern in erheblichen zeitlichen Abständen rekrutiert wurden. Die Konsequenz ist vielfach, dass erhebliche Gruppenunterschiede zu Studienbeginn bestehen und das somit mit einem Selektionsbias zu rechnen ist, der die beobachteten Ergebnisse verzerren kann.

Bei den beiden RCT handelt es sich um qualitativ hochwertige Studien, die ein hohes Evidenzniveau erfüllen. Sie beschäftigen sich mit dem Vergleich von SRS vs. SRS + WBRT bzw. SRS + WBRT vs. WBRT. Das Risiko von Verzerrungen innerhalb dieser Studien kann als sehr gering eingeschätzt

werden. Die beiden identifizierten Metaanalysen besitzen ebenfalls ein hohes Evidenzniveau, beziehen sich jedoch überwiegend auf die gleichen Studien und schließen auch jeweils das identifizierte RCT von Andrews et al.² ein.

Interventionen und Vergleichsgruppen

Entsprechend den Selektionskriterien streben alle eingeschlossenen Studien einen Vergleich der Radiochirurgie alleine oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren zur Behandlung von Hirnmetastasen an. In den Vergleichsgruppen handelt es sich somit um Patienten, die mittels WBRT, alleiniger SRS oder SRS + WBRT, NC oder HCSRT behandelt werden. Die Behandlungsprotokolle für Radiochirurgie und WBRT variieren zwischen den einzelnen Studien im Detail, sind jedoch grundsätzlich ähnlich strukturiert. Die neurochirurgischen Techniken sowie Verfahren sind in den einzelnen Studien nicht im Detail beschrieben und werden vielfach mit der WBRT kombiniert.

In den beiden RCT weisen Interventions- und Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede zu Studienbeginn auf. Für die übrigen Primärstudien finden sich ausnahmslos erhebliche Unterschiede der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn. Dies ist unter anderem auch darauf zurückzuführen, dass es sich entweder um historische Kohortenstudien handelt oder dass Fallserien retrospektiv mit der Zielsetzung untersucht werden, unterschiedliche Therapieverfahren zu vergleichen. Die Gruppenunterschiede beziehen sich hierbei sowohl auf die Gruppengröße als auch auf die Patientencharakteristika und mögliche Confounder. Die Mehrzahl der Studien versucht für diese Unterschiede zu adjustieren, jedoch ist dies nicht in allen Fällen ausreichend klar dokumentiert und nachvollziehbar dargestellt.

Outcome und Follow-up

Nahezu alle Studien berichten die Überlebenszeit bzw. den Anteil Überlebender als Outcomeparameter. Weitere Outcomeparameter beziehen sich auf die lokale Tumorkontrolle, die Lebensqualität bzw. Funktionsfähigkeit, neurologische Todesursachen und die Nebenwirkungen der Therapie. Die Art der berichteten Outcomeparameter unterscheidet sich jedoch erheblich zwischen den Studien und vielfach fehlen detaillierte Angaben zu anderen Outcomeparametern als der Überlebenszeit. Auch die Art der Outcomemessung unterscheidet sich erheblich. Während es sich bei den RCT um prospektiv festgelegte Messzeitpunkte und validierte Messmethoden handelt, basieren diese bei den übrigen Studien in der Regel auf Routinedaten, deren Vollständigkeit und Validität häufig eingeschränkt ist.

Die Follow-up-Dauer der einzelnen Studien ist in der Regel stark an die Überlebenszeit gebunden. Im Allgemeinen legen die Studien keinen Follow-up-Zeitraum fest sondern die Häufigkeit und Regelmäßigkeit der Follow-up-Termine bis zum Tod der Patienten.

Die Follow-up-Untersuchungen umfassen bildgebende Diagnostik zur Bestimmung der lokalen Tumorkontrolle und ggf. zur Auswahl einer Rezidivbehandlung. Je nach Herkunftsland, Krankenhaus und Studie kann sich die Regelmäßigkeit der Termine und die dabei erhobenen Daten jedoch erheblich unterscheiden.

Berichtsqualität und Darstellung der Ergebnisse

Die Berichtsqualität und Darstellung der Studienergebnisse muss als sehr heterogen beurteilt werden. Die methodisch hochwertigen RCT und Metaanalysen sowie die mit 2+ bewerteten historischen Kohortenstudien berichten die Studienergebnisse überwiegend transparent^{2, 3, 52, 61, 66, 67, 69}. In mehreren der weniger gut bewerteten historischen Kohortenstudien fehlt hingegen eine detaillierte Darstellung der Studienziele, Selektionskriterien, Statistik, Patientencharakteristika zu Studienbeginn, Studienergebnisse und Diskussion der Limitationen.

Während mit wenigen Ausnahmen die Überlebenszeit der teilnehmenden Patienten als Ergebnis berichtet wird, fehlt eine Darstellung weiterer relevanter Ergebnisse vielfach. Keine der identifizierten Studien macht Angaben zur Lebensqualität der Tumorpatienten, obwohl diese bei der ungünstigen Prognose als wichtiges Outcome erachtet werden muss. Die eingeschränkte Berichtsqualität betrifft jedoch auch Ergebnisse, die man als Routinedaten bezeichnen kann, wie beispielsweise das Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen. Während diese in den qualitativ höherwertigen Studien berücksichtigt werden, fehlt eine differenzierte Darstellung dieser nahezu ausnahmslos in den übrigen Studien. Die Beurteilung des Therapieeffekts auf diese Outcomeparameter ist somit vielfach stark eingeschränkt.

Die verwendeten statistischen Analyseverfahren können in der Regel als adäquat beurteilt werden, jedoch ist besonders die Adjustierung für Baseline-Unterschiede in einigen Studien nicht ausreichend transparent dargestellt. Auch die Präsentation von Ergebnissen und deren Signifikanzniveaus erfolgt häufig selektiv.

Für die beiden RCT ist nicht klar, ob die Analyse auf Basis einer ITT-Analyse durchgeführt wurde. Dies muss bei Betrachtung der Ergebnisse und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die interne Validität der identifizierten Publikationen deutlich eingeschränkt ist und lediglich zwei hochwertige Primärstudien zur Beantwortung der Forschungsfragen verfügbar sind. Diese befassen sich mit dem Vergleich der Radiochirurgie vs. Radiochirurgie plus WBRT bzw. Radiochirurgie plus WBRT vs. WBRT allein.

Externe Validität

Die Bestimmung der internen Validität bzw. der Evidenzstufe dient dazu, die Verlässlichkeit der Ergebnisse beurteilen zu können. Dahingegen ermöglicht die Bewertung der externen Validität, die Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit auf andere Situationen einzuschätzen.

Naturgemäß ist die externe Validität von RCT aufgrund streng definierter Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt. In den vorliegenden Fällen beschränkten sich die RCT auf Patienten mit etwas günstigerer Prognose der RPA-Klasse 1 und 2 mit maximal vier Hirnmetastasen eines Durchmessers von maximal 4 cm. Die Beobachtungsstudien haben hiervon teilweise abweichende und weniger strenge Selektionskriterien, jedoch ist aus den Publikationen vielfach nicht ersichtlich, inwieweit die Patientengruppe auch repräsentativ für die Standardnutzer der Therapie ist. Die Studie mit der größten Fallzahl ist die von Sneed et al.⁶⁶ durchgeführte historische Kohortenstudie, die auf Registerdaten beruht, was in der Regel die bestmögliche Generalisierbarkeit gewährleistet. In dieser Studie wurde die ursprüngliche Patientenzahl jedoch aufgrund der Selektionskriterien um etwa 50 % reduziert, so dass auch hier nicht mehr von einer problemlosen Repräsentativität ausgegangen werden kann.

Für die Beurteilung der medizinischen Effektivität der untersuchten Therapieformen gibt es drei Studien aus Deutschland, die jedoch alle eine eingeschränkte interne Validität aufweisen. Für strahlentherapeutische Verfahren einschließlich der Radiochirurgie gibt es jedoch keine Veranlassung anzunehmen, dass die Therapieeffekte in Abhängigkeit vom Herkunftsland nennenswert unterschiedliche Wirksamkeit zeigen. Die Therapieschemata sind in der Regel ähnlich und Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit sind nicht zu finden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse aufgrund der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien einzelner Studien eingeschränkt ist. Die Übertragbarkeit auf bestimmte Patientengruppen wird in Subgruppenanalysen eingehender untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die gefundenen Ergebnisse zur medizinischen Effektivität auch auf Deutschland übertragbar sein sollten.

Beantwortung der Forschungsfragen

Wie ist die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?

Zwölf Studien liefern Hinweise zur Beantwortung dieser Forschungsfrage und vergleichen dabei die Radiochirurgie mit der WBRT, Radiochirurgie mit WBRT und zusätzlicher Radiochirurgie sowie Radiochirurgie mit der NC.

Vergleich Radiochirurgie gegenüber WBRT

Lediglich zwei Studien führen einen direkten Vergleich von Radiochirurgie und WBRT durch. Die in Deutschland durchgeführte Studie von Kocher et al.³⁶ berichtet hierbei eine signifikant höhere Lebenserwartung von Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 nach Radiochirurgie. Die Autoren beschreiben eine mittlere Überlebenszeit von 25,4 Monate für RPA-Klasse 1 Patienten der Radiochirurgiegruppe gegenüber nur 4,7 Monate der durch WBRT behandelten Patienten. Die Studie von Datta et al.¹⁵ berichtet hingegen keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit. Bezüglich der beobachteten Nebenwirkungen berichten beide Studien tendenziell mehr Nekrosebildungen in der Radiochirurgiegruppe. Beide Studien weisen jedoch aufgrund methodischer Mängel eine stark eingeschränkte interne Validität auf. Aus der zur Verfügung stehenden Evidenz können somit keine Schlüsse hinsichtlich einer höheren medizinischen Effektivität oder Sicherheit der Radiochirurgie im Vergleich

mit der WBRT gezogen werden. Ergebnisse zu anderen Outcomeparametern stehen nicht zur Verfügung.

Vergleich Radiochirurgie gegenüber WBRT plus Radiochirurgie

Das einzige für die Beantwortung dieser Forschungsfrage relevante RCT von Aoyama et al.³ vergleicht die genannten Therapieformen bei Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 und berichtet eine durchschnittliche Überlebenszeit von acht Monaten für durch Radiochirurgie und 7,5 Monaten für durch Radiochirurgie plus WBRT behandelte Patienten. Auch zu Outcomeparametern der Therapiesicherheit und Funktionsfähigkeit berichten die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Lediglich die lokale Tumorkontrolle und der Mini-Mental-Status (im Verlauf von 24 Monaten nach Behandlung) sind bei Patienten die sowohl durch WBRT als auch durch Radiochirurgie behandelt wurden, verbessert. Die übrigen fünf Kohortenstudien und die Metaanalyse berichten überwiegend hiermit übereinstimmende Ergebnisse.

Auf der Grundlage dieser Resultate kann somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Schluss gezogen werden, dass für Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 mit ein bis vier Hirnmetastasen die Kombination von Radiochirurgie und WBRT gegenüber der alleinigen Radiochirurgie zwar mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle einhergeht, dies jedoch nicht in einer verbesserten Überlebenszeit zu resultieren scheint. Es gibt weiterhin gewisse Hinweise darauf, dass die Kombination aus Radiochirurgie und WBRT durch die bessere lokale Kontrolle mittelfristig (innerhalb der ersten 24 Monate) mit einem verbesserten Mini-Mental-Status verbunden ist. Nach 24 Monaten scheinen sich jedoch die Spät-komplikationen der WBRT auszuwirken und führen zu einer deutlichen Verschlechterung des Mini-Mental-Status.

Vergleich Radiochirurgie und NC (plus WBRT)

Lediglich vier historische Kohortenstudien stehen zur Beantwortung dieser Forschungsfrage zur Verfügung, darunter zwei mit 2+ bewertete Kohortenstudien^{52, 61}. Davon berichtet keine eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit einhergehend mit der gewählten Therapieart. Allerdings berichten die Studien von O'Neill et al.⁵² und Siomin et al.⁶⁵ eine signifikante sowie Rades et al.⁶¹ eine tendenzielle Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Zwei Studien, die Outcomeparameter zur Therapiesicherheit berichten, beobachten hierbei keinen Unterschied zwischen den Therapiearten.

Auf dieser Grundlage muss festgestellt werden, dass es nur gewisse Hinweise dafür gibt, dass die Wahl des Therapieverfahrens keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Weiterhin stehen gewisse Hinweise zur Verfügung, dass die Radiochirurgie mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle gegenüber der NC verbunden ist. Aussagen zur Therapiesicherheit sind gegenwärtig nicht möglich.

Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfrage

Ausreichende Evidenz zur Beantwortung dieser Forschungsfrage steht gegenwärtig für den Vergleich von Radiochirurgie gegenüber Radiochirurgie plus WBRT zur Verfügung. Es zeigt sich dabei kein Unterschied der mittleren Überlebenszeit sowie der Therapiesicherheit in Abhängigkeit von der gewählten Behandlungsform. Hingegen ist die lokale Tumorkontrolle bei Kombination der Therapieformen verbessert, was mittelfristig in einer Verbesserung der neurokognitiven Fähigkeiten zu führen scheint. Gewisse Hinweise bestehen weiterhin dafür, dass die Radiochirurgie gegenüber der NC nicht mit einer verbesserten Überlebenszeit einhergeht, dass die lokale Tumorkontrolle jedoch gesteigert zu sein scheint.

Wie ist die medizinische Effektivität der Radiochirurgie in Kombination mit anderen Therapieoptionen verglichen mit alternativen Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen?

Vier Studien liefern Hinweise zur Beantwortung dieser Forschungsfrage, darunter zwei Metaanalysen.

Vergleich Radiochirurgie plus WBRT mit WBRT

Andrews et al.² berichten Ergebnisse des einzigen RCT, das diese Fragestellung untersucht sowie für Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 eine Überlebenszeit von 6,5 Monaten nach Radiochirurgie plus WBRT sowie 5,7 Monate nach alleiniger WBRT beobachtete. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist dabei nicht statistisch signifikant. Auch bezogen auf die Therapiesicherheit beschreiben die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, tendenziell jedoch geringere Nebenwirkungen in der Gruppe ohne Radiochirurgie. Dahingegen berichten die Autoren eine verbes-

serte lokale Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit bei Patienten, die mittels einer Kombination aus Radiochirurgie sowie WBRT behandelt werden. Die beiden Metaanalysen, die diese Fragestellung untersuchen berichteten damit übereinstimmende Ergebnisse. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese jeweils das RCT von Andrews et al.² mit einschließen. Bezogen auf die lokale Tumorkontrolle und die Funktionsfähigkeit beschreiben die beiden Metaanalysen ebenfalls eine gewisse Verbesserung durch Kombination von Radiochirurgie und WBRT.

Auf dieser Grundlage ist festzustellen, dass es gewisse Hinweise darauf gibt, dass die Kombination beider Therapieverfahren im Vergleich zur alleinigen WBRT mit einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und der Funktionsfähigkeit einhergeht. Die Kombination beider Therapieformen resultiert jedoch nicht in einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit. Bezogen auf die Therapie-sicherheit finden sich Ergebnisse, die lediglich tendenziell Hinweise auf niedrigere Komplikationsraten bei Patienten geben, die ausschließlich mit WBRT behandelt wurden.

Vergleich Radiochirurgie plus WBRT mit HCSRT

Nur die Studie von Lindvall et al.⁴¹ liefert Hinweise zur Beantwortung dieser Forschungsfrage. Die Autoren berichten keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit und der Nebenwirkungen zwischen den Therapiegruppen. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich um eine historische Kohortenstudie handelt, deren interne Validität sehr stark eingeschränkt ist.

Auf Grundlage der identifizierten Evidenz muss festgestellt werden, dass keine validen Aussagen bezüglich der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit der beiden untersuchten Verfahren getroffen werden können.

Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfrage

Ausreichende Evidenz zur Beantwortung dieser Forschungsfrage steht gegenwärtig nur für den Vergleich von Radiochirurgie plus WBRT gegenüber WBRT zur Verfügung. Es zeigt sich dabei kein Unterschied der mittleren Überlebenszeit sowie nur tendenziell eine niedrigere Komplikationsrate nach alleiniger WBRT. Hingegen sind die lokale Tumorkontrolle und die Funktionsfähigkeit bei Kombination der Therapieformen verbessert.

Wie sind die medizinische Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie als alleinige Therapie oder in Kombination verglichen mit alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von bestimmten prognostischen Faktoren (z. B. Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen, RPA-Klasse, systemischer Erkrankungsstatus)?

Die Beantwortung dieser Forschungsfrage ist lediglich in Bezug auf das Outcome Überlebenszeit möglich, da nur hierfür in den einzelnen Studien entsprechende Angaben verfügbar sind.

Vergleich Radiochirurgie mit WBRT

Die Studie von Kocher et al.³⁶ beschreibt Ergebnisse differenziert nach RPA-Klasse und berichtet signifikante Vorteile der Radiochirurgiegruppe für Patienten der RPA-Klasse 1 und 2. Analog zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage muss jedoch auch hier die stark eingeschränkte interne Validität dieser Studie betont werden. Die verfügbare Evidenz ist somit nicht ausreichend um die medizinische Wirksamkeit der Therapiearten in Abhängigkeit von der RPA-Klasse valide beurteilen zu können.

Vergleich Radiochirurgie mit Radiochirurgie plus WBRT

Das einzige RCT berichtet keine Ergebnisse differenziert nach Subgruppen. Nach Subgruppenanalysen der Studie von Sneed et al.⁶⁶ und der Metaanalyse von Staffinski et al.⁶⁷ gibt es keine Hinweise auf Unterschiede der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieform differenziert nach RPA-Klasse und der Anzahl der Hirnmetastasen. Weitere Subgruppenanalysen stehen nicht zur Verfügung.

Es ist somit festzustellen, dass die Datenlage zur Beantwortung dieser Forschungsfrage gegenwärtig stark eingeschränkt ist. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, dass die medizinische Wirksamkeit und Sicherheit der Radiochirurgie im Vergleich mit der Radiochirurgie plus WBRT in Abhängigkeit von bestimmten Patientencharakteristika unterschiedlich ist.

Vergleich Radiochirurgie mit NC

Es stehen keine Ergebnisse zur Verfügung um die medizinische Wirksamkeit der beiden Therapieverfahren in Abhängigkeit von bestimmten Patientencharakteristika beurteilen zu können.

Vergleich Radiochirurgie plus WBRT mit WBRT

Das einzige RCT identifiziert in einer vorab definierten Subgruppenanalyse eine verbesserte Überlebenszeit bei Therapie mit Radiochirurgie und WBRT für Patienten mit singulärer Hirnmetastase. Weiterhin zeigt sich eine verbesserte medizinische Wirksamkeit für Patienten der RPA-Klasse 1 und Patienten mit günstigem histologischem Befund, deren Analyse jedoch nicht vorab festgelegt wurde. Darüber hinaus liefern die beiden Metaanalysen keine weiteren Erkenntnisse.

Auf dieser Grundlage lässt sich somit schlussfolgern, dass es starke Evidenz für Patienten mit singulärer Hirnmetastase sowie gewisse Hinweise für Patienten der RPA-Klasse 1 und Patienten mit günstigem histologischen Befund gibt, dass die Kombination von Radiochirurgie und WBRT in einer etwas verbesserten Überlebenszeit gegenüber der alleinigen WBRT resultiert.

Vergleich Radiochirurgie plus WBRT mit HCSRT

Es stehen keine Ergebnisse zur Verfügung um die medizinische Wirksamkeit der beiden Therapieverfahren in Abhängigkeit von bestimmten Patientencharakteristika beurteilen zu können.

Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfrage

Lediglich für den Vergleich Radiochirurgie plus WBRT gegenüber alleiniger WBRT zeigt sich, dass die Kombination beider Therapieformen für Patienten mit singulärer Metastase zu einer Verbesserung der Überlebenszeit führt. Weiterhin gibt es gewisse Hinweise dafür, dass dies auch für Patienten der RPA-Klasse 1 und Patienten mit vorteilhaftem histologischem Befund zutreffend ist.

Der Vergleich von Radiochirurgie gegenüber Radiochirurgie plus WBRT liefert Hinweise dafür, dass sich die Effektivität oder Sicherheit der Verfahren nicht in Abhängigkeit von Patientencharakteristika unterscheiden.

Für den Vergleich der Radiochirurgie in anderen Konstellationen steht gegenwärtig keine Evidenz bezüglich der Effektivität oder Sicherheit in Abhängigkeit von prätherapeutischen Patientencharakteristika zur Verfügung.

Wie ist die Effektivität und Sicherheit der Radiochirurgie gegenüber alternativen Therapieverfahren in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Radiochirurgiesystems?

Die Beantwortung dieser Forschungsfrage ist nur sehr eingeschränkt möglich. Zwar verwenden fünf Studien verschiedene radiochirurgische Systeme, aber nur zwei Studien verglichen ihre Effektivität oder Therapiesicherheit. Beide Studien finden keinen Unterschied zwischen der Therapie mit Gamma Knife und LINAC. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieser Vergleich in beiden Studien nicht randomisiert ist und dass die Studien nicht darauf ausgelegt sind, diesen Vergleich durchzuführen. Neuere Systeme wie das CyberKnife werden in keiner der identifizierten Studien untersucht.

Auf dieser Grundlage lässt sich somit feststellen, dass es gewisse Hinweise darauf gibt, dass sich die Effektivität und Therapiesicherheit von Gamma Knife sowie modifizierten LINAC nicht unterscheiden. Untersuchungen neuerer Systeme, die flexibler und weniger invasiv sind, sind jedoch notwendig, um diese Fragestellung beantworten zu können.

6.6.2 Diskussion ökonomischer Teil

Bei den Studien, die für den ökonomischen Teilbereich identifiziert werden, handelt es sich um drei Originalstudien und zwei kanadische HTA. Unter den eingeschlossenen ökonomischen Publikationen befindet sich keine, die als vollständige gesundheitsökonomische Evaluation zur Kosten-Effektivität bezeichnet werden kann. Aus medizinischer Sicht existieren allerdings auch nur für wenige der hier betrachteten Therapien Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit der in den ökonomischen Studien betrachteten Alternativen unterschiedlich ausfällt, wobei andersherum ein Nachweis dieser identischen Effektivität wiederum noch aussteht. Die Qualität der Studien ist weiterhin sehr unterschiedlich und eine Beantwortung der Forschungsfragen erscheint schwierig. Um die Gründe für diese Aussage deutlich zu machen, sollen die betrachteten Artikel und ihre hauptsächlich methodischen Unzulänglichkeiten zusammenfassend diskutiert werden.

Wellis et al.⁷³ beschäftigen sich in einem deutschen Setting mit der Bestimmung und dem Vergleich der direkten Kosten der NC und der Radiochirurgie. Die Betrachtung erfolgt dabei aggregiert für verschiedene Indikationen wie arteriovenöse Fehlbildungen, akustische Neuroma, Meningioma und Hirnmetastasen. Patienten, die eine Behandlung wegen Hirnmetastasen erhalten, scheinen zusätzlich noch eine Radiotherapie zu erhalten. Für die neurochirurgische Vergleichsgruppe werden retrospektiv die Patienten ausgewählt. Die Behandlungen und die Erhebung der Kosten erfolgen 1998 und 1999, womit im deutschen Setting z. B. für den stationären Bereich Veränderungen durch die Einführung der DRG unberücksichtigt bleiben. Unter der Annahme einer gleichen Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen kommen die Autoren für die Gesamtgruppe zu der Schlussfolgerung, dass die neurochirurgische Behandlung teurer ist als die radiochirurgische. Durch die Zusammenfassung der Daten über verschiedene Indikationen lässt sich allerdings für die kleine Patientengruppe mit Hirnmetastasen (13 Patienten) keine Aussage treffen. Gleichwohl entspricht die dargestellte Perspektive der praktischen Sicht eines Krankenhauses, das natürlich eine betriebswirtschaftliche Mischkalkulation bei der Anschaffung und beim Betrieb von Großgeräten über alle möglichen Einsatzgebiete hinweg vornehmen muss.

Eine retrospektive Fallanalyse über Radiochirurgie ohne vorherige prophylaktische WBRT bei kleinen Hirnmetastasen ausgehend von Lungenkrebs liefern Serizawa et al.⁶³ für ein japanisches Behandlungszentrum. Die Ergebnisse werden dabei verbal in Relation zu einer radiochirurgischen Behandlung mit vorheriger WBRT gesetzt. Ein wirklicher Vergleich erfolgt nicht. Es werden die Kosten der beiden Alternativen verglichen, wobei im Ergebnis die Behandlung ohne vorherige WBRT kostengünstiger ausfällt. Die Studie ist auch wegen ihrer aus gesundheitsökonomischer Sicht geringen Qualität kaum auf die deutschen Gegebenheiten zu übertragen. Die Höhe und Herkunft der angegebenen Kosten werden z. B. nicht näher präzisiert. Auch scheinen die angegebenen Kosten der Alternativen in Japan im Vergleich zu den Kosten in Deutschland sehr niedrig auszufallen.

Diese beiden Studien^{63, 73} nehmen (teilweise implizit) die Perspektive der behandelnden Einrichtung ein und schließen daher keine indirekten Kosten der Behandlung in die Betrachtung ein. Die folgenden drei Publikationen^{23, 25, 30} nehmen den Standpunkt eines Entscheidungsträgers ein.

Griffith et al.²³ vergleichen die Kosten von Radiochirurgie mit modifizierten LINAC und Gamma Knife in einem australischen Setting für verschiedene Indikationen. Dabei werden auch die Opportunitätskosten der alternativen Nutzung des modifizierten LINAC berücksichtigt. Die Autoren gehen für ihre Modellberechnung von der gleichen Wirksamkeit der beiden Alternativen aus. Sie merken aber an, dass dieser Nachweis nach ihrer Kenntnis noch nicht erbracht ist. Dies wird im medizinischen Teil des vorliegenden HTA bestätigt. Die Studie ist z. B. bezüglich der verwendeten Recherche und der Herkunft der verwendeten Daten leider etwas intransparent. Zu den Ergebnissen: Im Basisfall werden beide Gerätealternativen nur für die SRS verwandt. In diesem Fall kann das Gamma Knife evtl. kostengünstiger sein. Der Basisfall 2 geht von der für das australische Setting realistischeren Konstellation aus, dass die ungenutzte Zusatzzeit des modifizierten LINAC alternativ genutzt wird. Diese Annahme wird so auch für Deutschland zu treffen sein. Da somit eine höhere Auslastung erreicht wird, ist es sehr wahrscheinlich, dass modifizierte LINAC kostengünstiger sind. Die Autoren folgern daraus, dass eine zusätzliche Erstattung für das Gamma Knife ohne vorherigen Nachweis besserer Wirksamkeit schwer zu rechtfertigen ist. Einschränkungen der Studie für die Themenstellung des vorliegenden HTA betreffen die Betrachtung verschiedener Indikationen, die schon für Australien unsicheren Daten bezüglich der Patientenzahl und des Behandlungstyps (einfache Dosis oder fraktionierte Therapie) und die fehlende Berücksichtigung von Vorbereitungszeiten, Personal- und Ressourcenverbräuchen. Die Modellrechnungen zeigen allerdings deutlich, dass die durchschnittlichen Kosten pro Patient mit zunehmender Patientenzahl fallen. D. h., dass mit zunehmender Patientenzahl die hohen Fixkosten der Behandlung breiter verteilt werden. Allerdings ist vor dem Hintergrund, dass schon im ursprünglichen Setting der Untersuchung von Griffith et al.²³ keine eindeutige Empfehlung gegeben werden kann, eine derartige Schlussfolgerung für Deutschland noch schwieriger.

Der Methodenteil des HTA von Hassen-Khodja³⁰ ist nur sehr unzureichend beschrieben. So wird z. B. nur implizit der Zeitraum der Literaturrecherche klar. Eine der hauptsächlichen Fragestellungen des Berichts ist die Wirksamkeit der SRS bei Behandlungen in der Nähe von besonders sensitiven Bereichen. Der Autor schließt aus der identifizierten Literatur, dass diese Behandlungsart besonders bei

ausgewählten Fällen als sicher und wirksam angesehen werden kann. Unter anderem bei Hirnmetastasen kann die SRS als wirksame und in bestimmten Fällen kostengünstige Alternative zur NC angesehen werden. Dem Gamma Knife wird dabei eine (auch im Vergleich zum dedizierten LINAC) höhere Behandlungspräzision unterstellt. Die Gesamtkosten (enthalten Abschreibung, Wartung, Entstandhaltung und Personalkosten) für ein Gamma Knife sowie einen dedizierten LINAC seien ungefähr gleich. Trotzdem kommt der Autor zum Schluss, dass das Gamma Knife, bezogen auf eine einzelne Behandlung, etwas preiswerter ist als ein dedizierter Linearbeschleuniger, aber teurer als ein flexibel einsetzbarer modifizierter LINAC. Bei letzterem wird im Fall von Behandlungen in der Nähe sensitiver Gebiete eine gewisse Ungenauigkeit befürchtet.

Der zweite HTA hat einen sehr ausführlichen Methodikteil, mit einigen Schwächen bei der Auswahl der Studien und der Extraktion der Daten die jeweils nur durch eine Person anhand recht allgemein beschriebener Kriterien erfolgen. In der Zusammenfassung notiert der Autor, dass Umfang und Qualität der vorhandenen Studien begrenzt sind. Dies bezieht sich auch auf gesundheitsökonomische Studien. Ein multidisziplinärer Ansatz mit SRS als begleitende Behandlung wird angeregt. Bezüglich der Geräteoptionen synthetisiert der Autor aus den Studien, dass für kleine Patientenzahlen ein modifizierter und für große Patientenzahlen ein dedizierter Linearbeschleuniger empfehlenswert sind. Nach Einschätzung des Autors haben nach einer australischen Analyse LINAC Kostenvorteile gegenüber dem Gamma Knife.

Bezüglich der Settings liegen eine deutsche, eine japanische, eine australische und zwei kanadische Publikationen vor. Die deutsche Studie erfolgte dabei leider vor Einführung der DRG, wovon sich die Autoren der Studie eine Veränderung der angegebenen stationären Kosten erwarten. Daher ist eine Vergleichbarkeit mit der aktuellen deutschen Situation nicht gegeben. Eine Übertragbarkeit der anderen Ergebnisse auf den deutschen Raum ist jedoch grundsätzlich nicht ausgeschlossen, obwohl dafür zusätzliche Informationen zu den jeweiligen nationalen Zusammenhängen notwendig sind.

Die radiochirurgische Behandlung zeigt in den identifizierten Publikationen eine deutliche Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit von der Auslastung des Gerätes. Bezüglich einer Abwägung zwischen dediziertem LINAC und Gamma Knife liegen keine eindeutigen Aussagen vor. Ein modifizierter LINAC hat den Vorteil durch seine größere Flexibilität eine höhere Auslastung erreichen zu können. In einer Publikation wird aber angemerkt, dass diese Flexibilität auch höhere Umstellungszeiten und evtl. Behandlungsungenauigkeiten zur Folge haben kann. Bezüglich weiterer Behandlungsalternativen wie z. B. dem CyberKnife, werden keine Publikationen identifiziert.

Wie ist die Kosten-Effektivität der Behandlung von Hirnmetastasen mit Radiochirurgie zu bewerten?

Eine der identifizierten Studien⁷³ beschäftigt sich in einem deutschen Setting mit einem Vergleich der NC und der Radiochirurgie. Dabei wird von vergleichbarer Wirksamkeit ausgegangen und nur die direkten Kosten betrachtet. Die Ergebnisse liegen dabei aggregiert für verschiedene Indikationen vor, wie arteriovenöse Fehlbildungen, akustische Neuroma, Meningioma und Hirnmetastasen. Patienten, die eine Behandlung wegen Hirnmetastasen bekommen, scheinen zusätzlich noch eine Radiotherapie zu erhalten. Die Behandlungen und die Erhebung der Kosten erfolgen 1998 und 1999, womit im deutschen Setting z. B. für den stationären Bereich Veränderungen durch die Einführung der DRG unberücksichtigt bleiben. Die Autoren kommen für die Gesamtgruppe zu der Schlussfolgerung, dass die neurochirurgische Behandlung teurer ist als die radiochirurgische. Durch die dargestellten Eigenschaften der Studie ist dieses Ergebnis allerdings nicht zur Beantwortung der Forschungsfrage übertragbar. Auch einer der beiden vorliegenden HTA³⁰ bestätigt, dass es schwierig ist auf Basis der existierenden Literatur eine Kosten-Effektivitäts-Analyse zu erstellen.

Wie ist die Kosten-Effektivität von Therapiekombinationen, die eine radiochirurgische Behandlung mit einschließen, zu bewerten?

Die Studie von Serizawa et al.⁶³ nimmt eine retrospektive Fallanalyse der Radiochirurgie ohne vorherige prophylaktische WBRT bei kleinen Hirnmetastasen ausgehend von Lungenkrebs für ein japanisches Behandlungszentrum vor. Die Ergebnisse werden dabei nur verbal in Relation zu einer radiochirurgischen Behandlung mit vorheriger WBRT gesetzt. Es werden weiterhin die Kosten der beiden Alternativen verglichen. Die Herkunft und Höhe dieser Zahlen für die Kosten als auch für die anderen Annahmen bleiben dabei unklar. Neben diesen methodischen Mängeln erschwert das japa-

nische Setting weitere Aussagen. Daher ist mithilfe der vorliegenden Studien die Forschungsfrage nicht zu beantworten.

Wie ist die Wirtschaftlichkeit einer radiochirurgischen Behandlung aus Sicht eines Leistungserbringers zu bewerten?

Griffith et al.²³ vergleichen die Kosten von Radiochirurgie mit modifizierten LINAC und Gamma Knife in einem australischen Setting für verschiedene Indikationen. Dabei gehen die Autoren für ihre Modellberechnung von einer gleichen Wirksamkeit der beiden Behandlungsalternativen aus, wobei sie selbst den fehlenden Nachweis für die Richtigkeit der Annahme anführen. Auch der vorliegende HTA kann diesen nicht erbringen, findet aber Hinweise für die Korrektheit der Annahme. Sofern die beiden Gerätealternativen nur für die SRS verwandt werden, kann das Gamma Knife evtl. kostengünstiger sein. Bei einer alternativen Nutzung des modifizierten LINAC, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese flexibleren Geräte kostengünstiger sind. Die Studie zeigt, dass insbesondere bei spezialisierten Geräten eine hohe Auslastung wirtschaftlich äußerst sinnvoll ist. Nach einem der beiden vorliegenden HTA³⁰ sind die Gesamtkosten für ein Gamma Knife und einen dedizierten LINAC ungefähr gleich, während ein modifizierter LINAC günstiger ist. Bei der Wahl des Gerätes kann allerdings die Präzision bei Behandlungen in sensitiven Bereichen Einfluss auf die Entscheidung haben. Die Wirtschaftlichkeit hängt entscheidend von der Patientenzahl und den behandelten Indikationen ab. Wenn dedizierte Systeme voll ausgelastet werden können, liegen Hinweise vor, dass sie kostengünstiger sind. Bei flexibler Nutzung sind modifizierte Systeme vorteilhafter. Über neuere Gerätealternativen wie z. B. das CyberKnife, liegen keine Untersuchungen vor. Ähnliche Aussagen macht auch Hailey²⁵ in einem der eingeschlossenen HTA. Aus der wirtschaftlich vorteilhaften hohen Auslastung folgt jedoch eine begrenzte Geräteanzahl in einem vorgegebenen Gebiet. Dies kann möglicher Weise mit einem ethisch gewünschten gleichberechtigten und auch wohnortnahen Zugang zu dieser Technik kollidieren.

Welche gesundheitspolitischen Entscheidungen legen die bisher vorliegenden Informationen zur Kosten-Effektivität nahe?

Gesundheitspolitische Entscheidungen lassen sich mit den vorliegenden Studien nicht begründen. Vielmehr legen die Studien nahe, dass für die vielen verschiedenen möglichen Konstellationen, die unter anderem aus regionalen und patientenindividuellen Gegebenheiten resultieren, keine allgemeingültige Aussage getroffen werden kann. So sollten bei gesundheitspolitischen Entscheidungen die jeweiligen Gegebenheiten individuell abgewägt werden. Weiterhin sollten genügend Freiheiten zu einer Anpassung an den individuellen Einzelfall vorhanden sein. Überlegungen sollten daher auch in die Richtung einer Gleichbehandlung der ambulanten und der stationären Versorgung bei der Erstattung der Leistung gehen.

Welche budgetären Effekte ergeben sich gegebenenfalls daraus?

Da dies von der Kombination der individuellen Entscheidungen abhängt, kann diese Forschungsfrage nicht beantwortet werden.

7 Schlussfolgerung/Empfehlung

Die Wahl des Therapieverfahrens wird im Allgemeinen durch den behandelnden Arzt und den Patienten unter Berücksichtigung medizinischer sowie persönlicher Gesichtspunkte entschieden. Die Entscheidung hängt dabei von verschiedenen individuellen Patientenfaktoren, wie z. B. Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnmetastasen, dem extrakraniellen Erkrankungszustand sowie der Erfahrung des behandelnden Arztes und den verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten in der behandelnden Einrichtung ab.

Die identifizierten Studienergebnisse machen deutlich, dass die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen auch unter modernsten Therapieschemata schlecht ist und Unterschiede der Überlebenszeit allenfalls gering einzuschätzen sind. Was die Beantwortung der Forschungsfragen betrifft, ist die verfügbare Literatur stark limitiert und es lässt sich folgendes feststellen:

1. Es gibt starke Evidenz dafür, dass die Ergänzung der WBRT zur Radiochirurgie bei Patienten der RPA-Klasse 1 und 2 mit ein bis vier Hirnmetastasen nicht zu einer Verbesserung der Überlebenszeit führt. Allerdings können die lokale Tumorkontrolle und innerhalb der ersten 24 Monate auch die neurologische Funktionsfähigkeit verbessert werden. Es zeigen sich keine deutlichen Unterschiede des Auftretens von Nebenwirkungen.
2. Es gibt starke Evidenz dafür, dass die Ergänzung der Radiochirurgie zur WBRT zu einer gewissen Steigerung der Überlebenszeit von Patienten mit singulären Hirnmetastasen beiträgt. Es gibt weiterhin gewisse Hinweise darauf, dass dies auch für Patienten der RPA-Klasse 1 und Patienten mit squamösen Primärtumoren und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zutrifft. Weiterhin gibt es starke Evidenz dafür, dass die Kombination beider Verfahren mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit verbunden ist. Auch hier zeigen sich keine deutlichen Unterschiede des Auftretens von Nebenwirkungen.
3. Es gibt gewisse Hinweise dafür, dass die Radiochirurgie nicht zu einer Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber der NC führt. Die Radiochirurgie scheint jedoch mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle einherzugehen. Aussagen zur Therapiesicherheit und Funktionsfähigkeit sind gegenwärtig nicht möglich.
4. Für einen direkten Vergleich der medizinischen Wirksamkeit der Radiochirurgie mit der WBRT steht auf Grundlage der identifizierten Literatur keine ausreichende Evidenz zur Verfügung.
5. Es werden gegenwärtig keine Studien identifiziert, die die Lebensqualität der behandelten Patienten mitberücksichtigt hätten.
6. Es gibt gewisse Hinweise dafür, dass Gamma Knife und modifizierte LINAC keine Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Therapiesicherheit haben. Untersuchungen aktueller, flexiblerer und weniger invasiver Systeme stehen jedoch aus.

Auf Grundlage der Daten ist somit festzustellen, dass die Wahl des Therapieverfahrens SRS, WBRT oder Kombination somit in besonderem Maß von dem für relevant befundenen klinischen Outcome und auch von prognostisch bedeutsamen Patientencharakteristika abhängen. Die eindeutige Empfehlung einer Therapieart ist gegenwärtig nicht möglich. Vielmehr sind weitere qualitativ hochwertige Studien notwendig, um Radiochirurgie und WBRT als alleinige Therapieform auch direkt zu vergleichen. Weiterhin fehlt eine direkte Gegenüberstellung der Radiochirurgie mit der NC im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien. Aufgrund der nur geringen Unterschiede der Überlebenszeit zwischen verschiedenen Therapiearten wird außerdem die Berücksichtigung anderer klinischer Endpunkte von besonderer Bedeutung sein. Hierzu gehört eine angemessene Beurteilung der patientenbezogenen Lebensqualität, was in den identifizierten Studien nicht der Fall ist.

Auf Grundlage der identifizierten gesundheitsökonomischen Literatur können verlässliche Aussagen nur sehr eingeschränkt getroffen werden. Bezüglich eines Vergleichs verschiedener Therapien oder auch verschiedener Therapiekombinationen fehlen Studien insbesondere auch für das deutsche Gesundheitssystem. Einzig bei der Art des verwendeten Gerätes lässt sich eine deutliche Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit der Geräte von der erreichbaren Auslastung erkennen. Bei hohen Patientenzahlen zeichnen sich Vorteile für spezialisierte Systeme ab. Bei geringeren Patientenzahlen hingegen, bringt die Flexibilität modifizierter Systeme Vorteile durch die Möglichkeit der Nutzung für unterschiedliche Indikationen mit sich. Studien mit Vergleichen zu weiteren Gerätealternativen wie z. B. dem CyberKnife sind auch aus medizinischer Perspektive notwendig. Insgesamt ist die Studienlage mangelhaft.

8 Literaturverzeichnis

1. Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. *Surgical neurology* 2006; 66(N6): 559-564.
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ, Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422): 1665-1672.
3. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483-2491.
4. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 68(5): 1388-1395.
5. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(1): 27-35.
6. AWMF. Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen. Interdisziplinäre Leitlinien der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft. 2002.
7. Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7(3): 435-446.
8. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79(2): 210-216.
9. Bradley KA, Mehta MP. Management of brain metastases. *Semin Oncol* 2004; 31(5): 693-701.
10. Busse R, Riesberg A: Gesundheitssysteme im Wandel: Deutschland 2005. 2005.
11. Cho DY, Tsao ML, Lee WY, Chang CS. Socioeconomic costs of open surgery and gamma knife radiosurgery for benign cranial base tumors. *Neurosurgery* 2006; 58(N5): 866-872.
12. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6(10): 1621-1624.
13. Colombo F, Benedetti A, Zanardo A, Pozza F, Avanzo R, Chiarego G, Marchetti C. New technique for three-dimensional linear accelerator radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987; 39: 38-40.
14. Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J. Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 2004; 180(9): 590-596.
15. Datta R, Jawahar A, Ampil FL, Shi R, Nanda A, D'Agostino H. Survival in relation to radiotherapeutic modality for brain metastasis: whole brain irradiation vs. gamma knife radiosurgery. *American journal of clinical oncology* 2004; 27(4): 420-424.
16. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC, Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(2): 293-300.
17. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39(6): 789-796.
18. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45(7): 741-744.

19. Dörr W. Strahlenpathologie. In: Wannemacher M, Debus J, and Wenz F (Eds). Strahlentherapie. Berlin Heidelberg, 2006, pp 81-91.
20. Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, Davis LW, Selim H, Mohiuddin M, Wasserman TH.
Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray and greater. Results of Radiation Therapy Oncology Group 85-28. Cancer 1993; 71(4): 1362-1367.
21. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37(4): 745-751.
22. Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomisches Qualitätsmanagement 2007; 12: 285-290. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York.
23. Griffiths A, Marinovich L, Barton MB, Lord SJ. Cost analysis of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. Int J Technol Assess Health Care 2007; 23(4): 488-494.
24. Gundling F, Fuchs M, Schepp W. Cerebral metastases -- diagnostics and treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130(42): 2384-2388.
25. Hailey D. Stereotactic radiosurgery: an update (Structured abstract). Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2002; 102.
26. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323(7308): 334-336.
27. Harsh G, Loeffler JS, Thornton A, Smith A, Bussiere M, Chapman PH. Stereotactic proton radiosurgery. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2): 243-256.
28. Hartmann G, Schlegel W. Physikalische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, and Wenz F (Eds). Strahlentherapie. Berlin Heidelberg, 2006, pp 49-80.
29. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, Kober B, Pastyr O, Lorenz WJ. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11(6): 1185-1192.
30. Hassen-Khodja R. Gamma knife and linear accelerator stereotactic radiosurgery (Structured abstract). Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2002;87.
31. Horstmann G.A. Gamma Knife Zentrum - Krefeld.
www.gamma-knife.de (29.01.2008).
32. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am 1996; 7(3): 337-344.
33. Kanner AA, Suh JH, Siomin VE, Lee SY, Barnett GH, Vogelbaum MA. Posterior fossa metastases: aggressive treatment improves survival. Stereotactic and functional neurosurgery 2003; 81(1-4): 18-23.
34. Karnofsky D, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: McLeod C (Ed). Evaluation of Chemotherapeutic Agents, 1949, p 196.
35. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 1983; 309(5): 269-274.
36. Kocher M, Maarouf M, Bendel M, Voges J, Müller RP, Sturm V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al] 2004; 180(5): 263-267.
37. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. Nature 1958; 182(4644): 1222-1223.
38. Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Wang CC, Linfoot JH. Heavy-particle irradiation in neoplastic and neurologic disease. J Neurosurg 1962; 19: 717-722.

39. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102(4): 316-319.
40. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. *J Neurosurg* 1987; 66(4): 626-629.
41. Lindvall P, Bergström P, Löfroth PO, Henriksson R, Bergenheim AT. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 61(5): 1460-1466.
42. Loeffler JS, Barker FG, Chapman PH. Role of radiosurgery in the management of central nervous system metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 Suppl: S11-S14.
43. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(2): 373-381.
44. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78(7): 1470-1476.
45. N. N. Abschlussbericht des Ausschusses Krankenhaus nach §137c SGB V; Methode: Protonentherapie; Indikation: Hirnmetastasen. 2003. Ausschuss Krankenhaus.
46. N. N. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). 2006. Gemeinsamer Bundesausschuss.
47. N. N. Leksell Gamma Knife® Centers. 2008. Elekta AB.
48. N. N. Medizinisch-technische Großgeräte in Krankenhäusern und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Art der Einrichtung. 2-5-2008. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
49. Nieder C, Engelhart-Cabillic R. Strahlentherapie von Hirnmetastasen. Zertifizierte Fortbildung. *Der Onkologe* 2003; 9: 1279-1291.
50. Noel G, Medioni J, Valery CA, Boisserie G, Simon JM, Cornu P, Hasboun D, Ledu D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazon JJ. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2003; 41(3): 333-343.
51. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 711-717.
52. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 55(5): 1169-1176.
53. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6): 533-540.
54. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17): 1485-1489.
55. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 494-500.
56. Perez C, Brady L. Acute radiation morbidity scoring criteria (RTOG). In: Perez C and Brady L (Eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia, 1993, pp 33-55.
57. Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia, 2004.
58. Pickren Jw, Lopez G, Tsukada Y, Lane WW. Brain metastases: An autopsy study. *Cancer Treat Syn* 1983; 2: -295.

59. Posner JB. Clinical manifestations of Brain metastases. In: Weiss L, Gilbert HA, and Posner JB (Eds). Brain metastases. 1980, pp 189-207.
60. Posner JB. Management of brain metastases. Rev Neurol (Paris) 1992; 148(6-7): 477-487.
61. Rades D, Bohlen G, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. Cancer 2007; 109(12): 2515-2521.
62. Schmid UD, Honegger HP, Pescia R. Chirurgie der Hirnmetastasen. Schweiz Med Forum 2002; 50: 1187-1194.
63. Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Iuchi T, Nqgano O, Saeki N. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from lung cancer without prophylactic whole brain radiation therapy. Radiosurgery vol. 6 2006; 186-198.
64. Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St CW, Sims J, Sanders M, Meigooni A, Mohiuddin M, Regine WF. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics 2004; 59(1): 87-93.
65. Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. Journal of neuro-oncology 2004; 67(1-2): 115-121.
66. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, Regine WF, Weltman E, King VJ, Breneman JC, Sperduto PW, Mehta MP. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics 2002; 53(3): 519-526.
67. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2006; 32(3): 203-213.
68. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11(4): 785-791.
69. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews 2005; 31(4): 256-273.
70. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lamboij N, Metsaars JA, Wattendorff AR. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33(6): 583-590.
71. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Bahnsen J. Allgemeine Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, and Wenz F (Eds). Strahlentherapie. Berlin Heidelberg, 2006, pp 3-9.
72. Weber K, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, and Wenz F (Eds). Strahlentherapie. Berlin Heidelberg, 2006, pp 11-48.
73. Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter (Provisional record). Acta Neurochirurgica 2003; 145(4): 249-255.
74. Young RF. Radiosurgery for the treatment of brain metastases. Semin Surg Oncol 1998; 14(1): 70-78.

9 Anhang

9.1 Suchbegriffe

Auflistung der Suchbegriffe und Recherchestrategie

Vor dem Hintergrund der Fragestellung werden die folgenden Suchbegriffe herangezogen und eine Recherchestrategie definiert.

A		B
<ul style="list-style-type: none"> • Central-nervous-system-neoplasm/s • Neoplasm/s, central-nervous-system • Brain neoplasm/s • Neoplasm/s, brain • Brain tumor/s • Tumor/s, brain • Brain cancer/s • Cancer/s, brain • Cerebral metastasis/es • Metastasis/es • Secondary tumor/s /Secondaries • Neoplasm metastasis • Intracranial tumor/s • Tumor/s, intracranial • Intracranial neoplasm/s • Neoplasm/s, intracranial • Secondary brain tumor • Hirntumor/e • Hirnmetastase/n • Metastase/n • Sekundärtumor, Gehirn • Intrakranieller Tumor • Tumor, intrakraniell • Tumoren des zentralen Nervensystems • Maligne Neubildungen des zentralen Nervensystems • Bösartige Neubildung des Gehirns 	<p>AND</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiosurgery/ies • Stereotactic surgery/ies • Stereotactic technique/s • Stereotactic technic/s • Technique/s, stereotactic • Technic/s, stereotactic • Stereotaxic technique/s • Stereotaxic technic/s • Technique/s, stereotaxic • Technic/s, stereotaxic • Stereotaxic brain surgery/ies • Stereotactic radiotherapy • Radiotherapy, stereotactic • Gamma knife • Linear Accelerator • Linac Radiosurgery/ies • linac based radiosurgery • stereotactic radiosurgery • linear accelerator radiosurgery • LINAC radiosurgery • cyberknife • cyberknife radiotherapy • cyberknife radiosurgery • tomotherapy • Radiochirurgie • Stereotaxie • Stereotaktische Chirurgie • Chirurgie, stereotaktisch • Mikrochirurgie des Gehirns • Gehirn, Mikrochirurgie • Linearbeschleuniger • stereotaktische Strahlentherapie • Strahlentherapie, stereotaktisch • Stereotaktische Radiotherapie • Radiotherapie, stereotaktisch

C	D	E	F
<ul style="list-style-type: none"> • HTA • RCT • CCT • MTA • Assess Health Technology • Bewertung • Review • Übersicht • Trial • Studie/s • Kontrolliert • Controlled • Klinisch • Clinical • academic • Versuch • Cohort • Kohorte • Cross-sectional • Querschnitt • Clinical Trial • Controlled Trial • Case Control • Fall-Kontroll • Klinische Studie • Kontrollierte Studie • Übersichtsarbeit • Metaanalyse • Randomisiert • Randomisierung • Randomised • Randomized • Random* 	<ul style="list-style-type: none"> • Cost • Cost Analysis • Cost Control • Costeffectiv • Costeffic • Cost-benefit • Cost-Utility-Analysis • Efficienc? • efficiency • Effectiveness • Kosten • Kosten-Nutzen • Kosten?analyse • Kostennutzwert • Kosteneff? • Wirksam • utility • Economic • Evaluation • Oekonom • Ökonom • Econom • Gesundheitsökonomie • Quality adjusted life years 	<ul style="list-style-type: none"> • Ethic • Ethik • Ethisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Recht • Jur • Legal • Law

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte werden jeweils mit OR verknüpft; die Spalten untereinander mit AND.

Vier Recherchen werden demnach gemäß folgenden Verknüpfungen durchgeführt:

- i.) A und B und C
- ii.) A und B und D
- iii.) A und B und E
- iv.) A und B und F

Die Recherchen werden mit Zeiteinschränkung einschließlich Veröffentlichungsjahr 2002 in englischer und deutscher Sprache durchgeführt.

9.2 Recherchestrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI am 08.08.2007 folgende Suche durchgeführt:

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	35613451	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I198; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	2	2529	CENTRAL-NERVOUS-SYSTEM-NEOPLASM#
	3	2532	NEOPLASM#, CENTRAL-NERVOUS-SYSTEM
	4	22554	BRAIN NEOPLASM#
	5	22559	NEOPLASM#, BRAIN
	6	38417	BRAIN TUMO#R#
	7	38573	TUMO#R#, BRAIN
	8	3959	BRAIN CANCER#
	9	4180	CANCER#, BRAIN
	10	1510	CEREBRAL METASTAS#S
	11	286433	METASTAS#S
	12	1847	SECONDAR### TUMO#R#
	13	26466	NEOPLASM METASTASIS
	14	4234	INTRACRANIAL TUMO#R#
	15	4270	TUMO#R#, INTRACRANIAL
	16	721	INTRACRANIAL NEOPLASM#
	17	735	NEOPLASM#, INTRACRANIAL
	18	12	SECONDARY BRAIN TUMOR
	19	340482	2 TO 18
	20	16664	HIRNTUMOR##
	21	276	HIRNMETASTASE#
	22	157052	METASTASE#
	23	0	SEKUND##RTUMOR, GEHIRN
	24	86	INTRAKRANIELLE# TUMOR##
	25	87	TUMOR##, INTRAKRANIELL##
	26	15	TUMOR## DES ZENTRALEN NERVENSYSTEM#
	27	0	MALIGN NEUBILDUNG## DES ZENTRALEN NERVENSYSTEM#
	28	2	B##SARTIGE NEUBILDUNG## DES GEHIRNS
	29	171119	20 TO 28
	30	351899	19 OR 29
	31	15249	RADIOSURGER###
	32	859	STEREOTACTIC SURGER###
	33	357	STEREOTACTIC TECHNI####
	34	369	TECHNIQUE#, STEREOTACTIC
	35	0	TECHNIC#, STEREOTACTIC

	Nr	Hits	Suchformulierung
	36	2586	STEREOTAXIC TECHNIQUE#
	37	2	STEREOTAXIC TECHNIC#
	38	2588	TECHNIQUE#, STEREOTAXIC
	39	2	TECHNIC#, STEREOTAXIC
	40	1	STEREOTAXIC BRAIN SURGER###
	41	2480	STEREOTACTIC RADIOETHERAP###
	42	2502	RADIOETHERAP###, STEREOTACTIC
	43	6590	GAMMA KNIFE#
	44	5874	LINEAR ACCELERATOR
	45	287	LINAC RADIOSURGER###
	46	116	LINAC BASED RADIOSURGER###
	47	5267	STEREOTACTIC RADIOSURGER###
	48	350	LINEAR ACCELERATOR RADIOSURGER###
	49	287	LINAC RADIOSURGER###
	50	683	CYBERKNIFE#
	51	9	CYBERKNIFE# RADIOETHERAP###
	52	135	CYBERKNIFE# RADIOSURGER###
	53	1461	TOMOTHERAP###
	54	26552	31 TO 53
	55	2906	RADIOCHIRURGIE
	56	100	STEREOTAXIE
	57	0	STEREOTAKTISCHE CHIRURGIE
	58	0	CHIRURGIE, STEREOTAKTISCH#
	59	0	MIKROCHIRURGIE DES GEHIRNS
	60	0	GEHIRN, MIRKROCHIRURGIE
	61	93	LINEARBESCHLEUNIGER
	62	37	STEREOTAKTISCHE STRAHLENTHERAPIE#
	63	37	STRAHLENTHERAPIE#, STEREOTAKTISCH#
	64	29	STEREOTAKTISCHE RADIOETHERAPIE#
	65	29	RADIOETHERAPIE#, STEREOTAKTISCH#
	66	3096	55 TO 65
	67	26732	54 OR 66
	68	5732	30 AND 67
	69	4262	68 AND PY>=2002
	70	3915	69 AND LA=(GERM OR ENGL)
	71	2046	check duplicates: unique in s=70
	72	2046	71
	73	6	72 AND HEALTH TECHNOLOGY
	74	5	72 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
	75	7	72 AND ASSESSMENT, TECHNOLOGY

	Nr	Hits	Suchformulierung
	76	3	72 AND ASSESSMENTS, TECHNOLOGY
	77	7	72 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT
	78	3	72 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS
	79	3	72 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	80	0	72 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS, BIOMEDICAL
	81	7	72 AND HTA
	82	1	72 AND BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIE
	83	2	72 AND TECHNOLOGIE, MEDIZINISCHE
	84	1	72 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
	85	2	72 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	86	0	72 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENTS
	87	5	72 AND TECHNOLOGY, MEDICAL
	88	15	73 TO 87
	89	2046	72
	90	223	89 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
	91	0	89 AND (REVIEW LITERATURE OR REVIEW LITERATURES)
	92	3	89 AND (REVIEW, PEER OR REVIEWS, PEER)
	93	17	89 AND REVIEW, SYSTEMATIC
	94	0	89 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
	95	3	89 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
	96	227	90 TO 95
	97	21	89 AND (META ANALYSIS OR META-ANALYSES OR META-ANALYSIS OR METAANALYSIS)
	98	4	89 AND METAANALYSE
	99	23	97 TO 98
	100	232	96 OR 99
	101	2046	72
	102	49	101 AND (RANDOMISED CONTROLLED TRIAL# OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#)
	103	11	101 AND RANDOMISED CLINICAL TRIAL#
	104	17	101 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
	105	0	101 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
	106	9	101 AND RCT
	107	61	102 TO 106
	108	9	101 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
	109	0	101 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#, RANDOMIZED
	110	0	101 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
	111	0	101 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
	112	0	101 AND KLINISCHE STUDIE#, KONTROLLIERTE
	113	0	101 AND KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
	114	1	101 AND CCT

	Nr	Hits	Suchformulierung
	115	10	108 TO 114
	116	67	107 OR 115
	117	2046	72
	118	412	117 AND (TRIAL OR TRIALS)
	119	991	117 AND (STUDY OR STUDIES)
	120	16	117 AND VALIDATION STUDIES
	121	296	117 AND REPORT
	122	217	117 AND CLINICAL TRIAL
	123	75	117 AND EVALUATION STUDIES
	124	0	117 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	125	20	117 AND MULTICENTER STUDY
	126	1	117 AND TECHNICAL REPORT
	127	665	117 AND STUDIE?
	128	6	117 AND VERSUCH?
	129	500	117 AND REPORT?
	130	1	117 AND RESEARCH ARTICLE?
	131	1	117 AND TECHNICAL REPORT?
	132	1420	118 TO 131
	133	2046	72
	134	32	133 AND ECONOMIC?
	135	0	133 AND SOCIOECONOMICS
	136	0	133 AND MODELS, ECONOMIC
	137	0	133 AND ECONOMIC ASPECT
	138	3	133 AND HEALTH ECONOMICS
	139	50	133 AND COST?
	140	8	133 AND EFFICIENCY
	141	83	133 AND EFFECTIVENESS?
	142	209	133 AND EFFICACY?
	143	3	133 AND COST ANALYSIS
	144	4	133 AND ECONOMIC EVALUATION?
	145	0	133 AND HEALTH CARE FINANCING?
	146	1	133 AND PHARMACOECONOMICS
	147	1	133 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	148	6	133 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
	149	9	133 AND KOSTEN?
	150	3	133 AND EFFIZIENZ
	151	2	133 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	152	0	133 AND PHARMAÖKONOMIE
	153	0	133 AND MARKOV MODEL
	154	0	133 AND (MARKOV PROCESS OR MARKOV PROCESSES)

	Nr	Hits	Suchformulierung
	155	0	133 AND COHORT SIMULATION
	156	0	133 AND DISCRETE#EVENT SIMULATION
	157	0	133 AND MODELLE, ÖKONOMISCHE
	158	10	133 AND (COST EFFECTIVENESS ANALYSIS OR COST EFFECTIVENESS ANALYSES)
	159	7	133 AND (COST BENEFIT ANALYSIS OR COST BENEFIT ANALYSES)
	160	4	133 AND KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE
	161	320	134 TO 160
	162	320	161
	163	5	162 AND HEALTH TECHNOLOGY
	164	4	162 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
	165	4	162 AND ASSESSMENT, TECHNOLOGY
	166	3	162 AND ASSESSMENTS, TECHNOLOGY
	167	4	162 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT
	168	3	162 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS
	169	1	162 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	170	0	162 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS, BIOMEDICAL
	171	7	162 AND HTA
	172	0	162 AND BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIE
	173	1	162 AND TECHNOLOGIE, MEDIZINISCHE
	174	1	162 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
	175	1	162 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	176	0	162 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENTS
	177	2	162 AND TECHNOLOGY, MEDICAL
	178	9	163 TO 177
	179	320	161
	180	58	179 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
	181	0	179 AND (REVIEW LITERATURE OR REVIEW LITERATURES)
	182	2	179 AND (REVIEW, PEER OR REVIEWS, PEER)
	183	9	179 AND REVIEW, SYSTEMATIC
	184	0	179 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
	185	3	179 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
	186	59	180 TO 185
	187	12	179 AND (META ANALYSIS OR META-ANALYSES OR META-ANALYSIS OR METAANALYSIS)
	188	3	179 AND METAANALYSE
	189	13	187 TO 188
	190	60	186 OR 189
	191	320	161
	192	16	191 AND (RANDOMISED CONTROLLED TRIAL# OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#)

	Nr	Hits	Suchformulierung
	193	3	191 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL#
	194	4	191 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
	195	0	191 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
	196	7	191 AND RCT
	197	19	192 TO 196
	198	3	191 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
	199	0	191 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#, RANDOMIZED
	200	0	191 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
	201	0	191 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
	202	0	191 AND KLINISCHE STUDIE#, KONTROLLIERTE
	203	0	191 AND KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
	204	0	191 AND CCT
	205	3	198 TO 204
	206	20	197 OR 205
	207	320	161
	208	102	207 AND (TRIAL OR TRIALS)
	209	196	207 AND (STUDY OR STUDIES)
	210	2	207 AND VALIDATION STUDIES
	211	34	207 AND REPORT
	212	47	207 AND CLINICAL TRIAL
	213	14	207 AND EVALUATION STUDIES
	214	0	207 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	215	5	207 AND MULTICENTER STUDY
	216	0	207 AND TECHNICAL REPORT
	217	140	207 AND STUDIE?
	218	3	207 AND VERSUCH?
	219	81	207 AND REPORT?
	220	0	207 AND RESEARCH ARTICLE?
	221	0	207 AND TECHNICAL REPORT?
	222	248	208 TO 221
	223	2046	S=72
	224	0	223 AND ETHICS MED?
	225	1	223 AND MEDICAL ETHICS
	226	1	223 AND ETHICS, CLINICAL
	227	0	223 AND ETHICAL ANALYS%S
	228	1	223 AND ETHICAL ASPECTS
	229	1	223 AND ETHIK, MEDIZINISCHE
	230	0	223 AND KLINISCHE ETHIK
	231	0	223 AND ETHISCHE VERHALTENSREGELN
	232	1	223 AND ETHISCHE ANALYSE

	Nr	Hits	Suchformulierung
	233	1	223 AND BIOETHIK
	234	0	223 AND BIOETHISCHE FRAGESTELLUNGEN
	235	1	224 TO 234
	236	1	223 AND HUMAN RIGHT%
	237	1	223 AND JUSTICE
	238	1	223 AND JUSTICE, SOCIAL
	239	1	223 AND SOCIAL JUSTICE
	240	0	223 AND MENSCHENRECHTE
	241	2	223 AND RECHTE
	242	0	223 AND RECHTSASPEKTE
	243	0	223 AND RECHTSPRECHUNG
	244	2	236 TO 243
	245	2	235 OR 244
	246	15	88
	247	232	100
	248	67	116
	249	1420	132
	250	9	178
	251	60	190
	252	20	206
	253	248	222
	254	2	245
	255	1495	88 OR 100 OR 116 OR 132
	256	263	178 OR 190 OR 206 OR 222
	257	1495	245 OR 255 OR 256

9.3 Anschreiben



FGG

Forschungsstelle für
Gesundheitsökonomie und
Gesundheitssystemforschung

FGG, Königsworther Platz 1, D-30167 Hannover

Christoph Schwarzbach

Tel.: +49 511 762 5167
Fax: +49 511 762 5081
E-Mail: cms@ivbl.uni-hannover.de

Hannover, 17. September 2007

HTA-Bericht: „Radiochirurgie bei Hirnmetastasen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

unser Institut erstellt derzeit zusammen mit Professor Willich, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie an der Charité in Berlin, einen HTA-Bericht (Health Technology Assessment) zum o.g. Thema. Der Bericht soll die Kosteneffektivität der Radiochirurgie mit anderen Verfahren zur Behandlung von Hirnmetastasen vergleichen. Auftraggeber hierfür ist in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) das DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation).

HTA-Berichte liefern eine wissenschaftliche Grundlage zu medizinischen Aspekten, indem vorhandene medizinische, ökonomische, ethische, juristische sowie soziale Informationen systematisch aufbereitet werden. Ziel von HTA-Berichten ist es, eine systematische Bewertung der vorhandenen Evidenz für die klinische Wirksamkeit und die Kosteneffektivität vorzunehmen und auf diese Weise die politische Entscheidungsfindung zu unterstützen. Adressat von HTA-Berichten ist unter anderem der Gemeinsame Bundesausschuss.

Wir sind an einer umfassenden Information und einer guten Zusammenarbeit mit Herstellern und Forschungseinrichtungen auf diesem Gebiet interessiert und bitten Sie daher um Unterstützung. Wir wenden uns mit der Bitte an Sie, uns Informationen zu relevanten Forschungsergebnissen auf dem Gebiet der Radiochirurgie bei Hirnmetastasen zur Verfügung zu stellen. Wir haben bereits eine systematische Datenbankanalyse z.B. in PubMed durchgeführt, würden uns aber freuen, wenn Sie uns weitere relevante (gerne auch internationale) Literatur zumindest mit den bibliographischen Angaben übermitteln würden. Dies betrifft insbesondere auch auf bislang unveröffentlichte Literatur (z. B. kontrollierte klinische Studien, die zur Publikation angenommen, aber noch nicht gedruckt sind) sowie sog. „Graue Literatur“ (möglichst als Volltext).

Für Fragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung. Herrn Schwarzbach erreichen Sie telefonisch unter 0511 / 762-5167 bzw. per Mail unter cms@ivbl.uni-hannover.de.

Für Ihre Bemühungen herzlich dankend verbleiben wir
mit freundlichen Grüßen

Dr. Thomas Mittendorf

Christoph Schwarzbach

9.4 Checklisten der methodischen Qualität

9.4.1 Checkliste Metaanalysen

Checkliste: Metaanalysen			
Referenz-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
	Ja	Nein	?
A Fragestellung			
1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Informationsgewinnung			
1. Dokumentation der Literaturrecherche			
a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen			
1. Dokumentation der Studienbewertung			
a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Wurde die Bewertung unabhängig von verschiedenen Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Informationssynthese			
1. Quantitative Informationssynthesen:			
a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Wurden Homogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf ihre Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Schlussfolgerungen			
1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ist ein Update des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
berücksichtigt <input type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

9.4.2 Checkliste medizinische Primärstudien

Checkliste: Primärstudien (RCTs, Kohortenstudien, Fall-Kontroll Studien)			
Referenz-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
	Ja	Nein	?
A Auswahl der Studienteilnehmer			
1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ist die Studienpopulation repräsentativ für die „Standartnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme			
Sind Interventions- und Kontrollgruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition			
1. Wurde die Intervention valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wurden Studienteilnehmer verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration			
1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome-Messung			
1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs			
1. War die Response-Rate bei interventions- / Kontrollgruppen ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden die Outcomes von Drop Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse			
1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde eine ITT-Analyse durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
berücksichtigt <input type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

9.4.3 Checkliste gesundheitsökonomische Studien

Checkliste methodische Qualität		
	1. 1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
Analysenmethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?		
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?		
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		
28. Wurde die Währung genannt?		
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		

Fortsetzung: Checkliste gesundheitsökonomische Studien

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

9.5 Ausgeschlossene medizinische Studien

1. Gamma knife (Structured abstract). Toronto. Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS) 2002; 19.	Abstract
2. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations and intracranial tumors (Brief record). Hayes, Inc 2002; 25.	Indikation
3. Stereotactic radiosurgery: an update (Structured abstract). Edmonton. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2002; 102.	Abstract
4. Intracranial metastases: therapeutic options. Annals of Oncology 2003; 4-10.	Studiendesign
5. High-quality evidence in oncology from 18th May to 15th June 2004. A summary. Cancer treatment reviews 2004; 30(8):721-3.	Studiendesign
6. Adamus AT, Chang EL, Leni MA, Franzini L, Swint JM. Preference elicitation using the time trade-off method in patients with 1 to 3 newly diagnosed brain metastases in a prospective randomized clinical trial comparing radiosurgery with and without whole brain radiation. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2004;60(1, Suppl. S):S406.	Abstract
7. Aoyama H, Shirato H, Nakagawa K, Tago M. Interim report of the JROSG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radiosurgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastases [abstract]. Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2004; 22:108.	Abstract
8. Bartsch R, Fromm S, Rudas M, Wenzel C, Harbauer S, Roessler K et al. Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer - a retrospective analysis. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2006 September; 80(3):313-7.	Studiendesign
9. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics 2006 March 1; 64(3):898-903.	Intervention
10. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. American Journal of Oncology Review 2006; 5(5):309-15.	Intervention
11. Bradley KA, Mehta MP. Management of brain metastases. Seminars in oncology 2004 October; 31(5):693-701.	Studiendesign
12. Burri SH, Asher A, Shaffrey M. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? Neurosurgery 2004 April; 54(4):1033-4.	Studiendesign
13. Centre for Reviews and Dissemination. Stereotactic radiosurgery: an update (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2005 (2007 Issue 3):DA20038155.	Studiendesign
14. Centre for Reviews and Dissemination. Gamma knife radiosurgery (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2005;(2007 Issue 3):DA20028118.	Studiendesign
15. Chao ST, Barnett GH, Liu SW, Reuther AM, Toms SA, Vogelbaum MA et al. Five-year survivors of brain metastases: a single-institution report of 32 patients. International journal of radiation oncology, biology, physics 2006 November 1;66(3):801-9.	Studiendesign

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

16. Djulbegovic B, Bickerdike L. High-quality evidence in oncology from 21st October to 18th November 2004: a summary. <i>Cancer treatment reviews</i> /5/5; 31(3): 242-245.	Studiendesign
17. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. <i>Seminars in oncology</i> 2002 October;29(5):518-24.	Studiendesign
18. Fiveash JB, Guthrie B, Markert JM, Spencer SA, Rosenfeld SR, Russo SM et al. Phase II study of gamma knife radiosurgery and temozolomide (Temodar) for newly diagnosed brain metastases. Preliminary toxicity analysis. <i>Neuro-oncology</i> 2004; 374.	Abstract
19. Flannery TW, Suntharalingam M, Kwok Y, Koffman BH, Amin PP, Chin LS et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2003 December; 42(3):327-33.	Studiendesign
20. Friedman WA. Part III: Radiosurgery in the treatment of brain metastases. <i>Clinical neurosurgery</i> 2004; 51:264-70.	Studiendesign
21. Friedrich M, Löning M, Schultze-Mosgau A, Diesing D, Fersis N, Costa SD et al. Behandlung von zerebralen Metastasen beim Mammakarzinom. Treatment of breast cancer patients with brain metastases. <i>Zentralblatt für Gynäkologie</i> 2005;127(2):71-5.	Studiendesign
22. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. Fuentes R , Bonfill X , Exposito J Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non small cell lung cancer <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> : Reviews 2006 Issue 1 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI: 10 1 2006.	Keine Metaanalyse, da keine relevanten Studien
23. Garg S, Patil C. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006 March (2007 Issue 3):CD006121.	Protokollstatus
24. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain, metastases in stage III non-small-cell lung cancer: A retrospective review by the southwest oncology group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 2955-61.	Intervention
25. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Zanotti B, Tomazzoli L, Miscusi M et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option. <i>Journal of neurosurgery</i> 2002 December; 97(5 Suppl): 515-24.	Intervention
26. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. <i>Journal of neurosurgery</i> 2002 December; 97(5 Suppl):494-498.	Studiendesign
27. Gruschow K, Fietkau R. Stereotactic radiosurgery as a boost improves the results of whole brain irradiation of patients with one to three brain metastases: Results of the randomised phase III RTOG study 9508. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> 2005 February;181(N2):131-2.	Studiendesign
28. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO</i> 2005 November;16(11):1749-54.	Studiendesign
29. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2005;(N1).	Intervention

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

30. Hassen-Khodja R. Gamma knife and linear accelerator stereotactic radiosurgery (Structured abstract). Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2002; 87.	Studiendesign
31. Hazard LJ, Jensen RL, Shrieve DC. Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. American journal of clinical oncology 2005 August; 28(4):403-10.	Studiendesign
32. Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Fontanesi J, Lo S, Levin K et al. Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastases. Journal of neurosurgery 2002 December; 97(5 Suppl):489-93.	Studiendesign
33. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, III, Allen PK, Woo SY, Mahajan A et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. Cancer 2006 May 1; 106(9):1998-2004.	Intervention
34. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriya M, Dohba S et al. Impact of combination therapy of neurosurgery and stereotactic radiosurgery for brain metastasis from colorectal cancer: Report of five cases. Chirurgia 2007;20(1):19-24.	Studiendesign
35. Jawahar A, Willis BK, Smith DR, Ampil F, Datta R, Nanda A. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: do patients benefit from adjuvant external-beam radiotherapy? An 18-month comparative analysis. Stereotactic and functional neurosurgery 2002; 79(3-4):262-71.	Studiendesign
36. Khuntia D, Sajja R, Chidel MA, Lee SY, Rice TW, Adelstein DJ et al. Factors associated with improved survival in patients with brain metastases from esophageal cancer: a retrospective review. Technology in cancer research & treatment 2003 June; 2(3):267-72.	Studiendesign
37. Koc M, McGregor J, Grecula J, Bauer CJ, Gupta N, Gahbauer RA. Gamma Knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors. Journal of neuro-oncology 2005 February; 71(3):307-13.	Studiendesign
38. Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. American journal of clinical oncology 2005 April; 28(2):173-9.	Angehörigenbefragung
39. Kumar L, Barge S, Mahapatra AK, Thulkar S, Rath GK, Kumar S et al. Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer. Cancer Control 2003; 10(3):244-53.	Intervention
40. Li GW, Guo Y, Zhang X, Shao JS, Jie LX, Feng YF et al. Brain metastasis: Experience of the Xi-Jing Hospital. Stereotactic and functional neurosurgery 2002; 78(2):70-83.	Studiendesign
41. Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH. Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. Technology in cancer research & treatment 2002 August;1(4):305-10.	Studiendesign
42. Martin JJ, Kondziolka D. Indications for resection and radiosurgery for brain metastases. Current opinion in oncology 2005 November; 17(6):584-7.	Studiendesign
43. McDermott MW, Sneed PK. Radiosurgery in metastatic brain cancer. Neurosurgery 2005 November; 57(5 Suppl.):S45-S53.	Studiendesign

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

44. McDermott MW, Sneed PK. Radiosurgery in metastatic brain cancer. Neurosurgery 2005; 57(5 Suppl.):S4-45.	Studiendesign
45. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, Link MJ, Buckner JC. Treatment options for brain metastases from melanoma. Expert review of anticancer therapy 2005 October; 5(5):809-20.	Studiendesign
46. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005 September 1;63(1):37-46.	Studiendesign
47. Mehta MP, Khuntia D. Current strategies in whole-brain radiation therapy for brain metastases. Neurosurgery 2005;57(5 Suppl.):S4-33.	Studiendesign
48. Meier S, Baumert BG, Maier T, Wellis G, Burg G, Seifert B et al. Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. Onkologie 2004 April; 27(2):145-9.	Intervention
49. Millar BA, Laperriere NJ. In regard to Sanghavi, Miranpuri, and Chappell et al.: radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. IJROBP 2001; 51:426-434. International journal of radiation oncology, biology, physics 2002 May 1; 53(1):252.	Abstract
50. Moazami N, Rice TW, Rybicki LA, Adelstein DJ, Murthy SC, DeCamp MM et al. Stage III non-small cell lung cancer and metachronous brain metastases. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2002 July; 124(1):113-22.	Intervention
51. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases--is there still a place for it? Journal of neuro-oncology 2005 October; 75(1):21-9.	Studiendesign
52. Muacevic A, Jess-Hempfen A, Tonn JC, Wowra B. Clinical quality standards for gamma knife radiosurgery--the Munich protocol. Acta neurochirurgica Supplement 2004;91:25-32.	Studiendesign
53. Narayana A, Chan K, Brennan C, Chang J, Higgins V, Lymberis S et al. A phase II trial of stereotactic radiosurgery boost following surgical resection for solitary brain metastases. Journal of Clinical Oncology 2006;71S.	Abstract
54. Andrews DW RA, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. Surgical neurology 2006 December;66(N6):559-64.	Studiendesign
55. Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc SJ et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. Urologic oncology 2004 January; 22(1):25-31.	Studiendesign
56. Noel G, Bollet MA, Noel S, Feuvret L, Boisserie G, Tep B et al. Linac stereotactic radiosurgery: an effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005 December 1; 63(5):1555-61.	Studiendesign
57. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. Current opinion in neurology 2005 December; 18(6):654-61.	Studiendesign
58. Pan HC, Sheehan J, Stroila M, Steiner M, Steiner L. Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. Journal of neurosurgery 2005 January;102 Suppl:128-33.	Studiendesign

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

59. Patchell RA. The management of brain metastases. <i>Cancer treatment reviews</i> 2003 December;29(6):533-40.	Studiendesign
60. Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. <i>Technology in cancer research & treatment</i> 2003 April;2(2):111-5.	Studiendesign
61. Patel RR RA, Mehta MP. Targeted therapy for brain metastases: Improving the therapeutic ratio. <i>Clinical Cancer Research</i> 2007 March 15;13(N6):1675-83.	Studiendesign
62. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. <i>Current treatment options in oncology</i> 2006 November;7(6):479-89.	Studiendesign
63. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Brain metastases from epithelial ovarian cancer: a review of the literature. <i>The oncologist</i> 2006 March; 11(3):252-60.	Studiendesign
64. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. <i>Journal of neurosurgery</i> 2002 December; 97(5 Suppl.):499-506.	Studiendesign
65. Piccirilli M, Sassun TE, Brogna C, Giangaspero F, Salvati M. Late brain metastases from breast cancer: clinical remarks on 11 patients and review of the literature. <i>Tumori</i> 2007 March;93(2):150-4.	Studiendesign
66. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. <i>Journal of neuro-oncology</i> 2003 January; 61(1):73-80.	Studiendesign
67. Pollock BE. An evidence-based medicine review of stereotactic radiosurgery. <i>Progress in neurological surgery</i> 2006; 19:152-70.	Studiendesign
68. Pollock BE. Guiding neurosurgery by evidence. 2006;19:IX,XI-IX207.	Studiendesign
69. Protzel C, Helke K, Schröder H, Kautz H, Pechoel M, Zimmermann U et al. Aktuelle Standards und Trends in der Therapie von Hirnmetastasen des Urothelkarzinoms der Harnblase. Current standard and trends in the treatment of brain metastasis from bladder cancer. <i>Journal für Urologie und Urogynäkologie</i> 2004;11(3):16-20.	Studiendesign
70. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. <i>Cancer</i> 2004 August 15; 101(4):825-33.	Studiendesign
71. Rao RD, Brown PD, Buckner JC. Innovation in the management of brain metastases. <i>Oncology (Williston Park, N Y)</i> 2007 April;21(4):473-81.	Studiendesign
72. Richards GM, Tsao MN, Mehta MP. Summary of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. <i>American Journal of Oncology Review</i> 2006;5(1):58-61+64.	Studiendesign

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

73. Robinson C, Stephans K, Fu P, Pillai K, Maciunas R, Einstein DB. Impact of initial whole brain radiotherapy (WBRT) in addition to gamma knife radiosurgery (GKSRS) on the neurologic status of patients with newly diagnosed brain metastases. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2003;57(2 Suppl.):S326.	Abstract
74. Schoeggel A, Kitz K, Reddy M, Zauner C. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from colorectal cancer. International journal of colorectal disease 2002 May; 17(3):150-5.	Studiendesign
75. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Deutsch M, Arena VC et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: A randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery 2002 August;51(N2):343-55.	Intervention
76. Shimamoto S, Inoue T, Shiomi H, Sumida I, Yamada Y, Tanaka E et al. CyberKnife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors. Radiation medicine 2002 November; 20(6):299-304.	Studiendesign
77. Siker ML, Mehta MP. Resection versus radiosurgery for patients with brain metastases. Future oncology (London, England) 2007 February; 3(1):95-102.	Studiendesign
78. Smith ML, Lee JY. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis. Neurosurgical focus 2007;22(3):E5.	Studiendesign
79. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. Journal of neurology 2002 October;249(10):1357-69.	Studiendesign
80. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies 2006 July;13(7):674-81.	Studiendesign
81. Sperduto PW, Scott C, Andrews D, Schell MC, Flanders A, Werner-Wasik M et al. Stereotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survival in patients with brain metastases: Report of radiation therapy oncology group phase III study 95-08. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2002; 54(2 Suppl.):3.	Abstract
82. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases (Brief record). Technology in Cancer Research and Treatment 2003;2(2):105-9.	Studiendesign
83. Stone A, Cooper J, Koenig KL, Golfinos JG, Oratz R. A comparison of survival rates for treatment of melanoma metastatic to the brain. Cancer investigation 2004;22(4):492-7.	Intervention
84. Suh JH, Vogelbaum MA, Barnett GH. Update of stereotactic radiosurgery for brain tumors. Current opinion in neurology 2004 December;17(6):681-6.	Studiendesign
85. Suki D, Lang FF, Maldaun MVC, Abouassi H, Chang EL, De Aguiar PHP et al. Complications of stereotactic radiosurgery in patients with brain metastases: Considerations for deep and functional brain tumor locations. Neurosurgery Quarterly 2007;17(2):81-91.	Studiendesign
86. Taillibert S, Hildebrand J. Treatment of central nervous system metastases: parenchymal, epidural, and leptomeningeal. Current opinion in oncology 2006 November; 18(6):637-43.	Studiendesign

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische Studien

87. Taimur S, Edelman MJ. Treatment options for brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer. Current oncology reports 2003 July;5(4): 342-6.	Studiendesign
88. Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. Current opinion in oncology 2004 March; 16(2):161-6.	Studiendesign
89. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. BMC cancer 2005; 5.	Studiendesign
90. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, Bhatnagar A, Kondziolka D, Lunsford LD. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005 July 15; 62(4):1125-32.	Studiendesign
91. Villa S, Verger E, Gil M, Vinolas N, Yaya R, Pujol T et al. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and whole brain irradiation (WBI) on patients affected with brain metastases (BM): A randomized multicentric phase II trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2003;57(2 Supplement):S132.	Abstract
92. Wang LG, Guo Y, Zhang X, Song SJ, Xia JL, Fan FY et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. Stereotactic and functional neurosurgery 2002; 78(2):70-83.	Studiendesign
93. Yoshida S, Morii K. The role of surgery in the treatment of brain metastasis: a retrospective review. Acta Neurochirurgica 2004 August;146(8):767-70.	Intervention

9.6 Ausgeschlossene ökonomische Studien

1. Abrey LE, Mehta MP. Treatment of brain metastases: a short review of current therapies and the emerging role of temozolomide. <i>Clinical advances in hematology & oncology: H & O</i> 2003; 1(4): 231-236.	Keine Hirnmetastasen
2. Andrews DW RA, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. <i>Surgical neurology</i> 2006; 66(N6): 559-564.	Keine Ökonomie
3. Ausman JI. In this issue.... <i>Surgical neurology</i> 2003; 60(6): 473-474.	Keine Ökonomie
4. Binder D, Temmesfeld-Wollbrück B, Wurm R, Woiciechowsky C, Schäper C, Schürmann D, Suttrop N, Beinert T. Hirnmetastasen beim Lungenkarzinom; Brain metastases of lung cancer. <i>Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)</i> 2006; 131(4): 165-171.	Keine Ökonomie
5. Burri SH, Asher A, Regine WF, Sperduto PW, Scott CB, Mehta MP. In regard to Regine et al., <i>IJROBP</i> 2002;52:333-338 [2] (multiple letters). <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2002; 53(5): 1393-1394.	Keine Ökonomie
6. Bussi�re MR, Adams JA. Treatment planning for conformal proton radiation therapy. <i>Technology in cancer research & treatment</i> 2003; 2(5): 389-399.	Keine Ökonomie
7. Centre for Reviews and Dissemination. Stereotactic radiosurgery: an update (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2005; (2007 Issue 3): DA20038155.	Abstract
8. Centre for Reviews and Dissemination. Gamma knife radiosurgery (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2005; (2007 Issue 3): DA20028118.	Abstract
9. Centre for Reviews and Dissemination. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2006; (2007 Issue 3): DA20048834.	Abstract
10. Cho DY, Tsao ML, Lee WY, Chang CS. Socioeconomic costs of open surgery and gamma knife radiosurgery for benign cranial base tumors. <i>Neurosurgery</i> 2006; 58(N5): 866-872.	Keine Hirnmetastasen
11. Dare AO, Sawaya R. Part II: Surgery versus radiosurgery for brain metastasis: surgical advantages and radiosurgical myths. <i>Clinical neurosurgery</i> 2004; 51: 255-263.	Keine Studie
12. Drove N, Cabeza A, Caballero P, Colmenero M, Dominguez P, Manas A, Lanzos E, az-Lobato R. Brain metastases: Effectiveness of the treatment with radiosurgery. <i>Radiotherapy and oncology</i> 2006; S484.	Keine Ökonomie
13. Endo H, Kumabe T, Jokura H, Tominaga T. Stereotactic radiosurgery followed by whole ventricular irradiation for primary intracranial germinoma of the pineal region. <i>Minimally invasive neurosurgery MIN</i> 2005; 48(3): 186-190.	Keine Hirnmetastasen
14. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. <i>Journal of neuro-oncology</i> 2007; 81(3): 287-294.	Keine Ökonomie
15. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006; (2007 Issue 3): CD004840.	Keine Ökonomie
16. Garg S, Patil C. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006; (2007 Issue 3): CD006121.	Keine Ökonomie
17. Gerosa M. Two relevant updates: One integrating the other. <i>Rivista Medica</i> 2005; 11(1-2): 3.	Keine Hirnmetastasen
18. Hickey K. Role of stereotactic radiosurgery in the management of single or multiple cerebral metastases. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> 2003; 3(4): 197-203.	Keine Ökonomie

Fortsetzung: Ausgeschlossene ökonomische Studien

19. Jeremic B. Radiation therapy. Hematology/Oncology Clinics of North America 2004; 18(1): 1-12.	Keine Ökonomie
20. Kemeny A. Gamma knife surgery for brain metastases: Indications for and limitations of a local treatment protocol: Comment. Acta Neurochirurgica 2005; 147(7): 726.	Keine Ökonomie
21. Kitz K. Das Gamma Knife – Eine Übersicht. The gamma knife - A review. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2002; 3(3): 21-24.	Keine Ökonomie
22. Kobayashi S, Teramoto A. The current state of neurosurgery in Japan. Neurosurgery 2002; 51(4): 864-870.	Keine Ökonomie
23. Kunkler I, James N, Maher J. Radiotherapy. Expert Review of Anticancer Therapy 2004; 4(3): S37-S41.	Keine Ökonomie
24. MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS. Proton beam radiation therapy. Cancer investigation 2006; 24(2): 199-208.	Keine Ökonomie
25. N. N. Gamma knife (Structured abstract). Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS) 2002; 19.	Keine Ökonomie
26. N. N. 23rd Annual Meeting of the European-Society-for-Therapeutic-Radiology-and-Oncology (ESTRO 23), Amsterdam, Netherlands, October 24 -28, 2004. Radiotherapy & Oncology 2004; 73(Suppl. 1): S1-S220.	Keine Hirnmetastasen
27. N. N. Bekanntmachungen: Beschlüsse des Zentralen Konsultationsausschusses für Gebührenordnungsfragen bei der Bundesärztekammer. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102(37): A-2502.	Keine Studie
28. N. N. Bekanntmachungen: Beschlüsse - des Zentralen Konsultationsausschusses für Gebührenordnungsfragen bei der Bundesärztekammer. Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(41): A-2739.	Keine Studie
29. Pang LJ. Radiation oncology update. Hawaii medical journal 2003; 62(5): 109-110.	Keine Ökonomie
30. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases (Brief record). Technology in Cancer Research and Treatment 2003; 2(2): 105-109.	Keine Ökonomie
31. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews 2006; 32(3): 203-213.	Keine Ökonomie
32. Suh JH, Vogelbaum MA, Barnett GH. Update of stereotactic radiosurgery for brain tumors. Current opinion in neurology 2004; 17(6): 681-686.	Keine Ökonomie
33. Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. Current treatment options in oncology 2002; 3(6): 509-524.	Keine Hirnmetastasen
34. Young SE, Martinez SR, Essner R. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. Journal of surgical oncology 2006; 94(N4): 344-351.	Keine Ökonomie

9.7 Ausgeschlossene ethische Studien

1. O. N. Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Positron emission tomography (PET). 2002.	Keine Radiochirurgie
2. Droste S, Gerhardus A, Kollek R. Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-HTA-Berichten - eine internationale Bestandsaufnahme. Methods for the assessment of ethical aspects and moral concepts in society in short HTA reports an international survey. 2003. Medicombooks.de.	Keine Radiochirurgie

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.