

Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen Operation

Kirsten Schmieder, Martin Engelhardt, Sebastian Wawrzyniak, Sandra Börger, Kurt Becker, Andreas Zimolong

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

**Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im
Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen
Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten
konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen
Operation**

**Kirsten Schmieder¹, Martin Engelhardt², Sebastian Wawrzyniak³,
Sandra Börger⁴, Kurt Becker⁴, Andreas Zimolong⁴**

¹ Neurochirurgische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim

² Neurochirurgie, Klinikum Bamberg

³ Neuro-Kopf-Zentrum, Klinikum Rechts der Isar, München

⁴ Synagon GmbH, Aachen

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 Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. 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

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. 97

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2010

DOI: 10.3205/hta000080L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000080L7

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	V
1.1	Tabellenverzeichnis	V
1.2	Abbildungsverzeichnis	V
1.3	Abkürzungsverzeichnis	VI
1.4	Glossar	VII
2	Zusammenfassung	1
3	Abstract	2
4	Kurzfassung	3
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	3
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.3	Fragestellung/Forschungsfragen	4
4.4	Methodik der Literaturselektion	4
4.5	Datenanalyse	5
4.6	Ergebnisse	5
4.7	Diskussion	6
4.8	Schlussfolgerung/Empfehlungen	6
5	Summary	8
5.1	Health political background	8
5.2	Scientific background	8
5.3	Research questions	9
5.4	Methods of literature selection	9
5.5	Data analysis	9
5.6	Results	10
5.7	Discussion	11
5.8	Conclusion	11
6	Hauptdokument	12
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	12
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	13
6.2.1	Definition	13
6.2.2	Inzidenz	13
6.2.3	Wo sind diese Tumore lokalisiert?	13
6.2.4	Pathologische Anatomie und Histopathologie	14
6.2.5	Krankheitserscheinungen	14
6.2.6	Prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines Meningeoms	15
6.2.7	Untersuchungstechniken zum Nachweis des Tumors	15
6.2.7.1	Computertomografie (CT)	16
6.2.7.2	Kernspintomografie (MRT)	16
6.2.7.3	Angiografie	16
6.2.8	Therapie	16
6.2.8.1	Operation	17
6.2.8.2	Ergänzende Therapie	17
6.2.8.3	Konventionelle fraktionierte Bestrahlung	17
6.2.8.4	Stereotaktische Bestrahlung	18
6.2.8.5	Chemotherapie	19
6.2.8.6	Begleitende medikamentöse Therapie	19
6.2.9	Rezidivrate bei Meningeomen	19
6.2.10	Ökonomische Bedeutung	19
6.2.11	Leistungsvergütung im deutschen Gesundheitssystem	20
6.2.11.1	Stationäre Leistungsvergütung	20
6.2.11.2	Ambulante Leistungsvergütung	21
6.2.11.3	Vergütung neuer Behandlungsmethoden	21
6.2.11.4	Vergütung der mikrochirurgischen Operation intrakranieller Meningeome	22

6.2.11.5	Vergütung der Radiochirurgie intrakranieller Meningeome	24
6.2.12	Lebensqualität	25
6.3	Fragestellung/Forschungsfragen	26
6.4	Methodik.....	26
6.4.1	Systematische Literatursuche.....	27
6.4.2	Selektionsprozess.....	27
6.4.3	Ein- und Ausschlusskriterien – medizinischer Teil	28
6.4.4	Ein- und Ausschlusskriterien – ökonomischer Teil	29
6.4.5	Standardbericht zur Literaturbewertung	29
6.5	Ergebnisse	29
6.5.1	Quantitative Ergebnisse.....	29
6.5.1.1	Medizinische Literatur	30
6.5.1.2	Gesundheitsökonomische Literatur	31
6.5.1.3	Eingeschlossene Literatur und Bewertung	32
6.5.1.4	Medizinische Studien – Übersicht.....	32
6.5.1.5	Medizinische Studien – Bewertung und Analyse.....	34
6.5.1.6	Meningeome der vorderen Schädelbasis und des Canalis opticus.....	35
6.5.1.6.1	Meningeome am Tuberculum sellae	35
6.5.1.6.2	Spheno-orbitale Meningeome	36
6.5.1.6.3	Meningeome des Planum sphenoidale/Olfaktoriusrinne	37
6.5.1.6.4	Meningeome des Nervus opticus (Optikusscheide)	38
6.5.1.6.5	Meningeome der petroklivalen Region	39
6.5.1.6.6	Meningeome des Sinus cavernosus.....	40
6.5.1.6.7	Meningeome parasagittal mit Beteiligung des Sinus sagittalis superior	42
6.5.1.7	Spinale Meningeome	43
6.5.1.8	Maligne Meningeome.....	45
6.5.1.9	Asymptomatische Meningeome.....	46
6.5.1.10	Allgemeine Analyse strahlentherapeutischer Arbeiten	46
6.5.2.3	Gesundheitsökonomische Studien – Übersicht.....	48
6.5.2.4	Gesundheitsökonomische Studien – Bewertung und Analyse	50
6.5.2.4.1	Kosten der Mikrochirurgie.....	50
6.5.2.4.2	Kosten der Radiochirurgie	51
6.5.2.4.3	Ergebnisse und Kostenvergleich	52
6.5.2.5	Studien zu Lebensqualität – Übersicht, Bewertung und Analyse	52
6.5.2.6	Modellierung der Kosten und Nutzen.....	54
6.5.2.6.1	Definition des Entscheidungsproblems	55
6.5.2.6.2	Methodik	55
6.5.2.6.3	Bewertung der Zustände	58
6.5.2.6.4	Ergebnisse.....	60
6.5.2.6.5	Sensitivitätsanalyse	62
6.5.2.7	Studien zu ethischen und juristischen Aspekten	62
6.6	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.....	62
6.6.1	Medizinische Fragestellungen	62
6.6.2	Gesundheitsökonomische Fragestellungen	63
7	Schlussfolgerung und Empfehlung	65
8	Literaturverzeichnis	66
9	Anhang	75
9.1	Basisinformationen zur Suchstrategie	75
9.1.1	Datenbanken	75
9.1.2	Schlagworte	76
9.1.3	Suchformulierung.....	76
9.2	Bewertung	84
9.2.1	Erstselektion	84
9.2.2	Zweitselektion	84
9.3	Ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund	85

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Intrakranielle Prädilektionsstellen für das Auftreten von Meningeomen	13
Tabelle 2: Histopathologische Subtypen der Meningeome und ihre Häufigkeiten.....	14
Tabelle 3: Simpson-Graduierung und die Auswirkung der Resektion auf die 5-Jahres-Rezidivrate ..	17
Tabelle 4: Statureinteilung NUB-Verfahren	22
Tabelle 5: Kostenmatrix DRG B20B.....	23
Tabelle 6: Kostenmatrix DRG B02C.....	23
Tabelle 7: Kostenmatrix DRG B16Z	24
Tabelle 8: Karnofsky-Index.....	26
Tabelle 9: Eingeschlossene medizinische Literatur	32
Tabelle 10: Direkte Kosten (van Roijen et al. ¹⁶⁵).....	49
Tabelle 11: Chirurgiekosten (Wellis et al. ²⁰⁶).....	50
Tabelle 12: Kosten der Mikrochirurgie.....	50
Tabelle 13: Mikro- versus Radiochirurgie.....	52
Tabelle 14: Übergangswahrscheinlichkeiten Radiochirurgie	56
Tabelle 15: Übergangswahrscheinlichkeiten Mikrochirurgie	58
Tabelle 16: Bewertung der Zustände mit Kosten	59
Tabelle 17: Nutzwerte der Modellzustände	60
Tabelle 18: Datenbanken	75
Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008	76
Tabelle 20: Quantitative Auswertung der Erstselektion	84
Tabelle 21: Standardbericht zur Bewertung von Primärstudien.....	84
Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion	85
Tabelle 23: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Zweitselektion	91
Tabelle 24: Ausgeschlossene Publikationen – Gesundheitsökonomische Literaturrecherche.....	92
Tabelle 25: Ausgeschlossene Literatur – Handsuche.....	93

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektionsprozess	27
Abbildung 2: Medizinisches Selektionsergebnis	30
Abbildung 3: Sozioökonomisches Selektionsergebnis.....	31
Abbildung 4: Meningeome am Tuberculum sellae	35
Abbildung 5: Spheno-orbitale Meningeome	36
Abbildung 6: Meningeome des Planum sphenoidale	38
Abbildung 7: Meningeome der Optikusscheide.....	39
Abbildung 8: Petroklivale Meningeome	40
Abbildung 9: Chirurgische Therapie Sinus cavernosus-Meningeome	41
Abbildung 10: Kombinierte Therapie Sinus cavernosus-Meningeome	42
Abbildung 11: Meningeome des Sinus sagittalis superior.....	43
Abbildung 12: Spinale Meningeome.....	44
Abbildung 13: Maligne/atypische Meningeome.....	45
Abbildung 14: Meningeome Strahlentherapie	48
Abbildung 15: Verlauf Karnofsky-Index (Pamir et al. ¹⁴⁵)	54
Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mikro- (links) und der Radiochirurgie (rechts).....	56
Abbildung 17: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 1.....	60
Abbildung 18: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 2.....	61
Abbildung 19: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 3.....	62

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AVM	Arteriovenöse Malformation
BAT	Bundesangestelltentarifvertrag
CC	Complication Comorbidity, dt.: Komplikationen Komorbidität
CT	Computertomografie
CUSA	Cavitron ultrasonic surgical aspirator, dt.: Ultraschalldissektor
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DESTATIS	Statistisches Bundesamt Deutschland
DFL	Niederländische Gulden
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis related groups, dt.: Diagnosebezogene Fallgruppen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektro-Enzephalographie
EG	Evidenzgrad
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
Ergo	Ergotherapie
EuroQol	Internationale Gruppe von Gesundheitsökonomern
FACT	Functional assessment of cancer therapy
FACT-BR	Functional assessment of cancer therapy brain scale
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German diagnosis related group
GKS	Gamma knife surgery, dt.: Gamma knife-Chirurgie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
HN	Hirnnerven
HOPS	Hirnorganische Psychosyndrome
HTA	Health Technology Assessment
Imp	Symptomverbesserung
ICD	International classification of diseases
INAHTA	International network of agencies for Health Technology Assessment
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
Int	Interventionskosten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Kraftgrad einer motorischen Lähmung
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KI-67	Proliferationsparameter
KPS	Karnofsky performance score, dt. Karnofsky-Index
LINAC	Linear Accelerator, dt.: Linearbeschleuniger
MC	Mikrochirurgie
MCMC	Markov Chain Monte Carlo-Simulation
Med	Medikamente
MeSH	Medical Subject Heading
MI	Interventionsbedingte Mortalität

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

MRT	Kernspintomografie
MS	Mikrochirurgie
NC	No Change
NEED	National Economic Evaluation Database
NHS	National Health Service
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PI	Postinterventionszustand
PIKO	Population Intervention Kontrollintervention Outcome
PM	Permanente Morbidität
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quelle
QALY	Quality-adjusted life year, dt.: qualitätskorrigiertes Lebensjahr
QoL	Quality of life, dt.: Lebensqualität
RC	Radiochirurgie
RCI	Radiochirurgie ohne Investitionskosten
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomised controlled trial
Rec	Rezidiv
RLV	Regelleistungsvolumen
RNA	Ribonucleic acid, dt.: Ribonucleinsäure
SF 36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SIP	Sickness impact profile
SRS	Stereotactic radiosurgery, dt.: Stereotaktische Radiochirurgie
SRT	Stereotactic radiotherapy, dt.: Stereotaktische Radiotherapie
Tox	Toxizität
VWD	Verweildauer
WHO	World Health Organisation, dt.: Weltgesundheitsorganisation
WStG	Wettbewerbsstärkungsgesetz
2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional

1.4 Glossar

Arachnoidea/ Arachnoidale Deckzellen	Dünne „Spinnenhaut“, die das gesamte Hirn überzieht, Ausgang der Tumorentstehung bei Meningeomen.
Arteria cerebri media	Mittlere Hirnarterie.
Bildfusion	Übereinanderlegen von verschiedenen Bilddaten.
Canalis opticus	Knöcherner Kanal, durch den der Sehnerv verläuft.
Clivus	Knöcherne Verbindung zwischen Wirbelsäule und Hirnschädel.
Direkte Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der unmittelbar mit der Durchführung einer medizinischen Versorgung anfällt.
Dura mater	Harte Hirnhaut.
Elektroenzephalogramm	Elektrodiagnostikum für das Gehirn, bei dem Summationspotentiale der Neuronen an der Kopfhaut abgeleitet und grafisch aufgezeichnet werden.
Embolisation	Verschluss eines arteriellen Gefäßes.

Glossar – Fortsetzung

Epidurale Blutung	Blutung außerhalb der harten Hirnhaut.
Extrakavernös	Außerhalb des Sinus cavernosus gelegen.
Falx	Gedoppelte Hirnhaut zwischen den Hirnhälften.
Foramen magnum	Knöcherner Austritt aus dem Hirnschädel.
Fossa posterior	Hintere Schädelgrube.
Functional assessment of cancer therapy brain scale (FACT-BR)	Functional assessment of cancer therapy brain scale zur multidimensionalen Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit einem Hirntumor, anhand eines Fragebogens.
Genexpression	Biosynthese von Ribonucleinsäure (RNA) und Proteinen aus den genetischen Informationen.
Granulationes arachnoidales	Abfluss des Liquors in den venösen Kreislauf.
Hirnorganische Psychosyndrome	Durch Hirnveränderungen hervorgerufene psychische Veränderungen.
Hydroxyurea	Medikament für die Therapie schnell wachsender Meningeome.
Hyperostotische Reaktion	Verdickungen im Innern der Knochen, meistens von den Knocheninseln in der Spongiosa ausgehend.
Hypophyse	Hirnanhangdrüse.
Hypothalamus	Steuerung der Hypophyse.
Indirekte Kosten	Kosten die durch morbiditäts- oder mortalitätsbedingten Produktionsausfall eines Patienten entstehen.
Intangible Kosten	Intangible Kosten sind schwer in Geldeinheiten zu bewerten, da hier vorwiegend persönliche Empfindungen berücksichtigt werden. Die durch die Krankheit verursachten Einschränkungen wie Schmerz, Depression oder der Verlust an Lebensqualität, können zwar durch verschiedene Index- und Profilinstrumente erhoben werden.
Intrakavernös	Im Sinus cavernosus gelegen.
Isodosenkurve	Geometrischer Ort für alle Punkte, an denen eine Bestrahlungsdosisgröße den gleichen Wert hat.
Karnofsky-Index (KPS)	Eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit Tumoren bewertet werden können.
Keilbeinflügel	Schädelbasisknochen.
KI-67	Zellulärer Differenzierungs- und Proliferationsmarker für die Bestimmung von Tumorzellaktivität (Namengebung nach dem Ort der Entwicklung – Kiel, Deutschland).
Kollateralkreislauf	Sich entwickelnder Blutkreislauf.
Konvexität	Hirnoberflächenkrümmung.
Letalität	Sterblichkeit einer Erkrankung.
Mitose	Kernteilungsvorgang, bei dem aus einem Zellkern zwei Tochterkerne gebildet werden, die gleiches (mit dem Ausgangsmaterial identisches) Genmaterial und die gleiche Chromosomenzahl haben.
Neurofibromatose	Über den ganzen Körper verteilte Neurofibrome der Hautnerven.
Ödem	Wassereinlagerung, Schwellung.
Okulomotorik	Augenbewegung.
Olfaktoriusrinne	Knöcherne Rinne, durch die der Riechnerv verläuft.
Optikusscheide	Verlauf des Sehnerven hinter der knöchernen Augenhöhle.
Optische Apertur	Freie Öffnung eines optischen Systems.
Osteoblastisch	Knochenzellenproduzierend.

Glossar – Fortsetzung

Paraparese	Lähmung beider Beine (graduell).
Paraplegie	Vollständige Lähmung beider Beine.
Parasagittal	Neben dem sinus saggitalis (der Mittellinie) gelegen.
Petroklival Region	Region innerhalb des Schädels vom Klivus bis seitlich am Hirnstamm herunter ziehend, das Felsenbein einschließend, kann bis weit hinunter reichen (foramen magnum).
Planum sphenoidale	Knöchernen Struktur der Schädelbasis im vorderen Bereich des Schädels.
Planungsvolumen	Für die Bestrahlung wichtige Planungsgröße, die in der Strahlentherapie das zu bestrahlende Zielvolumen beschreibt. Es entspricht dem nachweisbaren Tumolvolumen, erweitert um einen Sicherheitssaum, der aufgrund von Organbeweglichkeit und Einstell- Ungenauigkeiten hinzugerechnet wird.
Prädilektionsstelle	Von einem Krankheitsprozess bevorzugte Körperregion.
Protrusio bulbi	Vorstehender Bulbus (des Auges).
Resektion nach Simpson	Klassifikation über das Ausmaß der Tumorresektion.
Rezidiv	Wiederauftreten einer Krankheit.
Sinus cavernosus	Erweiterter Venenraum in der harten Hirnhaut im Bereich der vorderen Schädelbasis.
Subdurale Blutung	Blutung unterhalb der harten Hirnhaut.
Suprasellär	Oberhalb der sella (Teil der Schädelbasis) gelegen.
Synzytien	Kerniger Zellverband, der durch Verschmelzen von Einzelzellen entstanden ist und keine Zellgrenzen aufweist.
Tentorium	Gedoppelte Hirnhaut zwischen Groß- und Kleinhirn.
Tuberculum sellae	Knöchernen Höcker seitlich des vorderen Eingangs der sella turcica (Lokalisation der Hirnanhangdrüse) an der Schädelbasis.
Tractus spinothalamicus	Sensibles Bahnensystem im Rückenmark.
Tumorentität	Tumorart.
Vaskularisation	Neubildung von Gefäßen.
Vaskulopathie	Krankhafte Veränderung der Gefäße.
Ventrikel	Hirnkammer, in der Nervenwasser produziert wird.
Visus	Das Sehvermögen.

2 Zusammenfassung

Hintergrund

Meningeome sind meistens gutartige, langsam wachsende Tumore, die sich als intrakranielle oder intraspinale Raumforderung äußern. Da Meningeome über lange Zeit symptomlos bleiben, haben sie sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig noch nicht manifestiert. In diesem Fall kann zunächst eine abwartende Haltung des Therapeuten eingenommen werden. Der Fokus der Therapiemaßnahmen stützt sich vor allem auf die chirurgische Entfernung des Tumors, da auf diese Weise eine sofortige Volumenreduktion erzielt werden kann. Eine nichtinvasive Maßnahme, die vor allem zur Nachbehandlung teilresezierter Tumore eingesetzt wird, stellt die stereotaktische Radiochirurgie dar. Für die stereotaktische Radiochirurgie ist eine aufwendige und kostenintensive Gerätetechnik notwendig. Der hohe Grad an Präzision, der durch einen steilen Abfall der Dosiskurven am Tumorrand gekennzeichnet ist, und die geringe Invasivität der Behandlung sind jedoch von zentraler Bedeutung.

Das vorliegende Assessment soll die Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen Optionen in der Meningeomtherapie aufzeigen und das Outcome der Verfahren in Bezug zu den unterschiedlichen Lokalisationen der Meningeome bewerten.

Methodik

Die systematische Literatursuche erfolgte im Dezember 2007 in den wichtigsten medizinischen Datenbanken, wobei die in der Suchstrategie verwendeten Stichworte und ihre Verknüpfungen nachvollziehbar dokumentiert werden. Aufgrund der geringen Datenlage wird darüber hinaus für den Bereich der gesundheitsökonomischen Bewertungen eine Handsuche durchgeführt. Das gegenwärtige Assessment beruht somit auf der aktuellsten Evidenz themenbezogener Studien und Übersichtsarbeiten, die zum Zeitpunkt der Literatursuche zur Verfügung steht.

Ergebnisse

Insgesamt werden 31 Publikationen für die medizinische und drei Arbeiten für die gesundheitsökonomische Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten sind stark abhängig von der Lokalisation des Meningeoms. Für die allgemeine Betrachtung der Meningeome werden vor allem Publikationen herangezogen, die ein progressionsfreies Intervall von fünf Jahren bei 77 bis 97 % der Fälle nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung beschreiben, bei 18 bis 70 % nach subtotaler Tumorentfernung und bei 82 bis 97 % nach kombinierter chirurgischer sowie strahlentherapeutischer Behandlung. Andere Therapieformen wie Hormontherapie oder Therapieformen, die dem Tumorstrom entgegenwirken, zeigen bislang keinen durchgreifenden Erfolg.

Der Kostenvergleich zwischen der Radiochirurgie mit dem Gamma knife und der mikrochirurgischen Operation fällt, bezogen auf die Daten aus der Literatur, zugunsten der Radiochirurgie aus. Allerdings stehen die Kosten der Radiochirurgie in unmittelbarer Abhängigkeit zur der Anzahl der mit der Intervention therapierten Patienten insgesamt.

Schlussfolgerung

Aus den vorliegenden Arbeiten kann lediglich zu einzelnen Lokalisationen von Tumoren ein Behandlungsvorschlag abgeleitet werden, da die Evidenzkategorie III nicht überschritten wird. In den meisten Fällen wird es somit eine Einzelfallentscheidung bleiben, die ausgehend von den Beschwerden des Patienten die operative Expertise des Neurochirurgen, die strahlentherapeutischen Möglichkeiten und letztlich den Patientenwunsch einbezieht.

Dabei lässt sich eine primär chirurgische Therapie lediglich bei spinalen Tumoren und bei kortikal gelegenen Tumoren der Histologie Grad I vorschlagen. Alle übrigen Lokalisationen sind grundsätzlich auf mehrere Arten therapierbar und die vorliegende Literatur lässt bei dem existierenden Evidenzniveau keine eindeutigen Aussagen für oder gegen eine Therapie zu. Somit besteht die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien oder prospektiver Kohortenstudien, die in Abhängigkeit der unterschiedlichen Lokalisationen einen direkten Vergleich zwischen der Mikro- und der Radiochirurgie herstellen.

3 Abstract

Scientific background

Meningiomas are the most common benign intracranial neoplasms with a slow growth presented as the intracranial lesion. These tumors are without any symptoms for a long time. At the time of diagnosis it is frequently an asymptomatic tumor. In that case the therapist may well suggest a wait-and-see strategy. The therapy of meningiomas focuses firstly on the microsurgical treatment. Volume reduction can be achieved immediately after treatment. Stereotactic radiosurgery is an important non-invasive treatment option for recurrent tumors or meningiomas with partial resection. The technical equipment for the stereotactic radiosurgery is a cost intensive investment. In this context the high precision of the intervention, presented as a low invasiveness of the treatment, is an important factor.

The aim of this assessment is to identify the chances and limitations of the diverse treatment options and to estimate their outcome for different localisations of meningiomas.

Methods

In December 2007 a systematic literature search was conducted using the most relevant medical databases. The whole strategy and the used search terms were documented. The literature search was supplemented with an internet and literature based hand search on law, ethics and economics. Primary studies and systematic reviews which report relevant outcomes are included in this analysis. The current assessment is based on the available evidence that was found at the time of the literature search.

Results

A total of 31 publications for the medical focus of assessment and three reports from the economical hand search were included. In general, it is not possible to identify neither randomised clinical trials or prospective, contrasting cohort studies nor studies summarising results from such studies. The results presented in the literature published by surgeons strongly vary regarding localisation of meningiomas. Publications not differentiating between the localisation of meningiomas indicate a progression free survival rate of five years in 77 to 97 % of the cases after complete surgical resection of the tumor, in 18 to 70 % of the cases after subtotal resection and for patients who had undergone surgical resection and a combined radiotherapeutical treatment of their meningiomas a five year progression free survival rate between 82 and 97 %. Other treatment options like hormone therapy or treatments to stop tumor growth had been used unsuccessfully so far.

Based on the results presented regarding economic evaluation, costs resulting from radiosurgical treatment are lower in contrast to costs resulting from surgical resection. However, it has to be taken into account that costs resulting from radiosurgical treatment strongly depend on the number of patients treated in total with the radiosurgical equipment.

Conclusion

Due to the strong dependencies between the results from surgical therapy and the localisation of the tumor, it is only possible to derive recommendations on whether or not to perform the surgical therapy with respect to the localisation of the tumor.

Only for patients with tumors with a spinal localisation or WHO Grade I meningiomas with a cortical localisation, primary treatment with by means of microsurgery can be suggested. For all other localisations of the tumor, alternative treatment by radiosurgery should be discussed. From the literature identified, a clear recommendation of one or the other therapy however can not be deduced. Thus, there is a strong need for randomised clinical trials or prospective or contrasting cohort studies, which compare rigorously microsurgery with radiosurgery concerning different localisations of tumors.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Über einen langen Zeitraum ist die Neurochirurgie von einem chirurgischen Vorgehen mit großvolumiger Entfernung der betroffenen Areale geprägt, das einhergeht mit einem hohen Risiko an Morbidität und neurologischen Defiziten. Diese Radikalität ist heute stark zurück gegangen und es wird eher ein an die Beschwerdesymptomatik und die Lokalisation/das Operationsrisiko angepasstes therapeutisches Vorgehen angestrebt, das auf Funktionserhaltung und Beschwerdelinderung ausgerichtet ist. In diesem Zusammenhang wächst auch die Bedeutung nichtinvasiver Verfahren, die häufig als Begleittherapie oder bei Tumorrest bzw. Tumorrezidiv angewendet werden. Eine dieser nichtinvasiven Maßnahmen stellt die stereotaktische Radiochirurgie dar. Diese Intervention ist seit der Inbetriebnahme des ersten Gamma knife 1968 möglich, gewinnt aber erst durch die Fortschritte im Bereich der Bildgebung zunehmend an Bedeutung. Neben dem Gamma knife, das in Deutschland derzeit an vier Zentren betrieben wird, kann die stereotaktische Radiochirurgie auch mit Komplettsystemen auf Basis eines Linearbeschleunigers (z. B. Cyberknife, Novalis) durchgeführt werden. Von zentraler Bedeutung ist hierbei der hohe Grad an Präzision, der durch einen steilen Abfall der Dosiskurven am Tumorrand gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zum chirurgischen Vorgehen kann die stereotaktische Radiochirurgie ambulant durchgeführt werden. Damit passt dieser Behandlungsansatz zur gesundheitspolitischen Zielsetzung, Leistungen aus dem stationären in den ambulanten Sektor zu verlagern. Für den Einsatz der stereotaktischen Radiochirurgie ist allerdings eine aufwändige und kostenintensive Gerätetechnik notwendig, die hohe Investitions- und Betriebskosten mit sich bringt. Diese Kosten werden, aufgrund der ambulanten Durchführbarkeit der Radiochirurgie jedoch nicht durch das duale Finanzierungssystem getragen, so dass den Kosten entsprechende Einnahmen gegenüberstehen müssen.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit eines flächendeckenden Netzes von Zentren für die Durchführung ambulanter stereotaktischer Radiochirurgie, die für jeden Patienten mit gesicherter Indikation zugänglich sind.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Meningeome stellen die bedeutendste Gruppe intrakranieller, mesodermaler Tumore dar und machen ca. 20 % aller Tumore im Schädelinneren aus. 85 % der Meningeome sind gutartige Tumore und weisen im Anschluss einer Therapie 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90 % auf. Meistens wachsen diese Tumore langsam und streuen keine Metastasen (Tochtergeschwulste) in den Körper. Vom umliegenden Hirngewebe grenzen sie sich durch eine Kapsel ab und sind gut durchblutet. Häufig wachsen sie in die Hirnhaut oder seltener in den darüber liegenden Knochen ein und zerstören diesen. Da Meningeome überall dort auftreten, wo Zellen der Spinnwebhaut (Arachnoidea) zu finden sind, gibt es verschiedenste Lokalisationen, die demzufolge auch mit unterschiedlichen Symptomen verbunden sein können. Die meisten Meningeome sind an der Falx (trennende Hirnhaut zwischen beiden Hirnhälften), Konvexität (äußere Hirnoberfläche) und Keilbeinflügel lokalisiert. Seltener finden sich Meningeome spinal. In Deutschland erkranken jährlich etwa sechs von 100.000 Menschen an einem Meningeom. 2 % aller Meningeome werden bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert. Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 45. Lebensjahr. Die genaue Ursache für die Entstehung des Meningeoms ist nicht bekannt. Veränderungen im Erbgut scheinen aber die Entstehung zu begünstigen. Patienten mit Meningeomen werden durch eine Raumforderung innerhalb der Schädelkalotte klinisch auffällig. Je nach Lage, Größe und Ausdehnung der Tumore kommt es zu unterschiedlichen Symptomen bei den Betroffenen. Da Meningeome aufgrund ihres langsamen Verlaufs über lange Zeit symptomlos bleiben, wird auch die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung gestellt. Viele Meningeome sind daher Zufallsbefunde. Sofern sich Symptome noch nicht manifestiert haben, kann zunächst eine abwartende Haltung vom Therapeuten eingenommen werden. Der Anteil der asymptomatischen Meningeome zeigt eine Steigerungstendenz, während die symptomatischen Meningeome (Patient mit Beschwerden und/oder neurologischen Ausfällen) konstant geblieben sind. In Abhängigkeit von der Lokalisation und vom Wachstumsverhalten kann auch der Therapieverlauf bei einem Meningeom variieren. Sofern die Möglichkeit besteht, ist die mikrochirurgische Entfernung des Tumors über eine Schädelöffnung die derzeitige Therapie der ersten Wahl, da bei einer kompletten

Tumorentfernung eine Heilung für den Patienten möglich ist. Bei der Operation erfolgen die sofortige Reduktion des Tumolvolumens und die unmittelbare Entlastung der umliegenden Hirnareale. Meningeome, die nicht komplett entfernt werden können, da sie angrenzend an Hirnareale liegen, die eine komplette Tumorentfernung mit einer akzeptablen Morbidität unmöglich erscheinen lassen, werden entweder beobachtet oder mit nichtinvasiven Therapiemaßnahmen ergänzend behandelt. Die Möglichkeiten erstrecken sich hierbei von der konventionellen, fraktionierten, über die stereotaktische Radiotherapie bis hin zur stereotaktischen Radiochirurgie.

4.3 Fragestellung/Forschungsfragen

Medizinische Fragestellung

Die für den Bericht definierten medizinischen Forschungsfragen betreffen vor allem die Analyse der Behandlungsstrategien und deren Wirksamkeit bei Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation. Hierbei findet auch der Aspekt der Lebensqualitätsbetrachtung Berücksichtigung. Die Fragestellung, auf die der medizinische Fokus gelegt wird, lautet daher: Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit der stereotaktischen Radiochirurgie in der Therapie intrakranieller Meningeome im Vergleich zur vorwiegend eingesetzten Mikrochirurgie, mit oder ohne adjuvanter Radiotherapie?

Gesundheitsökonomische Fragestellung

Der Schwerpunkt bei der Bearbeitung gesundheitsökonomischer Fragestellungen liegt auf der Darstellung der Kosten- und Erlösstruktur: Wie gestalten sich die Kosten und Erlöse der Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Operation vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems?

4.4 Methodik der Literaturselektion

Systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche im Dezember 2007 stützt sich vor allem auf die Literatursuche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken, MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library. Weitere themenbezogene Datenbanken, sowie die verschiedenen HTA-Datenbanken (HTA = Health Technology Assessment) DAHTA, INAHTA und NHSEED, werden ebenfalls berücksichtigt. Die verwendete Stichwortauswahl beinhaltet eine umfangreiche Suchwortliste aus den zu bearbeitenden Themengebieten Medizin, Gesundheitsökonomie, Ethik und Recht. Eine durchgängige Dokumentation der einzelnen Prozessschritte der Suchstrategie lässt die Reproduzierbarkeit der Literatursuche zu.

Einschlusskriterien

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Fragestellung werden für die medizinische Analyse alle Arbeiten einbezogen, die eine vergleichende oder nichtvergleichende Analyse der zu betrachtenden Verfahren in der Meningeomtherapie darstellen. Dabei soll eine Mindestevidenz der Kategorie III erreicht werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage werden aber auch retrospektive Arbeiten der Evidenzklasse IV, wie z. B. Fallserien, berücksichtigt, sofern diese eine spezifische Beschreibung des Patientenkollektivs und der Nachbeobachtung beinhalten. Der Einschluss der Literaturreferenzen erfolgt vorrangig über die Patientenpopulation und dem Nachbeobachtungszeitraum. Demzufolge werden solche Arbeiten eingeschlossen, die die Daten von mindestens 20 Patienten bei einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 36 Monaten, beinhalten.

Die Einschlusskriterien bezüglich des Patientenkollektivs und des Evidenzgrads werden auch hinsichtlich der gesundheitsökonomischen Betrachtung geltend gemacht. Hauptkriterium hierbei ist die Durchführung eigener Kostenberechnungen in den jeweiligen Analysen.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden vor allem solche Publikationen, die thematisch keinen Bezug zur HTA-Fragestellung aufweisen und beispielsweise nur allgemeine Betrachtungen der Interventionstechnik darstellen. Darüber hinaus werden alle Publikationen der Evidenzklasse V ausgeschlossen, was vor allem Einzelfallbeschreibungen, Expertenmeinungen, Assoziationsbeobachtungen und Konsensuspapiere betrifft. Dies gilt ebenso für Arbeiten, die die genannten Mindestanforderungen in Bezug zum Beobachtungszeitraum und der Patientenzahl nicht erreichen.

4.5 Datenanalyse

Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung beruht zunächst auf der Beschreibung eingeschlossener Studien mithilfe eines Standardberichts. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Vereinheitlichung in der Darstellung relevanter Sachverhalte und unterstützt die Analyse von Schwachstellen und unspezifischen Aussagen der jeweiligen Literaturreferenz.

Im nächsten Schritt der Bewertung werden die so ermittelten Daten extrahiert und für die Beschreibung eines therapeutischen Ablaufdiagramms herangezogen. Zur Darstellung des chirurgischen Therapieansatzes wird eine gesonderte Auflistung der Daten in Abhängigkeit von den jeweiligen Tumor-entitäten vorgenommen, da dieser Aspekt maßgeblich für den chirurgischen Therapieerfolg verantwortlich ist. Eine entsprechende lokalisationsbedingte Abhängigkeit der unterschiedlichen radiotherapeutischen Methoden kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht vorgenommen werden. Hierbei wird eine, über alle Lokalisationen verteilte Grafik erstellt, die die möglichen, therapiebedingten Ergebniszustände der an einem Meningeom erkrankten Patienten, beinhaltet.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Auch für die Analyse der gesundheitsökonomischen Artikel erfolgt zunächst eine Beschreibung unter Verwendung der oben genannten standardisierten Berichte. Da jedoch die Datenlage in Bezug auf gesundheitsökonomische Evaluationen sehr gering ist, wird die Analyse in höchstem Maß erschwert. Weder Kosten-Nutzwert- noch Kosten-Nutzen-Analysen können bei der Literatursuche ausfindig gemacht werden. Daher beruht die gesundheitsökonomische Bewertung neben reinen Kostenbetrachtungen vor allem auf den Kostendaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) und stellt die Vergütungsstruktur vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens dar.

Ethische und rechtliche Betrachtung

Fehlende Datenlage.

4.6 Ergebnisse

Quantitative Ergebnisse

Die Datenbankrecherche für den medizinischen Kontext ergibt 2.167 Treffer. Von dieser Anzahl werden 167 Publikationen zur Volltextbewertung herangezogen. Nach der Sichtung dieser Artikel legte sich die medizinische Arbeitsgruppe auf 33 Studien fest, die in die Bewertung einbezogen werden. Die Anzahl medizinischer Studien, die neben den medizinischen Outcomeparametern auch den Parameter der posttherapeutischen Lebensqualität berücksichtigen, beläuft sich auf vier Arbeiten.

Hinsichtlich des ökonomischen Themenschwerpunkts ergibt die Datenbankrecherche eine Trefferzahl von 149 Literaturstellen. Hiervon werden neun Artikel für die Volltextbewertung eingeschlossen. Bei der durchgeführten Handsuche zur Ermittlung themenbezogener gesundheitsökonomischer Evaluationen und Kostenberechnungen wurden zusätzlich sechs Artikel in die weitere Bewertung einbezogen. Im Anschluss an die Sichtung der Volltexte werden somit zwei Kostenberechnungen in die Datenanalyse berücksichtigt. Auch in lebensqualitätsbezogener Hinsicht werden die Artikel der ökonomischen Suche ausgewertet, wobei eine Arbeit eingeschlossen werden kann.

Medizinische Literatur

Die einzelnen Ergebnisse zur Beurteilung der unterschiedlichen Therapieoptionen beim Meningeom, die in dieses Assessment einfließen, sind stark von der Lokalisation des Tumors abhängig und den einzelnen Kapiteln des Berichts zu entnehmen.

Für die allgemeine Betrachtung der Meningeome werden Übersichtsarbeiten herangezogen, die ein progressionsfreies Intervall von fünf Jahren bei 77 bis 97 % nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung beschreiben sowie bei 18 bis 70 % nach subtotaler Tumorentfernung (Simpson \geq III) und bei 82 bis 97 % nach kombinierter chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung. Andere Therapieformen wie Hormontherapie oder Therapieformen, die dem Tumorwachstum entgegenwirken, bringen bislang keinen durchgreifenden Erfolg.

In größeren Patientenkollektiven (504 operierte gegenüber 170 strahlentherapierten Patienten mit Meningeomen WHO I (WHO = Weltgesundheitsorganisation)) zeigen sich Rezidive in Abhängigkeit vom primären Resektionsausmaß, das während der Operation erreicht werden konnte. Bei kompletter Resektion (Simpson I und II) kommt es bei 16 bzw. 20 % zu Rezidivtumoren, bei 70 % der Patienten zu einer Resektion nach der Operation nach Simpson IV. Der 3-Jahres- und 7-Jahres-tumorfrem Anteil beträgt nach Simpson I 100 % und 96 %, nach Simpson II 91 % und 92 % sowie nach Radiochirurgie 100 % und 95 %.

Gesundheitsökonomische Literatur

Für die gesundheitsökonomische Analyse wird auf Grundlage der Literatur ein relativer Vergleich der mikrochirurgischen Operation mit der stereotaktischen Radiochirurgie angestellt. In den vorliegenden Publikationen werden die Kosten der Radiochirurgie mit einer Differenz von 27 bis 29 % höher beschrieben als die der Mikrochirurgie. Damit kann eine Aussage zur Tendenz des Kostenunterschieds gemacht werden. Allerdings nur unter der Voraussetzung, dass beide Interventionen den gleichen Effekt bezüglich des Outcomes für den Patienten haben. Darüber hinaus sind die Kosten der Radiochirurgie, als vorwiegend ambulant eingesetzte Therapiemaßnahme, stark von der Anzahl der Patienten abhängig, wobei sinkende Patientenzahlen die Kosten ansteigen lassen.

Bezüglich der Lebensqualität der Patienten ist bei einer mikrochirurgischen Therapie unmittelbar nach der Intervention zunächst ein starker Abfall des Funktionszustands der Patienten zu verzeichnen. Sowohl bei der Radio- als auch bei der Mikrochirurgie sind die Patienten, bezogen auf den Karnofsky-Index, in einem Zustand, in dem eine normale Aktivität möglich ist, evtl. mit mäßigen Krankheitszeichen begleitet. Ausschließlich bei der alleinigen Mikrochirurgie fällt der Wert kurzzeitig in einen Bereich, in dem der Patient unfähig zur normalen Aktivität und aktiven Tätigkeit ist. Bei dieser Patientengruppe ist jedoch auch schon der präoperative Wert im Mittel geringer als bei den, auf andere Weise therapierten Patienten.

4.7 Diskussion

In Abhängigkeit vom therapeutischen Konzept, das regional sehr unterschiedlich sein kann, werden Studien zu diesem Thema initiiert. Dabei werden Patienten häufig zunächst chirurgisch vorgestellt. Je nach Kooperation und Möglichkeit gelangt ein Patient dann zu einem Strahlentherapeuten, der sich häufig mit inkomplett voroperierten Tumoren, in schwierigen Lokalisationen gelegen oder von unterschiedlicher Größe konfrontiert sieht und die einzige sinnvolle Therapieoption bieten kann. So ist z. T. das Studiendesign der meisten Arbeiten zu erklären, das meistens ungeordnete, nichtrandomisierte, in den seltensten Fällen vergleichende oder durchlaufend getrennte Patientengruppen aufweist. Dazu ist die Ausgangssituation der unterschiedlichen Therapeuten in Anspruch und Möglichkeiten so unterschiedlich, dass auch ganz verschiedene Entscheidungskriterien existieren. Um eine Vergleichbarkeit überhaupt möglich zu machen, sind unterschiedliche Bewertungsparameter in der Beurteilung der Behandlungsergebnisse eingeführt. Die chirurgische Therapie der Meningeome wird in ihrer Radikalität nach einer Untersuchung von Simpson von 1957 beurteilt. Dabei gehen sowohl der Grad der Tumorsektion als auch das Ausmaß der Duraresektion in die Bewertung durch vier Grade ein. Die Bewertung der Strahlentherapie wird sowohl als Tumorkontrolle (Größenreduktion oder stabile Größenverhältnisse), als auch mit den in der onkologischen Therapie gängigen Parametern progression free survival und Jahres-Überlebenszeit beschrieben. Diese Größen sind jedoch weder konsistent, noch auf bestimmte Zeiträume beschränkt. Dieser Sachverhalt schränkt die Beurteilung sowie die Vergleichbarkeit der Arbeiten erheblich ein.

4.8 Schlussfolgerung/Empfehlungen

Aus den vorliegenden Arbeiten kann lediglich zu einzelnen Lokalisationen von Tumoren ein Behandlungsvorschlag abgeleitet werden. Die Evidenzkategorie III wird hierbei nicht überschritten. In den meisten Fällen wird es somit eine Einzelfallentscheidung bleiben, die ausgehend von den Beschwerden des Patienten, die operative Expertise der Neurochirurgen, die strahlentherapeutischen Möglichkeiten und letztlich den Patientenwunsch einbezieht.

Dabei lässt sich eine primär chirurgische Therapie lediglich bei spinalen und bei kortikal gelegenen Tumoren der Histologie WHO I vorschlagen. Alle übrigen Lokalisationen sind grundsätzlich auf mehrere Arten therapierbar und die vorliegende Literatur lässt bei dem existierenden Evidenzniveau keine eindeutigen Aussagen für oder gegen eine Therapie zu.

Eine besondere Bedeutung hat hierbei im Patientenmanagement der Hausarzt, der Neurologe und vor allem der Neurochirurg, die den Erstkontakt mit dem Patienten haben. Selten wird ein Patient primär einem Strahlentherapeuten vorgestellt. So ergibt sich aus der ersten Vorstellung bereits eine gegebenenfalls Richtung weisende Tendenz in der Behandlung.

Eine Abhängigkeit der Kosten zur Indikationsstellung Meningeom kann auf Grundlage der Literatur nicht geleistet werden, da Meningeompatienten entweder nur zum Teil oder gar nicht in die Berechnungen einfließen. Es gibt in jedem Fall wissenschaftlichen Untersuchungsbedarf, um die anstehenden Fragen zu klären und um das Evidenzniveau hinsichtlich dieses Fragenkomplexes zu verbessern.

5 Summary

5.1 Health political background

In the past, the objective of surgery was a complete resection of the tumor, resulting however in a high morbidity and in part strong neurological malfunctions. Nowadays this approach has changed. The surgical strategy takes the medical condition, localisation and extension of the meningioma much more into account and aims on preserving neurological functions, reducing symptoms and improving the overall medical condition. Correspondingly, the significance of the radiotherapeutical intervention increases, which is most common deployed as a complementary, especially in cases of tumor, residual or recurrence. Stereotactic radiosurgery (SRS) is a one of the non-invasive treatment techniques. The treatment with the Gamma Knife is already possible since 1986, but only due to recent advances in imaging techniques this technique gained importance. Currently, in Germany four centres exist which provide Gamma Knife therapy. SRS also can be realised by systems based on a linear accelerator (e. g. Cyberknife, Novalis). The high precision of the intervention is due to the low invasiveness of the treatment resulting in low injury of surrounding tissue. This is of high relevance as the minimisation of the invasiveness becomes increasingly important. SRS can be an outpatient treatment, which complies with the aims of health policy to shift health services from the inpatient to the outpatient health sector. Sophisticated technical equipment is needed in order to deploy SRS, which brings along high investment and operating costs. As SRS is classified as outpatient treatment, investment costs for the equipment are not covered according to the dual hospital finance system, thus, have to be covered by revenues from treatment of patients.

Accordingly, the question has to be answered, whether it is necessary to build a comprehensive network of SRS centers for all patients with a corresponding indication.

5.2 Scientific background

Meningiomas comprise nearly 20 % of all intracranial neoplasms and thus represent the most important group. In 85 % of all cases meningiomas are benign tumors. Consequently, the five year survival rate for meningioma patients amount to nearly 90 %. In most cases these tumors grow slowly and do not spread metastases. In the majority of the cases the tumor is well encapsulated against surrounding brain tissue and is well provided with blood. In most cases meningiomas grow into the meninx, less often they can be found destroying the overlying bone. As meningiomas arise from arachnoidal cap cells, meningiomas can be found in different localisations and can be associated with different symptoms as well as complaints. In most cases meningiomas can be found at the falx (separating cerebral membrane between the cerebral hemispheres), convexity and sphenoid wing. Meningiomas seldom are spinal neoplasms. The incidence of meningiomas in Germany is reported to be six of 100,000 persons. 2 % of meningiomas are diagnosed during childhood and adolescence, but in most cases the mean age of patients is in the mid forties.

The reason for emergence of meningiomas has not been identified completely so far. Some studies indicate that changes in the genetic makeup facilitate development. Meningiomas are usually diagnosed as a lesion expansion within the skullcap. Symptoms differ between localisation, size and dimensions of the tumor. For a long time these tumors are without any symptoms. Meningiomas are often diagnosed by chance. In that case the therapist may well suggest a wait-and-see strategy. In recent years the number of asymptomatic meningiomas has increased, while the number of symptomatic meningiomas (patients with discomforts or neurological deficits) remains constant.

The treatment strategy may vary depending on the tumor localisation and the pace of proliferation. If possible, a microsurgical removal of the tumor using a transcranium approach can be seen as first choice in therapy, as a complete healing is possible in the case of a complete removal of the tumor. With a microsurgical removal a volume reduction and a fast relief of strain on the surrounding tissue can be achieved immediately. Due to observations of patients with asymptomatic tumors, which were detected just by chance, just the observation of the tumor may also be chosen. This especially applies for tumors in close vicinity to sensible structures, where a complete removal by a surgical intervention is associated with a high risk of damaging these structures and thus exposing the patient to the risk of severe neuronal deficiencies and morbidity. In this case, non-invasive treatment techniques can be

chosen to complement therapy. Conventional fractionated radiotherapy, stereotactic radiotherapy and SRS are methods of additional treatment.

5.3 Research questions

Medical question

Research questions identified to be tackled within this HTA-report are focused on treatment strategies of meningiomas and their outcome with respect to different localisations of the tumor. In this context the effects of the therapy on the health-related quality of life are considered as well. Thus the following research question is put from the medical point of view: What is the medical efficacy of SRS deployed for treating meningioma compared to a surgical treatment strategy, with or without adjuvant radiotherapy?

Health-economic question

Economic assessment focuses on the structure of costs of different treatment strategies. Accordingly, the following research question is put from the health-economic point of view: What are the costs of radiosurgery compared to the microsurgical treatment in the context of the German health care system?

5.4 Methods of literature selection

Systematic literature search

Systematic literature search is conducted in the most important medical electronic databases MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library. Other integrated databases are the international databases for health technology assessment DAHTA, INAHTA and NHSEED. The comprehensive repertory of subjects searched includes terms from medicine, economics, ethics and law. Each step of the literature search is documented to assure reproducibility of the results obtained from literature search.

Inclusion criteria

Whilst taking account the research question, comparative and non comparative clinical studies for treatment strategies of meningiomas are included. Studies have to include at least retrospectively defined groups of patients. They have to provide an adequate description of the patient population and of the follow up. All studies are required to examine at least 20 patients and to realise a follow up time of at least 36 months.

The same inclusion criteria regarding size of treatment groups and evidence are relevant for publications selected to answer the health economic research question. These publications should provide results on the analysis of the costs of one or more treatment techniques.

Exclusion criteria

Those publications are excluded for which no link to the defined research questions can be made and which for instance only cover general topics or descriptions of one or more techniques. Case studies and unsystematic literature reviews, expert opinions, consensus papers and other unsystematic publications are excluded as well. If the follow up time and the number of patients do not match the inclusion criteria set, these studies are not included.

5.5 Data analysis

Medical evaluation

The medical evaluation starts with a description of the study deploying a standardised report form. This approach assures a standardisation in presenting the facts named in the evaluated study and supports the analysis and the presentation of weaknesses and unspecific statements.

The next step is to visualise the treatment procedures described and analysed in each publication via flow chart. In the case of surgical treatment approaches, the visualisation also takes into account the different locations of the tumor, as these have a significant impact on the therapeutical outcome. As for radiotherapeutic treatment approaches, this differentiation is not made due to the fact that studies

with a radiotherapeutic focus do not differ between patients and results regarding the tumor localisation. The different states of health after treatment and their frequency of occurrence is visualised according to the numbers given in literature.

Health-economic evaluation

The standardised report form is also used for the evaluation of the literature on health-economic topics. The very small amount of literature covering health-economic aspects however makes the analysis very difficult. Neither cost-utility analyses nor cost-benefit analyses can be identified with the literature search. In order to compensate this, the health-economic assessment is additionally based on data on costs from the InEK (the German DRG Institute). The structure of refunding is presented taking into account the German healthcare system.

Aspects found on ethics and law

No literature could be identified.

5.6 Results

Quantitative results

The literature search focusing on medical efficacy comes up with 2.167 publications. 167 of them are analysed as fulltext. Of these, 31 publications are selected via a multi-level selection procedure to answer the questions raised in this HTA-report. These comprise four publications, which focus on medical efficacy including the health-related quality of life.

The database research with a focus on health-economics, law and ethics results in 149 references. After the review of abstracts nine are included for full-text review. The additional internet and literature based hand search on law, ethics and economics yields six publications, which sums up to 15 publications for full-text review. Three publications are found to be suitable to answer the questions raised, two of them covering aspects of health-economics, one focusing on health-related quality of life.

Medical evaluation

The results presented in the literature published by surgeons strongly vary regarding the localisation of meningiomas. Detailed results can be taken from the different chapters of this assessment report.

Those publications not differentiating between the localisation of meningiomas name a progression free survival rate of five years in 77 to 97 % of the cases after complete surgical resection of the tumor, in 18 to 70 % of the cases after subtotal resection and for patients who had undergone surgical resection and a combined radiotherapeutical treatment of their meningiomas a five year progression free survival rate between 82 and 97 %. Other treatment options like hormone therapy or treatments to stop tumor growth had been used unsuccessfully so far.

A study with a larger group of 504 patients with WHO grade I meningiomas treated by microsurgery and 170 patients receiving radiotherapeutic treatment of grade I meningiomas shows the recurrence rate depends on the extent of resection achieved during the intervention. The recurrence rate of meningiomas of 16 and 20 % respectively was measured were a Simpson's grade I or II could be achieved. In contrast, the recurrence rate reaches 70 % after interventions with Simpson's grade IV resections. The progression free survival rate after three years and after seven years are 100 % and 96 % after Simpson's grade I resection and 91 % and 92 % after Simpson's grade II resection. If patients are treated with radiosurgery the progression free survival rate amounts 100 % and 96 % at follow up after three and seven years, respectively.

Economic evaluation

In the publications included in the assessment the costs associated with the delivery of radiosurgery in comparison to the costs associated with the delivery of microsurgical therapy are reported to be lower, between 27 % and 29 %. Accordingly, radiosurgery can be delivered less expensive. The costs for the delivery of radiosurgery however strongly depend on the number of patients treated, as investment and service costs have to be divided by the number of patients treated. It has to be noted that the present papers solely investigate the costs associated with the treatment delivery. Costs depending on the outcome of treatment are not taken into account.

Differences in status between different types of therapy can be found using the Karnofsky performance status scale. It was found that in the long run patients receiving radio- or microsurgery reach a Karnofsky performance status scale accounting for normal activity, with minor symptoms at most. Right after surgery, patients receiving microsurgery treatment however suffer from a short time decrease in performance status measured by the Karnofsky scale. These patients are unable to carry on normal activities and are not able to work. This decrease in performance status could not be observed in patients receiving radiosurgery treatment. As however the mean score of the preoperative Karnofsky performance status is different for both groups, the comparability of the results is questionable.

5.7 Discussion

In general, studies are initiated depending on the therapeutic approach, which shows regional differences to a large extent. Most patients are first introduced to surgeons, who suggest and realise a surgical therapy. Depending on collaborations and capabilities, the patient is afterwards offered a complementing radiotherapeutic treatment. The radiotherapist in these cases is faced with tumors of different sizes, resected to different extents and in parts located close to critical structures, which leaves not many choices for treatment. Accordingly, the design of many studies can be explained, resulting in non-systematic and non-randomised groups of patients, and only some studies clearly separate groups of patients by randomisation or with continuous follow up of different patient groups.

Different requirements and possibilities result in different criteria of decision. Furthermore, different indicators for assessment of the therapeutical outcome have been introduced. The result of surgical resection of tumors is quantified based on a scale introduced by Simpson in 1957, distinguishing four grades. These grades take into account the extent of the tumor and the dura resection. The assessment of the radiotherapeutical treatment outcome is described by the extent of the tumor volume control (in terms of volume reduction or stable volume), as well as in terms used in oncology, such as progression free survival and survival rate with respect to years lived. Which criteria and parameters are used to assess outcome differs between studies. Because of such large variance in assessment parameters, a comparison between studies is scarcely possible.

5.8 Conclusion

Due to the strong influence of the tumor localisation on the outcome of microsurgical treatment, of the publications presented a surgical therapy approach can be suggested only with respect to the tumor localisation. Taking into account this strong dependence on the tumor localisation, the outcomes of microsurgical treatment cannot be compared to outcomes presented in the publications focusing on radiotherapy, as the latter in general do not distinguish groups of patients regarding the tumor localisation. Thus, in most cases a decision on the right approach to treat has to be decided based on the medical condition of the patient, the experience of the treating physician, the capabilities for radiotherapy, and the personal preferences of the patient.

Only for patients with tumors with a spinal localisation or WHO Grade I meningiomas with a cortical localisation, a primary treatment by microsurgery can be suggested. For all other localisations of tumors, an alternative treatment by means of radiosurgery should be discussed. From the literature identified, a clear recommendation of one or the other therapy however can not be deduced. Patient management by the family physician, neurologist or neurosurgeon first consulted of the patient is an important factor. Patients seldom see a radiosurgeon first. Therefore a tendency for treatment is determined at that time.

Concerning treatment costs there is no data available specifically focusing on radiosurgical treatment of the meningiomas. In most cases patients with meningiomas are only one part of the population study. Thus there is a strong need for randomised clinical trials or prospective or contrasting cohort studies, which compare rigorously microsurgery with radiosurgery with respect to the different localisations of tumors.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Zentrales Thema des vorliegenden Berichts ist der Einsatz verschiedener Therapieverfahren bei intrakraniellen Meningeomen, einer meistens gutartigen (benignen) Veränderung der Hirnhäute.

Die Entscheidung, welche Maßnahmen in der gesamten Konstellation zu wählen sind, richtet sich nach dem Beschwerdebild, nach der Lokalisation sowie der Ausdehnung des Tumors und damit dem chirurgischen Risiko, das von einfach und sicher komplett entfernbar bis hin zu einem hohen Risiko mit Verschlechterung wesentlicher Funktionen reicht. Daher rührt der Bedarf nach einer Alternativ- oder Mitbehandlung, die weniger Morbidität mit sich bringt. In der Zeit (1985 bis 2000), in der die chirurgischen Möglichkeiten auf dem Boden einer technischen Weiterentwicklung (Einführung des Operationsmikroskops, Entwicklung mikrochirurgischer Operationsstrategien) besser wurden und gerade bei Operationen in der Nähe kritischer Strukturen eine bislang nicht erreichte Übersicht möglich war, wurden auch die Ansprüche an eine möglichst radikale Resektion höher gesetzt. Diese Operationsstrategien wurden bei zum Teil neurologisch erheblichen Morbiditäten in den letzten Jahren wieder verlassen und auf eine funktionserhaltende, zum Teil kombinierte oder auch abwartende Haltung konzentrierte Therapieempfehlung gesetzt. Die chirurgische Entfernung ist die am häufigsten eingesetzte Therapieform bei der Behandlung intrakranieller Meningeome. Eine Auswertung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ergab für 2006 eine absolute Fallzahl von 8.050 Patienten mit einer gutartigen Erkrankung der Meningen (ICD D32 (ICD = International classification of diseases)). Die Zahl der Patienten, die mit dieser Hauptdiagnose einer Operation unterzogen wurden, belief sich auf 4.015.

Meningeome, die nicht komplett entfernt werden können, da sie z. B. im unmittelbaren Umfeld von Hirnnerven und ihren Leitungsbahnen lokalisiert sind, werden zusätzlich mit nichtinvasiven Verfahren, wie der ein- oder mehrzeitigen stereotaktischen Radiotherapie (SRT), behandelt. Die einzeitige Form der stereotaktischen Bestrahlung, auch Radiochirurgie, ist seit der Inbetriebnahme des ersten Gamma knife 1968 möglich, gewann aber erst durch die Fortschritte im Bereich der Bildgebung zunehmend an Bedeutung. Als Therapieform angeboten wird das Gamma knife derzeit in Deutschland in vier Zentren. Auf der Basis eines Linearbeschleunigers werden derzeit auch weitere, speziell für die Präzisionsbestrahlung entwickelte Systeme, wie z. B. das Novalis- oder das Cyberknife-System, angewendet. Der hohe Grad an Präzision, der durch einen steilen Abfall der Dosiskurven am Tumorrand gekennzeichnet ist, und die geringe Invasivität sind bei dieser Behandlung von zentraler Bedeutung.

Im Gegensatz zur chirurgischen Entfernung ist die Radiotherapie ein in den meisten Fällen ambulant durchgeführtes Verfahren. Nach § 39 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben Versicherte nur dann einen Anspruch auf vollstationäre Behandlung, wenn das Behandlungsziel nicht durch eine teilstationäre, vor- und nachstationäre oder ambulante Behandlung erreicht werden kann. Eine Leistungserstattung der ambulanten Radiochirurgie durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ist jedoch aufgrund der fehlenden Aufnahme in den gesetzlichen Leistungskatalog direkt nicht möglich, im Fall der stationären Behandlung ist dagegen eine nicht ganz zutreffende Codierung der Leistung und damit (teilweise) Möglichkeit zur Abrechnung gegeben.

Die Therapie mit dem Gamma knife oder mit vergleichbaren Großgeräten, die zur stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) eingesetzt werden, setzt eine aufwendige Gerätetechnik voraus, die hohe Investitions- und Betriebskosten mit sich bringt. Im Gegensatz zum stationären Bereich werden diese Kosten nicht im Rahmen der dualen Finanzierung von den Ländern getragen, so dass den Kosten, die somit stark von der behandelten Patientenzahl abhängen, entsprechende Einnahmen gegenüberstehen müssen.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit eines flächendeckenden Netzes von Zentren für die Durchführung ambulanter SRS, die für jeden Patienten mit gesicherter Indikation zugänglich sind.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Definition

Bei einem Meningeom handelt es sich meistens um einen gutartigen, gekapselten Tumor, der vom Arachnothel der Dura mater ausgeht²². Meningeome treten vor allem im Bereich der Granulationes arachnoidales auf, die in der Nähe von venösen Sinus liegen. Prinzipiell können sie an jeder von Dura bedeckten Stelle erscheinen. 85 % der Meningeome sind gutartige Tumore, die im Anschluss an eine Therapie 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90 % aufweisen können¹¹⁵. Als gutartige Tumore wachsen sie langsam verdrängend sowie nicht-infiltrativ und streuen keine Metastasen (Tochtergeschwulste) in den Körper. Sie wachsen als glatt gut abgegrenzte intradurale Raumforderungen und haben in der Regel eine breite Anheftungsstelle an der Dura. Daraus ergibt sich, dass sie sehr lange klinisch „stumm“ bleiben und eine beachtliche Größe erreichen können¹⁷⁷. Die WHO (Weltgesundheitsorganisation) unterscheidet derzeit 15 verschiedene Arten von Meningeomen (siehe Abschnitt „Pathologische Anatomie und Histopathologie“).

6.2.2 Inzidenz

Etwa 20 % aller intrakraniellen Tumore sind Meningeome mit einer jährlichen Inzidenz von ca. sechs pro 100.000 Einwohner und Jahr^{156, 23, 82, 195}. Damit stellen Meningeome die bedeutendste Gruppe intrakranieller, mesodermaler Tumore dar. Diese Tumorentität kommt gehäuft beim weiblichen Geschlecht vor, bei denen sie etwa ein Viertel aller intrakraniellen Tumore ausmachen¹⁷⁷. Sie treten vor allem zwischen dem 40. und 60 Lebensjahr auf, der Gipfel der Inzidenz liegt bei 45 Jahren¹⁹⁵. Bei spinalen Meningeomen, die ca. 15 % ausmachen, findet sich sogar ein Verhältnis von 8 : 1 zugunsten des weiblichen Geschlechts¹⁵⁷. Nur 1,5 % aller Meningeome finden sich bei Kindern und Jugendlichen bis zum 19. Lebensjahr¹²³.

6.2.3 Wo sind diese Tumore lokalisiert?

Meningeome können überall dort wachsen, wo arachnoidale Zellen vorhanden sind. Diese Zellen bilden eine der Hirnhäute, die sogenannte Spinnwebhaut, und umschließen somit Hirn und Rückenmark. Sie finden sich z. B. zwischen Hirn und Schädelknochen, in den Ventrikeln oder entlang des Rückenmarkskanals. Die meisten Meningeome (60 bis 70 %) sind an der Falx, Konvexität und Keilbeinflügel lokalisiert (siehe Tabelle 1: Intrakranielle Prädisloktionsstellen für das Auftreten von Meningeomen). Selten finden sich Meningeome spinal^{157, 22}. Vom umliegenden Hirngewebe grenzen sie sich durch eine Kapsel ab und sind gut durchblutet. Häufig wachsen sie in die Hirnhaut oder seltener in den darüber liegenden Knochen ein und zerstören diesen.

Tabelle 1: Intrakranielle Prädisloktionsstellen für das Auftreten von Meningeomen

Lokalisation	Häufigkeit (in %)
Parasagittal/Falx	23 bis 27
Keilbeinflügel	14 bis 19
Konvexität	12 bis 29
Fossa posterior	6 bis 12
Suprasellär	7 bis 10
Olfaktoriusrinne	4 bis 10
Sinus cavernosus	6
Clivus	4
Tentorium	3
Falx	2,5
Ventrikel	1 bis 3
Optikusscheide	1 bis 3

Quelle: modifiziert nach Uhl E, Wowra B, Grosu AL. Meningeome und Meningeomatose. Tumorzentrum München 2001.

6.2.4 Pathologische Anatomie und Histopathologie

Makroskopisch sind die meisten Meningeome prall elastisch und fest in ihrer Konsistenz mit Beziehung zur Dura mater. Sie komprimieren das umliegende Hirngewebe, zeigen aber selten ein invasives Verhalten^{22, 201}. Wenn die Tumore die Dura durchbrechen und den Knochen erreichen, zeigt sich in diesem Bereich eine hyperostotische Reaktion der Tabula interna, was eine Verdickung der inneren Schädelkalotte im Kontaktbereich des Meningeoms zur Folge hat. Der Knochen erscheint in diesem Bereich verdickt und aufgetrieben.

Mikroskopisch handelt es sich um einen mäßig zellichten, isomorph aufgebauten Tumor, der im klassischen Fall durch die Bildung von Synzytien gekennzeichnet ist²². Eine oft beobachtete Architektur der Meningeome ist eine sogenannte zwiebelschalenartige konzentrische Tumorzellformation. Die WHO unterscheidet derzeit 15 verschiedene Arten von Meningeomen. Histopathologisch gesehen entspricht das meningotheiomatöse Meningeom der klassischen benignen Form und ist am häufigsten anzutreffen (siehe Tabelle 2: Histopathologische Subtypen der Meningeome und ihre Häufigkeiten)^{91, 92}.

Tabelle 2: Histopathologische Subtypen der Meningeome und ihre Häufigkeiten

Histologischer Subtyp	Häufigkeit (in %)	WHO-Grad
Meningeome mit geringen Rezidivneigung und einem geringen Risiko maligne zu entarten		
Meningotheliomatös	50 bis 60	I
Transitionalzell-Meningeom	20 bis 40	I
Fibrös (fibroblastisch)	7 bis 25	I
Angiomatös	5	I
Psammomatös	Selten	I
Mikrozystisch	Selten	I
Sekretorisch	Selten	I
Lymphoplasmazellenreich	Selten	I
Metaplastisch	Selten	I
Meningeome mit erhöhter Rezidivneigung und einem erhöhten Risiko maligne zu entarten		
Atypisches Meningeom	5	II
Chordoid	Selten	II
Klarzellenmeningeom	Selten	II
Anaplastisches Meningeom	1,2 bis 10	III
Papillär	Selten	III
Rhabdoid	Selten	III

WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Quelle: modifiziert nach Uhl E, Wowra B, Grosu AL. Meningeome und Meningeomatose. Tumorzentrum München 2001.

6.2.5 Krankheitserscheinungen

Patienten mit Meningeomen werden durch eine Raumforderung innerhalb der Schädelkalotte klinisch auffällig. So drückt ein wachsender Tumor die angrenzenden Nervenstrukturen aufgrund der knöchernen Begrenzung nach innen und führt je nach Lage zu spezifischen neurologischen Störungen. Als typisch klinische Symptome treten bei Patienten mit Meningeomen epileptische Anfälle, Kopfschmerzen und Sehverschlechterungen auf. Spezifische Symptome für ein Meningeom gibt es nicht. Die klinischen Symptome, die ein Meningeom auslösen kann, sind immer in Abhängigkeit zur Lage des Tumors zu sehen. Bei Meningeomen im Bereich des Sinus cavernosus können im Allgemeinen die Hirnnerven III, IV und VI mitbetroffen sein (Doppelbilder, Störungen der Okulomotorik). Wenn das Meningeom eine bestimmte Größe erreicht hat, kann es auch noch die Hirnnerven II und V in Mitleidenchaft ziehen (Visusminderung, Gesichtsschmerz und Taubheit) oder aber Reaktionen im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus (hormonelle Dysregulationen) auslösen. Einen ähnlichen Symptomkomplex sieht man bei Meningeomen im Bereich des Tuberculum sellae und des Planum

sphenoidale, wobei sich in dieser Lokalisation bei ausreichender Größe des Tumors auch ein Frontalhirnsyndrom (Orientierungsstörungen, psychische Veränderungen) bemerkbar machen kann.

Meningeome, die im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels oder des Felsenbeins wachsen, machen sich häufig durch eine Störung der Hirnnerven VII, sowie VIII (Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Hörminderung) oder auch durch Kleinhirnsymptomatik (Schwindel, Koordinationsstörungen, Tremor) bemerkbar.

Petroklival gelegene Meningeome sind für die Irritation der kaudalen Hirnnervengruppe (IX bis XII) prädestiniert (Schluck- sowie Phonationsstörungen, parasympatische Dysregulationen, Schulter- und Zungenlähmung), darüber hinaus kann es zu einer Irritation der sog. langen Bahnen kommen (z. B. Tractus spinothalamicus lateralis und spinothalamicus anterior) mit Halbseitenlähmungen oder Sensibilitätsstörungen.

Für tumorbedingte Krampfanfälle, Halbseitenlähmungen (Hemiparesen) oder hirnorganische Psychosyndrome (HOPS) kommen hingegen Tumore in Frage, die im Bereich der Konvexität oder des Sinus sagittalis superior gelegen sind.

Bei den Keilbeinmeningeomen zeigen sich bei einer Raumforderung im Bereich des medialen Keilbeins Störungen des Nervus opticus (Sehen) und der Hypophyse sowie des Hypothalamus (Hormone). Bei weiter lateral gelegenen Prozessen steht ein ähnlicher Symptomkomplex wie bei den Konvexitätsmeningeomen im Vordergrund.

Liegen diese Tumore z. B. in der Riechrinne, können Geruchsstörungen bis hin zum Geruchsverlust auftreten. In sehr seltenen Fällen wachsen die Tumore nicht nur in das Schädelinnere, sondern durch den Knochen bis in die Haut

Durch ihr langsames Wachstum und die Anpassungsfähigkeit des Gehirns können Meningeome eine enorme Größe erreichen bis sie auffällig werden. Dieses verzögerte Wachstum bedingt, dass der betroffene Patient sich nahezu immer in einer elektiven Situation bezogen auf die anstehende Therapie befindet. Ein sorgfältiges Abwägen in Kenntnis der behandlungsbezogenen Vor- und Nachteile ist deshalb nicht nur möglich, sondern auch einzufordern. Dabei hat der behandelnde Arzt die Schwierigkeit, für seinen Patienten aus dem bestehenden Angebot die beste Therapieoption zu wählen.

Viele Meningeome sind zudem mittlerweile Zufallsbefunde. Der Anteil der asymptomatischen Meningeome zeigt eine Steigerungstendenz, während die symptomatischen Meningeome (Patient mit Beschwerden und/oder neurologischen Ausfällen) konstant geblieben sind¹⁰⁰. Für diese Patienten ist die Frage einer Anbindung an ein Zentrum mit der Möglichkeit, neben der Operation auch eine strahlentherapeutische Therapie anzubieten, ein wichtiger Aspekt der Betreuung.

6.2.6 Prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines Meningeoms

Die Ätiologie für die Entstehung von Meningeomen ist im Allgemeinen unklar. Es gibt verschiedene Ansätze, in denen ein frühes Trauma in Verbindung mit der Entstehung eines Meningeoms gebracht wird. Diese Patienten weisen keine signifikanten Unterschiede auf zu denjenigen, die kein Trauma erlitten haben. Es ist jedoch klar, dass bei Kindern, die wegen einer Tumorerkrankung bestrahlt wurden, Meningeome signifikant häufiger vorkommen als bei der Normalbevölkerung. Insbesondere beobachtet man hier ein vermehrtes Auftreten von multiplen und malignen Meningeomen^{178, 203}. Die bedeutendste genetische Prädisposition für die Erkrankung an einem Meningeom ist die Neurofibromatose-Typ II¹³⁹. Weiterhin kontrovers diskutiert wird der Ansatz, ob es bei der Entstehung von Meningeomen auch einen hormonellen Einfluss gibt, da Meningeome nachweislich bei der weiblichen Bevölkerung häufiger auftreten und in Meningeomen die Expression von Östrogenrezeptoren nachgewiesen wurde²¹⁴.

6.2.7 Untersuchungstechniken zum Nachweis des Tumors

Im Hinblick auf die bildgebende Diagnostik stützt sich die Diagnosestellung bei Meningeomen im Wesentlichen auf drei Verfahren, die im Folgenden beschrieben werden.

6.2.7.1 Computertomografie (CT)

Die CT mit und ohne Kontrastmittel steht meistens am Anfang der diagnostischen Kette. In vielen Fällen wird diese Untersuchung durch den Hausarzt oder Neurologen veranlasst, weil Krampfanfälle oder andere neurologische Störungen aufgetreten sind. Ohne die Gabe von Kontrastmittel können Verkalkungen der Tumore beobachtet werden. Nach der Gabe von Kontrastmittel färbt sich der Tumor häufig kräftig. Angrenzender Knochen erscheint an der Seite zum Tumor oft wie angefressen oder verdickt. Mit dieser Technik lassen sich besonders gut osteoblastische oder verkalkte Tumore darstellen. In einigen Fällen ist es die einzige Möglichkeit einer Bildgebung (z. B. bei Patienten mit Herzschrittmacher). Gegebenfalls sollte diese Untersuchung durch eine Kernspintomografie (MRT) ergänzt werden.

6.2.7.2 Kernspintomografie (MRT)

Die MRT ist die derzeit sensibelste Methode zur Darstellung von Meningeomen, da sie im Gegensatz zur CT eine deutlich bessere Weichteildarstellung gewährleistet.

Die Möglichkeit detaillierte Strukturen im Bereich des Tumors selbst und auch im Bereich der angrenzenden Hirnstrukturen darzustellen, ist den Möglichkeiten des CT wegen der deutlich höheren Auflösung weit überlegen. Auch bei dieser schnittbildgebenden Untersuchung wird zur Darstellung und Differenzierung gegenüber anderen Tumorerkrankungen Kontrastmittel gegeben. Spezielle Sequenzen und Schichtebenen (sagittal, axial, koronar) geben zusätzliche Informationen über Lage und Durchgängigkeit angrenzender Blutgefäße, insbesondere großer venöser Blutleiter, den Sinus.

6.2.7.3 Angiografie

Die Angiografie bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten. Hier werden Informationen aus der MRT über Gefäße noch detaillierter dargestellt. Auch können während der Angiografie tumorversorgende Gefäße, unter der Vorstellung, den Blutverlust während der Operation zu vermindern, verschlossen (embolisiert) werden. Die Blutversorgung der Meningeome erfolgt meistens aus Arterien der Hirnhäute. Eine präoperative Embolisation stellt ein adäquates Mittel zur Verbesserung des postoperativen Outcomes dar, wenn es sich um einen reich vaskularisierten Tumor handelt.

6.2.8 Therapie

In Abhängigkeit von der Lokalisation und vom Wachstumsverhalten kann auch der Therapieverlauf bei einem Meningeom variieren. Nicht jedes Meningeom bedarf einer sofortigen Therapie gerade kleine asymptomatische Meningeome benötigen oft keine Behandlung. Entscheidend für die Wahl der Therapie bzw. des Therapiezeitpunkts sind somit langfristige Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit intrakraniellen Meningeomen, die zufällig entdeckt wurden und bislang keine Beschwerden verursachen. In diesen Fällen beschränkt man sich auf eine Verlaufsbeobachtung mittels CT/MRT, die über Jahre fortgeführt werden kann²¹². Bei Wachstum oder beginnender klinischer Symptomatik sollte jedoch die Entscheidung für eine therapeutische Intervention gestellt werden. In anderen Fällen wird die dringliche operative Behandlung notwendig, wenn z. B. eine akute Hirndrucksymptomatik den Allgemeinzustand des Patienten beeinträchtigt. Ob ein Meningeom behandelt werden muss, kann vom Neurochirurgen je nach der Lokalisation des Meningeoms, den Beschwerden des Patienten und dem Ergebnis der MRT/CT-Untersuchungen beurteilt werden.

Nach einer Zeit der chirurgischen Weiterentwicklung sowie einer versuchten Radikalität mit hoher Morbidität und zum Teil erheblichen neurologischen Defiziten¹³⁸, ist man in den letzten Jahren deutlich weniger aggressiv in Bezug auf die Radikalität bei der Tumorentfernung. Es wird eher ein an die Beschwerdesymptomatik und die Lokalisation/Operationsrisiko angepasstes therapeutisches Vorgehen angestrebt, das auf Funktionserhaltung und Beschwerdelinderung ausgerichtet ist. Dabei wächst die Bedeutung der nichtchirurgischen Therapie (Strahlentherapie), die häufig auch als Begleittherapie oder bei Tumorrest bzw. Tumorrezidiv angewendet wird. Die Art der Strahlentherapie wird neben Erreichbarkeit, lokalen Faktoren und persönlichen Erfahrungen auch durch die anatomische Situation bestimmt. So werden radiochirurgische Verfahren häufig nur bei entsprechendem Abstand der zu schützenden Strukturen vom Tumor angewendet¹⁴⁵.

6.2.8.1 Operation

Die Therapie der ersten Wahl ist die operative Entfernung der Tumore über eine Kraniotomie (Schädelöffnung), da bei der Operation eine sofortige Reduktion oder Entfernung des Tumors und die unmittelbare Entlastung des umliegenden Nervengewebes erreicht wird. Die Indikation zur operativen Intervention hängt entscheidend von der Tumorlokalisation und -größe ab.

Ein Tumor der WHO Klasse I bildet eine Grenzschicht gegen das Nervengewebe und ist bei guter Erreichbarkeit und entsprechendem chirurgischen Vorgehen komplett entfernbar, ohne dass gesundes Nervengewebe in Mitleidenschaft gezogen werden muss. Bei der Operation wird über dem Tumor nach Hautschnitt und Aussägen des Schädelknochens die Hirnhaut geöffnet. Als prinzipielle Strategie gilt die Abnabelung des Tumors von der Gefäßversorgung, die üblicherweise von der angrenzenden Hirnhaut aus erfolgt. Größere und tiefer sitzende Tumore müssen meistens vor ihrer Entfernung verkleinert werden. Dieses geschieht durch Aushöhlen des Tumors mittels Ultraschalls (CUSA) oder unter Zuhilfenahme des Saugers und/oder von Tumorfasszangen. Hierdurch können die verbleibenden Wände ohne Druck auf das angrenzende Hirngewebe auszuüben, von der angrenzenden Arachnoidea und damit vom Hirngewebe gelöst werden. Insbesondere tiefsitzende Tumore können Strukturen wie Nerven oder Gefäße nicht nur ummauern, sondern sogar in sie einwachsen. In diesen Fällen kann eine vollständige Entfernung unmöglich werden, da das Risiko einer Verletzung bzw. Funktionseinbuße steigt⁵⁸. So muss der Operateur abwägen, ob die vollständige Entfernung angestrebt wird oder man Reste an den umwachsenen Strukturen belässt. Je nach Operationserfolg wird der Operation ein Grad in der Simpson-Klassifikation zugeteilt, dieser Grad steht im direkten Verhältnis zum 5-Jahres-Rezidivintervall (Tabelle 3: Simpson-Graduierung und die Auswirkung der Resektion auf die 5-Jahres-Rezidivrate).

Tabelle 3: Simpson-Graduierung und die Auswirkung der Resektion auf die 5-Jahres-Rezidivrate

Simpson-Grad		5-Jahres-Rezidivrate
I	Komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens	9 %
II	Komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des befallenen Knochens	19 %
III	Komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des befallenen Knochens	29 %
IV	Nur Biopsie, Tumor in situ belassen	44 %
V	Nur Tumordekompression	–

Quelle: modifiziert nach Uhl E, Wowra B, Grosu AL. Meningeome und Meningeomatose. Tumorzentrum München 2001.

Nach der Entfernung des Meningeoms wird die vorher geöffnete z. T. entfernte Hirnhaut plastisch verschlossen. Ziel jeder Hirntumoroperation wird die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität sein. Die Tumorentfernung erfolgt nahezu immer unter mikroskopischer Sicht. Das gewonnene Gewebe geht an den Neuropathologen, der eine Gewebstypisierung vornimmt. Wiederholte Tumorentfernungen bei unvollständiger Resektion oder Nachwachsen sind möglich.

6.2.8.2 Ergänzende Therapie

Bei vollständiger Entfernung und Gutartigkeit des Tumorgewebes ist eine Begleittherapie nicht notwendig. In diesen Fällen sollten computer- oder kernspintomografische Verlaufuntersuchungen erfolgen. Meningeome, die nicht komplett entfernt werden konnten oder primär angrenzend an Hirnarealen liegen, die eine komplette Tumorentfernung mit einer akzeptablen Morbidität unmöglich erscheinen lassen, werden hingegen ggf. mit einer nichtinvasiven Therapiemaßnahme ergänzend behandelt.

6.2.8.3 Konventionelle fraktionierte Bestrahlung

Meningeome als gutartige Tumore besitzen eine geringe Empfindlichkeit für die übliche Bestrahlung. Die äußere Bestrahlung, wie sie als Behandlung bei vielen anderen Tumorerkrankungen bekannt ist, bleibt hier Einzelfällen vorbehalten. Sollte der Pathologe jedoch in den Gewebsschnitten eine Bösartigkeit des Tumors nachweisen, wird eine fraktionierte Nachbestrahlung angestrebt. Ist der

Tumorrest größer als 3,5 cm sollte von einer Gamma knife- abgesehen und eine konventionelle fraktionierte Therapie erwogen werden²⁰¹. Bei dieser Art der Therapie wird das Zielvolumen nach Bildfusion CT/MRT definiert. Das Zielvolumen erfasst die kontrastmittelaufnehmenden Regionen mit einem Sicherheitsabstand von 3 bis 4 mm⁹⁵. Die konformale Strahlentherapie, wie sie weltweit bereits seit den Neunzigerjahren angewendet wird und heute als Standard der Bestrahlungstechnik gilt, basiert auf der Kombination von mehreren Strahlenfeldern, die aus verschiedenen Richtungen das Zielvolumen erfassen. Diese Strahlenfelder können zwar bezüglich ihrer Begrenzung geformt werden, weisen jedoch in jedem Punkt dieselbe Dosisintensität auf, d. h. sie sind homogen. Unterschieden wird dabei noch 2D- und 3D-konformaler Strahlentherapie, wobei bei der 2D-Therapie koplanare Bestrahlungsvektoren zum Einsatz kommen. Bei der 3D-Bestrahlungstherapie werden dagegen nicht-koplanare Bestrahlungsvektoren genutzt, womit die Bestrahlung von gefährdeten Organen vermieden oder zumindest reduziert werden kann¹²⁵. Eine weitere Entwicklung ist die intensitätsmodulierte stereotaktische Strahlentherapie, mit der insbesondere die Bestrahlung von unregelmäßig geformten Tumoren möglich ist⁶¹. Grundsätzlich bleibt das Problem der unmittelbaren Nachbarschaft zu Hirnnerven bei basalen Meningeomen jedoch auch bei dieser Form der Bestrahlung bestehen. Die Bestrahlung erfolgt über mehrere Sitzungen verteilt (fraktioniert), um die angrenzenden nichttumoralen Strukturen über die Erholungsmöglichkeit nicht zu schädigen.

6.2.8.4 Stereotaktische Bestrahlung

Bei Teilentfernung wird abhängig von der Größe und Lokalisation des Resttumors über die Notwendigkeit einer Nachbestrahlung entschieden. Gerade an für den Chirurgen unerreichbaren Stellen mit Tumorresten kann ein stereotaktischer strahlenchirurgischer Eingriff (Linearbeschleuniger (LINAC), Gamma knife) zur Tumorbehandlung herangezogen werden. Der Tumor sollte eine maximale Größe von ca. 3,5 cm²⁰¹ und einen Mindestabstand zu sensiblen Strukturen aufweisen wie z. B. der optischen Apertur^{107, 108, 209, 210}. Gleiches gilt für Fälle, in denen eine Operation bei gesicherter Diagnose aufgrund anderer Beileitumstände nicht in Frage kommt, beispielsweise bei eingeschränkter Operationsfähigkeit des Patienten oder Rezidiven. Für den strahlenchirurgischen Eingriff wird eine genaue, computerberechnete Bestrahlungsplanung notwendig, die nur den Tumorrest umfasst. Die Bestrahlung erfolgt in einmaliger Sitzung, bei der eine hohe lokale Dosis appliziert wird. Bei der SRS wird die gesamte erforderliche Dosis punktgenau eingestrahlt. Die sich hierfür auf dem Markt befindenden Geräte sind das Gamma knife⁵² sowie das Novalis-System⁵⁵. Letzteres arbeitet mit einem Linearbeschleuniger, der in den meisten Fällen ein ebenbürtiges und vergleichbares Verfahren mit dem Gamma knife darstellt. Nachdem ursprünglich aufgetretene technische Probleme, die die Genauigkeit der Strahlenapplikation beeinträchtigten, ausgeschaltet werden können, kann man heute mit dem LINAC-System eine Genauigkeit in der Strahlenapplikation von $0,2 \pm 0,1$ mm erzielen³⁸. Somit arbeitet dieses System im selben Genauigkeitsbereich wie das Gamma knife. Dabei sind mit dem Linac-System nach einer kurzen Umbauphase auch fraktionierte konventionelle Bestrahlungstherapien möglich.

Die Schonung des umliegenden Gewebes wird durch den rapiden Dosisabfall am Rand des Planungsvolumens erreicht. Trotzdem sollte auch hier ein gewisser Abstand z. B. zu angrenzenden Hirnnerven bestehen. Die Größe des Restmeningeoms und seine Lage bedingen die Grenze dieser Methode. In vielen Fällen von Restmeningeomen wird ausschließlich eine computer- oder kernspintomografische Verlaufsuntersuchung angestrebt, da u. U. ein jahrelanger Wachstumsstillstand eintreten kann.

Bei ausgewählten Meningeomen können die SRS wie auch die SRT die Behandlung der ersten Wahl darstellen. Gerade in Bezug auf größere Tumore (> 4 ml) und nahe am Tumor gelegene Risikostrukturen (< 2 mm) scheint die SRT genau so effektiv zu sein wie die SRS, wobei Nervenläsionen, als unerwünschte Nebenwirkung bei ihr seltener auftreten, als bei der SRS⁶⁵. Hierbei sollte aber in Betracht gezogen werden, dass sich keine histologische Diagnose stellen lässt, da kein Tumormaterial gewonnen werden kann.

Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlungstherapie stellt eine sichere und vom Patienten gut tolerierte Möglichkeit der Tumorbehandlung dar. Es wurde gezeigt, dass Patienten im Alter von 20 bis 60 Jahren nach einer fraktionierten stereotaktischen Konformationstherapie keine negativen kognitiven Auswirkungen aus dieser Behandlung zurückbehielten bei gleichzeitig guter Tumorkontrolle ohne Größenwachstum⁴². Aufgrund neuer Protokolle der fraktionierten Therapie (Heidelberger-System) werden

bei dieser Art der Behandlung auch die früher beschriebenen, vornehmlich kognitiven Einschränkungen nach Ganz- oder Teilhirnbestrahlung vermieden. Diese Ergebnisse lassen sich auch über einen längeren Zeitraum nachweisen.

6.2.8.5 Chemotherapie

Chemotherapeutische Ansätze haben bisher keinen eindeutigen Nutzen zeigen können. Behandlungen bleiben bislang Einzelfällen vorbehalten. Experimentelle Therapieansätze mit Hormonpräparaten oder Hydroxyurea haben noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden und müssen ihre Wirksamkeit erst beweisen. Bisher gibt es kein Standardkonzept für eine Chemotherapie. Es gibt einzelne klinische und experimentelle Studien zur chemotherapeutischen Behandlung von Meningeomen. Da aber alle Chemotherapien mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sind, soll ihre Durchführung eine Einzelfallentscheidung bleiben.

6.2.8.6 Begleitende medikamentöse Therapie

Findet sich um ein Meningeom ein peritumorales Ödem im angrenzenden Hirngewebe und treten hierdurch bedingte Beschwerden auf, kann mit dem Ziel der Abschwellung eine vorübergehende Behandlung mit Kortison notwendig werden. Meistens erhält der Patient diese Therapie vor und kurze Zeit nach der Operation. Zur Vermeidung von Komplikationen soll die Behandlung nur für kurze Zeit erfolgen und von einem Präparat zum Magenschutz begleitet sein. Sind epileptische Anfälle aufgetreten, wird eine Behandlung mit krampfanfallhemmenden Medikamenten notwendig. Diese Behandlung sollte nicht unmittelbar nach der Operation beendet, sondern auch nach Entfernung des Tumors unter EEG-Kontrolle (EEG = Elektroenzephalogramm) für einige Zeit fortgeführt werden.

6.2.9 Rezidivrate bei Meningeomen

Die Prognose der Patienten ist, abgesehen von den wenigen malignen Meningeomen (WHO III, IV), mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 91,3 % sehr gut. Nach vollständiger Entfernung des Tumors ist sogar eine Heilung möglich. Entsprechend der Einteilung des Resektionsgrads nach Simpson (Grad I bis Grad IV) treten aber nach zehn Jahren oben genannte Rezidivraten auf^{76, 185, 121}. Die Koagulation der Tumoransatzstelle, die Infiltration des Knochens und eine weiche Konsistenz können als Risikofaktoren auftreten, die eine engmaschige Nachkontrolle nach sich ziehen²⁰¹.

6.2.10 Ökonomische Bedeutung

Obwohl das Meningeom mit einer Inzidenz von sechs pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu einer insgesamt eher seltenen Erkrankung zählt, sind mit der therapeutischen Behandlung hohe Kosten verbunden. Darüber hinaus liegt die Dauer des stationären Aufenthalts bei Patienten mit der Hauptdiagnose ICD D32 (Gutartige Neubildung der Hirnhäute), mit durchschnittlich 13,7 Tagen weit über dem Mittelwert deutscher Krankenhäuser von 8,3⁵. Therapie der Wahl bei einem intrakraniellen Meningeom ist die mikrochirurgische Operation. Von der insgesamt ermittelten Zahl von 8.050 Fällen 2006 wurden im Zusammenhang mit dieser Hauptdiagnose 4.015 Operationen durchgeführt. Die Kosten der Mikrochirurgie sind vor allem in den direkten Kosten der Behandlung begründet. Die Bindung vor allem personeller Ressourcen während der Operation und zur postoperativen stationären Nachbehandlung ist hier ausschlaggebend. Auch der Bereich der indirekten Kosten, die mit dem Arbeitsausfall der Patienten bis zur Genesung einhergehen, spielt hierbei eine Rolle. Bei der Radiochirurgie mit dem Gamma knife sind diese Kosten als gering einzuschätzen, da die Maßnahme in vielen Fällen ambulant durchgeführt werden kann. Im Zusammenhang mit dieser Therapieoption sind vielmehr die Anschaffungs- und Betriebskosten der aufwendigen Gerätetechnik von Bedeutung.

Die ökonomische Bedeutung ist abhängig von der eingenommenen Betrachtungsperspektive. So ist aus der Perspektive des Kostenerstatters das übergeordnete Ziel die wirtschaftliche Verwendung der ihm zur Verfügung gestellten Mittel. Hierbei werden Kosten- und Nutzeneffekte berücksichtigt, die das Budget der Krankenkassen direkt beeinflussen⁶⁰. Nach der Einführung des Kassenwahlrechts und dem Anfang 2009 bundesweit gültigen einheitlichen Beitragssatz ist auch bei den Leistungserstattern

ein verstärkter Wettbewerb um Patienten zu verzeichnen. Die Leistungserstatter betrachten auch patientenbezogene Effekte ohne direkten Einfluss auf das Budget der Krankenkasse wie den Aspekt der Lebensqualität.

Der Leistungserbringer in Form eines Krankenhauses oder eines niedergelassenen Arztes berücksichtigt vor allem die Leistungsqualität. Er ist weiterhin daran interessiert, die Kosten der Leistungen zu verringern, um über die Kostendeckung hinaus wirtschaftlichen Erfolg zu erzielen. Für ihn entstehen Kosten aber nur in seinem Leistungsbereich. Diese Perspektive ist nicht sektorübergreifend. Eine postinterventionelle Medikation beispielsweise, die in die Zuständigkeit des Hausarztes fällt, findet somit in der Kostenbetrachtung eines Krankenhauses keine Beachtung.

Die Perspektive der Gesamtgesellschaft ist nicht einheitlich definiert. Kosten- und Nutzenkomponenten bei der Durchführung einer Behandlung sind hierbei ebenso relevant, wie die Folgekosten und die resultierende Lebensqualität der Patienten. Da die gesellschaftliche Perspektive in jeder Studie eingenommen werden sollte, ist sie maßgeblich für die Möglichkeit der Vergleichsbetrachtung unterschiedlicher Studien verantwortlich⁶⁰.

6.2.11 Leistungsvergütung im deutschen Gesundheitssystem

Das aktuelle Vergütungssystem des deutschen Gesundheitswesens nimmt eine strikte Trennung zwischen ambulanter und stationärer Leistungsvergütung vor. Unterschiedliche Abrechnungssysteme und Berechnungsansätze kommen hierbei zum Einsatz. Während im stationären Bereich das DRG-System (DRG = Diagnosis related groups) eingesetzt wird, bezieht sich die Abrechnung der jeweiligen Leistungen im ambulanten Sektor auf den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) stellt darüber hinaus das Vergütungssystem der privatärztlichen Versorgung dar. Diese unterschiedliche Vergütung basiert auf dem dualen Finanzierungssystem deutscher Krankenhäuser, nach dem Investitionskosten der im Krankenhausplan ausgewiesenen Krankenhäuser durch die jeweiligen Länder finanziert werden sollen.

Bei dem Vergleich der SRS mit der mikrochirurgischen Behandlung werden nicht nur zwei völlig unterschiedliche Fachgebiete einander gegenüber gestellt. Hierbei wird auch eine rein stationär durchführbare Therapiemaßnahme mit einer in vielen Fällen ambulant durchgeführten Behandlung konfrontiert. Aus diesem Grund sollen im Folgenden die Abrechnungsunterschiede der einzelnen Systeme verdeutlicht werden.

6.2.11.1 Stationäre Leistungsvergütung

Für die Vergütung stationärer Leistungen wird in Deutschland, verpflichtend für alle Krankenhäuser seit 2004, ein einheitliches Vergütungssystem angewandt. Hierbei wird für jeden stationären Behandlungsfall eine Fallpauschale (DRG) generiert. Eine solche DRG wird mithilfe zertifizierter Software, dem DRG-Grupper, ermittelt. In den Gruppierungsprozess fließen neben patientenbezogenen Daten die während des Behandlungsprozesses klassifizierten Prozeduren und Diagnosen ein. DRG stellen somit ein ökonomisch-medizinisches Klassifikationssystem dar, das zur Fakturierung der Behandlung im Krankenhaus gegenüber den Kostenträgern eingesetzt wird. Gesetzlich verankert ist das DRG-System im KHG (§ 17b [KHG = Krankenhausfinanzierungsgesetz]), in dem es als durchgängiges, leistungsorientiertes und pauschalisierendes Vergütungssystem definiert wird.

Die Weiterentwicklung dieses DRG-Fallpauschalenkatalogs wird in Deutschland von den beteiligten Vertragsparteien (Spitzenverbände der Krankenkassen, Verband der privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft) auf Bundesebene durchgeführt. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ist das deutsche DRG-Institut. Sie unterstützt die genannten Vertragspartner der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen bei der Einführung und der Weiterentwicklung des DRG-Systems.

Grundlage dieser Weiterentwicklung bilden die Leistungs- und Strukturdaten deutscher Krankenhäuser, die nach § 21 des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) jährlich an das InEK geliefert werden. Zurzeit wird das DRG-System für 2009 auf Grundlage der Daten von 2007 entwickelt. Die Kostendaten werden dabei in diesen an der Kalkulation teilnehmenden Krankenhäusern mittels eines Ist-

Kosten-Ansatzes auf Vollkostenbasis ermittelt, wobei für die einheitliche Kalkulation die Vorschriften des Kalkulationshandbuchs zugrunde gelegt werden müssen.

6.2.11.2 Ambulante Leistungsvergütung

Im ambulanten Bereich erfolgt die Vergütung für Patienten in der GKV mit dem EBM. Gemäß § 87 Abs. 2 Satz 1 SGB V sind alle vertragsärztlichen Leistungen, die zu Lasten der GKV erbracht werden können, im EBM aufgeführt und mit Punktzahlen bewertet. Dieses System ist darauf konzipiert, neben den Betriebskosten auch die Kosten zu decken, die z. B. bei der Investition in die Gerätetechnik entstehen. Alle diagnostischen und therapeutischen Leistungsinhalte werden demnach als Einzelleistungen, Leistungskomplexe oder Zusatzpauschalen beschrieben. Die Kalkulation der Leistung erfolgt unter Trennung der ärztlichen und technischen Leistungskomponenten. Der Gesetzgeber hat die Vereinbarung und die Weiterentwicklung des EBM dem von den Spitzenverbänden der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gebildeten Bewertungsausschuss als eigenverantwortliche Aufgabe zugewiesen.

Im privatärztlichen Bereich erfolgt die Vergütung gemäß der GOÄ. Hierbei werden diagnostische und therapeutische Leistungen dokumentiert und nach dem Kostenerstattungsprinzip abgerechnet. Die Rechnung des Arztes geht somit zunächst an dessen Vertragspartner, also dem Patienten. Sofern der Rechnungsbetrag einen eventuellen jährlichen Betrag der Selbstbeteiligung überschreitet, wird der Differenzbetrag dem Versicherten durch die private Krankenversicherung erstattet. Im Rahmen der privatärztlichen Abrechnung ist die Gesamtmenge der abrechenbaren Leistungen nicht budgetiert. Eine Mengenbegrenzung, wie sie bei der GKV ausgehandelt werden muss, existiert hier nicht.

Die Höhe der einzelnen Gebühr wird gemäß § 5 der Gebührenordnung je nach Schwierigkeit und Zeitaufwand der Leistung nach dem Ein- bis Dreieinhalbfachen des Gebührensatzes berechnet. Der Gebührensatz wiederum ergibt sich durch Multiplikation der Punktzahl einer Leistung mit dem durch die Vertragsparteien fixierten Punktwert. Dieser Punktwert ist normativ auf 5,82873 Cent festgesetzt (§ 5 Abs (1) GOÄ).

6.2.11.3 Vergütung neuer Behandlungsmethoden

In Krankenhäusern und Behandlungszentren werden immer wieder neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in den Klinikalltag eingeführt. Soweit innovative Leistungen mit den bestehenden Fallpauschalen und Zusatzentgelten nach § 17 Abs. (1) nicht sachgerecht vergütet werden können, z. B. weil eine neue Methode oder ein neues medikamentöses Behandlungsschema im Fallpauschalenkatalog und der diesem zugrunde liegenden Kalkulation nicht abgebildet ist, lässt § 6 des KHEntgG die zeitlich befristete Vereinbarung gesonderter Entgelte zu. Auf Antrag der Vertragsparteien (Spitzenverbände der Krankenkassen, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Bundesverband der Krankenhausträger) prüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nach § 137c SGB V neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) daraufhin, ob sie für die ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Das Krankenhaus kann jedoch nur dann eine gesonderten Vergütung vereinbaren, wenn es bis zum 31. Oktober eines Jahres von den Vertragsparteien auf Bundesebene die Mitteilung eingeholt hat, dass die neue Methode mit den bereits vereinbarten Fallpauschalen und Zusatzentgelten nicht sachgerecht abgerechnet werden kann. Mit der Abwicklung dieser Anfragen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG haben die Vertragsparteien auf Bundesebene das InEK stellvertretend beauftragt. Alle Anfragen, die vor Ablauf der Frist das InEK erreichen, fließen in das Bewertungsverfahren ein und erhalten eine Stauseinteilung. Dabei kann, wie in Tabelle 4: Stauseinteilung NUB-Verfahren dargestellt, der Status 1 bis 4 erreicht werden. Alle mit dem Prüfungsergebnis Status 1 bewerteten Anfragen werden bei der Weiterentwicklung des G-DRG-Systems (German diagnosis related groups) im darauf folgenden Jahr automatisch auf die Möglichkeit zur Integration in das DRG-System geprüft. Alle Anfragen mit dem Status 2 bis 4 finden daher keine weitere Berücksichtigung.

Für 2008 wurden Anfragen zu 556 unterschiedlichen Leistungen seitens der Krankenhäuser an das InEK gestellt³.

Tabelle 4: Statuseinteilung NUB-Verfahren

Status	Beschreibung
1	Angefragte Methoden/Leistungen, die die Kriterien der NUB-Vereinbarung der Vertragsparteien erfüllen
2	Angefragte Methoden/Leistungen, die die Kriterien der NUB-Vereinbarung der Vertragsparteien nicht erfüllen
3	Angefragte Methoden/Leistungen, die innerhalb der festgesetzten Frist nicht vollständig bearbeitet werden konnten und für die daher keine Information nach § 6 Abs. 2 KHEntgG vorliegt
4	Die mit der Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG übermittelten Informationen haben die Kriterien der NUB-Vereinbarung zur Bewertung der angefragten Methode/Leistung im Sinn des Verfahrens nicht ausreichend dargestellt

KHEntgG = Krankenhausentgeltgesetz. NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

Quelle: Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2008. InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus 2008.

Die Therapiemaßnahme der SRS ist bisher im NUB-Verfahren nicht berücksichtigt worden. In den Jahren 2006 bis 2008 werden durch jeweils ein Krankenhaus Anfragen bezüglich der stereotaktischen Bestrahlung gestellt. Keine dieser Anfragen hat jedoch bisher die Kriterien der NUB-Vereinbarung der Vertragsparteien erfüllt. Aus diesem Grund sind die jeweiligen Anfragen im Verfahren bisher mit dem Status 2 bewertet worden.

6.2.11.4 Vergütung der mikrochirurgischen Operation intrakranieller Meningeome

Die mikrochirurgische Operation wird als stationäre Leistung erbracht und wird daher auch durch die Ermittlung einer DRG vergütet. Unter Verwendung des Diagnose- D32.0 und des Prozedurencodes 5-010.00 „Schädeleröffnung über die Kalotte: Kraniotomie“ und entsprechenden Patientendaten (Alter > 15) erfolgt die Eingruppierung des Falls in die DRG B20B, die in Tabelle 5: Kostenmatrix DRG B20B, nach ihren Kosten aufgeschlüsselt ist. Diese Fallpauschale „Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation mit komplexer Prozedur, Alter > 15 Jahre, ohne intraoperatives neurophysiologisches Monitoring, mit komplexer Diagnose“ ist die bei der Hauptdiagnose Meningeom am häufigsten abgerechnete Diagnosegruppe. In der DRG-Kalkulation für 2008 hatten 604 der insgesamt 2.565 Fälle dieser Diagnosegruppe die Hauptdiagnose ICD D32.0. Die chirurgische Operation eines Meningeoms erfolgt unter Einsatz mikrochirurgischer Instrumente und einer optischen Vergrößerung, was einen höheren Operationsaufwand bedeutet. Die Codierung der verwendeten mikrochirurgischen Technik (5-984) im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) stellt allerdings keinen terminalen Code dar und erfolgt daher als ergänzende Angabe zusätzlich zur Operation². Im Fall der adjuvanten Radiotherapie im Anschluss an die Operation erfolgt die Einteilung meistens in die DRG B02C, sofern die Anzahl der Bestrahlungen unter neun bleibt. Die Normalliege dieser DRG sind zu 13,31 % an einer gutartigen Neubildung der Hirnhäute erkrankt. Auch die Kostendaten der DRG B02C „Komplexe Kraniotomie oder Wirbelsäulen-Operation oder andere aufwendige Operation am Nervensystem mit Beatmung > 95 Stunden, mit Strahlentherapie < 9 Bestrahlungen, intraoperatives Monitoring, komplizierende Prozedur oder großem intrakraniellm Eingriff ohne äußerst schwere Komorbiditäten (CC, engl.: Complication Comorbidity), ohne Beatmung > 95“ wird im Folgenden dargestellt (Tabelle 6: Kostenmatrix DRG B02C).

Tabelle 5: Kostenmatrix DRG B20B

DRG B20B	Personalkosten			Sachkosten					Personal- und Sachkosten		Summe
	Ärztlicher Dienst	Pflegedienst	Medizinisch-technischer Dienst	Arzneimittel		Implantate/Transplantation	Übriger medizinischer Bedarf		Medizinische Infrastruktur	Nichtmedizinische Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01	406,77	842,70	69,71	87,19	12,30	0,00	71,60	4,79	175,69	752,65	2.423,40
02	192,65	422,72	13,55	67,05	15,19	0,06	72,83	8,78	54,72	209,98	1.057,53
04	570,42	0,00	703,95	32,51	34,87	164,16	344,44	125,88	247,73	460,79	2.684,75
05	400,47	0,00	270,49	34,19	0,14	0,00	103,25	0,03	47,32	123,53	979,42
07	0,60	0,00	0,66	0,01	0,00	0,05	0,13	0,00	0,07	0,15	1,67
08	0,83	0,00	0,84	0,04	0,01	0,00	0,37	0,13	0,31	0,60	3,13
09	139,34	0,00	164,20	3,27	1,07	26,13	48,15	108,38	65,65	123,52	679,71
10	42,43	0,00	96,21	5,15	12,79	0,00	67,44	11,48	9,05	49,82	294,37
11	47,65	1,23	112,89	1,99	0,10	3,53	23,98	0,40	12,77	55,19	259,73
Summe	1.801,16	1.266,65	1.432,50	231,40	76,47	193,93	732,19	259,87	613,31	1.776,23	8.383,71

01 = Normalstation. 02 = Intensivstation. 04 = OP-Bereich. 05 = Anästhesie. 07 = Kardiologische Diagnostik/Therapie. 08 = Endoskopische Diagnostik/Therapie. 09 = Radiologie. 10 = Laboratorien. 11 = Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche.
 B20B = Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation mit komplexer Prozedur, Alter > 15 Jahre, ohne intraoperatives neurophysiologisches Monitoring, mit komplexer Diagnose. DRG = Diagnosis related groups. OP = Operation.

Tabelle 6: Kostenmatrix DRG B02C

DRG B02C	Personalkosten			Sachkosten					Personal- und Sachkosten		Summe
	Ärztlicher Dienst	Pflegedienst	Medizinisch-technischer Dienst	Arzneimittel		Implantate/Transplantation	Übriger medizinischer Bedarf		Medizinische Infrastruktur	Nichtmedizinische Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01	522,72	1.274,53	104,56	137,20	25,72	0,00	111,88	6,98	232,38	1.006,07	3.422,04
02	574,62	1.267,28	47,89	196,55	41,77	0,05	222,59	11,70	171,04	615,60	3.149,09
04	608,79	0,00	767,04	42,35	38,27	135,84	392,93	178,75	269,46	481,32	2.914,75
05	449,63	0,00	309,25	39,12	0,32	0,00	115,19	0,31	54,94	143,90	1.112,66
07	1,22	0,00	1,26	0,04	0,01	1,30	0,34	0,48	0,25	0,53	5,43
08	4,63	0,00	3,55	0,22	0,02	0,07	2,29	0,31	1,48	2,52	15,09
09	197,01	0,00	234,35	4,34	0,44	14,69	68,10	93,37	94,14	169,39	875,83
10	56,51	0,00	159,45	12,35	80,26	0,00	124,24	11,74	15,84	78,77	539,16
11	89,33	1,83	211,34	3,45	0,06	9,31	51,63	1,31	20,70	114,35	503,31
Summe	2.504,46	2.543,64	1.838,69	435,62	186,87	161,26	1.089,19	304,95	860,23	2.612,45	12.537,36

01 = Normalstation. 02 = Intensivstation. 04 = OP-Bereich. 05 = Anästhesie. 07 = Kardiologische Diagnostik/Therapie. 08 = Endoskopische Diagnostik/Therapie. 09 = Radiologie. 10 = Laboratorien. 11 = Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche.
 B02C = Komplexe Kraniotomie oder Wirbelsäulen-OP oder andere aufwändige OP am Nervensystem mit Beatmung > 95 Stunden, mit Strahlentherapie < 9 Bestrahlungen, intraoperativem Monitoring, komplizierter Prozedur oder großem intrakraniellen. Eingriff ohne äußerst schwere CC, ohne Beatmung > 95. CC = Komplikationen Komorbidität. DRG = Diagnosis related groups. OP = Operation.

6.2.11.5 Vergütung der Radiochirurgie intrakranieller Meningeome

Die radiochirurgische Behandlung mittels Gamma knife stellt in den Gebührenkatalogen der Krankenkassen keine Regelleistung dar. Daher ist eine Kostenübernahme des therapeutischen Aufwands verschiedenen Sonderregelungen unterlegen.

Bei der Behandlung privat versicherter Patienten erfolgt die Rechnungsstellung gemäß den Vorgaben der GOÄ. Da die Radiochirurgie mittels Gamma knife keine eigene Gebührenordnungsposition besitzt, wird hier § 6 Abs. (2) der GOÄ wirksam. Demzufolge werden Leistungen, die nicht im Gebührenverzeichnis aufgenommen sind, entsprechend einer nach Art, Kosten- und Zeitaufwand gleichwertigen Leistung berechnet, deren Gebührenordnungsposition als künstliche Gebührenposition eingesetzt wird¹⁵². Die erbrachte Leistung wird dann in der Arztrechnung, aus Gründen der Transparenz, als zusätzlicher Hinweis aufgeführt (§ 12 Abs. (4) GOÄ). Wird die SRS mit dem Gamma knife zur Therapie eines Meningeoms angewandt, so wird als künstliche Gebührenposition die Nr. A5860 eingesetzt, die sich explizit ausschließlich auf die einzeitige, stereotaktische Bestrahlung benigner Tumore mittels Linearbeschleuniger bezieht.

Für die Leistungscodierung der stationär erbrachten radiochirurgischen Therapie bei Patienten der gesetzlichen Krankenkassen ist eine OPS-Codierung derzeit unter dem OPS-Code 8-523.2 „Gammaknife-Bestrahlung“ abgebildet. Die Bestrahlungssimulation sowie die Bestrahlungsplanung sind nicht enthalten und müssen gesondert codiert werden. Diese genaue Unterscheidung der einzelnen radiotherapeutischen Techniken wird allerdings ausschließlich im Prozedurenkatalog vorgenommen. Bei fraktionierten Techniken ist eine Mehrfachnennung möglich und damit jede Fraktion einzeln zu codieren. Diese Möglichkeit der Mehrfachnennung kann allerdings bei der einzeitigen Form der stereotaktischen Bestrahlung, wie sie im Rahmen der Therapie mit dem Gamma knife angewendet wird, nicht genutzt werden. Dennoch werden beide Therapiemaßnahmen bei vergleichbaren Rahmenbedingungen (Patientendaten, Begleiterkrankungen etc.) in eine identische Diagnosegruppe klassifiziert. Sowohl die stereotaktische Einzeitbestrahlung als auch die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung eines Patienten mit Meningeom führen somit in die DRG B16Z „Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, mehr als ein Belegungstag, weniger als elf Bestrahlungen“. Die Bewertungsrelation für diese DRG ist 2008 von 1,604 auf 1,555 abgesenkt worden. Dieses effektive Relativgewicht wird allerdings nur bei einer Verweildauer von mindestens drei Tagen erreicht. Die Kostenmatrix der DRG-Kalkulation für diese DRG wird in Tabelle 7: Kostenmatrix DRG B16Z dargestellt.

Tabelle 7: Kostenmatrix DRG B16Z

DRG B16Z	Personalkosten			Sachkosten					Personal- und Sachkosten		Summe
	Ärztlicher Dienst	Pflegedienst	Medizinisch-technischer Dienst	Arzneimittel	Implantate/Transplantation	Übriger medizinischer Bedarf	Medizinische Infrastruktur	Nichtmedizinische Infrastruktur			
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01	342,15	791,11	113,64	154,55	48,87	0,00	72,77	13,85	198,39	705,85	2.441,18
02	6,19	13,74	0,79	1,65	0,53	0,00	1,92	0,13	1,68	6,91	33,54
04	3,53	0,00	3,82	0,17	0,23	0,76	1,50	1,74	1,31	3,37	16,43
05	4,94	0,00	3,45	0,57	0,01	0,00	1,56	0,00	0,59	1,39	12,51
07	0,72	0,00	0,99	0,05	0,00	0,00	0,25	0,36	0,33	0,66	3,36
08	2,53	0,00	2,97	0,14	0,01	0,13	1,58	0,14	1,15	1,83	10,48
09	62,84	0,00	83,72	1,69	0,01	1,82	29,58	57,72	33,12	61,12	331,62
10	6,92	0,00	35,42	1,30	7,58	0,00	26,96	3,96	3,64	16,10	101,88
11	219,01	2,67	386,17	3,67	1,80	0,00	132,04	24,00	173,75	275,15	1.218,26
Summe	648,83	807,52	630,97	163,79	59,04	2,71	268,16	101,90	413,96	1.072,38	4.169,26

01 = Normalstation. 02 = Intensivstation. 04 = OP-Bereich. 05 = Anästhesie. 07 = Kardiologische Diagnostik/Therapie. 08 = Endoskopische Diagnostik/Therapie. 09 = Radiologie. 10 = Laboratorien. 11 = Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche.

B16Z = Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, mehr als ein Belegungstag, weniger als elf Bestrahlungen. DRG = Diagnosis related groups. OP = Operation.

Aufgrund der geringen Invasivität der SRT wird das Stellen einer Begründung für die vollstationäre Behandlung nach § 27 SGB V unter Berücksichtigung von § 39 SGB V im Vergleich zur mikrochirurgischen Behandlung erschwert. Nach § 39 SGB V haben Versicherte nur dann einen Anspruch auf vollstationäre Behandlung, wenn das Behandlungsziel nicht durch teilstationäre, vor- und nachstationäre oder ambulante Behandlung einschließlich häuslicher Krankenpflege erreicht werden kann. Es ist daher davon auszugehen, dass im Vergleich zur mikrochirurgischen Behandlung bei einer SRS wesentlich mehr Patienten ambulant versorgt werden. Patienten, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustands oder anderen Indikatoren vollstationär behandelt werden müssen, werden im Vergleich zur mikrochirurgischen Behandlung bei einer einzeitigen Radiochirurgie wesentlich schneller versorgt werden können, so dass bei der bestehenden DRG-Einordnung zu Kurzliegerabschlägen kommen wird.

Insgesamt bleibt daher festzustellen, dass die bestehende DRG-Klassifikation eine einzeitige SRS nicht abbildet und den hohen apparativen Aufwand nicht berücksichtigt, was zu einer Untervergütung führen kann¹⁶³.

Auch im Bereich des EBM ist die einzeitige SRS nicht als Regelleistung abgebildet. Für gesetzlich versicherte Patienten kann eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse auf zwei Wegen generiert werden. Erste Möglichkeit ist das Antragsverfahren im Bedarfsfall. Hierbei stellt der Versicherte einen Antrag an seine Krankenkasse, die den speziellen Bedarfsfall prüft und eine Vergütung individuell mit dem Leistungserbringer verhandelt. Die zweite Möglichkeit ist ein Vertrag zur integrierten Versorgung, der zwischen Leistungserbringer und Krankenkasse geschlossen werden kann. Einige wenige Krankenkassen haben bereits solche Verträge mit einzelnen Zentren abgeschlossen¹. In diesen Verträgen werden neben einer festen Vergütung auch die Indikationen festgelegt, für die eine Kostenübernahme geltend gemacht wird.

6.2.12 Lebensqualität

Eine einheitliche Definition für den Begriff Lebensqualität existiert nicht. Es gibt jedoch einige operationale Definitionen verschiedener Arbeitsgruppen, die versuchen, diesen komplexen Sachverhalt sprachlich zu fassen. Eine Arbeitsgruppe der WHO beispielsweise definiert Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und dem Wertesystem, in dem sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen und Standards²⁶. Der globale Begriff der Lebensqualität wird in gesundheitsökonomischen Analysen auf solche Dimensionen eingeschränkt, die den Gesundheitszustand eines Menschen direkt beeinflussen⁷¹. Aspekte wie Bildung oder politische Rahmenbedingungen treten dabei in den Hintergrund. In diesem Zusammenhang wird der Qualitätsbegriff auch als gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: health-related quality of life) bezeichnet und beinhaltet im Wesentlichen die drei Dimensionen physische Gesundheit, soziale Kontakte und emotionales Wohlbefinden. Um die Lebensqualität als Outcomeparameter in gesundheitsökonomischen Studien bewerten zu können, müssen die erhobenen Parameter in vergleichbarer Form angegeben werden. Aus diesem Grund wurden Messinstrumente entwickelt, die die Mehrdimensionalität der Lebensqualität aufgreifen und messen sollen. Je nach Erhebungsmethode, Krankheitsform und Anwendungsbezug der Daten finden in diesem Zusammenhang ganz unterschiedliche Instrumente Anwendung¹⁷⁹.

Profilinstrumente nehmen vor allem Bezug auf die unterschiedlichen Dimensionen und ermitteln dazu getrennte Werte, die ein detailliertes Bild über die Lebensqualität ermöglichen. Häufig eingesetzte Profilinstrumente sind das Sickness Impact Profile (SIP) oder der Short Form 36 (SF 36). Ein multidimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit Hirntumoren ist z. B. der FACT-BR-Fragebogen, der vom Functional assessment of cancer therapy (FACT) abgeleitet wurde und die spezifische Lebensqualität von Patienten mit Hirntumoren mit 19 Items beschreibt. Die sogenannten FACT-Skalen enthalten unterschiedliche Items zur Messung des körperlichen, sozialen und psychischen Wohlbefindens. Darüber hinaus werden die Beziehung zum Arzt sowie der emotionale und funktionale Status bewertet. Indexinstrumente verfolgen das Ziel, unterschiedliche Indikatoren zu einem einzigen Wert zusammenzufassen. Dies hat den Vorteil, dass die ermittelte Größe direkt in gesundheitsökonomischen Analysen verwendet werden kann. Zu den Indexinstrumenten der Lebensqualitätsmessung zählen z. B. der EQ-5D (EuroQol) und die Quality of Well-Being Scale.

Häufig finden in Publikationen aber Messinstrumente Anwendung, die nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt, sondern funktionale Aspekte operationalisieren. So ist der vielfach bei klinischen Studien zum Einsatz kommende Karnofsky-Index (engl.: Karnofsky performance score (KPS)) kein Instrument zur Messung der Lebensqualität, sondern gehört zu den Funktionsindizes und dient der Fremdbeurteilung von Behandlungseffekten aus der Perspektive des behandelnden Arztes. In elf Kategorien werden hierbei der Gesundheitszustand, die körperliche Aktivität, Arbeit und der Grad der Selbstversorgung der zu beurteilenden Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 dargestellt⁷² (siehe Tabelle 8: Karnofsky-Index) und zu einer Maßzahl zusammengefasst.

Tabelle 8: Karnofsky-Index

100 %	(0)	Patient ist beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen
90 %	(1)	Patient ist fähig zur normalen Aktivität, nur geringe Krankheitszeichen
80 %	(2)	Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen
70 %	(3)	Selbstversorgung ist möglich, Patient ist jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit
60 %	(4)	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	(5)	Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig medizinische Pflege
40 %	(6)	Patient ist behindert und pflegebedürftig
30 %	(7)	Patient ist stark behindert. Krankenhausaufnahme ist indiziert unterstützenden Therapie notwendig
20 %	(8)	Patient ist schwer krank. Krankenhausaufnahme ist zur aktiven Unterstützung notwendig
10 %	(9)	Patient ist moribund. Schnelles Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

Quelle: Hoffmann-La Roche SA: Roche Lexikon Medizin. Basel, 2003.

6.3 Fragestellung/Forschungsfragen

Aufgrund der gesundheitspolitischen Relevanz und zur Darstellung der gegenwärtig verfügbaren Evidenz der Effektivität des radiochirurgischen Verfahrens zur Behandlung der Meningeome, ergeben sich für den vorliegenden Bericht folgende Fragestellungen:

Medizinische Fragestellungen

1. Wie könnte anhand der zur Verfügung stehenden Literatur aufgrund medizinischer Parameter und gesundheitsbezogener Lebensqualität eine Empfehlung für eine Behandlungsstrategie lauten?
2. Bei welcher Tumorlokalisation sollte der Patient eher operativ behandelt werden?
3. Bei welchen Meningeomen sollte primär eine Radiotherapie erfolgen?
4. Worin bestünde der Vorteil, ein flächendeckendes Angebot für die Bevölkerung mit radiochirurgischen Einheiten anzubieten?

Gesundheitsökonomische Fragestellungen

1. Welche Behandlungskosten aus Sicht der Leistungserbringer, Patienten und der Solidargemeinschaft bestehen im Vergleich der einzelnen Verfahren?
2. Wie unterscheiden sich Patienten der verschiedenen Therapieformen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität?
3. Welche Vorteile entstehen durch eine Aufnahme der SRS in den Leistungskatalogen der stationären und ambulanten Versorgung?

6.4 Methodik

Um bereits im Vorhinein eines Assessments Unsicherheiten aufgrund mangelnder Evidenz zu minimieren, wird Literatur, die die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin nicht erfüllt, durch eine systematische Literatursuche ausgeschlossen. Im Rahmen der standardisierten Literatursuche, werden vor der eigentlichen Datenextraktion drei Teilschritte durchlaufen, die in Abbildung 1: Selektionsprozess schematisch dargestellt werden. Im Anschluss an die Definition und Durchführung der Suchstrategie, kommt es zunächst zu einer quantitativen Bewertung der Literaturreferenzen anhand ihrer Abstracts. Danach erfolgt die Zweitselektion. Dieser Auswahlsschritt beinhaltet die Selektion der Literatur nach qualitativen Bewertungskriterien.



Abbildung 1: Selektionsprozess

6.4.1 Systematische Literatursuche

Datenbanken

Zur Bearbeitung der spezifischen Forschungsfragen zum Thema Radiochirurgie in der Meningeomtherapie wird zunächst eine Literaturrecherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken wie MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library, durchgeführt. Darüber hinaus werden auch nationale und internationale HTA-Datenbanken durchsucht. Der Suchzeitraum beschränkt sich hierbei auf Publikationen ab 2005. Im Fall randomisierter klinischer Studien (RCT) wird dieser Zeitraum um zwei Jahre, also auf 2003, erweitert. Besonderer Fokus wird neben Primärstudien damit auch auf systematische Übersichtsarbeiten und evidenzbasierte Leitlinien gelegt. Die zugrunde liegende Recherche beruht auf den Daten der evidenzbasierten Literatur, die zum Zeitpunkt der Literatursuche am 02.01.2008 zur Verfügung stand, und erhebt damit keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Literaturauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Suchbegriffe

Um eine interdisziplinäre Sichtweise über die Wirksamkeit der Radiochirurgie zu erzielen, werden die Themenschwerpunkte Medizin, Gesundheitsökonomie, Ethik und Recht bei der Schlagwortsuche berücksichtigt. Die Themengebiete Medizin und Gesundheitsökonomie werden über eine getrennte Datenbanksuche abgefragt und im Anschluss von unterschiedlichen Arbeitsgruppen, allerdings mit dem gleichen Selektionsverfahren, bewertet. Die Einzelstichworte, die in diesem Zusammenhang verwendet werden, werden durch ein Brainstorming bei den Autoren des Berichts und ergänzend durch die Thesaurussuchmaschine der National Library of Medicine ermittelt. Um eine Transparenz der Strategie zu gewährleisten, werden alle Suchbegriffe und die entsprechende Suchformulierung dokumentiert. Eine detaillierte Auflistung der herangezogenen Datenbanken sowie der verwendeten Suchstrategie ist dem Anhang des Berichts zu entnehmen.

Handsuche

Um die Ergebnisse der Datenbankrecherche zu ergänzen und eine möglichst vollständige Literatursuche zu gewährleisten, führen die Autoren des HTA-Berichts zusätzlich eine Handsuche durch. Hierbei wird die Literatursuche um weitere Möglichkeiten ergänzt, um bisher nichtidentifizierte, aber dennoch relevante Literatur für die Bewertung heranziehen zu können. Für die Handsuche rückt vor allem der Blickwinkel der sozioökonomischen Fragestellung in den Vordergrund, da diesbezüglich eine Vollständigkeit in den medizinischen Datenbanken nicht immer gewährleistet ist.

Der Schwerpunkt der hier angewendeten Methode liegt vor allem auf der Suche in themenbezogenen Fachzeitschriften und den Referenzlisten der vorliegenden Veröffentlichungen. Darüber hinaus wird die freie Internetrecherche mit der Suchmaschine Google für die Handsuche herangezogen.

Bei der beschriebenen Handsuche wird auf eine zeitliche Einschränkung der Literaturquellen ab 2005 bzw. 2003 für RCT wie bei der Datenbankrecherche verzichtet. Auf diese Weise kann die geringe Anzahl von Artikeln für das sozioökonomische Themengebiet um weitere Artikel ergänzt werden, die zum Teil vor diesem Zeitraum erstellt wurden.

6.4.2 Selektionsprozess

Die Ergebnisse der Datenbankrecherche werden von Beginn an, in zwei unterschiedlichen Datenbanken verwaltet. Die Trennung von Arbeiten zur gesundheitsökonomischen Bewertung und Studien, die den Fokus auf medizinische Sachverhalte legen, wird schon durch die Methodik der Suchstrategie angestrebt. Sie kann somit beibehalten werden. Im Anschluss an die Suchstrategie erfolgt die Be-

wertung der einzelnen Publikationen anhand der vorliegenden Informationen. Informationsgrundlage bilden hierbei vor allem der Titel und das Abstract der jeweiligen Publikation. Sofern es kein Abstract gibt, werden die Schlüsselwörter des Artikels zur Entscheidungsfindung herangezogen. Die quantitative Analyse der Erstselektion wird in beiden Arbeitsteams von jeweils zwei Autoren zunächst unabhängig voneinander durchgeführt. Erst wenn in diesem Arbeitsschritt Abweichungen in der Bewertung auftreten, wird die Entscheidung unter Durchführung eines Delphi-Verfahrens zwischen den Autoren herbeigeführt.

Artikel, die am Ende der Erstselektion eine mögliche Relevanz für die Bearbeitung des Themas aufweisen, werden dann als Volltexte beschafft und bei der Zweitselektion einer genaueren Betrachtung unterzogen. Da eine geringe Anzahl von Publikationen sowohl ökonomische Aspekte als auch medizinische Outcomegrößen zum therapeutischen Ergebnis der Meningeomtherapie beinhalten, wird eine Duplizierung dieser Dokumente vorgenommen. Auf diese Weise stehen beiden Autorengruppen die für den entsprechend zu beurteilenden Themenbereich relevanten Artikel zur Verfügung. Auch in diesem Selektionsschritt findet eine duale Sichtung der Literatur statt. Ein- und Ausschlusskriterien, die im Vorhinein explizit festgelegt werden (siehe 6.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien – medizinischer Teil), finden hier Anwendung. Darüber hinaus wird im Rahmen der Zweitselektion eine Evidenzbewertung vorgenommen, die auf einem international anerkannten Klassifikationssystem beruht. Das entsprechende Evidenzschema ist auch in der Verfahrensordnung des G-BA unter § 18 dokumentiert.

Um die thematische Ergebnisselektion zu erleichtern, werden die vorliegenden Artikel nach der Lokalisation eingeteilt, denn die Therapiewahl wird häufig in Abhängigkeit der Lokalisation des Meningeoms getroffen. Aus diesem Grund erfolgt auch die Auswertung der Studien, die in einheitlicher Weise dargestellt wird, lokalisationspezifisch.

6.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien – medizinischer Teil

In dem Prozessschritt der Zweitselektion werden hinsichtlich der medizinischen Fragestellung systematische Reviews und Studien eingeschlossen, die epidemiologische Fragestellungen berücksichtigen und die unterschiedlichen Therapieformen für Meningeome thematisieren. Darüber hinaus erfolgt der Einschluss der Literatur zur Volltextbewertung vor allem über die Patientenpopulation und die Beobachtungszeiträume nach der Behandlungsmaßnahme. Demzufolge werden Referenzen eingeschlossen, die die Daten von mindestens 20 Patienten, bei einem posttherapeutischen Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren beinhalten. Vergleichende Artikel mit hoher thematischer Relevanz werden auch bei geringfügig kleineren Fallzahlen berücksichtigt.

Zu einem Ausschluss der Literatur im ersten Selektionsschritt führen Fallbeschreibungen und alternative Therapietechniken, die weder der zu beobachtenden Intervention noch einer Kontrollintervention im Sinn der Fragestellung, zugeordnet werden können.

- Ausschließliche Betrachtung der Inzidenz oder Prävalenz für Meningeome in der Bevölkerung
- Zu geringe Fallzahl mit weniger als 20 Patienten
- Zu kurzer Nachbeobachtungszeitraum von weniger als drei Jahren
- Nicht ordnungsgemäß durchgeführtes oder nachvollziehbares Follow-up
- Fehlende Statistik oder Kriterien der Einstufung des Verlaufs
- Ausschließliche Darstellung operativer Zugänge
- Nur vergleichende Analyse verschiedener operativer Zugangswege
- Nicht auf Meningeome fokussierte allgemeine Betrachtung der Strahlentherapie
- Fragestellung nicht konform mit der zu untersuchenden Fragestellung
- Unsystematische Übersichtsarbeiten, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte und ähnliche, nicht mit Studien belegte Meinungen, sowie Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Publikationen, die der Evidenzstufe V zugeordnet wurden).
- Nicht hinreichend spezifizierte Fallserien, bei denen die Fragestellung, das Patientenkollektiv, die Therapiemethoden und/oder die Bewertungskriterien unklar bleiben.
- Studien zur Beantwortung ökonomischer Fragestellungen, deren Antworten sich jedoch nicht auf das deutsche Gesundheitssystem beziehen oder sich nicht auf dieses übertragen lassen.

- Publikationen mit Fragestellungen, die nicht den spezifizierten HTA-Fragen zugeordnet werden konnten und somit als thematisch abweichend beurteilt wurden.

Aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl vergleichender Studien mit dem Fokus auf der radiochirurgischen Behandlung von Meningeomen wurden auch solche Publikationen bei der Zweitselektion eingeschlossen, die Fragestellungen zu anderen Therapieansätzen bei Meningeomen thematisieren. Bei eindeutig definierter Patientenpopulation und Bewertungskriterien können diese Studien gegebenenfalls als Vergleichsarbeiten für Studien mit einem vergleichbaren radiochirurgisch behandelten Patientenkollektiv herangezogen werden. Damit Studien zu anderen Therapieansätzen bei Meningeomen eingeschlossen werden, müssen das Studiendesign, die Ein- und Ausschlusskriterien der bei der Untersuchung betrachteten Patienten sowie die zur Datenerhebung verwendeten Methoden klar spezifiziert werden. Waren diese Voraussetzung erfüllt, konnten auch Fallserien (Evidenzklasse IV) eingeschlossen werden.

6.4.4 Ein- und Ausschlusskriterien – ökonomischer Teil

Hinsichtlich der sozioökonomischen Bewertung werden in Folge des Selektionsprozesses HTA-Berichte, systematische Reviews, Studien und Analysen berücksichtigt, die eigene Kostenberechnungen und Lebensqualitätserhebungen beinhalten.

Zum Ausschluss führen in dem Zusammenhang folgende Kriterien:

- Einzelfallbeschreibungen
- Konsensusberichte
- Unsystematische Reviews
- Expertenmeinungen
- Ausschließliche Darstellung histologischer Zusammenhänge
- Berichte zu Kriterien der technischen Geräteprüfung
- Ausschließliche Darstellung von Methoden der Bestrahlungsplanung
- Artikel, die weder die zu untersuchende Technik, noch eine der möglichen Kontrollinterventionen berücksichtigen.

6.4.5 Standardbericht zur Literaturbewertung

Um eine qualitative Bewertung der identifizierten Studien vornehmen zu können, ist die standardisierte Darstellung der Studien von großer Bedeutung. Aus diesem Grund wird in Anlehnung an den Qualitätskatalog der Konsensusgruppe der gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover und Ulm ein Standardbericht entwickelt. Dieser Standardbericht gewährleistet die einheitliche Darstellung extrahierter Daten und kann somit für die Bewertung der inhaltlichen Studienqualität herangezogen werden.

Der Standardbericht wird in die Abschnitte Fragestellung, Methodik, Patienten, Intervention, Gesundheitseffekte/Outcome, Ergebnisse und Schlussfolgerung gegliedert. Somit können umfassende Informationen erhoben und thematisch einheitliche Studien miteinander in Beziehung gesetzt werden. Die entsprechenden Standardberichte, sowohl für die Publikationsform der Primärstudie als auch für die im Bericht analysierten Reviews, sind im Anhang für jede eingeschlossene Publikation dokumentiert.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Quantitative Ergebnisse

Da bereits in der Suchstrategie eine Trennung medizinischer und gesundheitsökonomischer Suchkriterien vorgenommen wird, erfolgt auch die Ergebnispräsentation nach dieser Unterteilung. Eine Zusammenfassung der Einzelrecherchen und die daraus resultierende Gesamtzahl von 174 Literaturstellen, die die systematische Datenbanksuche ermittelt, ist in tabellarischer Form den Zusatzinformationen des Anhangs zu entnehmen (Tabelle 17: Quantitative Auswertung der Erstselektion). Für

den Prozessschritt der Zweitselektion werden von den ermittelten 161 Quellen als Volltext herangezogen, die aufgrund der getrennten Bewertung den jeweiligen Gruppen zur Verfügung gestellt werden.

6.5.1.1 Medizinische Literatur

Durch die Datenbankrecherche werden 2.167 Literaturquellen mit medizinischem Fokus ermittelt. Nach Bereinigung der Duplikate ergibt sich eine Gesamtmenge von 2.027 Literaturreferenzen, die durch die Mitglieder des medizinischen Teams einzeln nach Relevanz klassifiziert werden. Im Anschluss an die Bewertung der einzelnen Autoren werden für den medizinischen Teilbereich insgesamt 1.860 als nichtrelevant und 167 als relevant klassifizierte Literaturreferenzen dokumentiert. Von diesem, aus der Erstselektion ermitteltem Ergebnis, werden 86 Volltexte für die Bearbeitung der medizinischen Fragen ausgewählt. Der quantitative Ablauf des Ein- und Ausschlussverfahrens der medizinischen Literatúrauswahl ist in Abbildung 2: Medizinisches Selektionsergebnis dargestellt. In einem erweiterten Auswahlverfahren, in dem die ermittelten Publikationen mithilfe der Standardberichte beschrieben und ausgewertet werden, werden weitere 55 Artikel ausgeschlossen, so dass für die Datenanalyse 31 Publikationen herangezogen werden können.

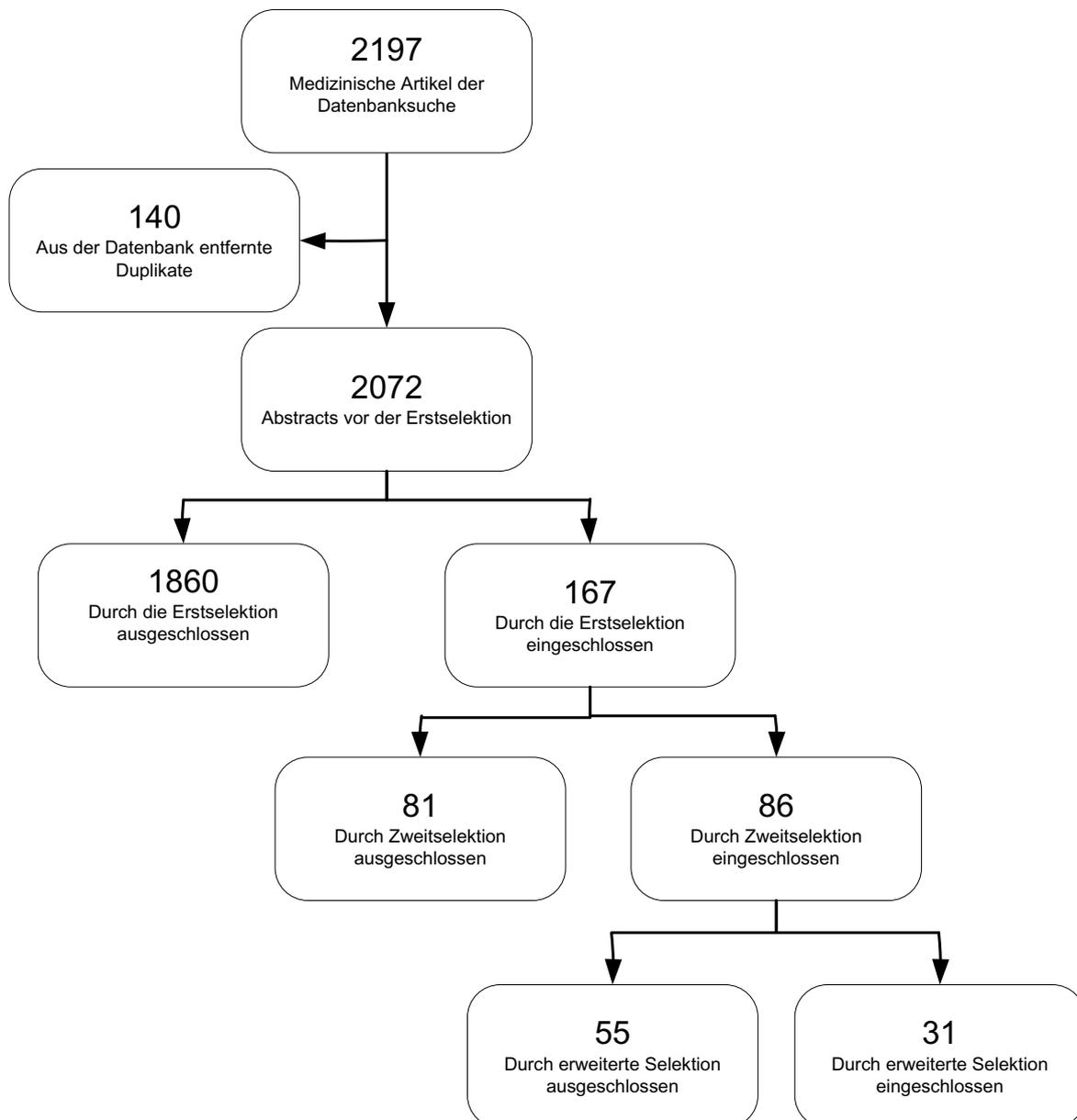


Abbildung 2: Medizinisches Selektionsergebnis

6.5.1.2 Gesundheitsökonomische Literatur

Auf Grundlage der festgelegten Suchstrategie werden 149 Referenzen mit sozioökonomischer Ausrichtung ermittelt. Nach Ausschluss der Duplikate bewerten die Autoren des sozioökonomischen Teams 145 Literaturreferenzen. Durch die Relevanzprüfung der Erstselektion werden neun der gesichteten Literaturstellen für die Bewertung der Volltexte herangezogen.

Darüber hinaus werden im Rahmen der Handsuche für den sozioökonomischen Teilbereich des Assessments weitere sechs Artikel ausfindig gemacht, die in das Verfahren der Zweitselektion einbezogen werden. Im Anschluss an die Zweitselektion werden keine Referenzen aus der systematischen Literaturrecherche als relevant einzustufende Quelle identifiziert. Von den Artikeln der Handsuche werden drei Referenzen für die weiteren Bewertungsschritte und somit für die Bearbeitung der Forschungsfragen herangezogen. Das sozioökonomische Selektionsergebnis ist grafisch dargestellt (Abbildung 3: Sozioökonomisches Selektionsergebnis).

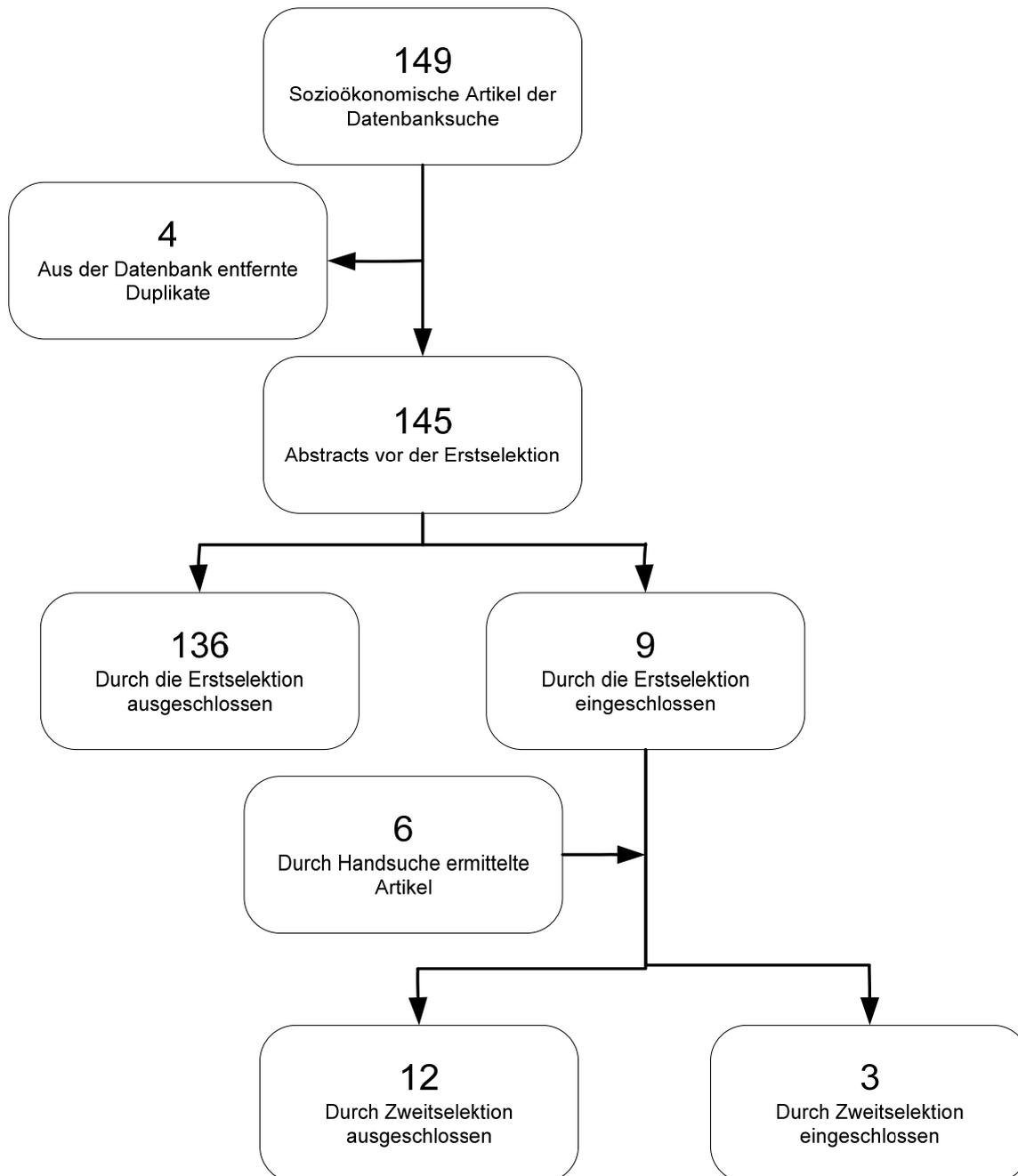


Abbildung 3: Sozioökonomisches Selektionsergebnis

6.5.1.3 Eingeschlossene Literatur und Bewertung

Hauptfragestellungen sind die lokale Tumorkontrolle, das progressionsfreie Überleben, die Rezidivhäufigkeit nach einem Beobachtungszeitraum länger als 36 Monate, das klinisch- und neurologische Ergebnis unmittelbar nach der Intervention (chirurgisch oder strahlentherapeutisch) und im Langzeitverlauf, teilweise bei unterschiedlichen operativen Behandlungsstrategien.

Ein weiterer Aspekt ist das optimale Therapiemanagement bei malignen Meningeomen.

Chirurgische Aussagen sind möglich über alle Lokalisationen mit Ausnahme der Konvexitätsmeningeome, strahlentherapeutisch lässt sich zu allen Lokalisationen eine Aussage machen.

Ein besonderer Fokus liegt darüber hinaus im strahlentherapeutischen Sektor im Vergleich verschiedener Bestrahlungsmodalitäten (Gamma knife versus stereotaktische Bestrahlung) sowie in der Analyse der angewandten strahlentherapeutischen Technik und ihrem Ergebnis (Fraktionierung, Bestrahlungsvolumen, Bestrahlungsplanung). Häufig bewertete Probleme hierbei sind zusätzlich die Sicherheit und die Toxizität der Therapie.

Ein häufig angestrebter Vergleich betrifft die alleinige Strahlentherapie (ohne histologische Sicherung) versus Operation mit folgender Strahlentherapie.

In den für die weitere Bearbeitung eingeschlossenen Volltexten werden zu den folgenden Lokalisationen von Meningeomen und für ihre Therapie relevante Aussagen getroffen:

- Optikusscheidenmeningeome
- Sinus cavernosus-Meningeome
- Keilbeinflügel- und Nervus opticus assoziierte Meningeome
- Tuberculum sellae-Meningeome
- Parasagittale Meningeome
- Meningeome in der hinteren Schädelgrube (Kleinhirnbrückenwinkel und petroklival)
- Spinale Meningeome
- Maligne Meningeome
- Meningeome im Kindesalter

Es existieren wenige Übersichtsarbeiten zu den verschiedenen Therapiemodalitäten (Chirurgie, Strahlentherapie, Kombinationsbehandlung), sowie Review-Berichte zu meistens einer, seltener mehreren Lokalisationen. Generell sind die Literaturberichte überwiegend retrospektiv angelegt, selten prospektiv oder vergleichend und fallen somit fast ausschließlich der Evidenzkategorie IV zu.

6.5.1.4 Medizinische Studien – Übersicht

Zusammenfassend wurden die folgenden Publikationen zur Beantwortung der Forschungsfragen eingeschlossen (siehe Tabelle 9: Eingeschlossene medizinische Literatur):

Tabelle 9: Eingeschlossene medizinische Literatur

Nr.	Autor	Jahr	EG	Bemerkung
1.	Aghi et al. ⁹	2006	III	Evidenzbasierter Review der Therapie benigner Hirntumore, 504 symptomatische und asymptotische Meningeome unterschiedlicher Lokalisation mit verschiedenen Therapien
2.	Bassiouni et al. ¹⁴	2007	IV	56 olfaktorische Meningeome, Follow-up: 5,6 Jahre, Resektion nach Simpson, Kontrollgrößen Geruch, Visus, Rezidiv, retrospektiv
3.	Colli et al. ³⁵	2006	IV	53 Patienten mit Meningeomen und Beteiligung des Sinus sagittalis superior, Follow-up: 93,7 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, Mortalität, retrospektiv
4.	Davidson et al. ⁴⁰	2007	IV	Postoperative Gamma knife-Therapie bei 36 Schädelbasismeningeomen nach 1 oder mehrfacher Operation, Follow-up: 81 Monate, Kontrollgrößen Tumorgroße, Komplikationen, progressionsfreies Überleben, retrospektiv

Tabelle 9: Eingeschlossene medizinische Literatur – Fortsetzung

5.	Franzin et al. ⁵³	2007	III	Verlauf bei 123 Patienten mit Meningeomen im Sinus cavernosus und Gamma knife-Therapie, Follow-up: 36 Monate, Kontrollgrößen TumorgroÙe/progressionsfreies Überleben, Hirnnervenfunktion, vergleichend retrospektiv
6.	Goldsmith et al. ⁵⁸	2006	IV	Übersicht zur Therapie von Meningeomen, insbesondere zur fraktionierten Radiotherapie und -chirurgie, Technik, Wirkung und Toxizität
7.	Haegelen et al. ⁶³	2005	IV	33 Patienten mit spinalen Meningeomen und chirurgischer Therapie, Follow-up: 70,7 Monate, Kontrollgrößen neurologisches Outcome, Rezidive, retrospektiv
8.	Hamm et al. ⁶⁵	2006	IV	Ergebnisse nach stereotaktischer Bestrahlung den Nervus opticus komprimierende Meningeome, 65 Patienten mit primärer Radiotherapie (n = 20), einmaliger (n = 27) oder mehrmaliger vorheriger Operation (n = 18), Follow-up: 45 Monate, Kontrollgrößen Lokalbefund, Toxizität, Symptomatik (Visus), gemischtes Patientenkontext, retrospektiv
9.	Henzel et al. ^{68/} Kondziolka et al. ⁹⁶	2006	IV	Resultate nach SRT bei 84 benignen Meningeomen, 34 mit primärer Bestrahlung, 36 nach einer und 14 nach multiplen Operationen, Sinus cavernosus-Beteiligung bei allen Tumoren, Follow-up: 30 Monate, Kontrollgrößen Tumolvolumen, prospektiv, 2-Zentren-Studie
10.	Hufmann et al. ⁷⁴	2005	III	Therapieverlauf nach Gamma knife-Therapie bei 15 Patienten mit atypischen Meningeomen, 4 mit primärer Radiotherapie, 10 mit vorangegangener Operation, ein Patient mit operativer und strahlentherapeutischer Therapie, Follow-up: 35 Monate, prospektiv
11.	Kollová et al. ⁹⁴	2007	IV	Gamma knife-Therapie bei benignen Meningeomen, 368 Patienten mit 400 Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Follow-up: 60 Monate, Kontrollgrößen TumorgroÙe, Komplikationen, neurologische Befunde, retrospektiv
12.	Maruyama et al. ¹¹⁶	2004	III	Behandlungsergebnisse bei 40 Sinus cavernosus-Meningeomen, je nach Ausdehnung und Lage nur radiochirurgisch, mit Kompression optisches System/Hirnstamm kombiniertes chirurgisches/strahlentherapeutisches Konzept, Follow-up: 47 Monate, Kontrollgrößen TumorgroÙe, Rezidiv, Karnofsky, prospektiv, vergleichend
13.	Mathiesen et al. ¹¹⁹	2006	IV	23 Patienten mit Tuberculum sellae-Meningeomen, Follow-up: 66,2 Monate (40,2 bei Rezidiven), Kontrollgrößen Visus, retrospektiv
14.	Mattozo et al. ¹²²	2007	III	Ergebnisse nach SRS und SRT bei 31 Patienten mit nicht-benignen Meningeomen (WHO I-III) mit unterschiedlichen Lokalisationen und vorangegangener Operation, Follow-up: 42 Monate, Kontrollgrößen TumorgroÙe, progressionsfreies Überleben, retrospektiv, vergleichend in Bezug auf die strahlentherapeutischen Therapien
15.	Metellus et al. ¹²⁴	2005	III	Vergleich fraktionierter Radiotherapie (n = 38) und Gamma knife-Behandlung (n = 36), Follow-up: 88,6 versus 63,6 Monate, Kontrollgrößen TumorgroÙe, neurologischer Status, Morbidität, vergleichend – retrospektiv
16.	Nakamura et al. ¹³⁴	2006	III	Behandlungsergebnisse bei medialen Keilbeinmeningeomen mit und ohne Sinus cavernosus-Infiltration, 108 Patienten, Follow-up: 79 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Tumolvolumen, Rezidivrate, Hirnnervenfunktion abhängig von der Lokalisation, retrospektiv vergleichend
17.	Nakamura et al. ¹³⁷	2007	IV	82 olfaktorische Meningeome, Follow-up: 4 Jahre, Kontrollgrößen Zugang, chirurgische Technik, Simpson, Visus, Geruch, retrospektiv
18.	Natarajan et al. ¹³⁸	2007	IV	150 petroklivalen Meningeomen mit 207 Operationen, Follow-up: 101,6 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, neurologisches Outcome, Lebensqualität (Karnofsky), retrospektiv
19.	Pamir et al. ¹⁴⁵	2005	III	Rezidivrate, vergleichend rein chirurgischer Therapie (n = 10), reine Gamma knife-Therapie (n = 26) und Gamma knife nach Chirurgie (n = 12), Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, Hirnnervenfunktionen, vergleichend, retrospektiv
20.	Pamir et al. ¹⁴⁶	2005	IV	42 Tuberculum sellae-Meningeome, Follow-up: 37,5 Monate, Kontrollgrößen Visus, Rezidive, Resektion nach Simpson, retrospektiv

Tabelle 9: Eingeschlossene medizinische Literatur – Fortsetzung

21.	Pamir et al. ¹⁴⁷	2007	IV	43 Patienten mit Meningeomen und Beteiligung des Sinus sagittalis superior, 28 Patienten mit vorangegangener Operation, Gamma knife-Therapie, Follow-up: 46 Monate, retrospektiv
22.	Reinert et al. ¹⁵⁹	2006	III	Morbidität bei chirurgischer Therapie von 201 Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, asymptomatisch (n = 102) und symptomatisch (n = 99), Vergleich mit Literatur über stereotaktischer Therapie, Follow-up: 10 Jahre, Kontrollgrößen Morbidität, Mortalität
23.	Ringel et al. ¹⁶¹	2007	IV	Behandlungsergebnisse nach Operation von 63 ossären Keilbein-meningeomen mit Orbitabeteiligung, Follow-up: 4,5 Jahre, Kontrollgrößen: Radikalität, Rezidive, Hirnnervenfunktion, retrospektiv
24.	Roser et al. ¹⁶⁹	2006	IV	Chirurgische Therapie bei Optikuscheiden-Meningeomen, 24 Patienten, Follow-up: 90 Monate, Kontrollgröße Visus, Hirnnervenfunktion, Rezidive, Radikalität, retrospektiv
25.	Schick et al. ¹⁷⁶	2004	IV	73 Patienten mit meningeomen der Optikuscheide nach chirurgischer Therapie, 10 Patienten erhielten eine Radiotherapie anschließend, Follow-up: 45,4 Monate, Kontrollgrößen Visus, Radikalität, Rezidive, retrospektiv
26.	Schick et al. ¹⁷⁵	2006	IV	Beobachtung von 67 Patienten mit en plaque meningeomen des Keilbeinflügels, Follow-up: 45,7 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Tumolvolumen, Hirnnervenfunktionen, Rezidive, retrospektiv
27.	Sindou et al. ¹⁸⁶	2007	IV	Long-time follow-up nach rein chirurgischer Therapie von 100 Patienten mit Meningeomen des Sinus cavernosus, Follow-up: 8,3 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidivrate, neurologische Funktion, retrospektiv
28.	Sindou et al. ¹⁸⁷	2006	IV	100 Patienten mit Meningeomen und Beteiligung des Sinus sagittalis superior, Follow-up: 8 Jahre, Kontrollgröße Radikalität in Bezug auf Lokalisierung, Rezidiv, retrospektiv
29.	Yano et al. ²¹²	2006	III	Verlauf bei 603 asymptomatischen Meningeomen verschiedener Lokalisation, 351 mit konservativer Therapie, 191 primär operiert, 61 stereotaktische Strahlentherapie, insgesamt 213 operiert (nach Wachstum und Symptomentwicklung), Follow-up: 3,9 Jahre, Kontrollgrößen Tumorgroße, Rezidive, Mortalität, Komplikationen, retrospektiv, vergleichend
30.	Yoon et al. ²¹³	2007	IV	38 Patienten mit spinalen Meningeomen und chirurgischer Therapie, Follow-up: 100 Monate, Kontrollgrößen Radikalität und Rezidive, retrospektiv
31.	Zachenhofer et al. ²¹⁵	2006	IV	Gamma knife-Therapie bei 36 Patienten mit Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Follow-up: 103 Monate, Kontrollgrößen Tumorgroße, neurologischer Befund, retrospektiv

EG = Evidenzgrad. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. SRT = Stereotaktische Radiotherapie. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

6.5.1.5 Medizinische Studien – Bewertung und Analyse

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur muss sich der Leser dieses Berichts klar sein, dass die hier getroffenen Aussagen die Evidenzstärke III nicht überschreiten. Darüber hinaus existieren praktisch keine vergleichenden Untersuchungen für die zur Verfügung stehenden Methoden, operativen Entfernung eines Meningeoms gegenüber jedweder Form der strahlentherapeutischen Behandlung. Da solche Arbeiten fehlen, wird im Folgenden der Vergleich durch Einbeziehung der Literatur herbeigeführt.

Die Autoren haben sich entschieden, die einzelnen Tumorentitäten nach ihrer Lokalisation als Grundlage der Betrachtung zu wählen. Die im Folgenden aufgeführten Ablaufdiagramme für die verschiedenen Behandlungsformen gleichen sich in ihrem Aufbau. Dies soll dem weniger gut informierten Leser erlauben, sich schnell in die Problematik ein zu finden. Bei den strahlentherapeutischen Arbeiten, bei denen eine Tumolvolumenreduktion oder eine Kontrolle desselben das Ziel der Therapie ist, bezieht sich das Rezidiv auf ein erneutes, nachgewiesenes Wachstum des Tumors.

Fehlende Informationen sind bewusst abgebildet, um zu zeigen, dass Forschungsbedarf besteht bzw. dass die Datenlage keine Aussage erlaubt.

6.5.1.6 Meningeome der vorderen Schädelbasis und des Canalis opticus

Die differenzierte Unterteilung in einzelne Tumorgruppen entsprechend der Lokalisation an der vorderen Schädelbasis beruht nicht auf einer unterschiedlichen histologischen Einstufung oder einem unterschiedlichen Wachstumsverhalten. Sie folgt vielmehr der chirurgischen Sicht auf diese Tumore, die für jede dieser Lokalisationen ein eigenständiges Risikoprofil kennt, das vor allem durch die enge Lagebeziehung zu nervalen und vaskulären Strukturen begründet ist. Aus strahlentherapeutischer Sicht werden die Tumore der gesamten Schädelbasis in einem späteren Abschnitt zusammengefasst. Die Autoren haben eine Anpassung der Zuordnung der jeweiligen Angaben vorgenommen, wenn die vorliegende Literatur dies eindeutig erlaubte.

6.5.1.6.1 Meningeome am Tuberculum sellae

Die Patienten mit Tumoren in dieser Lokalisation werden vor allem durch Druck auf das optische System auffällig. Eine Verschlechterung des Sehens und Gesichtsfeldausfälle sind die Folge. Die Tumoren erreichen bei Diagnosestellung mittlere Größe (2 bis 4 cm) und qualifizieren sich damit für die zur Diskussion stehenden Therapieoptionen.

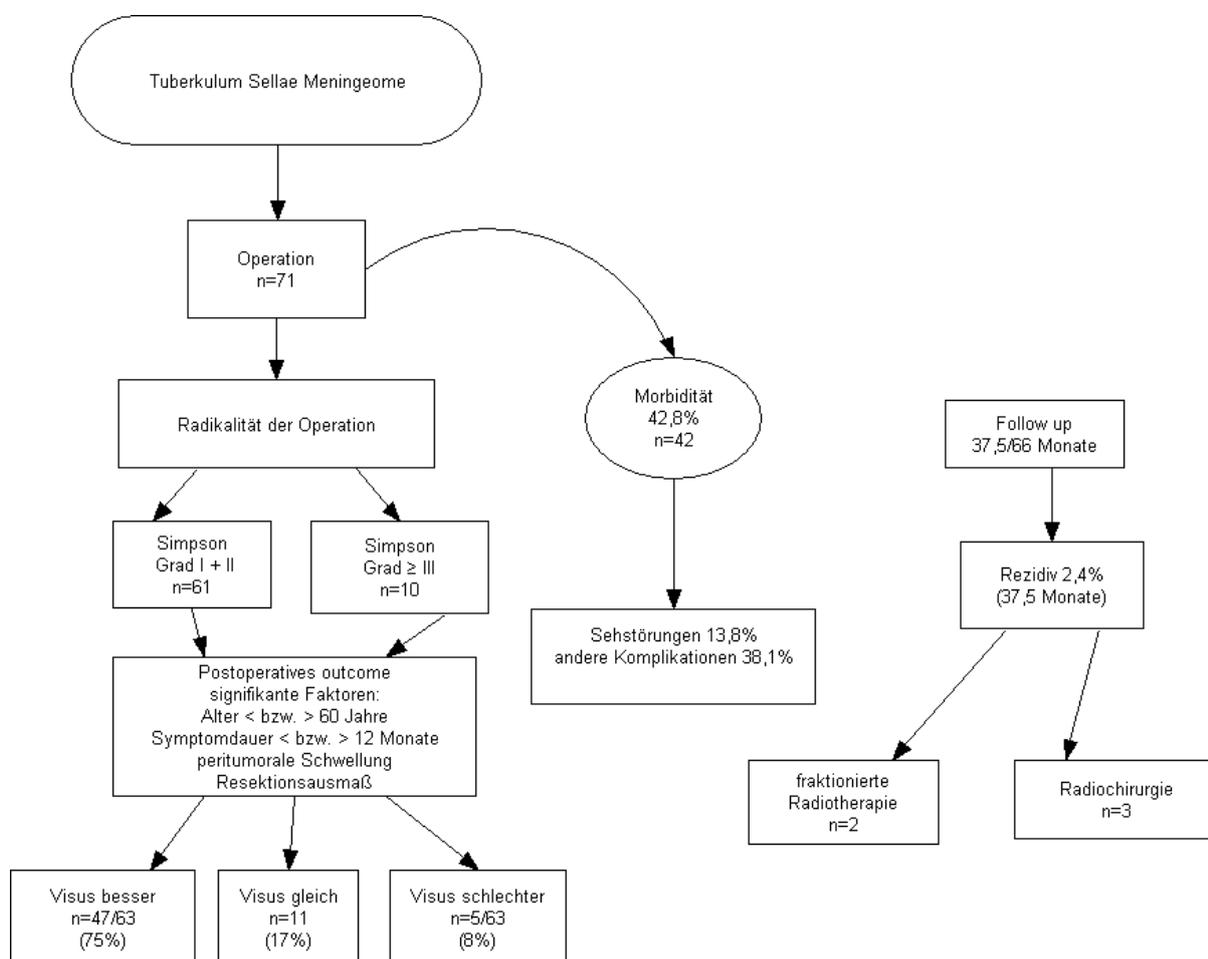


Abbildung 4: Meningeome am Tuberculum sellae

Im chirurgischen Arm (n = 71 Patienten aus zwei Studien^{146, 119}) gibt es bezogen auf das Alter der Patienten^{146, 119}, die Dauer der Symptome, das Ausmaß der Sehverschlechterung, die Schwellung und das Resektionsausmaß signifikante Unterschiede, auch das Wachstum (Invasivität) spielt eine wichtige Rolle¹⁴⁶. Die komplette Tumorentfernung (Simpson Grad I und II) wird bei 61 der 71 Patienten erreicht. Die meistens zur Behandlung führenden Visusstörungen waren postoperativ bei 47 von 63 Patienten (75 %) gebessert. Bei fünf von beschriebenen 63 (8 %) der Patienten kam es zu einer Ver-

schlechterung des Sehens. Die statistisch signifikanten Größen für das postoperative Outcome sind das Patientenalter (unter oder über 60 Jahre), die Beschwerdedauer (zwölf Monate) und das Resektionsausmaß. Daneben zählen natürlich lokale Gegebenheiten wie Schwellung und Tumorwachstum (Einhalten von anatomischen Grenzen) eine entscheidende Rolle¹⁴⁶. Die Rezidivrate in einem Beobachtungsintervall von 37,5 Monaten beträgt 2,4 %¹⁴⁶. Die behandlungsbezogene Morbidität liegt bei 42,8 %. Genannt werden dabei vor allem Visusstörungen (13,8 %), nichtvisusbezogene Komplikationen (38,1 %), diese teilweise dauerhaft (7,1 %). Verbunden mit dem Ziel der Operation, die Tumorentfernung bei gleichzeitiger Besserung der Sehstörungen, sind die entscheidenden und signifikanten Variablen neben der Symptombdauer die Schwere der Ausfälle zum Zeitpunkt der Operation, das Ausmaß der Tumorentfernung und das Patientenalter (Abbildung 4: Meningeome am Tuberculum sellae).

6.5.1.6.2 Spheno-orbitale Meningeome

Meningeome mit Ansatz am medialen Keilbeinflügel mit Ausbreitung auf die Orbita infiltrieren häufig den Knochen (Orbitadach) und führen über eine Protrusio bulbi (Hervorstehen des Auges) oder durch Knochenaufreibungen zu kosmetischen Veränderungen. Darüber hinaus wächst ein medial gelegenes Keilbeinmeningeom gelegentlich in den Sinus cavernosus ein, was zum einen häufig zu Hirnnervenausfällen führt, zum anderen dazu, dass dieses operativ oft nicht komplett zu entfernen ist, bzw. die Entfernung mit einer hohen Morbidität einhergeht. Je nach Größe und Wachstumsrichtung der Tumore kommt es mit Funktionseinschränkungen der Hirnnerven zu Störungen der Augenbewegungen sowie der Sehschärfe oder Gesichtsfeldeinschränkungen.

Die knöcherne Tumorentfernung über das Orbitadach führt häufig postoperativ zu Rezidiven, da die vollständige Entfernung innerhalb der ersten Operation nicht gelingt. Insofern ist die unterstützende Bestrahlung gerade in der Rezidivsituation eine wichtige Option in der gesamten Therapie.

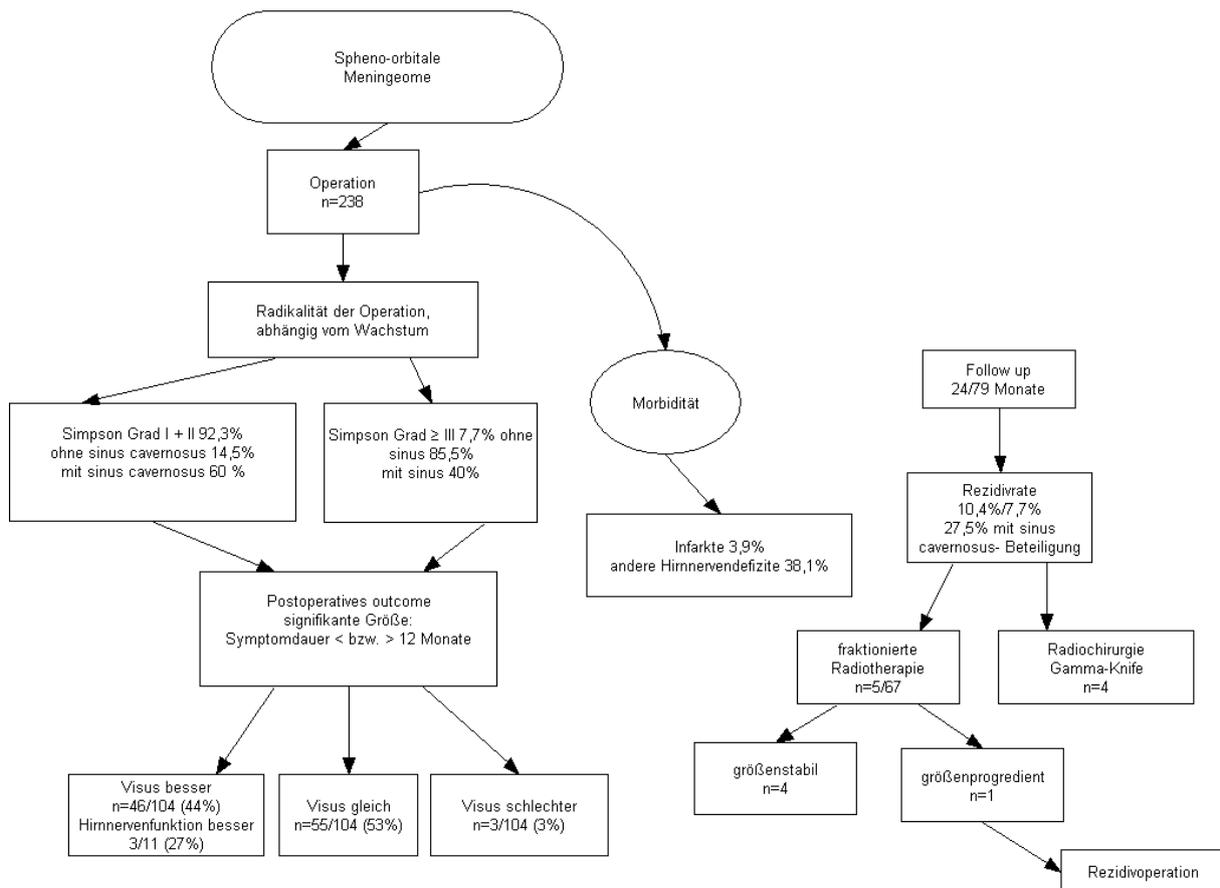


Abbildung 5: Spheno-orbitale Meningeome

Die chirurgischen Arbeiten zu diesem Thema^{161, 134, 175}, mit über insgesamt 238 Patienten, analysieren dabei in erster Linie den Visus und Gesichtsfeldeinschränkungen sowie Augenbewegungsstörungen. Die Ergebnisse der Arbeiten werden in Abbildung 5: Spheno-orbitale Meningeome dargestellt.

In zwei Arbeiten wird bei der Auswertung die chirurgische Technik (insbesondere der operative Zugang) berücksichtigt^{134, 161}. Die postoperativen Ergebnisse sind vor allem durch die Tumorausbreitung bestimmt. Wächst der Tumor bis in den Sinus cavernosus, so lässt er sich in den meisten Fällen nicht vollständig entfernen (14,5 %, ¹³⁴), bei Ausbreitung nur über den Keilbeinflügel ist die Entfernung (Simpson I und II) in 92,3 % der Fälle möglich¹³⁴.

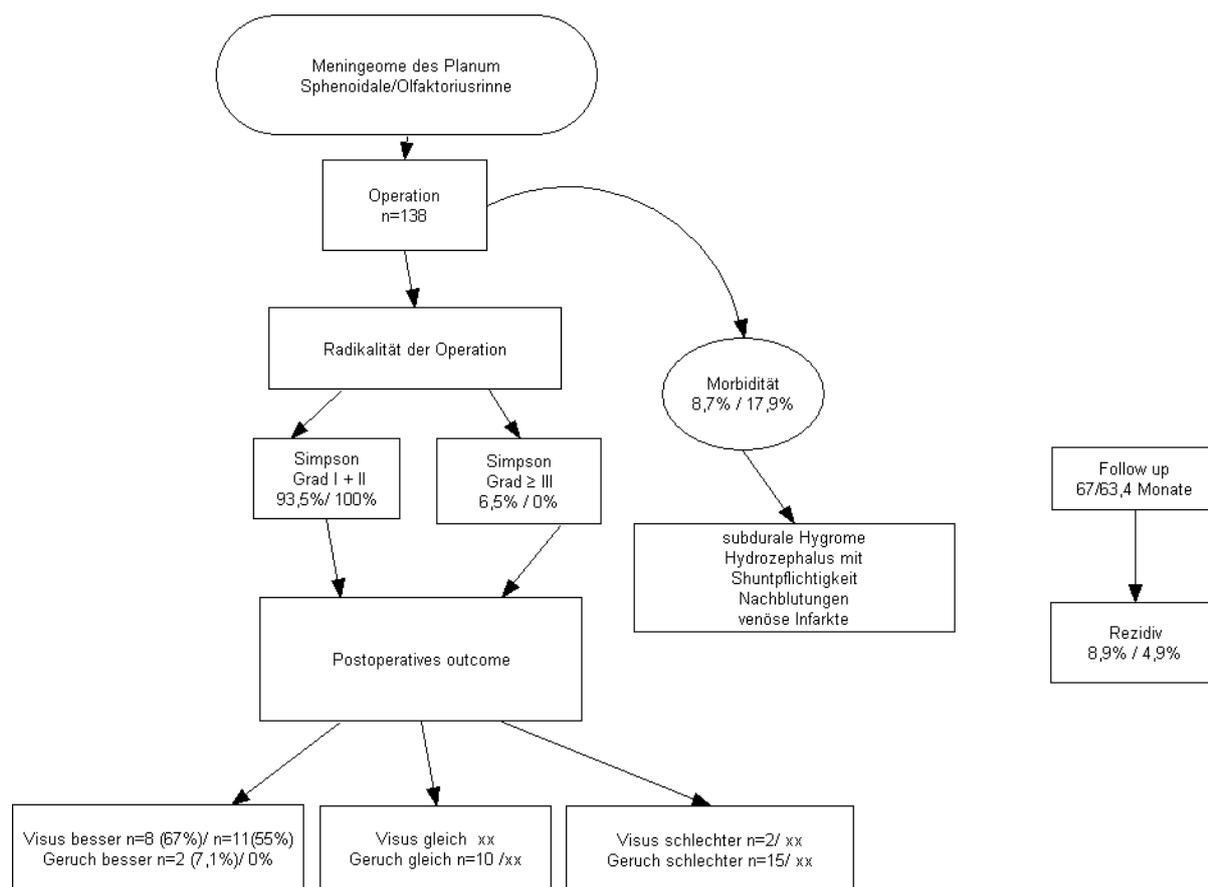
Eine Verbesserung der präoperativen Sehstörungen (n = 104) ist bei insgesamt 46 Patienten (44 %) möglich. Gesichtsfeldeinschränkungen bessern sich bei zehn von 24 Patienten (41,6 %¹⁷⁵), Hirnnervendefizite lassen sich bei drei von elf Patienten bessern (27 %), wurden jedoch in zwei Fällen schlechter. Eine operationsbedingte Morbidität betraf insbesondere eng benachbarte Strukturen (Arteria cerebri media, 3,9 %¹³⁴) mit Infarkten. Bei 30 % der Patienten traten neue permanente Hirnnervendefizite auf¹⁶¹.

Bei bis zu 76 % verbleiben Resttumore¹⁶¹, von denen 61 % größenstabil und 31 % progredient hinsichtlich der Größe waren¹⁶¹. Die Rezidivtumore sollten einer Strahlentherapie zugeführt werden¹⁷⁵.

6.5.1.6.3 Meningeome des Planum sphenoidale/Olfaktoriusrinne

Die Patienten mit Tumoren in dieser Lokalisation werden vor allem durch Veränderungen der Psyche auffällig. Zusätzlich können Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen sowie Kopfschmerzen auftreten. Aufgrund des sehr langsamen Wachstums der Tumore sind die Symptome anfangs gering ausgeprägt und werden oft als altersbedingte Veränderungen verkannt. Eine Verminderung des Riechvermögens wird bei einseitiger Ausbildung selten registriert und führt dementsprechend häufig nicht zur Diagnosestellung. Daher sind diese Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Therapie meistens groß (5 cm und mehr). Aus diesem Grund sind die strahlentherapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt und die operative Entfernung steht bei den großen Tumoren an erster Stelle, es sei denn ein Patient ist aufgrund seiner Gesamtkonstellation nicht operationsfähig (Narkoserisiko nicht vertretbar hoch). Eine vergleichende Betrachtung zwischen den Therapiemodalitäten ist dementsprechend nur bei den kleineren Tumoren (≤ 3 cm) möglich.

Im chirurgischen Arm (n = 138 Patienten aus zwei Studien^{14, 137}) ist eine komplette Entfernung des Tumors (Simpson I und II) bei 93,5 %/100 % möglich. Eine Verbesserung der Sehstörungen wurde bei acht von zwölf Patienten (67 %) bzw. elf von 20 Patienten (55 %) erzielt. Die Geruchsempfindung ließ sich bei zwei Patienten verbessern, bei zehn Patienten erhalten, wobei in dieser Arbeit 28 Patienten symptomatisch bezüglich des Riechvermögens geworden sind. In 15 Fällen verschlechterte sich der Geruchssinn. Bei 51 der Patienten¹⁴ wurde vor der chirurgischen Therapie ein mentales Defizit diagnostiziert, postoperativ war ein solches noch bei acht Patienten nachzuweisen. Es bestand eine therapiebedingte Morbidität (subdurale Hygrome, Hydrozephalus, z. T. Shuntpflichtigkeit) von 8,7 %. Die Rezidivrate lag in einem Nachbeobachtungszeitraum von 67/89 Monate bei 7,1/4,9 % (siehe Abbildung 6: Meningeome des Planum sphenoidale).



xx = Keine Angabe

Abbildung 6: Meningeome des Planum sphenoidale

6.5.1.6.4 Meningeome des Nervus opticus (Optikusscheide)

Diese Tumorlokalisierung ist selten und zugleich speziell. Da eine absolute Nähe zum Sehnerv besteht, führen schon kleine Tumolvolumina zu teilweise erheblichen Ausfällen. Beide Therapiemodalitäten (chirurgische und Strahlentherapie) finden Anwendung. Eine vergleichende Untersuchung basierend auf einer Randomisierung liegt nicht vor.

Bei der Strahlentherapie kommen vor allem stereotaktische Verfahren zum Einsatz, da eine möglichst genaue Planung der Isodosenkurven entscheidend ist. Die Daten dazu werden im Abschnitt zur Strahlentherapie aufgeführt.

Eine abwartende Haltung führt nicht selten zu einem fortschreitendem Tumorwachstum und einem Befall des gegenseitigen Sehnervs¹⁶⁹.

Im chirurgischen Arm, wie in Abbildung 7: Meningeome der Optikusscheide dargestellt, (n = 97 Patienten aus zwei Studien^{176, 169}) war eine komplette Entfernung des Tumors bei 27,2 %¹⁶⁹ möglich. Eine Verbesserung der Sehstörungen wurde bei 8,2/13,6 %^{176, 169} erzielt, bei 16,4/45,4 % kam es zu einer Verschlechterung. Neun/drei Patienten^{176, 169} wurden nach der Operation strahlentherapeutisch behandelt, davon profitierten einer/kein Patient hinsichtlich des Visus, eine Größenreduktion bei fehlendem Visus wurde bei zwei von drei Patienten erreicht¹⁶⁹. Eine therapiebedingten Morbidität (sub- und epidurale Blutungen, Infarkt der Arteria cerebri media, Liquoristeln) betrug 12,3 % bei den vorübergehenden und 2,7 %¹⁷⁶ bei den permanenten Defiziten. Die Rezidivrate (Wachstum vom Resttumor) lag in einem Nachbeobachtungszeitraum von 59 Monaten bei 17,8 %¹⁷⁶ bzw. bei 4,9 % innerhalb des Beobachtungszeitraums von 90 Monaten¹⁶⁹.

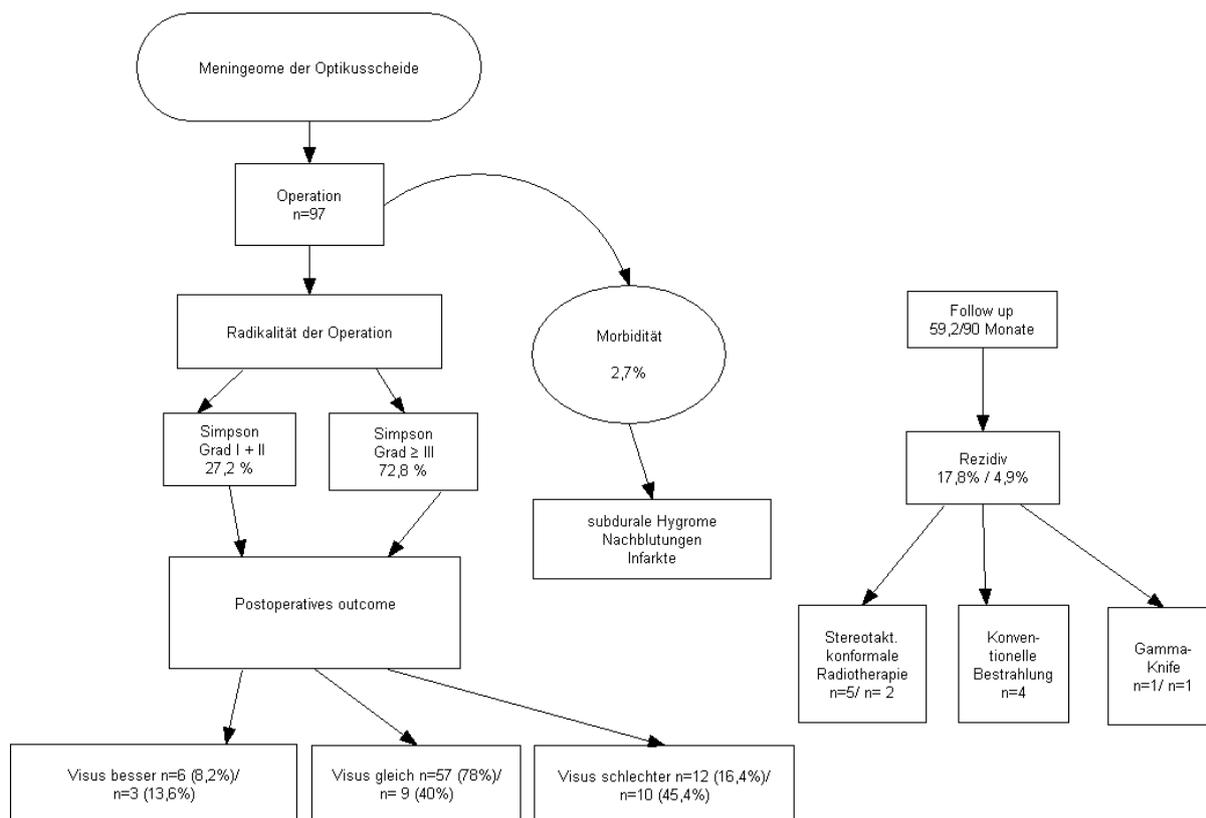


Abbildung 7: Meningeome der Optikusseide

6.5.1.6.5 Meningeome der petroklivalen Region

Die Tumore dieser Lokalisation sind neben den Tumoren, die ein Einwachsen in den Sinus cavernosus (siehe Meningeome des Sinus cavernosus) zeigen, sehr anspruchsvoll bezogen auf das therapeutische Management. Dies liegt zum einen an der Ausdehnung der Tumore, die weite Teile der Schädelbasis erfassen können, was eine komplette Entfernung unmöglich macht. Zum anderen haben diese Tumore eine enge Lagebeziehung zu einer Vielzahl nervaler und vaskulärer Strukturen, die ein gutes Abwägen der therapeutischen Schritte im Sinn einer Kosten-Nutzen-Analyse für den Patienten unabdingbar machen. Historisch gesehen hat es eine Phase der aggressiven chirurgischen Behandlungsansätze gegeben. Aufgrund der erhöhten Morbidität (und sogar Letalität) dieser Strategien und der Verbesserung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren hat ein Umdenken stattgefunden. Beide methodischen Wege werden oftmals gemeinsam angewandt, wobei die Operation der strahlentherapeutischen Maßnahme vorgeschaltet wird, um eine Volumenreduktion zu erzielen bzw. genügend Abstand zwischen Tumor und verletzlichen nervalen Strukturen zu schaffen. Die strahlentherapeutischen Ansätze dienen dann dazu, eine Kontrolle des Tumorwachstums sicher zu stellen. Eine strahlentherapeutische Arbeit wurde nicht in die Analyse eingeschlossen.

Im chirurgischen Arm ($n = 150$ Patienten aus einer Studie¹³⁸) war eine komplette Entfernung des Tumors (Simpson I und II) bei 32 % ($n = 48$) möglich. Bei 102 Patienten wurde eine Teilresektion oder weniger durchgeführt. 46 Patienten mit wesentlichem Tumorrest erhielten nach der chirurgischen Resektion des Tumors eine strahlentherapeutische Behandlung unterschiedlicher Art. Eine Verbesserung der Hirnnervenfunktion wurde, abhängig vom Nerven, bei einem bis neun Patienten erzielt, bei einer therapiebedingten Morbidität (Hirnnerven-Funktionsstörungen) von bis zu 20,3 %. Der progressionsfreie Anteil lag in einem Nachbeobachtungszeitraum von drei/sieben/zwölf Jahren bei 96/86,8/79,5 % (Abbildung 8: Petroklivale Meningeome).

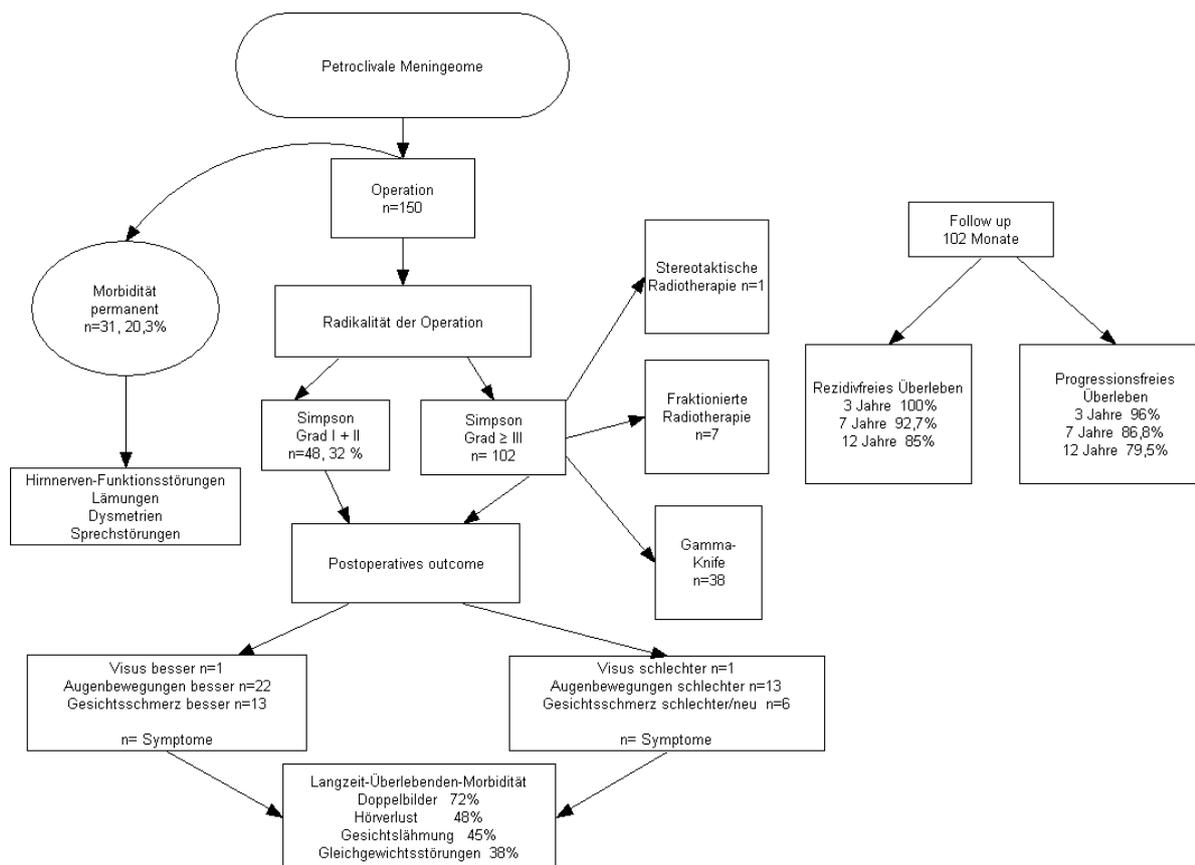


Abbildung 8: Petroklivale Meningeome

6.5.1.6 Meningeome des Sinus cavernosus

Die Tumore dieser Lokalisation sind neben den Tumoren, die ein Einwachsen in die Schädelbasis der mittleren und hinteren Schädelgrube (siehe Meningeome der petroklivale Region) zeigen, bezogen auf das therapeutische Management sehr anspruchsvoll. Dies liegt zum einen an der Ausdehnung der Tumore, die weite Teile der Schädelbasis erfassen können, was eine komplette Entfernung unmöglich macht. Zum anderen haben diese Tumore eine enge Lagebeziehung zu einer Vielzahl nervaler und vaskulärer Strukturen, die ein gutes Abwägen der therapeutischen Schritte im Sinn einer Kosten-Nutzen-Analyse für den Patienten unabdingbar machen. Historisch gesehen hat es eine Phase der aggressiven chirurgischen Behandlungsansätze gegeben. Aufgrund der erhöhten Morbidität (und sogar Letalität) dieser Strategien und der Verbesserung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren hat ein Umdenken stattgefunden. Beide methodischen Wege werden oftmals gemeinsam angewandt, wobei die Operation der strahlentherapeutischen Maßnahme vorgeschaltet wird, um eine Volumenreduktion zu erzielen bzw. genügend Abstand zwischen Tumor und verletzlichen nervalen Strukturen zu schaffen. Die strahlentherapeutischen Ansätze dienen dann dazu, eine Kontrolle des Tumorwachstums sicher zu stellen. Es wurden Studien aller Behandlungsoptionen eingeschlossen, die entweder rein chirurgisch, eine kombinierte Therapie bzw. Analyse der beiden Therapieverfahren vergleichen¹⁴⁵ oder nur eine Strahlentherapie analysieren^{124, 53}.

In der rein chirurgischen Arbeit, die in Abbildung 9: Chirurgische Therapie Sinus cavernosus-Meningeome grafisch beschrieben wird, werden 100 Patienten untersucht, die bei unterschiedlichem Tumorresektionsausmaß in drei Gruppen aufgeteilt worden sind¹⁸⁶. Dabei lässt sich zum einen eine Rezidivfreiheit bei den intra- und extrakavernös radikal operierten Patienten innerhalb der 8,3 Jahre Nachbeobachtung. Daneben bietet die Mehrzahl (86,7 %) der Patienten, bei denen der schwierige, intrakavernöse Anteil belassen wurde, kein Wachstum dieses Tumoranteils. Die Besserung der Hirnnervenfunktion insgesamt ist in 39 Fällen gegenüber einer gleich bleibenden (n = 332) oder Verschlechterung der Funktion (n = 104) geringer. Die Mortalität liegt bei 5 %, die permanenten, therapiebedingten neurologischen Defizite bei 8 %.

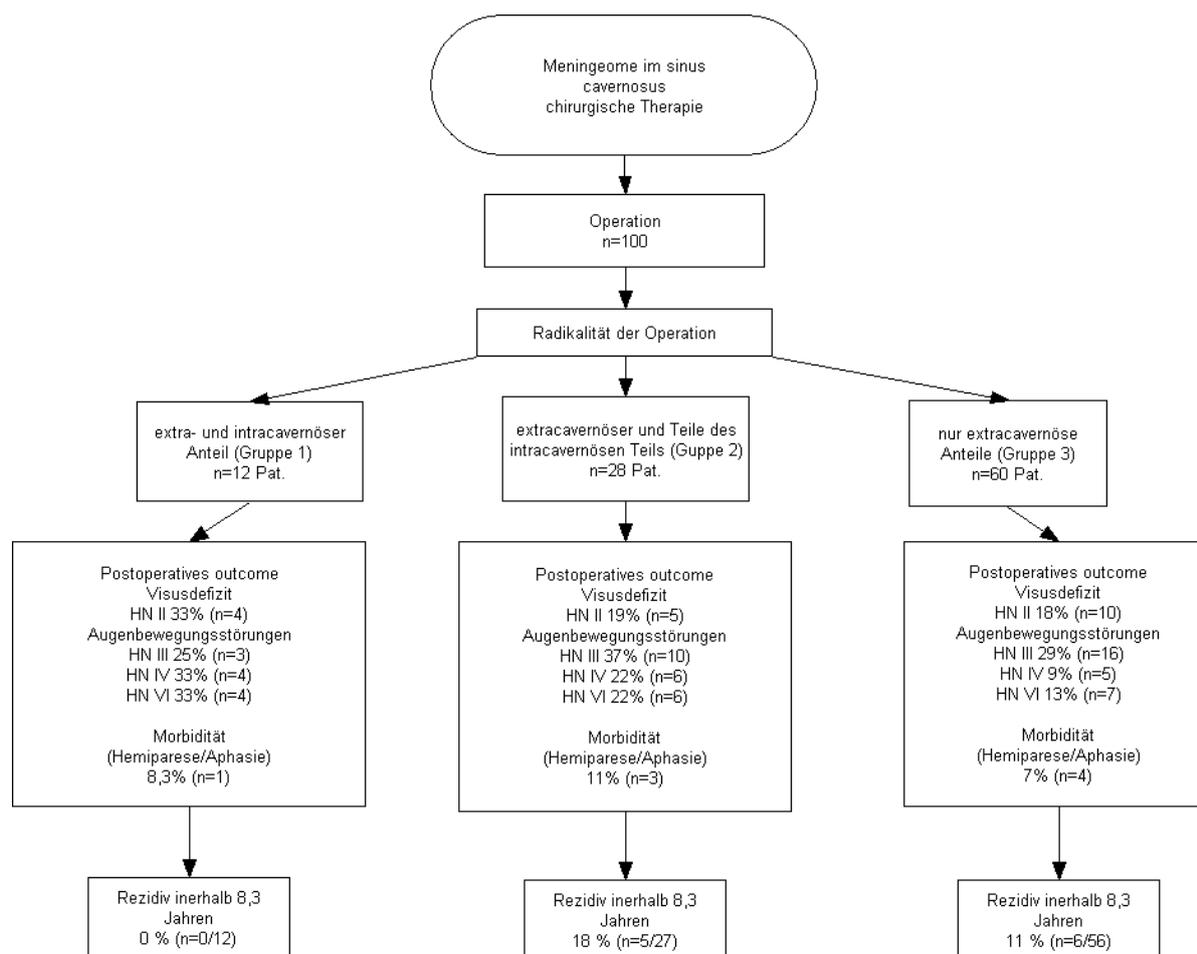


Abbildung 9: Chirurgische Therapie Sinus cavernosus-Meningeome

In der Arbeit mit chirurgischer Primärtherapie¹⁴⁵ ist eine komplette Entfernung des Tumors in keinem Fall möglich. Eine Verbesserung der Hirnnervenfunktion wird in einem von zehn Fällen erreicht, bei einer therapiebedingten Morbidität (Verschlechterung von Hirnnervenfunktionen) von bis zu 40 %. Die progressionsfreie Zeit lag im Mittel bei den operierten Patienten bei 18 Monaten.

Die Patienten mit einer kombinierten Behandlung aus Operation und folgender Strahlentherapie haben eine signifikant niedrigere Morbidität von früh nach der Behandlung bis zu 41,6 %, nach drei Jahren 0 %. Die progressionsfreie Zeit umfasst den gesamten Untersuchungszeitraum (36 Monate), die Tumore nehmen nach dem neunten Monat kontinuierlich an Volumen ab (siehe Abbildung 10: Kombinierte Therapie Sinus cavernosus-Meningeome).

Bei der reinen Gamma knife-Therapie kommt es bei bis zu 19 % der Patienten zu einer Besserung der Symptomatik, eine Verschlechterung wird nicht beobachtet. Insgesamt wird eine Kontrolle des Tumorzustands im beobachteten Zeitraum (40 Monate) erreicht.

Eine Arbeit vergleicht Patienten mit vorausgegangener Operation und anschließender Strahlentherapie (Gamma knife) mit Patienten, die schwerpunktmäßig eine Gamma knife-Therapie erhalten haben. Dabei wird insgesamt eine Tumorkontrollrate von 98,4 % erreicht, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht. Zu einer Verbesserung der Hirnnervenfunktion kommt es bei 31,1 % der Patienten beider Gruppen, ohne wesentlichen Unterschied. Eine Tumorzustandsreduktion erreichen 43,1 %, bei 55,3 % bleibt das Volumen unverändert. Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den primär definierten Gruppen⁵³.

Eine Arbeit mit rein strahlentherapeutischem Ansatz¹²⁴ vergleicht Patienten zweier Gruppen mit unterschiedlichen Therapieverfahren. In einer Gruppe werden Patienten mit einer fraktionierten Radiotherapie behandelt (n = 38), in einer weiteren werden die Tumore mit Gamma knife therapiert (n = 38). Bei verschiedenem Tumorzustand (13,5 cm³ bis 5,2 cm³) bestehen keine Unterschiede im progres-

sionsfreien Überleben bei Beobachtungszeiträumen von 88,6 und 63,6 Monaten. Klinische Besserung ergab sich bei 63,2 versus 53,8 % (keine Signifikanz). Radiologisch kam es bei 29 % bzw. 52,7 % zu einer Tumorverkleinerung. Die vorübergehend auftretende Morbidität betrug 10,5 % gegenüber 2,8 %, die permanente Morbidität 2,6 % bzw. 0 %.

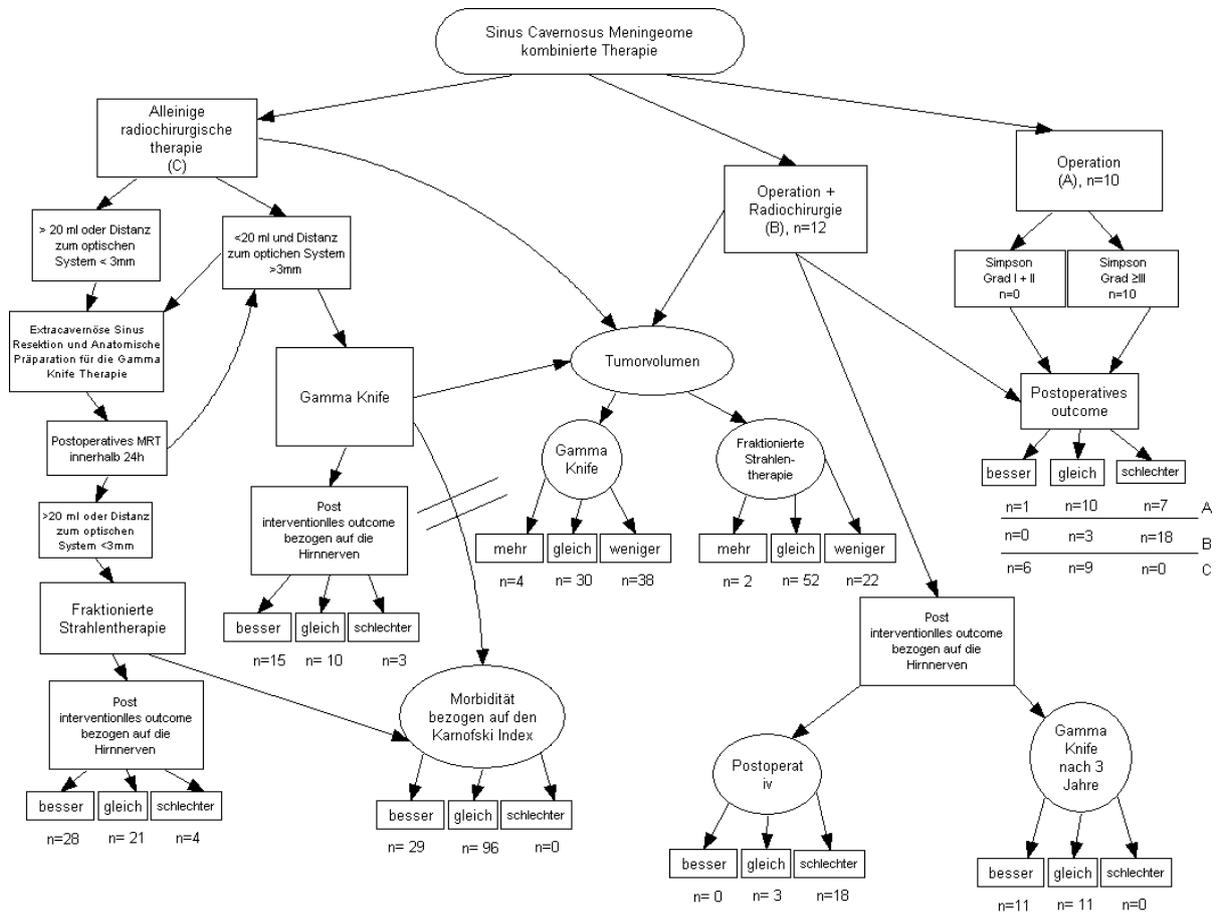


Abbildung 10: Kombinierte Therapie Sinus cavernosus-Meningeome

6.5.1.6.7 Meningeome parasagittal mit Beteiligung des Sinus sagittalis superior

Die parasagittalen Meningeome zeichnen sich durch eine Anheftung an die Dura sowohl im Bereich der Konvexität als auch an der Falx und/oder am Sinus sagittalis aus. Die Patienten leiden neben Kopfschmerzen häufig unter Krampfanfällen unterschiedlicher Ausprägung. Abhängig von der Ausdehnung ist eine chirurgische Therapie bei infiltrierte Sinus teils sehr aufwendig, wenn das Ziel in einer kompletten Tumorentfernung besteht (Simpson I und II). Darüber hinaus ist die Rezidivrate bei diesen Tumoren höher als bei anderen Meningeomen der Konvexität, was die Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie nahe legt. Lassen sich die Tumore gut entfernen, ist eine einmalige Operation ausreichend. Wenn der Sinus durchwachsen ist, besteht die Aufgabe der Operation in einer Tumorverkleinerung und insbesondere bei bereits bestehendem Kollateralkreislauf für den verschlossenen Sinus ist die zusätzliche Strahlentherapie eine Option.

In den chirurgischen Arbeiten^{187, 35} werden 153 Patienten untersucht, die alle einer chirurgischen Therapie unterzogen werden. Dabei kann bei 93 % eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden¹⁸⁷. Der Sinus wird bei 45 der 67 Patienten mit Infiltration rekonstruiert. Bei 8 % kommt es zu einer dauerhaften Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, die Mortalität war in erster Linie bestimmt durch Schwellungen und venöse Infarkte¹⁸⁷.

Die Rezidivrate liegt bei insgesamt 4 %¹⁸⁷ in einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren.

Die zweite Arbeit³⁵ untersucht unter chirurgischen Gesichtspunkten verschiedene allgemeine Aussagen zum Auftreten von Meningeomen und ihren Rezidiven bei 53 Patienten. So treten benigne Me-

ningeome WHO I häufiger bei Frauen auf, dagegen Tumore WHO III deutlich häufiger bei Männern. Eine radikale Tumorentfernung ($\geq 90\%$) kann bei 85 % der Patienten erreicht werden, auch alle höhergradigen Histologien umfassen primär vollständige Resektionen. Die geschlechtsspezifische Überlebenszeit ist mit 93,7 % bis 79,3 %/79,8 % bis 35,3 % signifikant hinsichtlich der deutlich längeren Überlebenszeit der Frauen, dies bei Einschluss aller Histologiegrade. Die Analyse hinsichtlich Lokalisation oder innerhalb eines histologischen Grades ergibt keine signifikanten Unterschiede. Die Rezidivrate entsprechend den histologischen Kriterien zeigt einen Anteil von 17,5 % für Meningeome WHO I, 75 % für Tumore WHO II und 100 % für die malignen Meningeome. Der rezidivfreie Anteil ist somit 80,8 %, 71,4 % sowie 0 % nach fünf Jahren und 67,5 %, 17,9 % sowie 0 % nach zehn Jahren. Die perioperative Mortalität beträgt in dieser Arbeit 1,9 %, die therapiebedingte Morbidität 5,7 %, wobei sich das Alter dieser Patienten im Mittel auf 77 Jahre beläuft.

Eine andere Studie untersucht die alleinige Wirksamkeit einer Gamma knife-Therapie bei 43 Patienten gegenüber der kombinierten Behandlung mit Operation und Bestrahlung im Fall eines Rezidivs¹⁴⁷. 17 Patienten mit Rezidivtumor, elf mit Resttumor nach Operation und 15 Personen mit bis dahin unbehandeltem Meningeom wurden mittels Gamma knife-Therapie behandelt.

Dabei ergibt sich bei 77 %, 91 % und 100 % eine Tumorkontrolle, wobei die Tumorgöße bei den Rezidivtumoren am häufigsten die Größe zurückgeht (10/17), die Resttumore reagieren in drei von zehn Fällen mit einem Volumenzugang, in einem Fall kommt es auch zu einem Volumenzuwachs. Die nur mit Gamma knife behandelten Tumore reagieren in fünf von 15 Fällen mit einer Volumenreduktion (Abbildung 11: Meningeome des Sinus sagittalis superior).

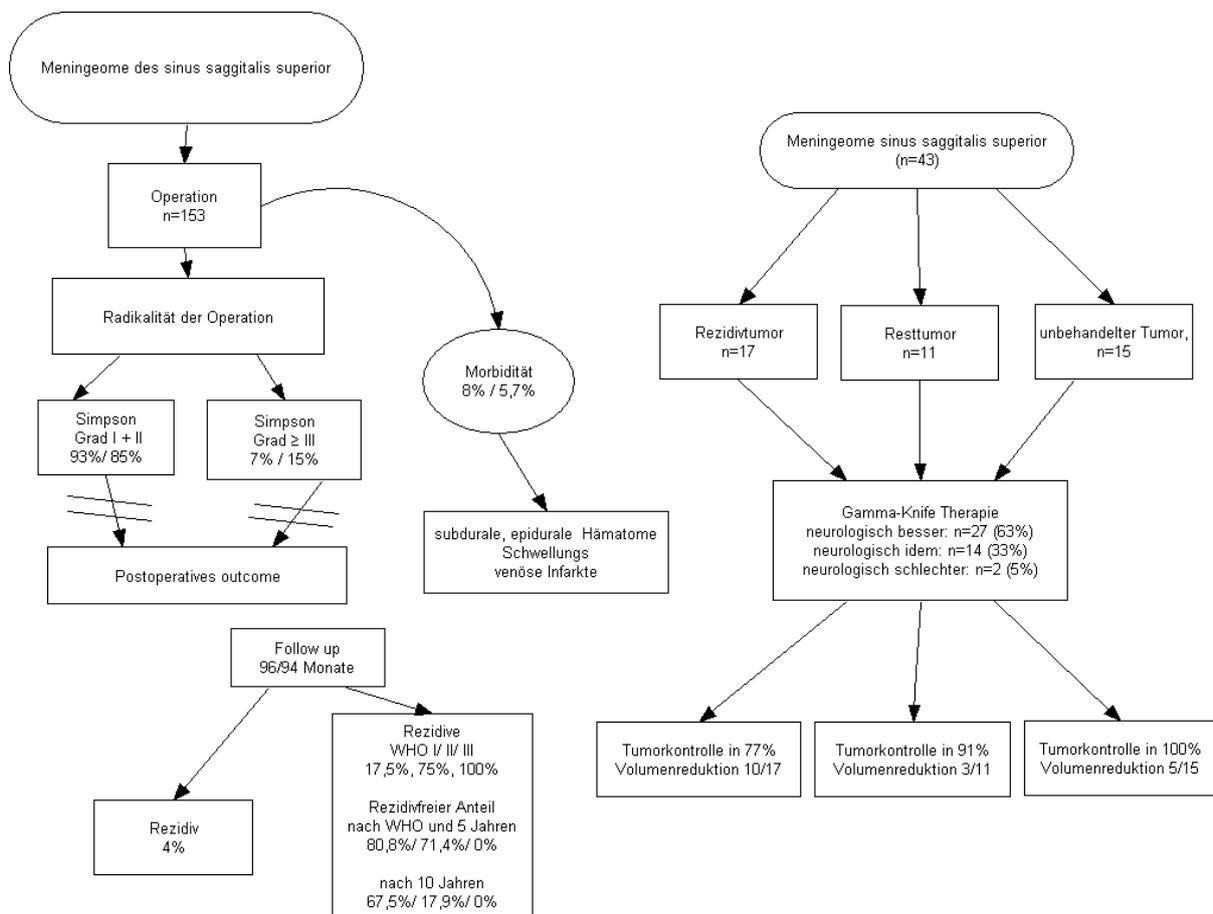


Abbildung 11: Meningeome des Sinus sagittalis superior

6.5.1.7 Spinale Meningeome

Zu den spinalen Meningeomen gibt es nur chirurgische Arbeiten^{213, 63}, da bei der Lokalisation der Tumore in unmittelbarer Nachbarschaft zum Rückenmark und den insgesamt geringen Größenverhält-

nissen vor Ort, der Operation aufgrund der Möglichkeit einer sofortigen Beseitigung der Raumforderung die Methode der ersten Wahl darstellt. Die beiden Untersuchungen^{213, 63} die der Evidenzkategorie IV entsprechen, zeigen unabhängig von der Höhenlokalisation innerhalb des Spinalkanals gute Erfolgsaussichten der Operation bezogen auf die Besserung der neurologischen Ausfallserscheinungen. Eine vollkommene Erholung von den Symptomen ist am wahrscheinlichsten bei Tumoren unter der Höhe des vierten Halswirbelkörpers, bei dorsaler oder dorsolateraler Anheftungsstelle des Tumors sowie bei Fehlen hochgradiger Lähmungserscheinungen vor der Operation. In den zwei Arbeiten wird über 71 operierte Patienten berichtet, von denen bei 63 eine totale Tumorentfernung gelingt. Eine partielle Resektion wird in acht Fällen durchgeführt, es entstehen sechs Rezidivtumore in einem Beobachtungszeitraum von 70/100 Monaten. Wichtig für das Patientenmanagement ist in der klinischen Routine, dass die zumeist älteren Patienten aufgrund der schleichenden Progredienz der Ausfallssymptomatik verzögert in eine adäquate Behandlung kommen. Dabei wird jedoch auch bei Vorliegen einer hochgradigen neurologischen Ausfallssymptomatik (Paraparese vom Kraftgrad 1/5 oder Paraplegie) in 63 Fällen eine Besserung der Ausfälle nach der Operation erzielt⁶³, in 19 von 33 Fällen sogar eine vollkommene Erholung erreicht. Dagegen ist die neurologische Symptomatik in 14 von 33 Fällen unverändert, Verschlechterungen ergeben sich bei zwei Patienten (Abbildung 12: Spinale Meningeome).

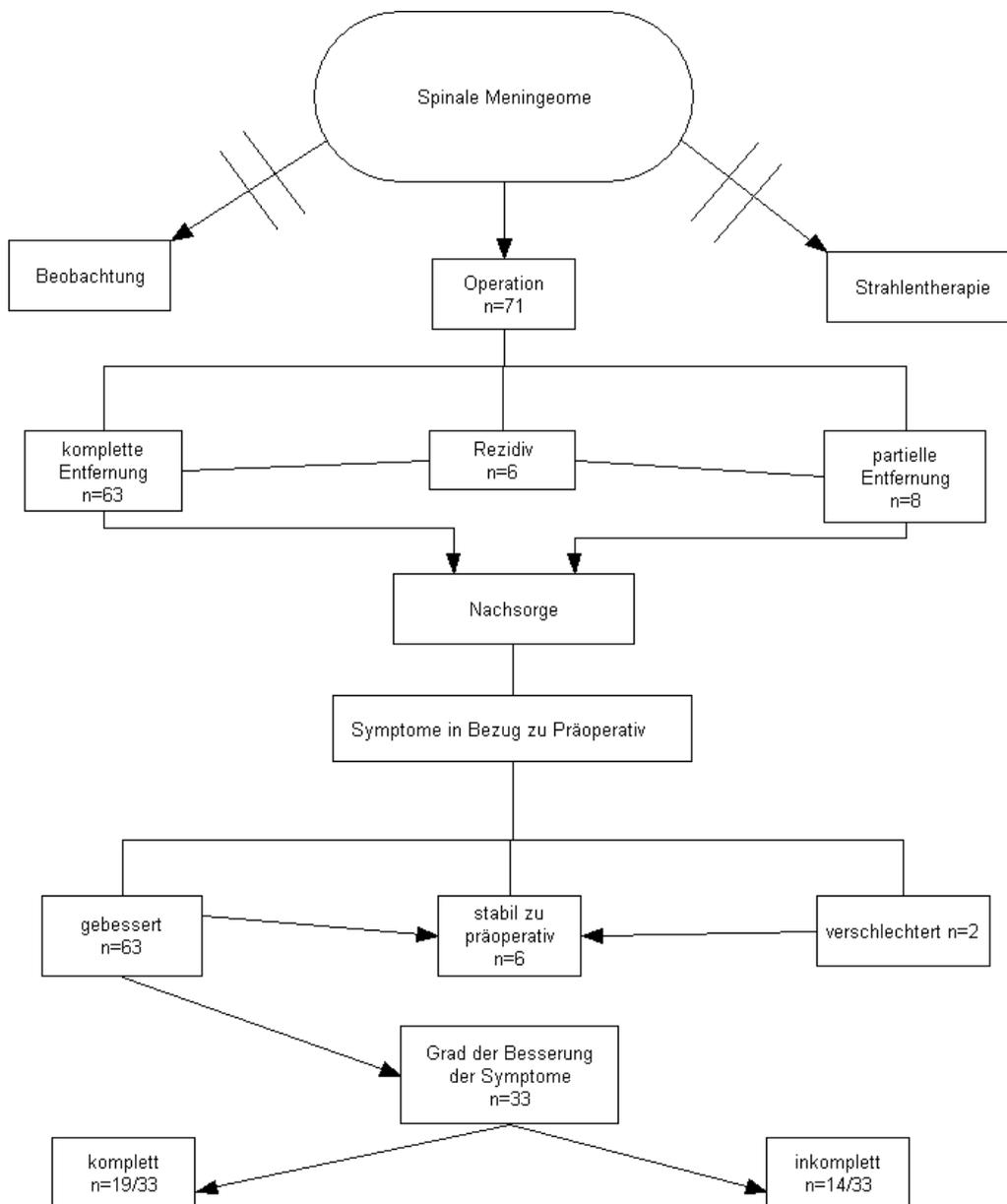
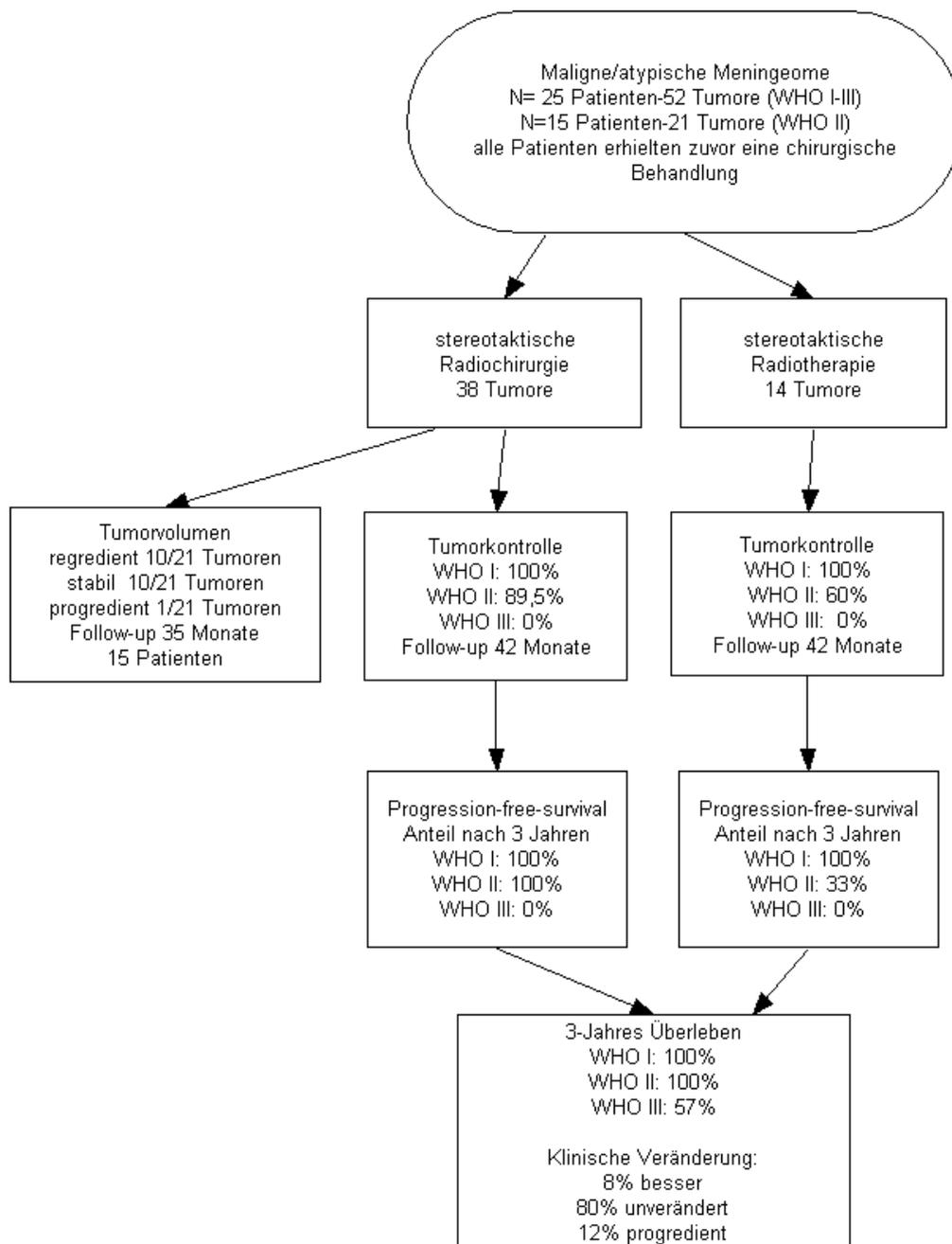


Abbildung 12: Spinale Meningeome

6.5.1.8 Maligne Meningeome



WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Abbildung 13: Maligne/atypische Meningeome

Die malignen Meningeome stellen unabhängig von der eigentlichen Lokalisation eine besondere therapeutische Herausforderung dar, da die Prognose für die Patienten insgesamt schlecht ist. Das ubiquitäre Vorhandensein von Dura bzw. den arachnoidalen Deckzellen macht eine radikale Tumorentfernung unmöglich. Darüber hinaus sind auch tumorchirurgische Grundlagen in der Therapie maligner Tumore (z. B. Resektion mit einem Sicherheitsabstand) im Bereich des Gehirns bzw. der angrenzenden Schädelbasis nicht anwendbar. Eine vergleichende Betrachtung der zur Diskussion stehenden Therapiemaßnahmen fehlt, da alle Bemühungen unternommen werden, überhaupt eine Kontrolle des Tumorwachstums zu erzielen. Dementsprechend werden beide Behandlungswege eingesetzt, in Abfolge oder auch wiederholt alternierend.

Die Kontrollraten des Tumorwachstums sind eine Kenngröße des Therapieerfolgs, eine weitere ist der Überlebenszeitraum des Patienten. Einen eigentlichen Behandlungsalgorithmus zu erstellen, ist aus den genannten Gründen nur bedingt sinnvoll.

Im strahlentherapeutischen Arm zu diesem Bereich (n = 40 Patienten mit 73 Tumoren aus zwei Studien^{74, 122}) gibt es Angaben zum Einsatz aller drei strahlentherapeutischen Maßnahmen (Abbildung 13: Maligne/atypische Meningeome).

Nach den vorliegenden Daten¹²² kann bei allen Patienten mit Tumoren WHO I innerhalb der Beobachtungszeit von 42 Monaten eine Tumorkontrolle mit SRS und SRT erreicht werden. Bei den Tumoren mit der histologischen Klassifikation WHO II ergibt sich kein Ansprechen bei 10,5 % nach SRS und bei 40 % nach RST. Kein Tumor, der als WHO III klassifiziert wird, lässt sich mit einer Strahlentherapie am Wachstum hindern. Der 3-Jahres-progressionsfreie-Anteil liegt bei 9 % bzw. 14 % bezogen auf SRS bzw. SRT¹²².

Die bestehenden Symptome bessern sich bei zwei Patienten (8 %), sind stabil bei 80 % und verstärken sich bei 12 %. Die 3-Jahre-Überlebensraten bezogen auf die Histologie beträgt 100 %, 100 %, 57 % für Tumore der Histologie WHO I/II/III¹²².

Nach einer Gamma knife-Therapie zeigen von 21 Tumoren zehn ein rückläufiges Volumen (47,6 %), zehn sind volumenstabil und ein Tumor ist größenprogredient⁷⁴.

6.5.1.9 Asymptomatische Meningeome

Diese Tumorgruppe stellt insofern eine Besonderheit dar, da es sich bei den Patienten um Betroffene handelt, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung subjektiv und auch objektiv keinerlei Beeinträchtigung durch den Tumor haben. Die Gruppe dieser Patienten ist in den letzten Jahren größer geworden²¹², da MRT häufiger bei Patienten mit Kopfschmerzen oder Schwindel (sogenannten unspezifischen Symptomen) gemacht werden, die dann die Befunde zeigen. Die Tumore sind zumeist klein oder mittelgroß (< 4 cm). Die Anforderung an den Erfolg der Therapie (Tumorentfernung oder langjährige Kontrolle des Tumorwachstums bei gleichzeitig fehlender Morbidität und Letalität) sind extrem hoch, da das beobachtende Abwarten aufgrund der langsamen Wachstumsgeschwindigkeit der Tumore auch einen Stellenwert hat. Sollte der Patient eine Therapie wünschen, bedeutet die komplette operative Entfernung den einzigen Weg zur Heilung, da mit strahlentherapeutischen Verfahren nur eine Kontrolle des Tumorwachstums mit einer Volumenreduktion möglich ist.

Eine größere Arbeit mit insgesamt 1.434 Patienten²¹² analysiert die Indikation zur Therapie bei asymptomatischen und symptomatischen Tumoren. Dabei wurde bei 351 nichttherapierten Meningeomen ein Größenprogress in 37,3 % der über fünf Jahre beobachteten Patienten festgestellt. Dabei entwickelten 16,4 % Symptome über einen Zeitraum von 3,9 Jahren. Die Gruppe der 213 operierten, aber asymptomatischen Patienten bieten eine Morbidität von 9,3 % bei den über 70-Jährigen, die unter 70-Jährigen haben bei 4,4 % eine therapiebedingte Nebenwirkung, liegt der Tumor an der Falx oder der Konvexität, steigt die Morbidität auf 6 %. Insgesamt waren 63 % der asymptomatischen Tumore nicht größenprogredient im Beobachtungszeitraum und 6 % der Patienten mit Tumoren, die bei Diagnosestellung größer als 3 cm sind, entwickelten Symptome.

6.5.1.10 Allgemeine Analyse strahlentherapeutischer Arbeiten

Allgemeine Arbeiten zur Behandlung der Meningeome^{115, 58, 9} bieten einen Review über die themenbezogene Literatur. Zum einen sollten Meningeome chirurgisch entfernt werden⁵⁸, sofern ihre Lage dem Chirurgen die Möglichkeit mit vertretbarer Morbidität gibt. Daneben ist die fraktionierte Radiotherapie für Meningeome jeder Größe und Lage geeignet, die Radiochirurgie eher für kleinere Tumore bis 35 mm in kritischen Lokalisationen. Tumorkontrollraten und Toxizität sind dabei vergleichbar gut⁵⁸.

Ein weiterer Literaturüberblick zeigt ein progressionsfreies Intervall von fünf Jahren in 77 bis 97 % nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung¹¹⁵, bei 18 bis 70 % nach subtotaler Tumorentfernung (Simpson \geq III) und bei 82 bis 97 % nach kombinierter chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung. Andere Therapieformen wie Hormontherapie oder Therapieformen, die dem Tumorwachstum entgegenwirken, haben bislang keinen durchgreifenden Erfolg gezeigt.

In größeren Patientenkollektiven⁹ (504 operierte Patienten gegenüber 170 strahlentherapierten Patienten mit Meningeomen WHO I) zeigen sich Rezidive in Abhängigkeit vom primären Resektionsausmaß, das während der Operation erreicht werden konnte. Bei kompletter Resektion (Simpson I und II) kommt es bei 16 bzw. 20 % zu Rezidivtumoren, bei 70 % der Patienten nach Resektion nach Operation nach Simpson IV. Der 3-Jahres- und 7-Jahres-tumorfremie Anteil beträgt nach Simpson I 100 % und 96 %, nach Simpson II 91 % und 92 %, nach Radiochirurgie 100 % und 95 % (signifikante Ergebnisse).

In den strahlentherapeutischen Arbeiten erfolgt die Therapie meistens ohne Differenzierung der Patienten. Es handelt sich meistens um Patienten, die zuvor operiert worden sind oder an Tumoren leiden, die operativ schlechter zugänglich sind.

Die Rezidivrate liegt bei 2 % insgesamt für radiochirurgisch behandelte Tumore⁹.

Eine Tumorkontrolle (Größenreduktion und -stabilität) lässt sich über einen Beobachtungszeitraum von 68,4 Monaten bei 98,5 % der Patienten erreichen⁹⁴, nach acht Jahren besteht eine Tumorkontrolle bei 94 %²¹⁵. Eine andere Arbeit⁴⁰ beschreibt die Tumorkontrolle bei 97,2 % in einem Zeitraum von 81 Monaten. Die Volumenreduktion im Vergleich von voroperierten Patienten und nur radiochirurgisch Therapierten zeigt in einer frühen Kontrolle nach 48 Monaten ein ähnliches Ergebnis (reduziert bei 52 versus 55 %), in der späteren Kontrolle nach 96 Monaten einen eindeutigen Vorteil für die nur radiochirurgisch therapierten Patienten (27 versus 45 %²¹⁵).

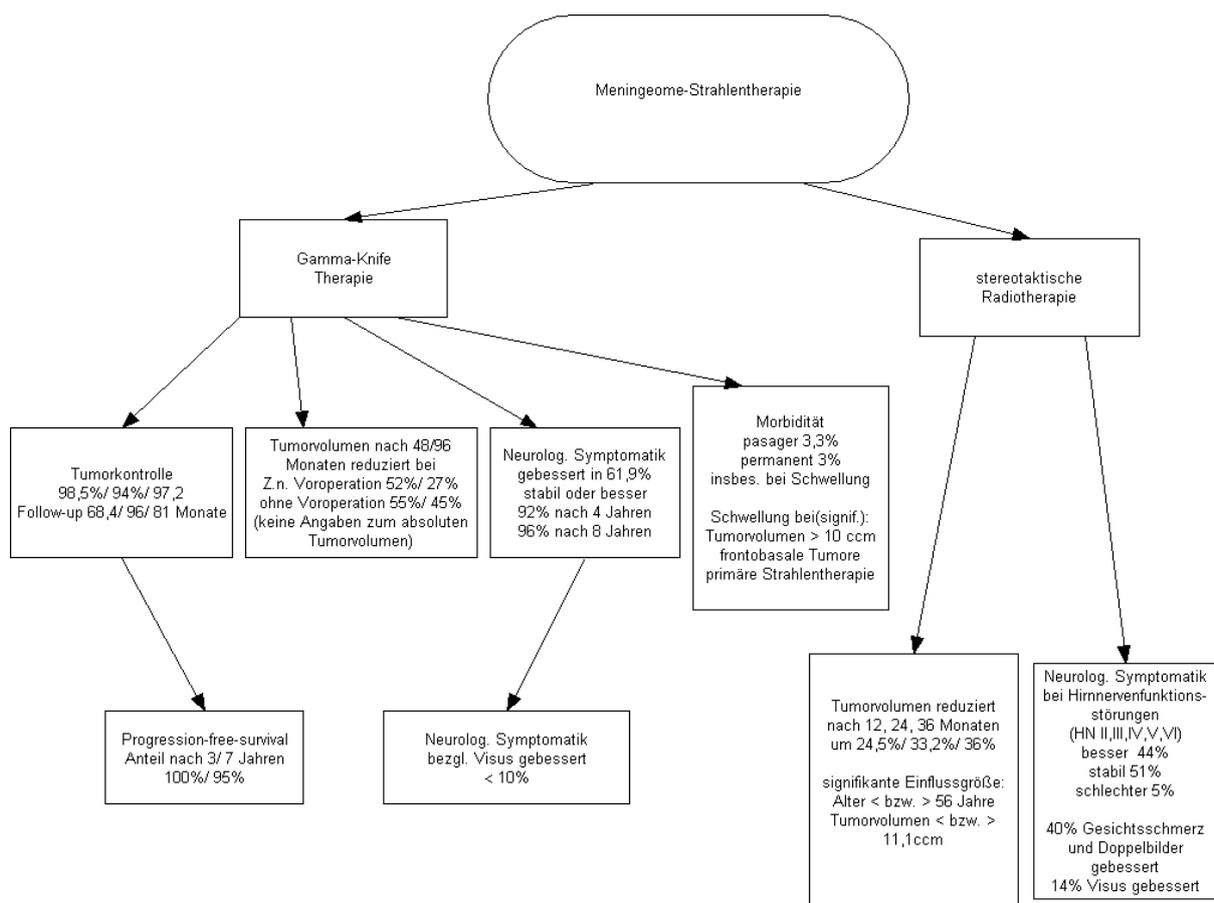
Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik gelingt bei 61,9 % der Patienten⁹⁴, eine stabile oder gebesserte neurologische Situation findet sich vier Jahre nach einer radiochirurgischen Therapie bei 92 % der Patienten, nach acht Jahren bei 96 %²¹⁵. Dabei ist ein Unterschied zwischen Patienten, die zuvor operiert worden sind, in der früheren Kontrolle (48 Monate) nach Behandlung zu erkennen, in der die Mehrzahl der nur radiochirurgisch therapierten Patienten profitiert (64 % versus 24 % der kombiniert Behandelten²¹⁵). In der späten Kontrolle (96 Monate) hat sich der Unterschied nivelliert.

Bei Patienten, die zuvor operiert worden sind, liegt die Rate der Tumorfremie für drei bzw. sieben Jahre bei 0 bis 9 % bzw. 4 bis 8 %, abhängig vom operativen Resektionsausmaß⁹. Eine Verbesserung der bestehenden Ausfallssymptomatik bezogen auf das visuelle System wird mit unter 10 % angegeben. Die behandlungsbezogene Morbidität wird insbesondere durch das Auftreten von postinterventioneller Schwellung und hoher Strahlendosis verursacht. Sie liegt für vorübergehend auftretende Symptome bei 3,3 %, für permanente Symptomatik bei 3 %⁹⁴. Dabei ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Schwellung bei bereits vorbestehender Schwellung, bei primärer Strahlentherapie, bei Tumoren über 10 cm³ und bei frontobasal gelegenen Tumoren. Die Patienten mit Tumoren < 10 cm³ entwickeln eher eine vorübergehende begleitende neurologische Störung, die mit Tumoren > 10 cm³ ein bleibendes neurologisches Defizit.

Zwei Arbeiten beschreiben die SRT^{65, 68}, dabei zeigen jüngere Patienten mit einem Alter unter 56 Jahren und eine Tumorgöße unter 11,1 cm³ ein signifikant besseres Ansprechen des Tumors⁶⁸. Es werden Volumenreduktionen von 24,5 %, von 33,2 % und von 36 % nach zwölf, 24 sowie 36 Monaten erreicht. Dabei werden Arbeiten zitiert, die Tumorumfängen zwischen 14,5 und 52,5 cm³ mit SRT behandeln, in Abgrenzung zur Radiochirurgie, die bei Volumina von 4,1 bis 8,1 cm³ behandelt werden⁶⁸. Keine Signifikanz ergab sich bei der Untersuchung von Geschlecht, Vorbehandlung und der Dosis.

Bei stereotaktischer Behandlung von Tumoren, die die Sehbahn komprimieren, ergibt sich eine Besserung der Hirnnervenfunktion (Nerven II, III, IV, V, VI) bei 44 %, 51 % erfahren einen stabilen Verlauf, 5 % verschlechtern sich. In Einzelnen profitieren 40 % bezüglich des Gesichtsschmerzes und ihrer Doppelbilder, bei 14 % der Patienten besserte sich der Visus⁶⁵.

Als therapiebedingte Morbidität traten temporär lokale Reizerscheinungen (Dermatitis, Haarausfall) bei 60 % auf, langfristige Sehstörungen in Form von Gesichtsfelddefekten gab es bei 3 % (Abbildung 14: Meningeome Strahlentherapie).



HN = Hirnnerven.

Abbildung 14: Meningeome Strahlentherapie

6.5.2.3 Gesundheitsökonomische Studien – Übersicht

Gesundheitsökonomische Evaluationen werden unter Abwägung der Kosten- und Nutzenkomponenten herangezogen, um eine optimale Ressourcenallokation herbeizuführen. Eine vollständige gesundheitsökonomische Evaluation zeichnet sich dadurch aus, dass sie mindestens zwei alternative Verfahren miteinander vergleicht. Je nachdem, mit welchen Parametern die jeweiligen Kosten und Effekte beschrieben werden, lassen sich unterschiedliche Evaluationsformen unterscheiden. Im Bereich der vergleichenden Arbeiten unterscheidet man vorwiegend die Kosten-Effektivitäts- (cost-effectiveness analysis), die Kosten-Nutzwert- (cost-utility analysis) und die Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis)²⁷.

Die Kosten werden im Zusammenhang einer gesundheitsökonomischen Evaluation häufig in drei unterschiedliche Kostenbegriffe untergliedert, die unabhängig voneinander betrachtet werden können. Die direkten Kosten fallen unmittelbar mit der Durchführung einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme an und können somit dem Patienten direkt zugeordnet werden. Indirekte Kosten hingegen sind in der krankheitsbedingten Verminderung der Produktionsleistung betroffener Patienten begründet. Die dritte Kostenkategorie ist die Gruppe der intangiblen Kosten. Diese Kosten sind nur schwer mit monetären Einheiten zu bewerten und werden daher häufig durch den Verlust an Lebensqualität angegeben. Analog dazu erfolgt auch die Beschreibung der Effekte einer Intervention. Die intangiblen Effekte sind somit beispielsweise nicht der Verlust, sondern der Gewinn an Lebensqualität.

Nur zwei^{165, 206} der insgesamt 15^{70, 125, 23, 51, 61, 191, 52, 55, 115, 95, 211, 41, 206, 165, 82} in der gesundheitsökonomischen Literatursuche ermittelten Publikationen konnten in der Kostenbetrachtung berücksichtigt werden. Allerdings stellt keine dieser Arbeiten eine vollständige gesundheitsökonomische Evaluation dar.

Studie 1: Van Roijen et al.¹⁶⁵

In der Analyse¹⁶⁵ von 1997 (Evidenzkategorie III) werden die Unterschiede der Kosten und Effekte zwischen der mikro- und der radiochirurgischen Therapietechnik in retrospektiver Sichtweise untersucht. Allerdings bezieht sich diese Studie nicht auf die Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems. Hier werden die Daten zweier Zentren in Schweden und in den Niederlanden in die Berechnung eingeschlossen. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wird die in der Studie angegebene niederländische Währung (1 Euro = 2,20371 Dfl) ohne Inflation in Euro umgerechnet.

Betrachtet werden in der Studie ausschließlich Patienten mit einem unilateralen Akustikusneurinom, nicht mit einem Meningeom. Da es sich bei dem Akustikusneurinom ebenfalls um einen benignen Tumor handelt und sich vergleichbare Therapiemöglichkeiten ergeben, kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kostenbetrachtung auf Patienten mit Meningeomen angenommen werden.

In der Ergebnispräsentation ermitteln van Roijen et al.¹⁶⁵ neben den direkten auch die indirekten Kosten der zu vergleichenden Interventionen. Die direkten Kosten, wie sie in Tabelle 10: Direkte Kosten (van Roijen et al.¹⁶⁵) sind, werden in einer Kostenartenstruktur aufgezeigt. Hierbei wird nach den Kriterien Krankenhausaufenthalt, Untersuchung, Behandlung, Nachbehandlung und anderen Kosten unterschieden.

Tabelle 10: Direkte Kosten (van Roijen et al.¹⁶⁵)

Direkte Kosten (Euro)	Mikrochirurgie	Radiochirurgie
Kosten für den Krankenhausaufenthalt	4.057,25	120,25
Untersuchungskosten	295,41	1.083,63
Behandlungskosten	3.501,82	4.466,10
Kosten der Nachbehandlung	323,09	330,35
Andere	931,16	476,47
Gesamt	9.108,73	6.476,81

Die indirekten Kosten werden nicht in einer Kostenstruktur dargestellt, und belaufen sich allgemein in der Gruppe der mikrochirurgisch behandelten Patienten auf 7.442 Euro und in der Gruppe 2 auf 462,86 Euro. Darüber hinaus werden die Anschaffungskosten eines Gamma knife pro Patient berechnet und über die insgesamt behandelten Patienten abgeschrieben.

Van Roijen et al.¹⁶⁵ kommen in der auf 1997 datierten Studie zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einem Akustikusneurinom und einem Tumolvolumen unter 3 cm die Kosten-Effektivität trotz hoher Anschaffungskosten bezüglich der Gerätetechnik mit der Radiochirurgie höher ist als bei dem mikrochirurgischen Verfahren. Voraussetzung ist dabei die radiochirurgische Behandlung von mindestens 200 Patienten im Jahr.

Allerdings beschränkt sich in diesem Zusammenhang die Sensitivitätsanalyse vorrangig auf die Variation der jährlichen Häufigkeit der Intervention. Die Auswirkung anderer Parameter wird nicht betrachtet.

Studie 2: Wellis et al.²⁰⁶

Die zweite Publikation, die ökonomische Aspekte der SRS behandelt, ist eine Kosten-Minimierungsstudie von Wellis et al.²⁰⁶ von 2003. Diese Veröffentlichung stellt ebenfalls eine retrospektive Analyse dar. Erhoben werden hierbei die direkten Kosten der mikrochirurgischen Behandlung intrakranieller Tumore im Vergleich zur radiochirurgischen Therapie (siehe Tabelle 11: Chirurgiekosten (Wellis et al.)). Die Patienten werden auf Grundlage der Patientendokumentation ermittelt. Berücksichtigt werden dabei alle Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraums von 1998 bis 1999 aufgrund eines Tumors einer neurochirurgischen Operation unterzogen werden. Ausschlusskriterien sind eine Tumorgöße von > 30 mm Durchmesser oder eine räumliche Nähe zum Sehnerv. Von den 127 auf diese Weise eingeschlossenen Patienten haben 69 (54 %) die Diagnose Meningeom. Die restlichen Patienten sind von Akustikusneurinomen, Hirnmetastasen oder arteriovenösen Malformationen betroffen. Obwohl eine Aussage zu der Anzahl der operativ behandelten Meningeompatienten gemacht wird, werden die Kosten dieser Patientengruppe nicht explizit dargestellt.

Tabelle 11: Chirurgiekosten (Wellis et al.²⁰⁶)

Kosten	Kosten (in Euro) pro Patient	Standardabweichung
Chirurgie	1.417	± 426
Intensivpflege	1.188	± 2.658
Normalstation	2.333	± 1.582
Interne Leistungen	1.671	± 1.433
Gemeinkosten	4.204	± 2.338
Zusatztherapie	2.744	/
Wiederaufnahme	1.684	/
Gesamtkosten pro Patient	15.242	/

Die 284 Patienten, die zur Ermittlung der radiochirurgischen Kosten herangezogen wurden, stellen ein Gesamtkollektiv aller in einem zweiten Zentrum während des Jahres 1999 behandelten Patienten dar. Eine Variation der Patientenzahl und damit die Berechnung der auslastungsabhängigen Auswirkungen auf die Kosten der Radiochirurgie in Form einer Sensitivitätsanalyse werden nicht vorgenommen. Informationen zu den jeweiligen Patienten und ihrem Krankheitsbild werden nicht angegeben. Ein Kostenvergleich wird hier zwar angestrebt, die Daten zur Betrachtung der radiochirurgischen Kosten werden jedoch nur im Mittel erhoben und lassen keine Übertragbarkeit auf Kostenstellen zu. Die Kostenanalyse von Wellis et al.²⁰⁶ wird daher der Evidenzklasse IV zugeordnet. Als Gesamtkosten für die Radiochirurgie werden pro Patient mit 7.920 Euro genannt. Da Angaben zur Anzahl der im Gamma knife-Zentrum behandelten Meningeompatienten fehlen, ist eine Übertragbarkeit dieser Kosten auf die spezifische Gruppe der Meningeompatienten nicht möglich.

6.5.2.4 Gesundheitsökonomische Studien – Bewertung und Analyse

6.5.2.4.1 Kosten der Mikrochirurgie

Eine Kostengegenüberstellung der beiden eingeschlossenen Studien ist für die Betrachtung der chirurgischen Intervention nur bedingt möglich. Wellis et al.²⁰⁶ nehmen eine Strukturierung der Kosten nach Kostenstellen vor. Van Roijen et al.¹⁶⁵ betrachten hingegen die Kostenarten, die bei der Mikrochirurgie zum tragen kommen. Eine Aufschlüsselung der Kosten in einzelne Kostenkomponenten wird daher nicht durchgeführt. Die Gegenüberstellung der direkten Gesamtkosten aus den beiden Erhebungen wird in Tabelle 12: Kosten der Mikrochirurgie, dargestellt. Darüber hinaus werden die Kosten pro Patient und Tag verglichen.

Tabelle 12: Kosten der Mikrochirurgie

Therapiekosten (ohne Zusatztherapie)	Wellis et al. (2003)	Van Roijen et al. (1997)	DRG B20B (2008)
Anzahl der Patienten	127	53	2.565
VWD (Tage)	15,4	13	12,5
Direkte Kosten pro Patient (Euro)	10.813,00	9.108,73	8.383,71
Kosten pro Tag (Euro)	702,14	700,67	670,70

B20B = Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation mit komplexer Prozedur, Alter > 15 Jahre, ohne intraoperatives neurophysiologisches Monitoring, mit komplexer Diagnose. DRG = Diagnosis related group. VWD = Verweildauer.

Ein direkter Vergleich der Therapiekosten aus den Publikationen und der Kostenerhebung zur DRG, bei der mikrochirurgischen Behandlung, ohne adjuvante Radiotherapie, ergibt einen hohen Kostenunterschied. Der gewichtete Mittelwert aus den direkten Gesamtkosten von van Roijen et al.¹⁶⁵ und Wellis et al.²⁰⁶ stellt 132 % der DRG-Gesamtkosten dar. Der tatsächliche Kostenunterschied ist jedoch wesentlich geringer, da die unterschiedlichen Rahmenbedingungen der jeweiligen Datenerhebungen einen wesentlichen Bias darstellen können.

Eine Schwäche beider Publikationen stellt sicherlich der Erhebungszeitraum dar. So sind Daten, die zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden heute nicht mehr zeitgemäß. Wellis et al.²⁰⁶ beispielsweise geben für die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts der mikrochirurgisch behandelten Patienten

den Wert 15,4 (\pm 6,8, Range: 4-62) Tage an. Laut der DRG-bezogenen Daten beläuft sich die mittlere Verweildauer auf 12,5 Tage pro Patient⁴. Aus diesem Grund werden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Kosten zu erzielen, die Kosten pro Patient und Tag berechnet. Für diese Berechnung werden die mittleren Verweildauern, die in den Kostenanalysen und in der DRG-Matrix ausgewiesen werden, eingesetzt. Die Gegenüberstellung der täglichen Kosten pro Patient zeigt eine wesentlich geringere Differenz zwischen den Kosten. Die Kosten der beiden, zu einem ähnlichen Zeitpunkt erhobenen Studien unterscheiden sich sogar kaum noch. Allerdings ist zu beachten, dass die Daten der beiden Publikationen in jeweils nur einem Zentrum erhoben werden, so dass hausspezifische Faktoren (z. B. die hausinterne Infrastruktur) einen wesentlichen Bias darstellen können.

Der Unterschied der hier dargestellten Kosten in Bezug auf die DRG B20B ist ebenfalls vor allem auf den Erhebungszeitpunkt zurück zu führen. Mit Einführung des DRG-Systems mussten viele Krankenhäuser Maßnahmen zur Kostenreduzierung vornehmen, die sich nach und nach auch in den jährlichen Kostenerhebungen der Fallpauschalen widerspiegeln. Bezogen auf die derzeitigen Rahmenbedingungen kann den Ergebnissen der beiden Kostenanalysen eine Allgemeingültigkeit daher nur bedingt zugesprochen werden.

6.5.2.4.2 Kosten der Radiochirurgie

Die Gesamtkosten der Radiochirurgie mit dem Gamma knife werden bei Wellis et al.²⁰⁶ ohne Zusatztherapie mit 7.920,00 Euro angegeben. Bei van Roijen et al.¹⁶⁵ belaufen sich diese Kosten auf 6.476,81 Euro pro Patient.

Aufgrund der unterschiedlichen Ansätze zur Berechnung der Kosten für die Radiochirurgie, können die hier erhobenen absoluten Kosten nicht miteinander verglichen werden. Auch die unterschiedliche Evidenz der jeweiligen Kostenanalysen macht eine direkte Gegenüberstellung der Kosten schwierig. Ähnlich wie die Kosten der Mikrochirurgie teilen van Roijen et al.¹⁶⁵ auch die Kosten der Radiochirurgie in Krankenhausaufenthalt, Untersuchung, Behandlung, Nachbehandlung und andere Kosten auf. Wie im Kapitel 6.5.2.3 Gesundheitsökonomische Studien – Übersicht dargestellt berechnen Wellis et al.²⁰⁶ hingegen diese Kosten über eine Mittelwertberechnung. Die Rahmenbedingungen sind hierbei unklar, so dass die Umrechnung der einzelnen Beträge auf eine einheitliche Bezugsgröße nicht vorgenommen werden kann.

Wie die Analyse¹⁶⁵ darstellt, sind die Kosten der Gamma knife-Behandlung stark von der Anzahl der im Zentrum behandelten Patienten abhängig, da die Anschaffungskosten der Gerätetechnik in diese Berechnungen einfließen. Die Anschaffungskosten für das Gamma knife sind hierbei dem Kriterium Behandlungskosten untergeordnet. Bei van Roijen et al.¹⁶⁵ belaufen sich die Investitionskosten mit 2.564,77 Euro auf 39,6 % der Gesamtkosten pro Patient. Zur Ermittlung dieses Betrags werden die Anschaffungskosten, die sich aus den Gerätekosten, den Kosten für die Einbringung der Kobaltquellen und den Kosten für nötige Umbaumaßnahmen errechnen, mit 5.127.716,44 Euro angegeben. Der Betrag von 2.564,77 Euro pro Patient, wird unter der Annahme erhoben, dass sich die Anschaffungskosten auf 200 behandelte Patienten im Jahr verteilen. Dieser Basisfall wird begleitet von der angenommenen Nutzungsdauer der Gerätetechnik von zwölf Jahren, der Kobaltquellen von sieben Jahren und einer Zeitdauer bis zur erneuten Modifizierung des Gebäudes von 15 Jahren. Diese Bewertung wird für die Analyse als Basiswert angewendet. Besonders die Kosten für die Umbaumaßnahmen sind in diesem Zusammenhang aber stark von zentrenabhängigen Faktoren geprägt.

Auch die Kostenkalkulation der DRG B16Z, in die ein Patient mit einer SRS eingruppiert wird, kann für einen leistungsbezogenen Vergleich der absoluten Kosten nicht herangezogen werden. Die DRG B16Z beruht nicht auf Daten der Radiochirurgie, sondern ist errechnet worden auf Grundlage der allgemeinen, meistens fraktioniert durchgeführten Radiotherapie. Im Datenjahr 2006 wurden darüber hinaus nur wenige stationär versorgte Meningeompatienten mit einer alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung (unter elf Bestrahlungen) gezählt. Die hier angegebene Zahl von neun Patienten entspricht 1,16 % aller in diesem Jahr gezählten Fälle mit der ICD D32.0. Wie viele von diesen Patienten tatsächlich auch mit der Radiochirurgie behandelt werden, ist unklar. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Patienten ambulant einer Radiochirurgie unterzogen werden und sich daher in den DRG-Daten nicht niederschlagen.

6.5.2.4.3 Ergebnisse und Kostenvergleich

Auch bei dem Vergleich der mikrochirurgischen Kosten mit den Kosten der Radiochirurgie ist es, aus den genannten Gründen nicht sinnvoll, die absoluten Kostenunterschiede der Interventionen einander gegenüber zu stellen. In Tabelle 13: Mikro- versus Radiochirurgie wird daher ein relativer Vergleich der mikrochirurgischen Operation mit der SRS angestellt.

Tabelle 13: Mikro- versus Radiochirurgie

Studie	MC	RC	RCI	MC/RC	MC/RCI
Van Roijen et al. (1997)					
Direkte Kosten (Euro)	9.108,73	6.476,81	3.912,04	141 %	233 %
Wellis et al. (2003)					
Direkte Kosten (Euro)	1.0813,00	7.920,00	6.295,65	137 %	172 %
InEK-Kostenmatrix (2008)					
Direkte Kosten (Euro)	8.383,71	4.169,26	4.169,26	201 %	201 %

InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. MC = Mikrochirurgie. RC = Radiochirurgie. RCI = Radiochirurgie ohne Investitionskosten.

Bei van Roijen et al.¹⁶⁵ belaufen sich die Kosten der Mikrochirurgie auf 141 %, die der Radiochirurgie. Bei Wellis et al.²⁰⁶ beträgt dieser Wert 137 %. Die relative Differenz der einzelnen Therapiekosten liegt also zwischen 27 und 29 %. Damit kann zumindest eine erste Aussage zur Tendenz des Kostenunterschieds gemacht werden. Unter der Voraussetzung, dass beide Interventionen den gleichen Effekt bezüglich des medizinischen und gesundheitsökonomischen Outcomes für den Patienten haben, ist somit die Radiochirurgie als kostengünstiger zu betrachten. Eine Abhängigkeit der Kosten zur Indikationsstellung Meningeom kann allerdings auf Grundlage der Literatur damit nicht geleistet werden, da Meningeompatienten entweder nur zum Teil²⁰⁶ oder gar nicht¹⁶⁵ in die Berechnungen einfließen.

Obwohl die Kostenerhebung der DRG B16Z nicht auf den Daten radiochirurgisch behandelter Patienten beruht, bleibt die Frage, ob die mit den Fallpauschalen vergüteten Behandlungskosten, die bei der Radiochirurgie anfallen, mit dieser DRG dennoch adäquat abgedeckt werden. Van Roijen et al.¹⁶⁵ ermitteln in Bezug zu der zugrunde gelegten Zahl von 200 Patienten, einen Gesamtbetrag für die Investitionskosten von 2.564,77 Euro pro Patient. Dieser Basiswert wurde als Grundlage für die weitere Analyse herangezogen und für die Daten von Wellis et al.²⁰⁶ auf die jährliche Anzahl von 284 behandelten Patienten umgerechnet. Die daraus resultierenden und in Bezug auf die Investitionskosten bereinigten Kostenunterschiede zwischen den beiden Technologien werden wiederum, nun auch im Hinblick auf die DRG-Kosten, miteinander verglichen. Der Kostenunterschied zwischen der DRG B20B und B16Z liegt in dieser Gegenüberstellung im mittleren Bereich der relativen Kostenunterschiede aus den Daten der beiden Publikationen. Damit kann davon ausgegangen werden, dass die Betriebskosten mit den Erlösen aus der DRG prinzipiell gedeckt werden können. Das größte Problem in diesem Zusammenhang ist jedoch der Verweildauerabschlag, der in der DRG B16Z bereits bei einer Verweildauer von zwei Tagen wirksam wird. In diesem Fall beläuft sich die Vergütung bei einem effektiven Relativgewicht von 1,042 nur noch auf 2.793,81 Euro. Eine Verweildauer über zwei Tage muss bei der einzeitigen Bestrahlung medizinisch jedoch zu begründen sein. So geben van Roijen et al.¹⁶⁵ beispielsweise eine mittlere Verweildauer von 1,6 Tagen für die, auf stationärer Ebene, radiochirurgisch behandelten Patienten an. In diesem Fall kann der Aufwand des Krankenhauses kaum noch gedeckt werden.

6.5.2.5 Studien zu Lebensqualität – Übersicht, Bewertung und Analyse

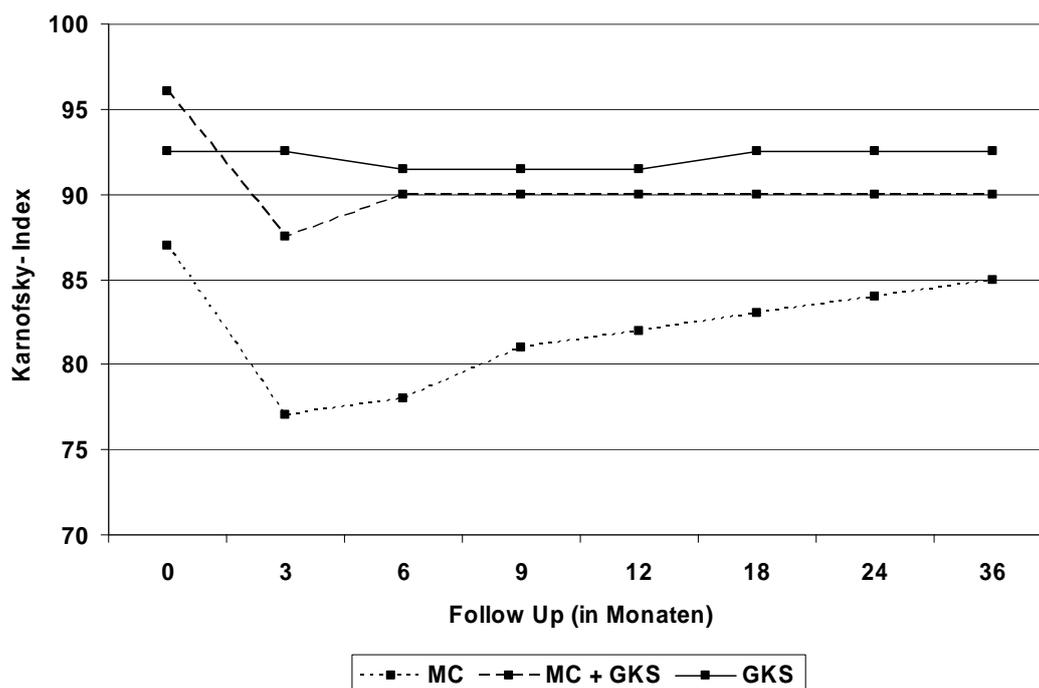
Die Betrachtung der Lebensqualität in mehrdimensionaler Hinsicht wird nur in einem Artikel dargestellt. Kalkanis et al.⁸² betrachten in dieser Studie die Lebensqualität der Patienten nach der chirurgischen Entfernung eines intrakraniellen Meningeoms. 164 Patienten werden im Rahmen der Untersuchung kontaktiert und mithilfe eines standardisierten Telefoninterviews befragt. 26 Fragen des FACT-BR wurden durch die Patienten beantwortet. Von den Befragten gaben 139 eine positive Rück-

meldung bezüglich ihrer Lebensqualität. Die übrigen 16 Patienten schätzten die individuelle Lebensqualität negativ ein.

Bei einer Vergleichsdarstellung der beiden Gruppen konnten Unterschiede vor allem in Bezug auf das Alter der Patienten ermittelt werden. Die Patienten mit einer negativen Einschätzung waren sowohl zum Zeitpunkt der Operation (p-Wert: 0,041), als auch zum Zeitpunkt der Befragung (p-Wert: 0,032) durchschnittlich jünger, als die Patienten mit einem positiven Ergebnis zur Lebensqualität. Eine positive Rückmeldung wurde vor allem in den Themenbereichen Zufriedenheit, Unabhängigkeit und Arbeitsfähigkeit gegeben. Allerdings kann diese Studie für eine weitere Betrachtung der Lebensqualität nicht herangezogen werden, da hier kein Vergleich angestellt wird. Weder der Vergleich zwischen prä- und postoperativ, noch ein Vergleich der therapeutischen Interventionen wird in dieser Studie betrachtet.

Der KPS als Instrument zur Fremdbeurteilung ermöglicht eine Einschätzung bezüglich der Selbstversorgung des Patienten. In einigen wenigen Studien^{116, 145, 138, 187} wird dieser Wert genutzt, um auf die Lebensqualität der behandelten Patienten zu schließen. Sindou et al.¹⁸⁷ und Natarajan et al.¹³⁸ betrachten in diesem Zusammenhang ausschließlich die Auswirkungen der mikrochirurgischen Operation. Sindou et al.¹⁸⁷ legen hierbei den Fokus auf die Auswirkungen unterschiedlicher Operationstypen. Diese Betrachtung kann daher für die Fragestellung des vorliegenden Assessments nicht genutzt werden. Auch die prospektiv angelegte Studie von Maruyama et al.¹¹⁶ lässt keine Aussage zu den Auswirkungen verschiedener Interventionen auf die Selbstversorgung der Meningeompatienten zu. Hier wird der KPS nur im Gesamtkollektiv betrachtet, ohne eine Unterscheidung zwischen den beiden angewendeten Therapieoptionen vorzunehmen.

Die einzige vergleichende Arbeit wurde in diesem Zusammenhang von Pamir et al.¹⁴⁵ durchgeführt. Die Studie von 2005 teilt die Patienten retrospektiv in drei Gruppen auf, die unterschiedlich therapiert wurden. Die insgesamt 48 Patienten wurden alle aufgrund eines Sinus cavernosus-Meningeoms behandelt. In der Gruppe A wurde eine chirurgische Entfernung des Tumors vorgenommen. Bei den Patienten der Gruppe B wurde eine klassische, peritoneale Kraniotomie mit anschließender Radiochirurgie durchgeführt und die Gruppe C erhielt die alleinige Radiochirurgie mit dem Gamma knife. Der Erhebungszeitraum dieser Gruppen ist nicht identisch. Alle Patienten wurden aber vom gleichen therapeutischen Team betreut. In der Ergebnisdarstellung, die in Abbildung 15: Verlauf Karnofsky-Index (Pamir et al.¹⁴⁵) grafisch dargestellt ist, betrachten Pamir et al.¹⁴⁵ den zeitlichen Verlauf vor und bis zu 36 Monaten nach der therapeutischen Maßnahme. In der Gruppe A fällt der KPS unmittelbar nach der chirurgischen Intervention im Mittel von einem Wert bei 87 auf den Wert 77 ab. Nach einem Zeitraum von drei Monaten beginnt dieser aber kontinuierlich anzusteigen und erreicht 36 Monate nach der Intervention den Wert 85. Zu einer ähnlichen zeitlichen Verlaufskurve kommen auch Natarajan et al.¹³⁸ in einer Studie, in der ausschließlich operativ behandelte Patienten mit einem petroklivialen Meningeom betrachtet werden. Allerdings ist der mittlere Ausgangswert in dieser Studie, mit einem Index von 78 (\pm elf), geringer. Ein weiterer Unterschied ist jedoch, dass der Ausgangswert in dieser Studie wieder erreicht und im letzten Follow-up mit einem Index von 84 (\pm neun) sogar überschritten wird. Der mittlere KPS der Gruppe B liegt schon vor der Therapie bei einem hohen Wert, um 96 und fällt drei Monate im Anschluss an die Kombinationstherapie auf den Wert 87,5. Nach sechs Monaten steigt dieser Wert wieder an und bleibt für den restlichen Zeitraum der Untersuchung konstant bei einem Index von 90. In der Gruppe C hingegen, schwankt der KPS während des gesamten Beobachtungszeitraums nur gering um den Wert 92.



GKS = Gamma knife-Chirurgie. MC = Mikrochirurgie.

Abbildung 15: Verlauf Karnofsky-Index (Pamir et al.¹⁴⁵)

Sofern bei einem Sinus cavernosus-Meningeom eine Therapieoption gewählt wird, die einen chirurgischen Eingriff einbezieht, ist unmittelbar nach der Intervention zunächst ein starker Abfall des Funktionszustands der Patienten zu verzeichnen. Auffallend ist, dass in der Studie von Pamir et al.¹⁴⁵ die chirurgisch behandelten Patienten nach Abfall des Werts wieder eine Verbesserung der Maßzahl erhalten, den Ausgangswert aber nicht wieder erreichen. Dies ist im Fall der petroklivalen Meningeome bei Natarajan et al.¹³⁸ anders, wobei der präoperative Wert in den Follow-up-Messungen sogar überschritten wird. Alle Patienten in der Studie von Pamir et al.¹⁴⁵ liegen bezogen auf den Indexwert, in einem Zustand, in dem eine normale Aktivität möglich ist. Im schlimmsten Fall (Index: 80) wird diese mit mäßigen Krankheitszeichen begleitet. Ausschließlich bei der alleinigen Mikrochirurgie fällt der Wert kurzzeitig in einen Bereich, in dem der Patient unfähig zur normalen Aktivität und aktiven Tätigkeit ist. Bei dieser Patientengruppe ist jedoch auch schon der präoperative Wert im Mittel geringer als bei den, auf andere Weise therapierten Patienten.

Die Lebensqualität über den KPS zu beurteilen ist jedoch nicht unkritisch¹⁷⁹. Obwohl der KPS aufgrund seiner einfachen und schnellen Handhabung weit verbreitet ist, findet er im Bereich gesundheitsökonomischer Evaluationen nur selten Anwendung. Grund hierfür ist, dass dieses Messinstrument als reine Fremdbewertung ausschließlich auf die Erfassung beobachtbarer, funktionaler Aspekte abzielt und dabei die Selbsteinschätzung der Patienten ausblendet. Darüber hinaus bildet der Aspekt der Selbstversorgung nur einen kleinen Anteil der Lebensqualitätsthematik ab und kann daher zur globalen Beurteilung der Lebensqualität nicht herangezogen werden²⁰⁵.

6.5.2.6 Modellierung der Kosten und Nutzen

Um eine Beurteilung des radiochirurgischen Verfahrens nicht nur in Bezug auf dessen Kosten sondern auch im Hinblick auf die Kosten-Effektivität im Vergleich zur mikrochirurgischen Tumorbehandlung vornehmen zu können, werden Langzeitergebnisse der Intervention in Form einer Markov-Modellierung simuliert. Ausschließlich zum Zweck der Modellierung wurden vier weitere Studien^{13, 44, 140, 142} und eine in Deutschland erhobene Kostenschätzung¹⁹ herangezogen, die im Rahmen der Volltextbeschreibung im Anhang näher dargestellt werden.

6.5.2.6.1 Definition des Entscheidungsproblems

Zur Modellierung von Kosten und Nutzen wird ein Basisfall festgelegt, für den die Radiochirurgie eine direkte Alternative zur mikrochirurgischen Entfernung eines intrakraniellen Meningeoms darstellt. Diese Anforderung wird jedoch nur für ein eingeschränktes Patientenkollektiv erfüllt. Als alternative Behandlungsform kann die Radiochirurgie beispielsweise nur dann eingesetzt werden, wenn es sich um eine kleinvolumige Läsion handelt. Daraus ergeben sich für die Literaturselektion im Hinblick auf die Modellierung folgende Einschlusskriterien:

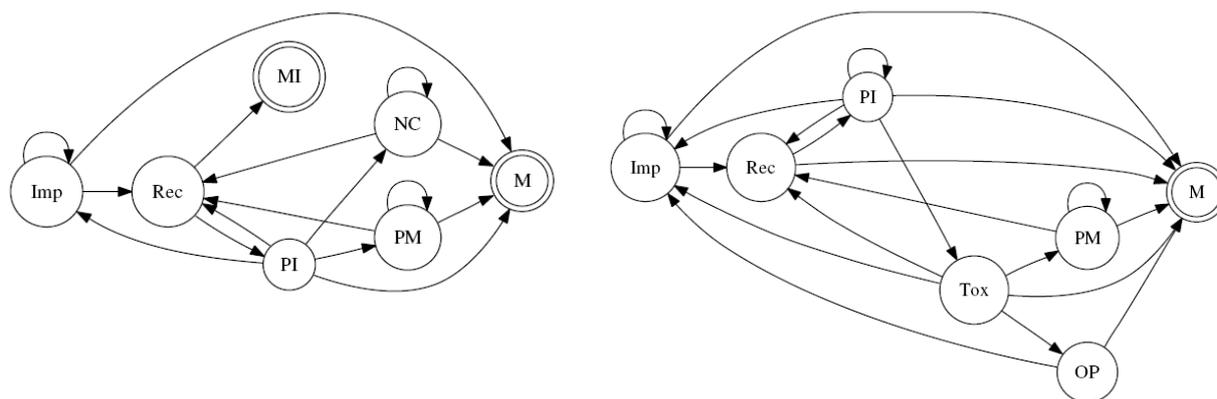
- Mikro- und Radiochirurgie werden als Primärtherapie angewandt
- Kleines und mittleres Tumolvolumen (< 4 cm max. Durchmesser, < 25 ml)
- Benigne Meningeome

Der Einfluss der Lokalisation auf das Behandlungsergebnis wird berücksichtigt, indem drei unterschiedliche Risikogruppen gebildet und getrennt voneinander berechnet werden. Diese Risikogruppen werden nach der Publikation von Reinert et al.^{19, 159} eingeteilt. Risikogruppe 1 beschreibt dabei Meningeome, die an der Konvexität, am lateralen Sphenoid oder parasagittal lokalisiert sind. Die Risikogruppe 2 beinhaltet Meningeome an der Falx, der Frontobasalregion, dem medialen Sphenoid der Parasellarregion oder am Tentorium. Die letzte Gruppe, Risikogruppe 3, umfasst somit Meningeome am Sinus cavernosus, an der Petroklivalregion, am Felsenbein, am Kleinhirnbrückenwinkel und am Foramen magnum.

6.5.2.6.2 Methodik

Der zugrunde gelegte Basisfall wird für beide Interventionen in Form eines Zustandsdiagramms beschrieben. Zu diesem Zweck werden disjunkte Gesundheitszustände festgelegt, die der Patient im Anschluss an die Intervention erreichen kann. Das Modell zur mikrochirurgischen Intervention umfasst dabei sieben Zustände, während das Modell zur Radiochirurgie acht Zustände beinhaltet (siehe Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mikro- (links) und der Radiochirurgie (rechts)). Jeder dieser Zustände wird mit Kosten und Nutzen bewertet und kann entweder nach dem Zeitraum von einer Zyklusphase wieder verlassen werden oder einen Langzeitzustand darstellen. Die Zyklusphase in diesem Modell wird auf einen Zeitraum von einem Quartal festgelegt. Daten, die der Literatur entnommen sind, werden somit auf diesen Zeitraum extrapoliert. In Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mikro- (links) und der Radiochirurgie (rechts) sind diese Langzeitzustände mit einem Übergang zu sich selbst dargestellt. Das mathematische Modell wird als Markov Chain Monte Carlo-Simulation (MCMC) in der Statistikumgebung Gnu R programmiert. Dabei werden sowohl alters- als auch geschlechtsabhängige Kohorten zwischen 50 und 89 Jahren gebildet. Für jede dieser Kohorten durchläuft dann eine Anzahl von 10.000 Patienten einzeln das Modell, bis der virtuelle Patient verstorben ist.

Die normale Mortalität wird im MCMC-Modell mithilfe der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) publizierten Sterbetafeln abgebildet. Da diese nur bis zu einem Lebensalter von 100 Jahren reichen, wird die Sterbewahrscheinlichkeit ab diesem Lebensalter auf 75 % heraufgesetzt. Die Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten ab 100 Jahre steigt dann bis zu einem theoretischen Alter von 125 Jahren kontinuierlich auf 100 % an. Kosten und Nutzen, die ein Patient über den Zeitraum seines erreichten Modellalters sammelt, werden nach der Empfehlung des Hannoveraner Konsens¹⁸⁰ mit einer Rate von 5 % diskontiert.



Imp = Symptomverbesserung. M = Mortalität. MI = Interventionsbedingte Mortalität. NC = Keine Symptomveränderung. OP = Operation. PI = Postintervention. PM = Permanente Morbidität. Rec = Rezidiv. Tox = Toxizität.

Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mikro- (links) und der Radiochirurgie (rechts)

Die Darstellung umfasst die Langzeitzustände permanent Morbidität (PM) und Symptomverbesserung (Imp), die mit einem Übergang zu sich selbst gekennzeichnet sind sowie die kurzzeitigen Zustände Rezidiv (Rec), Toxizität (Tox) und Operation (OP). Der absorbierende Zustand Mortalität (M) wird durch eine doppelte Umrandung repräsentiert. Die Zustände PI1 und PI2 im Modell der Radiochirurgie sind hier gemeinsam in Form des Zustands PI (PI = Postintervention) dargestellt.

Für die Festlegung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell zur Radiochirurgie (siehe Tabelle 14: Übergangswahrscheinlichkeiten Radiochirurgie) wird maßgeblich die Studie von Kollová et al.⁹⁴ herangezogen. Da die Effekte der Radiochirurgie erst im Laufe der Zeit messbar sind, gelangen die Patienten nach dem Zustand von PI1 zunächst in den Zustand PI2, der den Zustand unveränderter Symptomatik darstellt. Kollová et al.⁹⁴ beschreiben für einen Zeitraum von fünf Jahren eine Symptomverbesserung in 61,9 % der Fälle. Dieser Wert wird zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeit in den Zustand Imp herangezogen und auf das Zyklusintervall von einem Quartal umgerechnet. Im Hinblick auf die radiochirurgisch bedingte Tox erleiden bei Kollová et al.⁹⁴ insgesamt 32 Patienten (9,7 %) ein postoperatives, symptomatisches Ödem, wobei neun dieser Ödeme als permanente Komplikation beschrieben werden. Neurologische Defizite ohne Existenz eines peritumorales Ödems treten als kurzfristige Komplikation bei 3,3 % und als PM bei 3 % der Patienten auf. Auch diese Outcomegröße tritt innerhalb eines fünf Jahresintervalls im Anschluss an die Intervention auf und wird auf die Zykluszeit umgerechnet. Bei dem Modell der Radiochirurgie stellt die Ödembildung den maßgeblichen Unterschied zwischen der Risikogruppe 1 und den übrigen Risikogruppen dar. Novotny et al.¹⁴² beschreiben bei Patienten der Risikogruppe 1 für die Entstehung eines intrakraniellen Ödems eine Wahrscheinlichkeit von 42 %. Patienten, die einen Morbiditätszustand erreichen, gelangen dabei zunächst gemeinsam in den Zustand Tox. Neben der medikamentösen Therapie werden bei Kollová et al.⁹⁴ 4 % der Patienten nach dem Zustand Tox operativ behandelt. Hierbei wird die Annahme getroffen, dass jede dieser Operationen erfolgreich durchgeführt wird. Erreicht ein Patient einen der Langzeitzustände Imp oder PM, kann er hier bis zu seinem Tod (M) verbleiben oder im Fall eines Rezidivs (Rec) in einen weiteren Behandlungskreislauf übergehen. Die Übergangswahrscheinlichkeit in den Zustand Rec werden einer Studie¹⁴⁰ entnommen, die im Rahmen der Handsuche ermittelt wird und das Outcome von 56 symptomatischen Patienten mit einer Gamma knife-Radiochirurgie benigner Sinus cavernosus-Meningeome untersucht.

Tabelle 14: Übergangswahrscheinlichkeiten Radiochirurgie

Transition	R 1		R 2+3	
	P	Quelle	p	Quelle
PI1/PI2 > PI2	0,9054	[1]	0,9389	[1]
PI1/PI2 > Tox	0,0451	Novotny et al. 2006	0,0117	Kollová et al. 2007
PI1/PI2 > Imp	0,0470	Kollová et al. 2007	0,0470	Kollová et al. 2007

Tabelle 14: Übergangswahrscheinlichkeiten Radiochirurgie – Fortsetzung

PI1/PI2 > Rec	0,0025	Nicolato et al. 2002	0,0025	Nicolato et al. 2002
Tox > Imp	0,6023	Kollová et al. 2007	0,6023	Kollová et al. 2007
Tox > OP	0,0376	Kollová et al. 2007	0,0376	Kollová et al. 2007
Tox > PM	0,3576	Kollová et al. 2007	0,3576	Kollová et al. 2007
Tox > Rec	0,0025	Nicolato et al. 2002	0,0025	Nicolato et al. 2002
OP > Imp	1	[2]	1	[2]
PM > PM	0,9975	[1]	0,9975	[1]
PM > Rec	0,0025	Nicolato et al. 2002	0,0025	Nicolato et al. 2002
Rec > PI1	1	[2]	1	[2]
Imp > Imp	0,9975	[1]	0,9975	[1]
Imp > Rec	0,0025	Nicolato et al. 2002	0,0025	Nicolato et al. 2002

Imp = Symptomverbesserung. OP = Operation. p = Wahrscheinlichkeit. PI = Postintervention. PM = Permanente Mortalität. R = Risikogruppe. Rec = Rezidiv. Tox = Toxizität.

Mit [1] gekennzeichnete Übergänge stellen die Differenz aus 1 und den restlichen Übergängen, die von diesem Zustand ausgehen, dar. Die Kennzeichnungen [2] und [3] stellen die genannten Annahmen dar.

Da die interventionsbedingte Mortalität (MI) vor allem bei der Mikrochirurgie eine Rolle spielt, wird sie im entsprechenden Modell berücksichtigt (siehe Tabelle 15: Übergangswahrscheinlichkeiten Mikrochirurgie). Die große Studie, die eine Angabe zur Mortalität macht, ist die retrospektive Analyse von DiMeco et al.⁴⁴, die diesen Parameter mit einer Rate von 1,85 % beschreibt. Die Mortalität ab einem Modellalter von 70 Jahren wird auf den Wert 7,8 % festgelegt³¹. Obwohl die für diesen Wert herangezogene Studie aufgrund der fehlenden Angaben zu Follow-up-Zeitraum und Tumolvolumen den Einschlusskriterien nicht entspricht, wird die genannte Mortalitätsrate im Modell angenommen, um die Altersabhängigkeit postoperativer Mortalität darzustellen. Eine Unterscheidung zwischen den Risikogruppen wird vor allem für die Übergänge in die Zustände PM und Imp vorgenommen.

Risikogruppe 1

Bei Mitgliedern der Risikogruppe 1 erfahren bei Yano et al.²¹² acht von insgesamt 92 Patienten der Risikogruppe 1 (75 Konvexitätsmeningeome, 17 parasagittale Meningeome) eine andauernde interventionsbedingte Verschlechterung. Eine Analyse zur Symptomverbesserung wird in der eingeschlossenen Literatur nur durch DiMeco et al.⁴⁴ vorgenommen. Von den hier beschriebenen 108 Patienten mit einem Meningeom des Sinus sagittalis superior wurde eine postoperative Veränderung in den Zustand der Symptomverbesserung (Imp) bei 61,3 % der Patienten dokumentiert. Der Zustand Keine Symptomveränderung (NC [NC = No Change]) stellt somit eine Differenz aus dem Wert 1 und den Übergangswahrscheinlichkeiten in die Zustände PM und Imp dar. Diese Zustände gelten als Langzeitzustände, in denen der Patient für die restliche Lebenszeit verbleibt, sofern er keiner weiteren Operation aufgrund eines Tumorrezidivs unterzogen wird. Die Rezidivrate der Risikogruppe 1 wird mit 6,7 % der Tumore für einen Zeitraum von 13 Jahren angegeben⁴⁴.

Risikogruppe 2

Der Übergang in die PM wird der Studie nach Reinert et al.¹⁵⁹ entnommen, die diesen Zustand bei elf von 95 Patienten innerhalb eines postoperativen Zeitraums von sechs Monaten beschreibt. Eine Verbesserung präoperativer Defizite (Imp) wird bei Bassiouni et al.¹³ für 47 % der Patienten beschrieben. Für die Risikogruppe 2 entspricht die Rezidivrate für ein Intervall von fünf Jahren 3,2 %. Auch dieser Wert wird entsprechend auf den Zykluszeitraum umgerechnet.

Risikogruppe 3

Bei Natarajan et al.¹³⁸ erleiden 31 von insgesamt 150 Patienten der Risikogruppe 3 eine postoperative Verschlechterung der neurologischen Störungen und gelangen somit in den Langzeitzustand (PM). Da eine Angabe zur Anzahl der Patienten mit einer Symptomverbesserung in dieser Studie nicht gemacht wird, entspricht diese Übergangswahrscheinlichkeit einer Annahme. Der Übergang in den Zustand NC wird aus der Differenz aus 1 und den übrigen Zustandsübergängen berechnet. Patienten der Risikogruppe 3 sind während eines Zeitraums von sechs Jahren zu 4,6 % von einem Tumorrezidiv betroffen¹³⁸.

Tabelle 15: Übergangswahrscheinlichkeiten Mikrochirurgie

Übergang	R 1		R 2		R 3	
	p	Quelle	p	Quelle	P	Quelle
PI > PM	0,0868	Yano et al. 2006	0,1157	Reinert et al. 2006	0,2065	Natarajan et al. 2007
PI > Imp	0,6124	DiMeco et al. 2004	0,4712	Bassiouni et al. 2006	0,2403	Natarajan et al. 2007
PI > NC	0,2994	[1]	0,4121	[1]	0,5523	[1]
PI > Rec	0,0013	DiMeco et al. 2004	0,0011	Bassiouni et al. 2006	0,0008	Natarajan et al. 2007
PM > PM	0,9987	[1]	0,9989	[1]	0,9992	[1]
PM > Rec	0,0013	DiMeco et al. 2004	0,0011	Bassiouni et al. 2006	0,0008	Natarajan et al. 2007
Rec > PI	0,9815	[1]	0,9815	[1]	0,9815	[1]
Rec > MI	0,0185	DiMeco et al. 2004	0,0185	DiMeco et al. 2004	0,0185	DiMeco et al. 2004
Imp > Imp	0,9987	[1]	0,9989	[1]	0,9992	[1]
Imp > Rec	0,0013	DiMeco et al. 2004	0,0011	Bassiouni et al. 2006	0,0008	Natarajan et al. 2007
NC > NC	0,9987	[1]	0,9989	[1]	0,9992	[1]
NC > Rec	0,0013	DiMeco et al. 2004	0,0011	Bassiouni et al. 2006	0,0008	Natarajan et al. 2007

Imp = Symptomverbesserung. MI = Interventionsbedingte Mortalität. NC = Keine Symptomverbesserung. PI = Postinterventionszustand. PM = Permanente Mortalität. Rec = Rezidiv.
Mit [1] gekennzeichnete Übergänge stellen die Differenz aus 1 und den restlichen Übergängen, die von diesem Zustand ausgehen, dar.

6.5.2.6.3 Bewertung der Zustände

Die Kosten der einzelnen Zustände im Modell werden in Abhängigkeit der Kostenstrukturen des deutschen Gesundheitssystems festgelegt. Für den Postinterventionszustand der Mikrochirurgie (PI) werden demnach die im InEK-Browser auf DRG-Ebene aggregierten Kostenmatrizen möglicher DRG zugrunde gelegt. Innerhalb der Basis-DRG wird dabei angenommen, dass die im Browser angegebene Verteilung der Normallieger auch die Verteilung der Meningeompatienten in dieser DRG widerspiegelt. Spektor et al.¹⁹³ beschreiben bei acht von insgesamt 82 Patienten mit Meningeomen der Olfaktoriusgrube eine komplikationsbehaftete Operation. Diese Gewichtung wird im Modell verwendet, um die anteiligen Kosten der Basis-DRG B02 „Komplexe Kraniotomie, Wirbelsäulen-Operation oder andere aufwändige Operation am Nervensystem mit Beatmung > 95 Stunden“ zu berechnen. Für zwei Patienten mit Liquor-Leckage wurde hier die Notwendigkeit einer mehrzeitigen Operation angegeben. Die Kosten dieser Patienten entsprechen im vorliegenden Modell der DRG B01Z, die mit einer entsprechenden Gewichtung in die Zustandsbewertung einfließt.

Zur Festlegung der Kosten für die Radiochirurgie wurde die einzige in Deutschland erhobene Kostenschätzung¹⁹ herangezogen. Diese vergleicht die Neuanschaffung eines Linearbeschleunigers der stereotaktischen Konvergenzbestrahlung mit der Neubeschaffung eines Gamma knife. Die angegebenen Kosten, die für eine Auslastung von 200 Patienten pro Jahr berechnet wurden, betragen inflationsbereinigt für 2006 rund 6.277 Euro. Zur Berechnung der gesamtwirtschaftlichen Preissteigerungsrate (Inflation) wird der Verbraucherpreisindex des statistischen Bundesamtes verwendet.

Die medikamentöse Begleittherapie innerhalb der einzelnen Zustände wird in Abhängigkeit der Risikogruppe festgelegt. Im Zustand der PM erhalten Patienten der Risikogruppe 1 und der Risikogruppe 2 eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin, da sie in 91 % der Fälle von fokalen Anfällen betroffen sind¹⁴⁹. Patienten der Risikogruppe 3 hingegen wird die Behandlung mit Hydrocortison zur Hormondysregulation zugeteilt. Zustände akuter Toxizität oder Morbidität werden in den entsprechenden Zuständen durch eine antiödematöse Therapie versorgt²¹. Die entsprechende Dosierung der medikamentösen Therapie wird auf Grundlage der Empfehlungen nach Berger et al.²¹ und Winkler et al.²⁰⁸ festgelegt. Die Kosten dieser Medikamente werden mithilfe der frei zugänglichen Präparatliste der Roten Liste® bestimmt⁶.

Neurologische Probleme bei Patienten der Risikogruppe 1 und der Risikogruppe 3 betreffen vorwiegend motorische Störungen. So kann ein Tumor oder eine Schädigung der Parasagittalregion bei-

spielsweise mit einer Halbseitensymptomatik einhergehen. Patienten der Risikogruppe 2 sind häufig von sensomotorischen und perzeptiven Störungen betroffen wie z. B. Sensibilitätsausfälle bei Meningeomen des medialen Sphenoid¹⁴⁹. Unter der Annahme, dass bei Patienten im Zustand PM wöchentlich eine Ergotherapie stattfindet, werden die in Tabelle 16: Bewertung der Zustände mit Kosten angegebenen Kosten mithilfe des AOK-Rahmenvertrags (AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse) festgelegt. Im Fall eines Komplikationszustands ebenso wie in den Langzeitzuständen Imp und PI2 werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die Gebührenordnungspositionen werden dem Arztgruppen-EBM „Neurologe/Neurochirurg“ sowie dem Arztgruppen-EBM „Radiologe“ entnommen. Hierbei werden die Kataloge von 2008 ausgewählt. Als kalkulatorischer Punktwert wird im Modell der Wert 0,0511 Euro aus dem RLV-Beschluss (Regelleistungsvolumen) vom 13.05.2004 festgelegt.

Tabelle 16: Bewertung der Zustände mit Kosten

	Int (Euro)	Q	EBM (Euro)	Q	Ergo (Euro)	Q	Med (Euro)	Q	Gesamt (Euro)
MS									
PI	8.331	[1]	-	-	-	-	320	[9]	8.651
MI	11.807	[2]	-	-	-	-	-	-	11.807
NC ^{1,2}	-	-	239	[5]	-	-	37	[10]	276
NC ³	-	-	239	[5]	-	-	133	[11]	372
RS									
PI ¹	6.277	[3]	-	-	-	-	320	[9]	6.597
PI2 ^{1,2}	-	-	239	[5]	-	-	37	[10]	276
PI2 ³	-	-	239	[5]	-	-	133	[11]	373
Tox	-	-	294	[6]	-	-	320	[9]	614
OP	7.338	[4]	-	-	-	-	320	[9]	7.658
MS/RS									
PM ¹	-	-	294	[6]	293	[7]	10	[12]	597
PM ²	-	-	294	[6]	405	[8]	10	[12]	709
PM ³	-	-	294	[6]	293	[7]	107	[13]	694
Imp	-	-	239	[5]	-	-	-	-	239
Rec	-	-	294	[6]	-	-	320	[9]	614

¹ Zustandsbewertung bezieht sich auf das Modell der Risikogruppe 1.

² Zustandsbewertung bezieht sich auf das Modell der Risikogruppe 2.

³ Zustandsbewertung bezieht sich auf das Modell der Risikogruppe 3.

[1]: Basis-DRG B02, B20, B01Z.

[2]: Basis-DRG B02.

[3]: Becker et al. (1996).

[4]: DRG B20.

[5]: Arztgruppen-EBM 2008: GOP 16211/16212, 16310, 24211/24212, 34310, 34312.

[6]: Arztgruppen-EBM 2008: GOP 16211/16212, 16310, 16230, 24211/24212, 34310, 34312.

[7]: AOK-Rahmenvertrag (Ergotherapeutische Einzelbehandlung bei motorischen Störungen (mind. 45 min), 12 Behandlungen pro Zyklus).

[8]: AOK-Rahmenvertrag (Ergotherapeutische Einzelbehandlung bei sensomotorischen/perzeptiven Störungen (mind. 60min)).

[9]: Fortecortin 4 mg PZN: 2469273 Merck Pharma (4 x tgl.).

[10]: 500 bis 1.000 mg Paracetamol (4 x tgl.) und Tegretal 400 Retard PZN: 3096377 Novartis Pharma (1 x tgl.).

[11]: 500 bis 1.000 mg Paracetamol bis zu 4 x tgl. und Hydrocortison 10 mg PZN: 4996692 Jenapharm.

[12]: Tegretal 400 Retard PZN: 3096377 Novartis Pharma (1 x tgl.).

[13]: Hydrocortison 10 mg PZN: 4996692 Jenapharm (3 x tgl.).

AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse. DRG = Diagnosis related groups. EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab.

Ergo = Ergotherapie. GOP = Gebührenordnungsposition. Imp = Symptomverbesserung. Int = Interventionskosten.

Med = Medikamente. MI = Interventionsbedingte Mortalität. MS = Mikrochirurgie. OP = Operation. PI = Postinterventions-

zustand. PM = Permanente Morbidität. PZN = Pharmazentralnummer. Q = Quelle. Rec = Rezidiv. RS = Radiochirurgie.

Tox = Toxizität.

Um einen präferenzbasierten Schätzwert für die zu Grunde gelegten Nutzwerte zu erhalten, werden symptombezogene Äquivalenzwerte festgelegt (siehe Tabelle 17: Nutzwerte der Modellzustände). Tengs et al.¹⁹⁷ greifen die Problematik auf, dass bei der Durchführung von Kosten-Effektivitäts-Analysen die Ressourcen zur Erhebung der QoL-Werte (QoL = Quality of life, dt.: Lebensqualität) häufig fehlen. In ihrer Arbeit analysierten sie 154 Dokumente, in denen Lebensqualitätswerte ermittelt werden, und identifizieren daraus 1.000 QoL-Werte.

Für die Beschreibung der Zustände PM und PI1 sowie NC werden dieser Datenmenge zwei QoL-Werte entnommen, die in einer Studie mit insgesamt 140 Patienten mit dem Standard gamble-Verfahren ermittelt werden. Die Bewertungen der übrigen Zustände werden in Abhängigkeit dieser Werte abgeschätzt. In Anlehnung an die beschriebene Arbeit von Pamir et al.¹⁴⁶ wird der unmittelbar postinterventionelle Zustand PI bei der Mikrochirurgie schlechter bewertet als bei der Radiochirurgie. Die geringere Bewertung des Zustands Imp bei der Radiochirurgie ist vielmehr auf eine psychologische Annahme zurückzuführen, die darauf beruht, dass ein Patient seinen Zustand ggf. schlechter einschätzt, weil der Tumor bei der Radiochirurgie nicht entfernt und der Patient nicht im eigentlichen Sinn geheilt ist.

Tabelle 17: Nutzwerte der Modellzustände

Zustand	Baseline-Schätzer	Quelle
PI ¹	0,18	Schätzwert
PI1 und PI2 ² NC ¹	0,21	Tengs et al. ¹⁹⁷ Beschreibung: „Cerebrovascular disease, intracranial aneurysm, good but incomplete recovery, normal life with minor neurologic and psychological deficits“
Tox ²	0,13	Schätzwert
PM ^{1,2}	0,16	Tengs et al. ¹⁹⁷ Beschreibung: „Cerebrovascular disease, intracranial aneurysm, moderate disability, independent daily living“
Imp ¹	0,25	Schätzwert
Imp ²	0,24	Schätzwert
OP ²	0,10	Schätzwert
Rec ^{1,2}	0,10	Schätzwert

¹ Zustände der Mikrochirurgie.

² Zustände der Radiochirurgie.

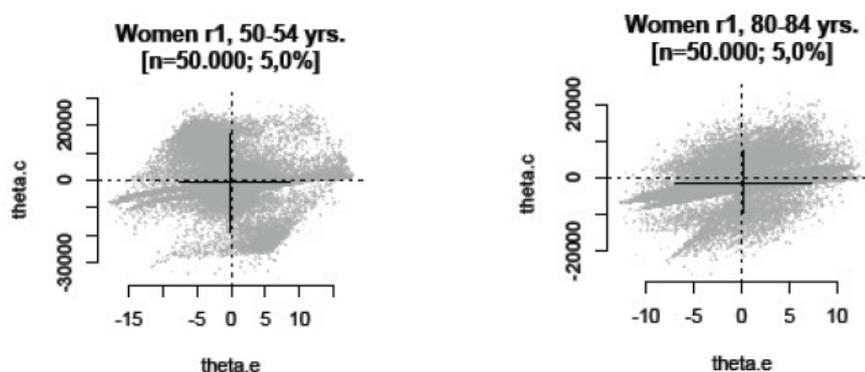
Imp = Symptomverbesserung. NC = Keine Symptomveränderung. OP = Operation. PI = Postinterventionszustand.

PM = Permante Mortalität. Rec = Rezidiv. Tox = Toxizität.

6.5.2.6.4 Ergebnisse

Risikogruppe 1

In der Risikogruppe 1 entspricht das mittlere Kosten-Effektivitäts-Verhältnis bei der Mikrochirurgie alters- und geschlechterübergreifend 1.537 Euro pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) und für die Radiochirurgie 1.499 Euro pro QALY. Bei der inkrementellen Betrachtung (direkter Vergleich eines mikro- und alternativ radiochirurgisch behandelten Patienten nach Kosten und nach QALY) erreicht die Radiochirurgie im altersabhängig gewichteten Mittel Kosteneinsparungen von -888 Euro für die Frauen und -1.040 Euro für die Männer. Die inkrementellen QALY-Werte fallen in dieser Risikogruppe für die Männer mit 0,06 und für Frauen mit dem Wert 0,09 gering positiv zugunsten der Radiochirurgie aus. Die entsprechenden Kosten-Effektivitäts-Diagramme für die Risikogruppe 1 sind exemplarisch für die Alterskohorten der 50- bis 54-jährigen und der 80- bis 84-jährigen Frauen in Abbildung 17: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 1 dargestellt.



(theta. c: inkrementelle Kosten mit theta. c < 0 für niedrigere Geamtkosten Radiochirurgie; theta. e: Inkrementelle QALY mit theta. e < 0 für niedrigere QALY bei Radiochirurgie).
QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

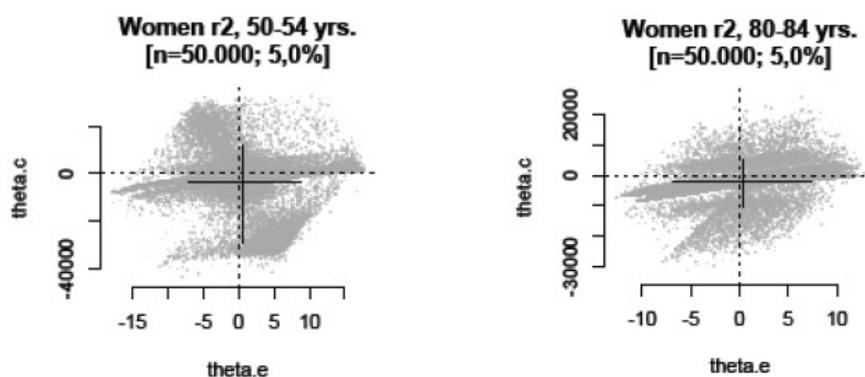
Abbildung 17: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 1

Die subgruppenspezifischen mittleren inkrementellen Kosten fallen in jeder Altersgruppe zugunsten der Radiochirurgie aus. Die subgruppenspezifischen mittleren QALY hingegen erreichen in der inkrementellen Betrachtung bei den ersten vier Subgruppen einen negativen Wert. In den Subgruppen der Patienten ab 70 stellen sich die subgruppenspezifischen mittleren QALY als positive Werte dar und fallen zugunsten der Radiochirurgie aus. Diese starke Verschiebung ist auf die operationsbedingte Sterbewahrscheinlichkeit zurückzuführen, die im Modell ab einem Patientenalter von 70 auf 7,8 % ansteigt. Insgesamt besteht der höchste Nettonutzen in der Risikogruppe 1 bei Frauen in den Alterskohorten zwischen 70 und 74 Jahren.

Risikogruppe 2

Die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der Risikogruppe 2 betragen unabhängig von Alter und Geschlecht der Kohorten für die Mikro- 1.741 Euro pro QALY und für die Radiochirurgie 1.360 Euro pro QALY. Die inkrementellen Kosten der Männer liegen altersabhängig gewichtet bei -2.783 Euro und die der Frauen bei -2.871 Euro. Die inkrementellen QALY-Werte betragen für die Risikogruppe 2 den Wert 0,4 bei den Männern und 0,48 bei den Frauen. Kosten-Effektivitäts-Diagramme für die Risikogruppe 2 sind exemplarisch für die Alterskohorten der 50- bis 54-jährigen und der 80- bis 84-jährigen Frauen in Abbildung 18: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 2 dargestellt.

Vor dem Hintergrund der zugrunde gelegten Zahlungsbereitschaft von 8.000 Euro wird in dieser Risikogruppe kein negativer Nettonutzen erreicht. Der höchste Nettonutzen liegt hier in der Gruppe der 50- bis 54-Jährigen.



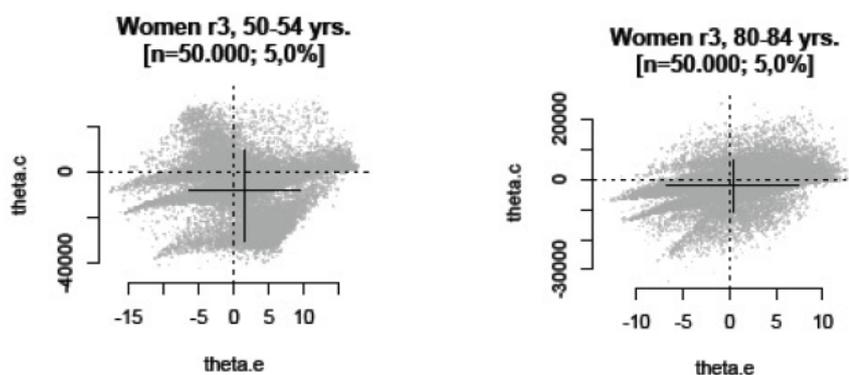
(theta. c: inkrementelle Kosten mit theta. c < 0 für niedrigere Gesamtkosten Radiochirurgie. theta. e: Inkrementelle QALY mit theta. e < 0 für niedrigere QALY bei Radiochirurgie). QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Abbildung 18: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 2

Risikogruppe 3

In der Risikogruppe 3 entspricht das mittlere Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die Mikro- 2.169 Euro und für die Radiochirurgie 1.486 Euro. Die inkrementellen Kosten betragen im altersgewichteten Mittel -4.631 Euro bei den Männern und -5.080 Euro bei den Frauen, während die inkrementellen QALY-Werte bei den Männern mit 0,81 und bei den Frauen mit 0,93 beschrieben sind. Kosten-Effektivitäts-Diagramme für die Risikogruppe 3 sind exemplarisch für die Alterskohorten der 50- bis 54-jährigen und der 80- bis 84-jährigen Frauen in Abbildung 19: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 3 dargestellt.

In dieser Risikogruppe wird bei der angenommenen Zahlungsbereitschaft kein negativer Nettonutzen erreicht, wobei auch hier der höchste Nettonutzen bei den 50 bis 54-Jährigen liegt.



(theta. c: Inkrementelle Kosten mit theta. c < 0 für niedrigere Gesamtkosten Radiochirurgie; theta. e: inkrementelle QALY mit theta. e < 0 für niedrigere QALY bei Radiochirurgie). QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Abbildung 19: Kosten-Effektivitäts-Diagramme Risikogruppe 3

6.5.2.6.5 Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse werden Nutzwerte, Kosten und Wahrscheinlichkeiten entsprechend ihrer realistischen Schwankungsbreite angepasst. Auch die Diskontierung wird mit unterschiedlichen Diskontraten durchgeführt, wobei die Werte 0 %, 3 % und 10 %, die in den deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation des Hannoveraner Konsens angegeben sind, gewählt werden. Bei der probabilistischen Form der Sensitivitätsanalyse werden alle Modellparameter gleichzeitig variiert. Zu diesem Zweck werden Nutzwerte nach der Betaverteilung, Kosten nach der Gammaverteilung und Übergangswahrscheinlichkeiten bei mehr als zwei Zustandsübergängen nach der Dirichletverteilung modelliert.

Die inkrementellen Werte des Modells werden durch die Wahl der Diskontierung unterschiedlich stark beeinflusst. Der stärkste Effekt der Diskontierung wird in der Risikogruppe 1 deutlich. Hier bewirkt die 0 % Diskontierung in den Kohorten der jüngeren Patienten (Subgruppen: 50 bis 54 Jahre, 55 bis 59 Jahre, 60 bis 64 Jahre) sogar die Umkehr von einem Kostenvorteil für die Radiochirurgie in einen Nachteil. In den übrigen Risikogruppen wird durch die Diskontierung im Vergleich zum Baseline-Modell, lediglich eine Verschiebung der maximalen QALY-Vorteile zwischen den Subgruppen erzeugt. In der Risikogruppe 2 bewirkt die Diskontierung von 0 % eine Verschiebung des maximalen Nutzenvorteils von der Subgruppe 70 bis 74 Jahre zur Subgruppe der 50- bis 54-Jährigen. In der Risikogruppe 3 wird dieser Effekt bei der 10 % Diskontierung genau umgekehrt erreicht.

Die größte Wahrscheinlichkeit zur Kosten-Effektivität, die schon bei einer geringen Zahlungsbereitschaft erreicht wird, liegt in der Risikogruppe 3 der 85- bis 89-Jährigen. Auch in den anderen Risikogruppen liegt die maximale Wahrscheinlichkeit zur Kosten-Effektivität in der ältesten Subgruppe.

6.5.2.7 Studien zu ethischen und juristischen Aspekten

Für diese Themengebiete wurden keine Studien identifiziert.

6.6 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse

6.6.1 Medizinische Fragestellungen

1. Wie könnte anhand der zur Verfügung stehenden Literatur aufgrund medizinischer Parameter und gesundheitsbezogener Lebensqualität eine Empfehlung für eine Behandlungsstrategie lauten? Bei welcher Tumorlokalisation sollte der Patient eher operativ behandelt werden?

Anhand der zur Verfügung stehenden Literatur kann keine eindeutige Empfehlung für die Behandlungsstrategie gegeben werden. Dies liegt vor allem an dem insgesamt niedrigen Evidenzniveau der zur Verfügung stehenden Literatur. Unter Berücksichtigung dieser Eingangsvariablen kann für bestimmte Tumorentitäten mit aller Vorsicht eine Behandlungsstrategie vorgeschlagen werden. Insgesamt

samt besteht in hohem Maß der Bedarf für weitergehende Studien, insbesondere randomisierte vergleichende Studien für die beiden Therapieoptionen. Dagegen steht der Wunsch des Patienten und des behandelnden Arztes nach Individualisierung der Therapie.

Versucht man eine generellere Aussage, kann gesagt werden, dass bei allen Meningeomen, die eine Größe von 3 cm überschritten haben und durch eine lokale Raumforderung auf das umliegende Hirngewebe aufgefallen sind oder die zu Ausfällen von Hirnnerven geführt haben, zuerst die Möglichkeit einer operativen Entfernung diskutiert werden sollte.

Eine Besonderheit stellen die spinalen Meningeome dar, da bei dieser Tumorentität die Operation die Therapie der ersten Wahl darstellt.

2. Bei welchen Meningeomen sollte primär eine Radiotherapie erfolgen?

Die radiochirurgische Therapie kann bei allen Tumoren unter 3 cm angewendet werden, die einer operativen Therapie schwer zugänglich sind (Schädelbasis, Opticusscheide, Sinus cavernosus). Darüber hinaus kommt sie bei Patienten in Betracht, die ein erhöhtes operatives Risikoprofil haben. Die Möglichkeiten eine dem Tumolvolumen und der jeweiligen Lokalisation angepasste Fraktionierung der Radiotherapie vorzunehmen, erlaubt in vielen Fällen eine bessere Verträglichkeit bei gleichzeitig hoher Tumorstadiumskontrolle.

3. Worin bestünde der Vorteil, ein flächendeckendes Angebot für die Bevölkerung mit radiochirurgischen Einheiten anzubieten?

Aufgrund der anfallenden Zahlen und des rein elektiven Charakters der anzubietenden Behandlung kann derzeit kein Vorteil für den betroffenen Patienten durch den Aufbau eines flächendeckenden Angebots mit radiochirurgischen Einheiten gesehen werden. Die Notwendigkeit findet auch in der vorliegenden Literatur keine Argumentationsbasis. Diese Aussage gilt unabhängig davon, ob man die strahlentherapeutischen Maßnahmen als primäre Therapieoption sieht oder sie in der adjuvanten Situation einsetzen möchte. Um ausreichend hohe Fallzahlen zu erreichen und vor allem die Expertise der behandelnden Ärzte auf einem hohen Niveau zu halten, sollte die Behandlung an spezialisierten Zentren, die eine neurochirurgische, strahlentherapeutische und ggf. neurologische Klinik vorhalten, angestrebt werden.

6.6.2 Gesundheitsökonomische Fragestellungen

1. Welche Behandlungskosten aus Sicht der Leistungserbringer, Patienten und der Solidargemeinschaft bestehen im Vergleich der einzelnen Verfahren?

Eine gesundheitsökonomische Evaluation, die einen Vergleich der chirurgischen und radiotherapeutischen Methoden in der Meningeomtherapie anstellt, konnte mit der hier verwendeten Suchstrategie nicht ermittelt werden. Nur die reine Kostenbetrachtung der Intervention, unabhängig von der Indikation wird in einigen wenigen Arbeiten angestellt. Vor allem die Darstellung der Kosten in Bezug zu den aus der Therapiemaßnahme resultierenden Nutzenwerten fehlt in diesem Zusammenhang. Auch die Hinzuziehung der Kostenstruktur der jeweiligen DRG ist in diesem Fall nicht zielführend. Die SRS wird in eine Fallpauschale eingruppiert, die auf Grundlage der fallbezogenen Daten der allgemeinen, fraktionierten Strahlentherapie ermittelt wird. Aus diesem Grund ist eine leistungsbezogene Darstellung der tatsächlichen Kosten und des Zeitaufwands auch nicht gegeben.

Als eine erste Tendenz lässt sich aber erkennen, dass die Kosten der SRS geringer sein werden als beim mikrochirurgischen Eingriff. Allein der mit dem mikrochirurgischen Eingriff verbundene Personalaufwand macht diesen Unterschied nachvollziehbar – während bei der Radiochirurgie nur ein Therapeut und wenige Helfer notwendig sind, wird beim mikrochirurgischen Eingriff ein Operationsteam benötigt. Die nach dem mikrochirurgischen Eingriff notwendige vollstationäre Behandlung bindet weitere Ressourcen, die bei einem ambulant durchgeführten radiochirurgischen Eingriff nicht benötigt werden.

Ein sehr wichtiger Kostenblock bei der Radiochirurgie sind die zusätzlichen Kosten aufgrund der Abschreibung der Geräte. Die Höhe der zusätzlichen Kosten je Patient ist jedoch davon abhängig, wie viele Patienten mit dem Gerät behandelt werden können. Dieser wesentliche Parameter ist nicht studienabhängig, sondern geprägt durch politische Entscheidungen – wird die SRS in den gesetzlichen Leistungskatalog aufgenommen, so wird im Vergleich zu heute diese Therapieform von einer deutlich größeren Anzahl an Patienten genutzt werden, die Kosten je Patient werden sinken. Bleibt die

Therapieform dagegen weiterhin nur einer relativ kleinen Gruppe von Selbstzahlern und privat versicherten Patienten zugänglich, so sind die indirekten Kosten entsprechend hoch. Wird im speziellen Fall der kleinvolumigen, benignen Meningeome neben den Kosten auch der Nutzen betrachtet und dies in Form einer Kosten-Nutzwert-Analyse dargestellt, so kann die Radio- eine kosteneffektive Therapiealternative der Mikrochirurgie darstellen, wobei der höchste Nettonutzen für Patienten der Risikogruppe 3 möglich ist. Um eine gesicherte Aussage treffen zu können fehlen jedoch komparative Studien, mit ausreichend hoher Patientenzahl und im Hinblick auf die Einflussparameter, wie Lokalisation und Tumervolumen oder vergleichbaren Patientenkollektiven.

2. Wie unterscheiden sich Patienten der verschiedenen Therapieformen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

Eine Aussage zur mehrdimensionalen Lebensqualität bei Meningeompatienten kann, aufgrund der mangelnden Datenlage, nicht gemacht werden. Zwei Studien erheben in diesem Zusammenhang den KPS und übertragen diesen auf die Lebensqualität. Bei diesem Indexinstrument bleiben jedoch die unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität unberücksichtigt. Darüber hinaus handelt es sich hierbei um ein Mittel zur Fremdbeurteilung aus Sicht des behandelnden Arztes. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tatsächliche Lebensqualität der Patienten ist somit fraglich. Beide Erhebungen zeigen jedoch, dass die Fähigkeit zur Selbstversorgung aus Sicht der jeweiligen Ärzte nach einer mikrochirurgischen Operation zunächst stark abnimmt, bevor sie langsam wieder wächst. Die radiochirurgisch behandelten Patienten hingegen sind diesen starken Schwankungen bezüglich ihrer Lebensqualität/Fähigkeit zur Selbstversorgung nicht ausgesetzt. Allerdings wird bei diesen Patienten auch die Aufgangslage bereits mit einer wesentlich besseren Lebensqualität beschrieben.

3. Welche Vorteile entstehen durch eine Aufnahme der SRS in die Leistungskataloge der stationären und ambulanten Versorgung?

Aus der vorliegenden Literatur geht eine Aussage zu diesem Thema nicht hervor. Derzeit werden die Kosten der SRS seitens der Versicherungen nur übernommen, sofern der Patient privatrechtlich versichert ist oder einer der wenigen Versicherungen angehört, die bereits entsprechende Leistungsverträge mit den jeweiligen Zentren eingegangen sind. Der Rest der Patienten muss diese Kosten selbst tragen oder ein möglicherweise langwieriges Antragsverfahren bei seiner Krankenkasse einleiten. Primär sollte je nach Größe und Lage des Tumors eine Therapieentscheidung zwischen seiner operativen Entfernung mit der Möglichkeit zur Heilung des Patienten sowie einer radiochirurgischen Therapie erfolgen. Beide Verfahren sind aufgrund der anfallenden Patientenzahlen und der entstehenden Kosten der Solidargemeinschaft unserer Ansicht nach zuzumuten. Sollte die Therapieentscheidung aber auf das radiochirurgische Verfahren fallen, sind einige wenige Patienten im Vorteil. Die Aufnahme der Radiochirurgie in den allgemeinen Leistungskatalog würde diese Ungleichheit aufheben, was jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen, vor allem für den stationären Bereich zu prüfen ist.

7 Schlussfolgerung und Empfehlung

Aus den vorliegenden Arbeiten kann lediglich zu einzelnen Lokalisationen von Tumoren ein Behandlungsvorschlag abgeleitet werden, da die Evidenzkategorie III nicht überschritten wird. In den meisten Fällen wird es somit eine Einzelfallentscheidung bleiben, die ausgehend von den Beschwerden des Patienten, die operative Expertise der Neurochirurgen, die strahlentherapeutischen Möglichkeiten und letztlich den Patientenwunsch einbezieht.

Dabei lässt sich eine primär chirurgische Therapie lediglich bei spinalen Tumoren und bei kortikal gelegenen Tumoren der Histologie WHO I vorschlagen. Alle übrigen Lokalisationen sind grundsätzlich auf mehrere Arten therapierbar und die vorliegende Literatur lässt bei dem existierenden Evidenzniveau keine eindeutigen Aussagen für oder gegen eine Therapie zu.

Eine besondere Bedeutung kommt hierbei im Patientenmanagement dem Hausarzt, dem Neurologen und vor allem dem Neurochirurgen zu, die den Erstkontakt mit dem Patienten haben. Selten wird ein Patient primär einem Strahlentherapeuten vorgestellt. So ergibt sich aus der ersten Vorstellung bereits eine gegebenenfalls Richtung weisende Tendenz in der Behandlung.

Es gibt in jedem Fall wissenschaftlichen Untersuchungsbedarf, um die anstehenden Fragen zu klären und um das Evidenzniveau hinsichtlich dieses Fragenkomplexes zu verbessern.

8 Literaturverzeichnis

1. N. N. EBM Strahlentherapie. daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=5d473cab6a2f542acf8cb557da9812ae&DocId=003751360&Page=1 (05.03.2008).
2. N. N. Hinweise zur Benutzung. www.dimdi.de/static/de/klassi/prozeduren/ops301/opshtml2007/opserwsyst_04_hinweise_zur_benutzung.pdf (08.01.2008).
3. N. N. Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2008. www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2008/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2008 (21.04.2008).
4. N. N. Report-Browser 2006/2008. www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2008/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report-Browser/Report-Browser_2006_2008 (15.04.2008).
5. N. N. Gesundheitsberichterstattung. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/326856188/29737145 (10.03.2008).
6. N. N. Rote Liste® (Medizin). www.rote-liste.de/Online/jsearch_stoffe?WIRKSTOFF (25.06.2008).
7. Abdel-Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E, Jean W, Breneman JC, Zuccarello M, van Loveren HR, Tew JM. Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: conservative surgical strategies for better functional outcomes. *Neurosurgery* 2004; 54(6): 1375-1383.
8. Adler JR, Jr., Gibbs IC, Puataweeping P, Chang SD. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. *Neurosurgery* 2006; 59(2): 244-254.
9. Aghi M, Barker FG. Benign adult brain tumors: an evidence-based medicine review. *Progress in neurological surgery* 2006; 19: 80-96.
10. Bacci A, Piazza P, Di Lella F, Sanna M. Intracanalicular meningioma: Clinical features, radiologic findings, and surgical management. *Otology and Neurotology* 2007; 28(3): 391-399.
11. Bambakidis NC, Kakarla UK, Kim LJ, Nakaji P, Porter RW, Dasgupta CP, Spetzler RF. Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas: A retrospective review. *Neurosurgery* 2007; 61(2): 202-209.
12. Barami K, Grow A, Brem S, Dagnew E, Sloan AE. Vascular complications after radiosurgery for meningiomas. *Neurosurgical focus* 2007; 22(3): E9.
13. Bassiouni H, Asgari S, Stolke D. Tuberculum sellae meningiomas: functional outcome in a consecutive series treated microsurgically. *Surgical neurology* 2006; 66(1): 37-44.
14. Bassiouni H, Asgari S, Stolke D. Olfactory groove meningiomas: functional outcome in a series treated microsurgically. *Acta neurochirurgica* 2007; 149(2): 109-121.
15. Bassiouni H, Ntoukas V, Asgari S, Sandalcioğlu EI, Stolke D, Seifert V. Foramen magnum meningiomas: clinical outcome after microsurgical resection via a posterolateral suboccipital retrocondylar approach. *Neurosurgery* 2006; 59(6): 1177-1185.
16. Bateman BT, Pile-Spellman J, Gutin PH, Berman MF. Meningioma resection in the elderly: nationwide inpatient sample, 1998-2002. *Neurosurgery* 2005; 57(5): 866-872.
17. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, Bauchet F, Fabbro M, Campello C, Capelle L, Durand A, Trétarre B, Frappaz D, Henin D, Menei P, Honnorat J, Segnarbieux F. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10.000 cases. *Journal of neuro-oncology* 2007; 84(2): 189-199.
18. Baugh A, Hillman TA, Shelton C. Combined petrosal approaches in the management of temporal bone meningiomas. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society and European Academy of Otology and Neurotology* 2007; 28(2): 236-239.
19. Becker G, Kortmann R, Kaulich TW, Duffner F. Gamma knife versus stereotactic linear accelerator. Utilization, clinical results and cost-benefit relations. *Radiologe* 1996; 36(4): 345-353.
20. Bendszus M, Monoranu CM, Schütz A, Nölte I, Vince GH, Solymosi L. Neurologic complications after particle embolization of intracranial meningiomas. *American Journal of Neuroradiology* 2005; 24(11): 1413-1419.
21. Berger M, Domschke W. Therapie-Handbuch. 6. Auflage, München Jena 2006.

22. Böcker D. Pathologie. Kapitel 9: Tumoren des Nervensystems. Urban & Fischer Verlag 2004; 3: 317-330.
23. Boström JP. Meningeome: K.J. Zülch und die WHO-Klassifikation - Ihr Einfluss auf die Nachsorge der betroffenen Patienten. *Medizinische Welt* 2007; 493-498.
24. Boviatsis EJ, Bouras TI, Kouyialis AT, Themistocleous MS, Sakas DE. Impact of age on complications and outcome in meningioma surgery. *Surgical neurology* 2007; 68(4): 407-411.
25. Brell M, Villà S, Teixidor P, Lucas A, Ferrán E, Marín S, Acebes JJ. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control, and tolerance. *Surgical neurology* 2006; 65(1): 28-33.
26. Bullinger M. Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung. *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. 2000: 13-24.
27. Busse R. Gesundheitsökonomie – Ziele, Methodik und Relevanz. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2005; 49(1): 3-10.
28. Candish C, McKenzie M, Clark BG, Ma R, Lee R, Vollans E, Robar J, Gete E, Martin M. Stereotactic fractionated radiotherapy for the treatment of benign meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 3-6.
29. Caroli E, Orlando ER, Mastronardi L, Ferrante L. Meningiomas infiltrating the superior sagittal sinus: surgical considerations of 328 cases. *Neurosurgical Review* 2006; 29(3): 236-241.
30. Caroli E, Russillo M, Ferrante L. Intracranial meningiomas in children: Report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *Journal of Child Neurology* 2006; 31-36.
31. Caroli M, Locatelli M, Prada F, Beretta F, Martinelli-Boneschi F, Campanella R, Arienta C. Surgery for intracranial meningiomas in the elderly: A clinical- radiological grading system as a predictor of outcome. *Journal of neurosurgery* 2005; 290-294.
32. Chernov MF, Ivanov PI. Urgent reoperation for major regional complications after removal of intracranial tumors: outcome and prognostic factors in 100 consecutive cases. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2007; 47(6): 243-248.
33. Chi JH, McDermott MW. Tuberculum sellae meningiomas. *Neurosurgical focus* 2003; 14(6): E6.
34. Ciric IS, Lüdemann W, Samii M, Feiz-Erfan I, Spetzler RF. Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: Our experience and review of the literature. *Comments. Neurosurgery* 2005; 960-961.
35. Colli BO, Carlotti CG, Jr., Assirati JA, dos Santos MBM, Neder L, dos Santos AC. Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surgical neurology* 2006; 20-27.
36. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. *Journal of neurosurgery* 2007; 106(1): 30-35.
37. Curry WT, McDermott MW, Carter BS, Barker FG. Craniotomy for meningioma in the United States between 1988 and 2000: decreasing rate of mortality and the effect of provider caseload. *Journal of neurosurgery* 2005; 102(6): 977-986.
38. D'Andrea G, Roperto R, Caroli E, Crispo F, Ferrante L. Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: Our experience and review of the literature. *Neurosurgery* 2005; 956-960.
39. David P, Sadeghi N, Neugroschel C, Jissendi P, Lubicz B, Delpierre I, Massager N, Levivier M, Balériaux D. Information on heavy equipments and facilities in Belgium: gamma-knife. *JBR-BTR: organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR)* 2007; 90(4): 252-257.
40. Davidson L, Fishback D, Russin JJ, Weiss MH, Yu C, Pagnini PG, Zelman V, Apuzzo ML, Giannotta SL. Postoperative Gamma Knife surgery for benign meningiomas of the cranial base. *Neurosurgical focus* 2007; 23(4): E6.
41. Debus J, et al. High Efficacy of Fractionated Stereotactic Radiotherapy of Large Base-of-Skull Meningiomas: Long-Term Results. *Clin.Oncol.* 2001;(19): 3547-3553.
42. Deinsberger R, Tidstrand J. Linac radiosurgery as a tool in neurosurgery. *Neurosurgical Review* 2005; 28(2): 79-88.
43. Devèze A, Franco-Vidal V, Liguoro D, Guérin J, Darrouzet V. Transpetrosal approaches for meningiomas of the posterior aspect of the petrous bone. Results in 43 consecutive patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007; 578-588.
44. DiMeco F, Li KW, Casali C, Ciceri E, Giombini S, Filippini G, Broggi G, Solero CL. Meningiomas invading the superior sagittal sinus: Surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery* 2004; 1263-1272.

45. Dong GK, Chi HK, Chung HT, Sun HP, Sang SJ, Dae HH, Jung HW. Gamma knife surgery of superficially located meningioma. *Journal of neurosurgery* 2005; 255-258.
46. Duchstein S, Gademann G, Peters B. Frühe und späte Effekte lokaler Hochdosisstrahlentherapie des Gehirns auf Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003; 441-451.
47. Elia AE, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurgical focus* 2007; 23(4): E5.
48. Erkmen K, Pravdenkova S, Al-Mefty O. Surgical management of petroclival meningiomas: factors determining the choice of approach. *Neurosurgical focus* 2005; 19(2): E7.
49. Feigl GC, Bundschuh O, Gharabaghi A, Samii M, Horstmann GA. Volume reduction in meningiomas after gamma knife surgery. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 189-194.
50. Feigl GC, Samii M, Horstmann GA. Volumetric follow-up of meningiomas: a quantitative method to evaluate treatment outcome of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2007; 61(2): 281-286.
51. Föll JL, Oettel K, Horneff G, Kunze C, Herde J. Lidschwellung durch ein Meningeom bei einem 8-jährigen Mädchen: Fallbericht und Übersicht über Meningeome im Kindes- und Jugendalter. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2006; 223(9): 765-770.
52. Foote RL, Pollock BE, Link MJ, Garces YI, Kline RW. Leksell gamma knife coordinate setting slippage: How often, how much? *Journal of neurosurgery* 2004; 590-593.
53. Franzin A, Vimercati A, Medone M, Serra C, Marzoli SB, Forti M, Gioia L, Valle M, Picozzi P. Neuro-ophthalmological evaluation after Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningiomas. *Neurosurgical focus* 2007; 23(6): E10.
54. Friedman WA, Murad GJ, Bradshaw P, Amdur RJ, Mendenhall WM, Foote KD, Bova FJ. Linear accelerator surgery for meningiomas. *Journal of neurosurgery* 2005; 206-209.
55. Frighetto L, De Salles AAF, Medin P, Selch M. Shaped beam stereotactic radiosurgery and radiotherapy for the brain and spine. *Techniques in Neurosurgery* 2003; 204-217.
56. Gharabaghi A, Koerbel A, Löwenheim H, Kaminsky J, Samii M, Tatagiba M. The impact of petrosal vein preservation on postoperative auditory function in surgery of petrous apex meningiomas. *Neurosurgery* 2006; 68-74.
57. Goel A, Muzumdar D. Surgical strategy for tuberculum sellae meningiomas. *Neurosurgery Quarterly* 2005; 25-32.
58. Goldsmith B, McDermott MW. Meningioma. *Neurosurgery Clinics of North America* 2006; 17(2): 111-20.
59. Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: Comparative study of inpatient rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006; 568-573.
60. Greiner W. Gesundheitsökonomische Evaluationen (Studienausgabe). 2002.
61. Grzadziel A, Grosu A-L, Kneschaurek P. Three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy dose planning in stereotactic radiotherapy: Application of standard quality parameters for plan evaluation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 87-94.
62. Gurkanlar D, Er U, Sanli M, Özkan M, Sekerci Z. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; 750-753.
63. Haegelen C, Morandi X, Riffaud L, Amlashi SF, Leray E, Brassier G. Results of spinal meningioma surgery in patients with severe preoperative neurological deficits. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2005; 14(5): 440-444.
64. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *Journal of neuro-oncology* 2005; 74(2): 157-165.
65. Hamm KD, Henzel M, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiotherapy of meningiomas compressing optical pathways. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 7-13.
66. Hart DJ, Giannotta SL. Complex cranial base meningioma: Combined management. *Techniques in Neurosurgery* 2003; 86-92.
67. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H, Ishii D. Long-term outcomes of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma. *Journal of neurosurgery* 2007; 107(4): 745-751.

68. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhardt-Cabillic R. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2006; 59(6): 1188-1194.
69. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2006; 182(7): 382-388.
70. Heros RC, Barker FG, Curry WT, Carter BS, McDermott MW. Meningioma. *Journal of neurosurgery* 2005; 969-970.
71. Hoffmann C. Gesundheitsökonomische Evaluationen (Studienausgabe). 2002.
72. Hoffmann-La Roche SA. Roche Lexikon Medizin. Basel 2003.
73. Huang H, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM. Clinical and histological features of multiple meningiomas compared with solitary meningiomas. *Neurological Research* 2005; 324-332.
74. Huffmann BC, Reinacher PC, Gilsbach JM. Gamma knife surgery for atypical meningiomas. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 283-286.
75. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, Selker RG, Linet MS. Sociodemographic indicators and risk of brain tumours. *International Journal of Epidemiology* 2003; 225-233.
76. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1986; 90(3): 328-329.
77. Jenkinson MD, Simpson C, Nicholas RS, Miles J, Findlay GFG, Pigott TJD. Outcome predictors and complications in the management of intradural spinal tumours. *European Spine Journal* 2006; 203-210.
78. Jensen AW, Brown PD, Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL, Gorman DA, Schomberg PJ. Gamma knife radiosurgery of radiation-induced intracranial tumors: local control, outcomes, and complications. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 62(1): 32-37.
79. Jiang YG, Xiang J, Wen F, Zhang LY. Microsurgical excision of the large or giant cerebellopontine angle meningioma. *Minimally invasive neurosurgery: MIN* 2006; 49(1): 43-48.
80. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970-1999. *Neuroepidemiology* 2004; 101-109.
81. Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, Lote K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 169-176.
82. Kalkanis SN, Quinones-Hinojosa A, Buzney E, Ribauda HJ, Black P. Quality of life following surgery for intracranial meningiomas at Brigham and Women's Hospital: a study of 164 patients using a modification of the functional assessment of cancer therapy-brain questionnaire. *Journal of neuro-oncology* 2000; 48: 233-241.
83. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, Hashimoto N. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *Journal of neuro-oncology* 2007; 84(1): 41-47.
84. Kasuya H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato K, Hori T. Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. *Neurosurgical Review* 2006; 29(4): 293-296.
85. Katz TS, Amdur RJ, Yachnis AT, Mendenhall WM, Morris CG. Pushing the limits of radiotherapy for atypical and malignant meningioma. *American journal of clinical oncology* 2005; 28(1): 70-74.
86. Khan ZH, Tabatabai SA, Saberi H, Aliari M. Vigilant surgical hemostasis challenged by ketamine or hypervolemia induced hemodynamic stress to minimize postoperative hemorrhage in patients with parasagittal/or parafalcian meningiomas: An interventional study. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2005; 217-222.
87. Kim DG, Kim C, Chung HT, Paek SH, Jeong SS, Han DH, Jung HW. Gamma knife surgery of superficially located meningioma. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 255-258.
88. Kim YJ, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel WI, Feiden W. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: Correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Archiv* 2006; 529-538.
89. Kitano M, Taneda M, Nakao Y. Postoperative improvement in visual function in patients with tuberculum sellae meningiomas: results of the extended transsphenoidal and transcranial approaches. *Journal of neurosurgery* 2007; 107(2): 337-346.
90. Klæboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Salminen T, Tynes T. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968-1997. *International Journal of Cancer* 2005; 996-1001.

91. Kleihues P. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Cavanee W.K., International Agency for Research on Cancer 1997.
92. Kleihues P, Subin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 2000; 88([12]): 2886-2887.
93. Ko KW, Nam DH, Kong DS, Lee JI, Park K, Kim JH. Relationship between malignant subtypes of meningioma and clinical outcome. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 747-753.
94. Kollová A, Liscák R, Novotný J, Jr., Vladyka V, Simonová G, Janousková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *Journal of neurosurgery* 2007; 107(2): 325-336.
95. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *Neurosurgery* 1999; 91: 44-50.
96. Kondziolka D. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: Results of a prospective multicenter study: Commentary. *Neurosurgery* 2006; 1193-1194.
97. Kondziolka D, Pollock BE, Piepmeier JM. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: Results of a prospective multicenter study – Comments. *Neurosurgery* 2006; 59(N6): 1194.
98. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; 76(10): 1425-1430.
99. Krisht AF. Transcavernous approach to diseases of the anterior upper third of the posterior fossa. *Neurosurgical focus* 2005; 19(2): E2.
100. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J.Neurosurg.* 2000; 92(5): 766-770.
101. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *International Journal of Cancer* 2006; 1152-1157.
102. Lee JY, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for intracranial meningiomas. *Progress in neurological surgery* 2007; 20: 142-149.
103. Leonetti JP, Anderson DE, Marzo SJ, Origitano TC, Schuman R. Combined transtemporal access for large meningiomas of the cerebellopontine angle. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2006; 949-952.
104. Levivier M, Lorenzoni J, Massager N, Ruiz S, Devriendt D, Brotchi J. Use of the Leksell gamma knife C with automatic positioning system for the treatment of meningioma and vestibular schwannoma. *Neurosurgical focus* 2003; 14(5): E8.
105. Li X, Liu M, Liu Y, Zhu S. Surgical management of Tuberculum sellae meningiomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 1150-1154.
106. Linskey ME, Davis SA, Ratanatharathorn V. Relative roles of microsurgery and stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with cranial meningiomas: a single-surgeon 4-year integrated experience with both modalities. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 59-70.
107. Liscak R, Kollova A, Vladyka V, Simonova G, Novotny J, Jr. Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta neurochirurgica* 2004; 91: 65-74.
108. Liscak R, Simonova G, Vymazal J, Janouskova L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta neurochirurgica (Wien.)* 1999; 141(5): 473-480.
109. Little KM, Friedman AH, Sampson JH, Wanibuchi M, Fukushima T. Surgical management of petroclival meningiomas: Defining resection goals based on risk of neurological morbidity and tumor recurrence rates in 137 patients. *Neurosurgery* 2005; 546-558.
110. Liu AL, Wang C, Sun S, Wang M, Liu P. Gamma knife radiosurgery for tumors involving the cavernous sinus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2005; 83(1): 45-51.
111. Lyons MK, Vora SA. Brain tumors: Current issues in diagnosis and management. *Seminars in Neurology* 2007; 312-324.
112. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Coll S, Acebes JJ, Arús C, Gili J. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003; 129-136.
113. Malik I, Rowe JG, Walton L, Radatz MW, Kemeny AA. The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas. *British Journal of Neurosurgery* 2005; 19(1): 13-20.
114. Margalit NS, Lesser JB, Singer M, Sen C. Lateral approach to anterolateral tumors at the foramen magnum: factors determining surgical procedure. *Neurosurgery* 2005; 56(2 Suppl.): 324-336.
115. Marosi C, Hassler M, Rössler K. Guidelines to the treatment of meningioma. *FORUM – Trends in Experimental and Clinical Medicine* 2003; 76-89.
116. Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T. Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. *Neurosurgery* 2004; 55(5): 1068-1075.

117. Mascarenhas L, Fonseca M, Honavar M, Romão H, Resende M, Rocha VA. Analysis of the influence of the variable size on the characteristics and behavior of meningiomas. *Neurocirurgia* 2005; 486-491.
118. Mathiesen T, Gerlich A, Kihlström L, Svensson M, Bagger-Sjöbäck D. Effects of using combined trans-petrosal surgical approaches to treat petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2007; 60(6): 982-991.
119. Mathiesen T, Kihlström L. Visual outcome of tuberculum sellae meningiomas after extradural optic nerve decompression. *Neurosurgery* 2006; 570-575.
120. Mathiesen T, Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Potential complications following radiotherapy for meningiomas. *Surgical neurology* 2003; 193-198.
121. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlstrom L, Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996; 39(1): 2-7.
122. Mattozo CA, De Salles AA, Klement IA, Gorgulho A, McArthur D, Ford JM, Agazaryan N, Kelly DF, Selch MT. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *Journal of neurosurgery* 2007; 106(5): 846-854.
123. Mendiratta SS, Rosenblum JA, Strobos RJ. Congenital meningioma. *Neurology* 1967; 17(9): 914-918.
124. Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I, Chinot O, Martin PM, Grisoli F. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery* 2005; 57(5): 873-886.
125. Meyer J, Hummel SM, Cho PS, Austin-Seymour MM, Phillips MH. Automatic selection of non-coplanar beam directions for three-dimensional conformal radiotherapy. *British Journal of Radiology* 2005; 316-327.
126. Miao YF, Lin YC, Lu XJ, Miao ZL, Yin LW. Evaluation of surgery-related quality of life in patients with meningioma. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 164-165.
127. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 61(3): 809-816.
128. Milker-Zabel S, Zabel-du BA, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, Haberkorn U, Debus J. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 65(1): 222-227.
129. Milker-Zabel S, Zabel-du BA, Huber P, Schlegel W, Debus J. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas : long-term experience and review of the literature. *Strahlentherapie und Onkologie* 2006; 182(11): 635-640.
130. Milker-Zabel S, Zabel-du BA, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-Modulated Radiotherapy for Complex-Shaped Meningioma of the Skull Base: Long-Term Experience of a Single Institution. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 858-863.
131. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 800-804.
132. Nakamura M, Roser F, Dormiani M, Matthies C, Vorkapic P, Samii M. Facial and cochlear nerve function after surgery of cerebellopontine angle meningiomas. *Neurosurgery* 2005; 77-89.
133. Nakamura M, Roser F, Dormiani M, Vorkapic P, Samii M. Surgical treatment of cerebellopontine angle meningiomas in elderly patients. *Acta neurochirurgica* 2005; 147(6): 603-609.
134. Nakamura M, Roser F, Jacobs C, Vorkapic P, Samii M. Medial sphenoid wing meningiomas: clinical outcome and recurrence rate. *Neurosurgery* 2006; 58(4): 626-39.
135. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 2005; 66(1): 17-23.
136. Nakamura M, Roser F, Struck M, Vorkapic P, Samii M. Tuberculum sellae meningiomas: clinical outcome considering different surgical approaches. *Neurosurgery* 2006; 59(5): 1019-1028.
137. Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2007; 60(5): 844-852.
138. Natarajan SK, Sekhar LN, Schessel D, Morita A. Petroclival meningiomas: multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up. *Neurosurgery* 2007; 60(6): 965-979.
139. Ng HK, Lau KM, Tse JY, Lo KW, Wong JH, Poon WS, Huang DP. Combined molecular genetic studies of chromosome 22q and the neurofibromatosis type 2 gene in central nervous system tumors. *Neurosurgery* 1995; 37(4): 764-773.

140. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients 114. *Neurosurgery* 2002; 51(5): 1153-1159.
141. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F, Ferrand R, Boisserie G, Beaudré A, Mazon JJ, Habrand JL. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 1412-1422.
142. Novotny J, Kollova A, Liscak R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *Journal of neurosurgery* 2006; 105(Suppl. S): 120-126.
143. Nowak A, Marchel A. Surgical treatment of parasagittal and falx meningiomas. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2007; 41(4): 306-314.
144. Odebode TO, Akang EE, Shokunbi MT, Malamo AO, Ogunseyinde AO. Factors influencing visual and clinical outcome in Nigerian patients with cranial meningioma. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2006; 13(6): 649-654.
145. Pamir MN, Kiliç T, Bayrakli F, Peker S. Changing treatment strategy of cavernous sinus meningiomas: experience of a single institution. *Surgical neurology* 2005; 64 Suppl. 2: 58-66.
146. Pamir MN, Ozduman K, Belirgen M, Kilic T, Ozek MM. Outcome determinants of pterional surgery for tuberculum sellae meningiomas. *Acta neurochirurgica* 2005; 147(11): 1121-1130.
147. Pamir MN, Peker S, Kilic T, Sengoz M. Efficacy of gamma-knife surgery for treating meningiomas that involve the superior sagittal sinus. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 2007; 68(2): 73-78.
148. Park CK, Jung HW, Kim JE, Paek SH, Kim DG. The selection of the optimal therapeutic strategy for petroclival meningiomas. *Surgical neurology* 2006; 66(2): 160-165.
149. Paulig M, Herzog J, Koenig E, Prosielg M, Schröter J. *Hirntumoren und Spinale Tumoren*. 3. Auflage, 2007.
150. Peker S, Çerçel A, Özgen S, Isik N, Kalelioglu M, Pamir MN. Spinal meningiomas: Evaluation of 41 patients. *Journal of Neurosurgical Sciences* 2005; 7-11.
151. Phillips LE, Frankenfeld CL, Drangsholt M, Koepsell TD, Van Belle G, Longstreth WT. Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational settings. *Neurology* 2005; 350-352.
152. Pieritz A. Analoge Analogien nicht unbedingt hilfreich. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(8): A-424.
153. Pirzkall A, Debus J, Haering P, Rhein B, Grosser KH, Höss A, Wannemacher M. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for recurrent, residual, or untreated skull-base meningiomas: preliminary clinical experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 55(2): 362-372.
154. Pollock BE. Radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery Quarterly* 2003; 77-86.
155. Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 62(5): 1427-1431.
156. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology* 1989; 8(6): 283-295.
157. Quest DO. Meningiomas: an update. *Neurosurgery* 1978; 3(2): 219-225.
158. Ramina R, Neto MC, Fernandes YB, Aguiar PH, de Meneses MS, Torres LF. Meningiomas of the jugular foramen. *Neurosurgical Review* 2006; 29(1): 55-60.
159. Reinert M, Babey M, Curschmann J, Vajtai I, Seiler RW, Mariani L. Morbidity in 201 patients with small sized meningioma treated by microsurgery. *Acta neurochirurgica* 2006; 148(12): 1257-1265.
160. Reinges MH, Nguyen HH, Krings T, Hütter BO, Rohde V, Gilsbach JM. Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. *Acta neurochirurgica* 2004; 146(4): 369-377.
161. Ringel F, Cedzich C, Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 sphenoidal meningiomas. *Neurosurgery* 2007; 60(4 Suppl. 2): 214-221.
162. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurgical focus* 2007; 23(4): E1.
163. Roeder N. Anpassung der Vergütung von Krankenhausleistungen für 2007 - Gutachten im Auftrag der deutschen Krankenhausgesellschaft. www.dkgev.de/media/file/2521.G-DRG_Gutachten_2006.pdf (14.12.2007).
164. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurgical focus* 2007; 23(4): E4.
165. Roijen van J, Nijs HGT, Avezaat CJJ, Karlsson G, Linquist C, Pauw KH, Rutten FFH. Costs and Effects of Microsurgery versus Radiosurgery in Treating Acoustic Neuroma. *Acta Neurochir* 1997;(139): 942-948.

166. Roser F, Ebner FH, Ritz R, Samii M, Tatagiba MS, Nakamura M. Management of skull based meningiomas in the elderly patient. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 224-228.
167. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *Journal of Clinical Pathology* 2004; 1033-1037.
168. Roser F, Nakamura M, Jacobs C, Vorkapic P, Samii M. Sphenoid wing meningiomas with osseous involvement. *Surgical neurology* 2005; 37-43.
169. Roser F, Nakamura M, Martini-Thomas R, Samii M, Tatagiba M. The role of surgery in meningiomas involving the optic nerve sheath. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006; 108(5): 470-476.
170. Rowe J. Late Neoplastic Complications After Radiation Treatments for Benign Intracranial Tumors. *Neurosurgery Clinics of North America* 2006; 181-185.
171. Saberi H, Meybodi AT, Rezai AS. Levine-Sekhar grading system for prediction of the extent of resection of cranial base meningiomas revisited: study of 124 cases. *Neurosurgical Review* 2006; 29(2): 138-144.
172. Sajja R, Barnett GH, Lee SY, Harnisch G, Stevens GH, Lee J, Suh JH. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for newly diagnosed and recurrent intracranial meningiomas: preliminary results. *Technology in cancer research & treatment* 2005; 4(6): 675-682.
173. Sanna M, Bacciu A, Pasanisi E, Taibah A, Piazza P. Posterior petrous face meningiomas: an algorithm for surgical management. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society and European Academy of Otology and Neurotology* 2007; 28(7): 942-950.
174. Schaller B. Spinal meningioma: Relationship between histological subtypes and surgical outcome? *Journal of neuro-oncology* 2005; 157-161.
175. Schick U, Bleyen J, Bani A, Hassler W. Management of meningiomas en plaque of the sphenoid wing. *Journal of neurosurgery* 2006; 208-214.
176. Schick U, Dott U, Hassler W. Surgical management of meningiomas involving the optic nerve sheath. *Journal of neurosurgery* 2004; 101(6): 951-959.
177. Schirmer M. Intrakranielle Tumoren. *Neurochirurgie. Eine Einführung*. 10. Auflage 2004: 201-243.
178. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, Bekerman C, Favus M, Pinsky S. Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation. Prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(1): 1-15.
179. Schöffski O, Schulenburg JM. Lebensqualität als Ergebnisparameter in gesundheitsökonomischen Studien. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2000: 321-333.
180. 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. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 6: 285-290.
181. Seifert V, Raabe A, Zimmermann M, Feiz-Erfan I, Kim IJ, Porter RW, Spetzler RF. Conservative (labyrinth-preserving) transpetrosal approach to the clivus and petroclival region - Indications, complications, results and lessons learned. *Acta neurochirurgica* 2003; 631-642.
182. Shrivastava RK, Sen C, Costantino PD, Della RR. Sphenoorbital meningiomas: surgical limitations and lessons learned in their long-term management. *Journal of neurosurgery* 2005; 103(3): 491-497.
183. Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H, Hasegawa N, Kakuta Y. Cyst formation following gamma knife surgery for intracranial meningioma. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 134-139.
184. Simon M, Boström J, Koch P, Schramm J. Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006; 77(6): 767-773.
185. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Neurochem* 1957; 3(20): 240.
186. Sindou M, Wydh E, Jouanneau E, Nebbal M, Lieutaud T. Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. *Journal of neurosurgery* 2007; 107(5): 937-944.
187. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *Journal of neurosurgery* 2006; 514-525.
188. Smees R, Schneider M, Williams J. Optic nerve sheath meningiomas: The role of stereotactic radiotherapy. *Radiosurgery* 2006; 140-151.
189. Smith SJ, Boddu S, Macarthur DC. Atypical meningiomas: WHO moved the goalposts? *British Journal of Neurosurgery* 2007; 21(6): 588-592.
190. Song YJ, Sung SK, Noh SJ, Kim HD. Therapeutic strategies of the intracranial meningioma in elderly patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2007; 217-223.

191. Sonoda Y, Sakurada K, Saino M, Kondo R, Sato S, Kayama T. Multimodal strategy for managing meningiomas in the elderly. *Acta neurochirurgica* 2005; 147(2): 131-136.
192. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 85-90.
193. Spektor S, Valarezo J, Fliss DM, Gil Z, Cohen J, Goldman J, Umansky F. Olfactory groove meningiomas from neurosurgical and ear, nose, and throat perspectives: approaches, techniques, and outcomes. *Neurosurgery* 2005; 57(4 Suppl.): 268-280.
194. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 55(5): 1177-1181.
195. Sutherland GR, Florell R, Louw D, Choi NW, Sima AA. Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can J Neurol Sci* 1987; 14(4): 586-592.
196. Takahashi JA, Ueba T, Hashimoto N, Nakashima Y, Katsuki N. The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas. *Surgical neurology* 2004; 149-155.
197. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38(6): 583-637.
198. Tlachacova D, Schmitt M, Novotny J, Jr., Novotny J, Majali M, Liscak R. A comparison of the gamma knife model C and the automatic positioning system with Leksell model B. *Journal of neurosurgery* 2005; 102 Suppl.: 25-28.
199. Tucha O, Smely C, Preier M, Becker G, Paul GM, Lange KW. Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *Journal of neurosurgery* 2003; 98(1): 21-31.
200. Tzortzidis F, Partheni M, Voulgaris S, Gousias K, Konstantinou D. Resection of giant meningiomas of the anterior cranial fossa using orbital osteotomies. *Journal of Neurosurgical Sciences* 2005; 49(3): 77-84.
201. Uhl E, Wowra B, Grosu AL. Meningeome und Meningeomatose. *MANUAL Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage* 2004: 126-133.
202. Vagefi MR, Larson DA, Horton JC. Optic Nerve Sheath Meningioma: Visual Improvement During Radiation Treatment. *American Journal of Ophthalmology* 2006; 343-344.
203. van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, Hilgers FJ, Balm AJ. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J.Laryngol.Otol.* 1995; 109(4): 346-349.
204. Wannemacher M, Thilmann C, Schulz-Ertner D, Unterberg A, Debus J. Stereotaktische Strahlenbehandlung schädelbasisnaher Meningeome und Schwannome. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(15): A-1022.
205. Wasner M, Ruge M. Meningeome und Meningeomatose. 2007.
206. Wellis G. 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. *Acta Neurochir.* 2003;(145): 249-255.
207. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: A 10-year retrospective audit. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2005; 141-149.
208. Winkler PA, Uhl E, Lehmborg J, Muacevic A, Grosu AL, Seelos K. *Hirntumoren und Spinale Tumoren. 3. Auflage*, 2007.
209. Wowra B. Gamma knife versus stereotactic linear accelerator irradiation. Implementation, clinical results and cost-benefit relations. *Radiologie* 1997; 37(2): 184-187.
210. Wowra B, Czempel H, Cibis R, Horstmann GA. Profile of ambulatory radiosurgery with the gamma knife system. 1: Method and multicenter irradiation concept. *Radiologie* 1997; 37(12): 995-1002.
211. Wowra B, Horstmann GA. Profile of ambulatory radiosurgery with the gamma knife system. 2: Report of clinical experiences. *Radiologie* 1997;(37): 1003-1015.
212. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *Journal of neurosurgery* 2006; 105(4): 538-543.
213. Yoon SH, Chung CK, Jahng TA. Surgical outcome of spinal canal meningiomas. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2007; 300-304.
214. Yu ZY, Wrange O, Haglund B, Granholm L, Gustafsson JA. Estrogen and progesterone receptors in intracranial meningiomas. *J.Steroid Biochem.* 1982; 16(3): 451-456.
215. Zachenhofer I, Wolfsberger S, Aichholzer M, Bertalanffy A, Roessler K, Kitz K, Knosp E. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. *Neurosurgery* 2006; 58(1): 28-36.
216. Zhe BWU, Chun JY, Shu SG. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *Journal of neurosurgery* 2005; 284-289.

9 Anhang

9.1 Basisinformationen zur Suchstrategie

Für die systematische Literatursuche wurden die Fragestellung sowie die Suchbegriffe innerhalb eines Workshops zwischen den Autoren präzisiert. Hierfür wurden die vorhandenen Stichworte unter Zuhilfenahme der Thesaurussuchmaschine Medical Subject Heading (MeSH) der National Library of Medicine weiter ergänzt. Um eine interdisziplinäre Sichtweise zu erzielen, wurden die Themenschwerpunkte Medizin, Gesundheitsökonomie, Ethik und Recht bei der Schlagwortsuche in verschiedenen Sprachvarianten berücksichtigt.

9.1.1 Datenbanken

Folgende Datenbanken wurden für die systematische Literatursuche durch das Autorenteam hinzugezogen:

Tabelle 18: Datenbanken

Datenbankschlüssel	Datenbankname	Datenbankhersteller
DAHTA	DAHTA-Datenbank	Bundesministerium für Gesundheit
INAHTA	NHS-CRD-HTA	NHS CRD 2004
NHSEED	NHS-EED	HS EED 2003
HT83	IHTA	ECRI
CDAR94	NHS-CRD-DARE	Cochrane
CDSR93	Cochrane Library – CDSR	Cochrane
ME90	MEDLINE	National library of medicine (NLM)
EM90	EMBASE	2006 Elsevier B. V.
CB85	AMED	The British library 2003
BA90	BIOSIS Previews	Thomson Scientific
MK77	MEDIKAT	Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED)
CCTR93	Cochrane Library – Central	Cochrane
GA03	gms	gms
SM78	SOMED	LÖGD 2002
CV72	CAB Abstracts	CAB
II78	ISTPB + ISTEP/ISSHP	Thomson Scientific
ED93	ETHMED	IDEM 2005
AZ72	GLOBAL Health	CAB
AR96	Deutsches Ärzteblatt	DAEB
ME0A	MEDLINE Alert	NLM
EA08	EMBASE Alert	2006 Elsevier B. V.
IS90	SciSearch	Thomson Scientific 2003
CC00	CCMed	Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED)
IN73	Social SciSearch	Thomson Scientific 2003
KR03	Karger-Verlagsdatenbank	Karger-Verlag
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank	Kluwer Academic Publishers
SP97	Springer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint	Springer-Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Thieme-Verlag
LQ97	DIQ-Literatur	Gemeinsamer Bundesausschuss, Siegburg
GM03	gms Meeting	gms (German medical science)
TVPP	Thieme Verlagsdatenbank Pre Print	Springer Verlag

9.1.2 Schlagworte

In der Machbarkeitsanalyse kommen folgende Schlagwörter zur Anwendung:

Radiosurgery, Neurosurgery, Microsurgery, Mikrochirurgie, Radiofrequency, Gamma knife, Radiosurgery, Leksell, Gamma knife, RFT, SRT, SRS, Meningeom

Aufbauend auf der Machbarkeitsanalyse werden folgende Schlagworte hinzugefügt:

Stereotaxic Technique

Radiosurgery, Linac

Radiosurgery, Linear Accelerator

Die ökonomischen Schlagworte werden um:

1. Economic factor
2. Cost benefit
3. Economic dossier
4. Cost outcome description
5. Cost consequence analysis
6. Cost minimization analysis
7. Marko% Modell
8. Decision Tree

ergänzt.

Die Begriffe für die ethische, soziale und juristische Suche werden um:

1. Conflict of Interest
2. Scientific Misconduct
3. Guidelines
4. Standards
5. Legal Aspects

ergänzt.

9.1.3 Suchformulierung

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
C=	1	40044152	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II01; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; LQ97; GM03; TVPP
S=	2	10510	CT D RADIOSURGERY
	3	46798	CT D NEUROSURGERY
	4	10812	CT D MICROSURGERY
	5	5477	CTG D MIKROCHIRURGIE
	6	23745	CT=RADIOFREQUENCY?
	7	4846	CT=GAMMA KNIFE RADIOSURGERY
	8	62	CT=LEKSELL?
	9	37782	RADIOFREQUENC?
	10	16108	RADIOSURGER?
	11	582633	NEUROSURGER?
	13	14626	MICROSURGER?
	14	6965	GAMMA KNIFE?
	15	1220	LEKSELL?
	16	454	RFT
	17	4488	SRT

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	18	6915	SRS
	19	11555	NEUROCHIRURGI? OR CTG=NEUROCHIRURGI?
	20	5820	MIKROCHIRURGI? OR CTG=MIKROCHIRURGI?
	21	3169	RADIOCHIRURGI? OR CTG=RADIOCHIRURGI?
	22	631	RADIOFREQUENZ?
	23	2632	STEREOTAXIC TECHNIQUE OR CT=STEREOTAXIC TECHNIQUE
	24	3266	RADIOSURGERY, LINAC OR CT=RADIOSURGERY, LINAC
	25	3329	RADIOSURGERY, LINEAR ACCELERATOR OR CT=RADIOSURGERY, LINEAR ACCELERATOR
	26	682421	2 TO 25
	27	4535	26 AND CT=MENINGIOM?
	28	586	26 AND CTG=MENINGEOM?
	29	6817	26 AND MENING#OM?
	30	6817	27 TO 29
	31	4673	30 AND PY>=2003
	32	4260	31 AND LA=(GER OR ENG)
	33	3321	check duplicates: unique in s=32
	34	3321	S=33
	35	0	34 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	36	0	34 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	37	0	34 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	38	0	34 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	39	1	34 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	40	0	34 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	41	0	34 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	42	0	34 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	43	1	34 AND HTA
	44	0	34 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	45	0	34 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	46	0	34 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	47	0	34 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	48	0	34 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	49	0	34 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	50	0	34 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	51	1	35 TO 50
	52	3321	34
	53	5	52 AND CT=REVIEW LITERATURE
	54	7	52 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	55	0	52 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	56	79	52 AND DT=REVIEW LITERATURE
	57	483	52 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	58	192	52 AND REVIEW/TI
	59	2	52 AND REVIEW LITERATURE
	60	0	52 AND REVIEW SYSTEMATIC
	61	0	52 AND REVIEW ACADEMIC

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	62	43	52 AND LITERATURE REVIEW
	63	12	52 AND SYSTEMATIC REVIEW
	64	0	52 AND ACADEMIC REVIEW
	65	1	52 AND UEBERSICHTSARBEIT
	66	602	53 TO 65
	67	9	52 AND CT=META ANALYSIS
	68	9	52 AND CT=META-ANALYSIS
	69	0	52 AND DT=META-ANALYSIS
	70	13	52 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	71	13	67 TO 70
	72	608	66 OR 71
	73	3321	34
	74	3	73 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	75	13	73 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	76	0	73 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	77	6	73 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	78	0	73 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	79	0	73 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	80	0	73 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	81	6	73 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	82	9	73 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	83	8	73 AND CT D PLACEBO?
	84	3	73 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	85	3	73 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	86	0	73 AND RCT
	87	21	73 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	88	16	73 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	89	36	73 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
	90	3	73 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	91	2	73 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	92	1	73 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	93	10	73 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	94	0	73 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	95	0	73 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	96	0	73 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	97	0	73 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	98	0	73 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	99	26	73 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	100	2	73 AND ZUFALL?
	101	5	73 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	102	0	73 AND UEBERKREUZ?
	103	12	73 AND PLA#EBO?
	104	12	73 AND MASK?
	105	81	74 TO 104

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	106	30	73 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	107	17	73 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	108	0	73 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	109	1	73 AND CCT
	110	300	73 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	111	1	73 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	112	710	73 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	113	1	73 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	114	739	106 TO 113
	115	63	73 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	116	20	73 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	117	76	73 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	118	76	115 TO 117
	119	783	105 OR 114
	120	152	105 OR 118
	121	776	114 OR 118
	122	820	105 OR 114 OR 118
	123	3321	34
	124	0	123 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	125	0	123 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	126	2	123 AND DT=VALIDATION STUDIES
	127	0	123 AND DT=REPORT
	128	30	123 AND DT=CLINICAL TRIAL
	129	16	123 AND DT=EVALUATION STUDIES
	130	1	123 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	131	6	123 AND DT=MULTICENTER STUDY
	132	2	123 AND DT=TECHNICAL REPORT
	133	1555	123 AND (STUDY OR STUDIE?)
	134	177	123 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	135	1408	123 AND REPORT?
	136	1	123 AND RESEARCH ARTICLE?
	137	4	123 AND TECHNICAL REPORT?
	138	2570	124 TO 137
	139	2776	51 OR 72 OR 122 OR 138
	140	3321	34
	141	3	140 AND (CT D ECONOMICS OR CT=ECONOMIC FACTOR#)
	142	9	140 AND (CTG D ÖKONOMIE OR CT=COST BENEFIT?)
	143	5	140 AND (CT D SOCIOECONOMICS OR FT=ECONOMIC DOSSIER)
	144	7	140 AND (CT D MODELS, ECONOMIC OR FT=COST OUTCOME DESCRIPTION#)
	145	26	140 AND (CT D ECONOMIC ASPECT OR CT=COST CONSEQUENCE ANALYSIS)
	146	18	140 AND (CT D ECONOMICS, MEDICAL OR CT=COST MINIMIZATION ANALYSIS)

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	147	20	140 AND (CT D HEALTH ECONOMICS OR CT=DECISION TREE#)
	148	24	140 AND (CT D COST? OR MARKO# MODEL)
	149	2	140 AND CTG D KOSTEN?
	150	93	140 AND CT D EFFICIENCY?
	151	9	140 AND CT D COST ANALYSIS
	152	30	140 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	153	0	140 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	154	13	140 AND EFFICIENC?
	155	4	140 AND ECONOMIC EVALUATION?
	156	0	140 AND HEALTH CARE FINANCING?
	157	11	140 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	158	0	140 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	159	3	140 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	160	6	140 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	161	1	140 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	162	2	140 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	163	0	140 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	164	2	140 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	165	11	140 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	166	1	140 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	167	0	140 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	168	0	140 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	169	0	140 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	170	0	140 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	171	0	140 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	172	159	141 TO 171
	173	0	140 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	174	3	140 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKO-OEKONOMI?)
	175	159	172 TO 174
	176	0	175 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	177	0	175 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	178	0	175 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	179	0	175 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	180	1	175 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	181	0	175 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	182	0	175 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	183	0	175 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	184	1	175 AND HTA
	185	0	175 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	186	0	175 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	187	0	175 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	188	0	175 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	189	0	175 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	190	0	175 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	191	0	175 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	192	1	176 TO 191
	193	159	175
	194	0	193 AND CT=REVIEW LITERATURE
	195	0	193 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	196	0	193 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	197	2	193 AND DT=REVIEW LITERATURE
	198	28	193 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	199	8	193 AND REVIEW/TI
	200	0	193 AND REVIEW LITERATURE
	201	0	193 AND REVIEW SYSTEMATIC
	202	0	193 AND REVIEW ACADEMIC
	203	2	193 AND LITERATURE REVIEW
	204	0	193 AND SYSTEMATIC REVIEW
	205	0	193 AND ACADEMIC REVIEW
	206	0	193 AND UEBERSICHTSARBEIT
	207	31	194 TO 206
	208	2	193 AND CT=META ANALYSIS
	209	2	193 AND CT=META-ANALYSIS
	210	0	193 AND DT=META-ANALYSIS
	211	2	193 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	212	2	208 TO 211
	213	32	207 OR 212
	214	159	175
	215	1	214 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	216	1	214 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	217	0	214 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	218	1	214 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	219	0	214 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	220	0	214 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	221	0	214 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	222	0	214 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	223	1	214 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	224	2	214 AND CT D PLACEBO?
	225	0	214 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	226	0	214 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	227	0	214 AND RCT
	228	5	214 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	229	2	214 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	230	5	214 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
	231	0	214 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	232	1	214 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	233	0	214 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	234	1	214 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	235	0	214 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	236	0	214 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	237	0	214 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	238	0	214 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	239	0	214 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	240	2	214 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	241	1	214 AND ZUFALL?
	242	0	214 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	243	0	214 AND UEBERKREUZ?
	244	3	214 AND PLA#EBO?
	245	0	214 AND MASK?
	246	9	215 TO 245
	247	2	214 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	248	2	214 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	249	0	214 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	250	0	214 AND CCT
	251	21	214 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	252	0	214 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	253	45	214 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	254	0	214 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	255	46	247 TO 254
	256	7	214 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	257	2	214 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	258	7	214 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	259	7	256 TO 258
	260	49	246 OR 255
	261	14	246 OR 259
	262	47	255 OR 259
	263	50	246 OR 255 OR 259
	264	159	175
	265	0	264 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	266	0	264 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	267	0	264 AND DT=VALIDATION STUDIES
	268	0	264 AND DT=REPORT
	269	2	264 AND DT=CLINICAL TRIAL
	270	0	264 AND DT=EVALUATION STUDIES

Tabelle 19: Suchstrategie der elektronischen Datenbankrecherche vom 02.01.2008 – Fortsetzung

	Nr.	Treffer	Suchformulierung
	271	0	264 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	272	0	264 AND DT=MULTICENTER STUDY
	273	0	264 AND DT=TECHNICAL REPORT
	274	74	264 AND (STUDY OR STUDIE?)
	275	16	264 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	276	75	264 AND REPORT?
	277	0	264 AND RESEARCH ARTICLE?
	278	0	264 AND TECHNICAL REPORT?
	279	136	265 TO 278
	280	146	192 OR 213 OR 263 OR 279
	281	3321	34
	282	8	281 AND (CT D ETHICS OR CT=CONFLICT OF INTEREST#)
	283	1	281 AND (CT D MORALS OR CT=SCIENTIFIC MISCONDUCT)
	284	22	281 AND (CT D INFORMED CONSENT OR CT=GUIDELINES)
	285	1	281 AND (CT=MORALITY OR CT=STANDARDS)
	286	1	281 AND (CT=SOCIAL JUSTICE OR CT=LEGAL ASPECT#)
	287	0	281 AND CT=JUSTICE
	288	1	281 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	289	3	281 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	290	0	281 AND CT=FREEDOM
	291	0	281 AND CT=ALTRUISM
	292	0	281 AND CT=HUMAN RIGHTS
	293	9	281 AND ETHIC?
	294	0	281 AND BIOETHIC?
	295	0	281 AND HUMAN RIGHTS
	296	3	281 AND MORAL?
	297	0	281 AND JUSTICE
	298	3	281 AND AUTONOMY
	299	0	281 AND BENEFICENC?
	300	0	281 AND ETHIK?
	301	0	281 AND ETHISCH?
	302	0	281 AND MENSCHENRECHTE
	303	39	282 TO 302
	304	1618	138 AND PY>=2005
	305	104	279 AND PY>=2005
	306	820	122
	307	39	263 AND PY>=2005
	308	356	72 AND PY>=2005
	309	21	213 AND PY>=2005
	310	1	51 AND PY>=2005
	311	1	192 AND PY>=2005
	312	2776	139
	313	146	280
	314	39	303
	315	2784	312 TO 314

9.2 Bewertung

9.2.1 Erstselektion

Tabelle 20: Quantitative Auswertung der Erstselektion

	Medizinisches Team 63/07	Sozioökonomisches Team 63/07
Anzahl der durch die Literaturrecherche zurück gelieferten Referenzen	2.961	166
Anzahl bereinigte Referenzen	2.027	145
Einheitliche Bewertungen nach Bewertungsschritt 1		
Mit 1	1.621	100
Mit 3	117	3
Summe übereinstimmende Bewertungen mit 1 oder 3	1.738	103
Übereinstimmungsquote	85,74 %	71,03 %
Abzustimmende Literaturreferenzen im Delphi- Verfahren		
Hiervon nach Abstimmung mit 1 bewertet	239	36
Hiervon nach Abstimmung mit 3 bewertet	50	6
Gesamtbewertungen nach Bewertungsschritt 1 und 2		
Mit 1	1.860	136
Mit 3	167	9
Zusammengeführte Literaturdatenbank		
	Medizinisches und sozioökonomisches Team 63/07	
Mit 1	1.853	
Mit 3	174	

9.2.2 Zweitselektion

Tabelle 21: Standardbericht zur Bewertung von Primärstudien

Primärstudie EG	
Titel Autor Zeitschrift/Verlag	
<i>Fragestellung</i>	
Wortlaut der Frage- stellung/Zielsetzung	
<i>Methodik</i>	
Studientyp	
Statistische Methode	
Setting	
Erhebungszeitraum	
Follow-up: Mittelwert (Monate)	
Datierung	
Adressat	
Anzahl beteiligter Zentren	

Tabelle 21: Standardbericht zur Bewertung von Primärstudien – Fortsetzung

<i>Patienten</i>	
Prozedere	
Anzahl	
Diagnose	
Lokalisation	
Alter: Mittelwert (Streubereich)	
Geschlechts-Verteilung: w (%):m (%)	
Histologie	
Zusatzinformationen	
Einschlusskriterien	
Ausschlusskriterien	
<i>Intervention</i>	
Technologie	
Behandlungsmodalität	
Anwendungsform	
Zusatztherapie	
<i>Gesundheitseffekte/Outcome</i>	
Primäre Zielgrößen	
Sekundäre Zielgrößen	
Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse	
<i>Ergebnisse</i>	
Ermittelte Gesundheitseffekte	
Kosten	
Synthese von Kosten und Nutzen	
<i>Schlussfolgerung</i>	
Empfehlung/Fazit	
Einschränkungen/Schwächen	
Zuordnung zur Forschungsfrage	
Kommentar	

EG = Evidenzgrad.

9.3 Ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund

Im dritten Selektionsschritt wurden folgende Publikationen ausgeschlossen:

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion

	Autor	Jahr	EG	Bemerkung/Ausschlussgrund
1.	Bambakidis et al. ¹¹	2007	IV	46 Patienten mit petroklivalen Tumoren und unterschiedlicher OP-Zugangstechnik, Follow-up: 3,6 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, neurologisches Outcome, retrospektiv Irrelevant für die Fragestellung
2.	Barami et al. ¹²	2007	IV	Vaskuläre Komplikationen nach Radiochirurgie bei Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Kontrollgröße Vaskulopathien Unsystematische Übersichtsarbeit
3.	Bassiouni et al. ¹⁵	2006	IV	25 Patienten mit Foramen magnum-Meningeomen, Follow-up: 6,1 Jahre, Kontrollgrößen Outcome, Rezidive, Radikalität, retrospektiv Wenige Patienten mit inhomogener Betrachtung.
4.	Bassiouni et al. ¹³	2006	IV	62 Tuberculum sellae-Meningeome, Follow-up: 6 Jahre, Resektion nach Simpson, Kontrollgrößen Visus, Rezidive, retrospektiv Die beschriebenen Resultate werden nicht in Zusammenhang mit dem eingeschlossenen Patienten Kollektiv gebracht.

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion – Fortsetzung

5.	Bdel-Aziz et al. ⁷	2004	IV	Therapie großer Keilbeinflügelmeningeome mit Sinus cavernosus-Beteiligung, 38 Patienten, operative Therapie nach Ausdehnung total oder subtotal, Strahlentherapie bei 20 Patienten (10 Rezidivtumore) unklarer Auswahl, Follow-up: 96 Monate, Kontrollgrößen Mortalität, Tumorgröße, neurologischer Befund, retrospektiv
6.	Brell et al. ²⁵	2006	IV	Ergebnisse nach stereotaktischer Bestrahlung bei 30 Patienten mit Meningeomen des Sinus cavernosus (56,6 % postoperativ), Follow-up: 50 Monate, Kontrollgrößen Tumorkontrolle, neurokognitive Funktion und Sicherheit, retrospektiv Zu kurzes Follow-up. Keine sicheren Aussagen möglich ob FSRT oder GKS überlegen.
7.	Caroli et al. ²⁹	2006	IV	328 Patienten mit Meningeomen und Beteiligung des Sinus sagittalis superior, Follow-up: jährlich bis Lebensende, Kontrollgröße Rezidiv, neurologischer Status, retrospektiv Review ohne eindeutiges Patientenkollektiv. Grosse Anzahl an Fällen, die jedoch unspezifisch betrachtet werden.
8.	Caroli et al. ³⁰	2006	IV	Verlauf von 27 kindlichen Meningeomen, 24 benigne, 3 anaplastische Tumore, Follow-up: 9 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidiv, neurologische Symptomatik, retrospektiv Keine Verlaufsbeobachtung, keine Trennung von Subgruppen
9.	Caroli et al. ³¹	2006	IV	Chirurgische Therapie bei 90 Patienten über 70 Jahre, Graduierungssystem mit Bezug zur Mortalität, Follow-up: 5 Jahre, Meningeome unterschiedlicher Lokalisation, Kontrollgrößen Mortalität, neurologischer Befund, retrospektiv
10.	Deinsberger et al. ⁴²	2005	IV	Gamma knife-Therapie bei 55 Patienten (57 Tumore unterschiedlicher Lokalisation), Follow-up: 66 Monate, Kontrollgrößen Tumorkontrolle, -größe, retrospektiv Undifferenzierte Ergebnisse und fehlende Histologie
11.	DiMeco et al. ⁴⁴	2006	IV	108 Patienten mit Meningeomen und Beteiligung des Sinus sagittalis superior, Follow-up: 79,5 Monate Follow-up, Kontrollgröße Rezidiv, Komplikationen, retrospektiv Klinischer Verlauf unklar. Unklare Differenzierung der Histologien.
12.	Duchstein et al. ⁴⁶	2003	III	Effekte von Hochdosisstrahlentherapie auf kognitive Funktionen, 21 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren, Follow-up: 21 Monate, Kontrollgrößen neuropsychologische Funktionen, prospektiv vergleichend Ohne wesentliche Aussage bei 8 Patienten
13.	Elia et al. ⁴⁷	2007	III	Stereotaktische Bestrahlung bei Meningeomen, vergleichende Übersichtsarbeit basierend auf Literatur zu SRS und SRT Reine Übersichtsarbeit Vergleich SRT zu SRS keine Patientenfallzahlen genannt, keine Statistik
14.	Feigl et al. ⁴⁹	2005	IV	Volumenreduktion nach Gamma knife-Therapie bei 142 Meningeomen in unterschiedlicher Lokalisation, 127 Patienten, in 81 Fällen postoperativ, Follow-up: 29,3 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, retrospektiv Vergleich der Tumorgößenreduktion in Abhängigkeit von der Ausgangsgröße, keine Unterscheidung nach Vorbehandlung, Lokalisation
15.	Feigl et al. ⁵⁰	2007	IV	Volumenkontrolle als Evaluation der Behandlung mit Gamma knife bei Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 211 Patienten mit 243 Tumoren, Follow-up: 48 Monate, Kontrollgrößen Tumolvolumen, retrospektiv Patientenkollektiv nicht vergleichbar wegen fehlender Aussage zu Vorbehandlung
16.	Friedmann et al. ⁵⁴	2005	IV	Ergebnisse nach Linac-Beschleuniger-Therapie bei 210 Meningeomen, davon 93 voroperiert, 181 benigne, 18 atypische und 11 maligne Tumore, Follow-up: 56 Monate, Kontrollgrößen Tumorkontrolle und -größe, Komplikationen, retrospektiv Keine Lokalisation (alle durcheinander), keine klinische Evaluation, wechselnde Angaben zum Follow-up, Histologien durcheinander

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion – Fortsetzung

17.	Hart et al. ⁶⁶	2003	III	Kombiniertes Therapieregime bei komplexem Schädelbasismeningeomen, einzeitig operativ (n = 9) versus mehrzeitig operativ (n = 6) versus operativ mit Gamma knife/stereotaktische Strahlentherapie (n = 11), Follow-up: 69,8 Monate, Kontrollgrößen Therapiemortalität, Hirnnervenfunktion, Tumorgröße, retrospektiv, vergleichend. Uneindeutige Datenlage
18.	Hasegawa et al. ⁶⁷	2007	IV	Langzeitverlauf bei 115 Patienten nach Gamma knife-Therapie bei Meningeomen WHO I im Sinus cavernosus, Follow-up: 62 Monate, Kontrollgröße Langzeitverlauf insbesondere in den Bestrahlungsgrenzen, retrospektiv Ausgeschlossen, da vergleichbarer Inhalt zu zwei weiteren Studien ^{53, 145} .
19.	Henzel et al. ⁶⁹	2006	IV	Toxizität nach stereotaktischer Radiotherapie von Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation und Histologie, 224 Patienten mit unterschiedlichen Bestrahlungsmodalitäten, 129 voroperiert, Follow-up: 36 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, symptomfreies Überleben, Toxizität, neurologische Symptomatik, retrospektiv Ohne Differenzierung der Untergruppen bzgl. der vorbehandelten Patienten
20.	Huang et al. ⁷³	2005	IV	Verlauf bei singulären versus multiplen Meningeomen, 39/456 Patienten mit multiplen Meningeomen, 19 vollständig operiert, bei 20 symptomatischen Tumor, Follow-up: 72 Monate, Kontrollgrößen Genexpression, Tumorgröße, Rezidive, retrospektiv Keine eindeutige Lokalisation der Meningeome, keine multimodalen Therapieansätze, keine Trennung in Bezug auf die Geschlechter
21.	Jenkinson et al. ⁷⁷	2006	IV	Ergebnisse nach 36 chirurgisch therapierten spinalen Meningeomen, Follow-up: 45 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Tumorgröße, Rezidiv, retrospektiv Zu kurzes Follow-up
22.	Jiang et al. ⁷⁹	2006	IV	56 Patienten mit Meningeomen im Kleinhirnbrückenwinkel, Follow-up: 3,5 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, neurologisches Outcome, retrospektiv Es wird keine Rücksicht auf die Alters- oder Geschlechterverteilung genommen.
23.	Kano et al. ⁸³	2007	IV	Ergebnisse stereotaktischer Radiochirurgie bei 12 Patienten mit 30 Tumoren, 10 atypische und 2 anaplastische Meningeome, Follow-up: 43,4 Monate, Kontrollgrößen Tumolvolumen, Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs, 5-Jahres Überlebensrate, retrospektiv Verschiedene Histologien (Grad II und III) werden gemischt und die Follow-up-Zeit wird unterschiedlich angegeben.
24.	Katz et al. ⁸⁵	2005	IV	Ergebnisse nach aggressiver Strahlentherapie bei 36 atypischen Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 12 Patienten mit 1-maliger Voroperation, 24 mit mindestens 2 Voroperationen, Follow-up: 3,8 Jahre, Kontrollgrößen Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs, Komplikationen, retrospektiv Uneinheitliches Patientengut mit unterschiedlichen Histologien, verschiedenen Vorbehandlungen und unterschiedlichen Bestrahlungsformen
25.	Kim et al. ⁸⁷	2005	IV	Gamma knife-Therapie bei 26 Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 23 Patienten, Follow-up: 32 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, Komplikationen, retrospektiv
26.	Kim et al. ⁸⁸	2006	IV	Histopathologische Indikatoren für meningeomrezidive Korrelation mit klinischen und genetischen Faktoren, 266 Patienten, Follow-up: 44 Monate, Kontrollgrößen klinisch-neurologischer Befund, zytogenetische und -chemische Befunde, Tumorgröße und Rezidiv, retrospektiv Begrenzung auf die histopathologische Aufbereitung keine klinischen Ansätze im Sinne von OP-Methoden oder strahlentherapeutischer Intervention keine Respektierung der Lage der Tumore

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion – Fortsetzung

27.	Kreil et al. ⁹⁸	2005	IV	Ergebnisse nach Gamma knife-Therapie bei Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 200 Patienten, 99 nach Operation, 101 mit primärer Strahlentherapie, Follow-up: 5 bis 12 Jahre, Kontrollgrößen Tumorkontrolle, Hirnnervenfunktion, Toxizität und Komplikationen, retrospektiv Fehlende Differenzierung der Ergebnisse bzgl. Patientengruppe
28.	Lee et al. ¹⁰²	2007	IV	Ergebnisse nach Gamma knife-Therapie von 964 Meningeomen, 46 % voroperiert, 54 % vorbestrahlt, Follow-up: 5 Jahre, Kontrollgrößen Tumorkontrolle und -größe, retrospektiv Übersichtsarbeit mit unterschiedlichem Patientengut und unterschiedlichen Lokalisationen, unscharfen Trennungen in der Darstellung der Resultate
29.	Leonetti et al. ¹⁰³	2006	IV	29 Patienten mit großen Meningeomen im Kleinhirnbrückenwinkel und kombinierten chirurgischen Zugängen, Follow-up: 4,6 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, neurologisches Outcome, retrospektiv Es wurden zu wenig Patienten in dies Studie eingeschlossen um eine eindeutige Aussage machen zu können.
30.	Malik et al. ¹¹³	2005	III	Ergebnisse nach Gamma knife-Therapie bei Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 277 Patienten mit 309 Tumoren, 173 voroperiert, 54 mehrfach voroperiert, 220 Basismeningeome, 101 mit Beteiligung des Sinus cavernosus, 43 mit Beteiligung auch der umliegenden Strukturen, 44 Konvexitätsmeningeome mit Sinusbeteiligung, benigne Tumore (n = 261), atypische Tumore (n = 10), maligne Tumore (n = 2), Follow-up: 40 Monate, Kontrollgrößen Tumorgöße, Rezidiv, retrospektiv Patientenklintel im Vergleich mit operativen Berichten schlecht vergleichbar bzgl. Lokalisation und Vorbehandlung
31.	Marosi et al. ¹¹⁵	2003	IV	Richtlinien für die Therapie von Meningeomen, Epidemiologie, Diagnostik, operative und Strahlentherapie, medikamentöse Therapie, Hormon- und Chemotherapie, molekulare Therapie Allgemeine Übersichtsarbeit zur Behandlung von Meningeomen. Es wird kein Unterschied im Bezug auf die einzelnen Therapiestrategien gemacht. Keine Rücksicht auf die Lage des Tumors, die Operabilität oder das Alter des Patientenguts. Radiotherapie und -chirurgie finden lediglich Erwähnung.
32.	Mathiesen et al. ¹²⁰	2003	IV	Komplikationen nach Radiotherapie von 45 Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 13 nichtbenigne Tumore, 8 inkomplett rezidierte und 18 Rezidivtumore, Follow-up: 5 Jahre, Kontrollgrößen Tumorgöße, Tumorkontrolle, Komplikationen, retrospektiv Keine Zuordnung der Tumoren zu Lokalisationen oder Berücksichtigung des Geschlechts der Patienten. Historische Studienlage
33.	Mathiesen et al. ¹¹⁸	2007	IV	Ergebnisse nach Operationen von 29 petroklivalen Meningeomen > 30 mm, Follow-up: 66 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, Glaskow-Outcome Score, retrospektiv Postoperative Tumorgöße nicht dargestellt, Rezidivraten nicht nachvollziehbar
34.	Milker-Zabe et al. ¹²⁷	2005	IV	Behandlung von atypischen und benignen Meningeomen mit fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie als Primärtherapie (n = 97), postoperativer (n = 79) oder bei Rezidivtumor (n = 141), Kontrollgrößen Tumorgöße, neurologische Symptomatik, Hirnnervenfunktion, retrospektiv Gruppenzugehörigkeit nicht durchlaufend bzgl. Vorbehandlung
35.	Milker-Zabe et al. ¹²⁹	2006	IV	Verlauf nach stereotaktischer Bestrahlung bei 57 Patienten mit Meningeomen des Sinus cavernosus als Primärtherapie (29 Patienten), postoperativ (n = 10) oder in der Rezidivsituation (n = 18), Follow-up: 6,5 Jahre, Kontrollgrößen Tumorgöße, neurologische Symptomatik, Sicherheit und Toxizität, retrospektiv Ergebnisdarstellung nicht umfassend in Hinsicht auf Größe, Klinik, Verlauf, vermischtes Patientengut, keine Trennungen, Pauschalaussagen ohne Differenzierung von Einzelfaktoren

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion – Fortsetzung

36.	Milker-Zabe et al. ¹³⁰	2007	IV	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie bei 94 Patienten mit Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Follow-up: 4,4 Jahre, Kontrollgrößen Tumorgröße, neurologische Symptomatik, retrospektiv Fehlende Differenzierung der unterschiedlichen Patienten und ihren Vorbehandlungen
37.	Nakamura et al. ¹³⁵	2005	IV	Wachstumsrate nach inkompletter Meningeomresektion, 36 Patienten, mit benignen (n = 33) und atypischen (n = 3) Meningeomen, Follow-up: 37,5 Monate, retrospektiv Keine eindeutiges Patientenkollektiv gut kein geregeltes Follow-up keine einheitlichen Lokalisationen der Tumoren keine radiochirurgische Intervention
38.	Nakamura et al. ¹³²	2005	IV	Ergebnisse nach OP von 347 Meningeomen im Kleinhirnbrückenwinkel, Follow-up: 62,3 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, Hirnnervenfunktion, retrospektiv Sehr chirurgisch-technische Arbeit zu speziellem Subtypus, keine Aussage zum Tumolvolumen. Prä- und postoperativ, keine Aussage zu Rezidiv- oder Resttumoren. Lediglich klinische Beschreibung in Bezug auf Hirnnervenfunktion
39.	Nowak et al. ¹⁴³	2007	IV	Ergebnisse nach OP 87 parasagittaler und Falxmeningeome, Follow-up: 87 Monate, Kontrollgrößen Radikalität, Karnofsky, neurologischer Befund, retrospektiv Keine genaue Differenzierung von Lokalisation Falx und parasagittal. Auch in der Auswertung keine Unterscheidung
40.	Odebode et al. ¹⁴⁴	2006	IV	Verlauf bei 603 asymptomatischen Meningeomen verschiedener Lokalisation, 351 mit konservativer Therapie, 191 primär operiert, 61 stereotaktische Strahlentherapie, insgesamt 213 operiert (nach Wachstum und Symptomentwicklung), Follow-up: 3,9 Jahre, Kontrollgrößen Tumorgröße, Rezidive, Mortalität, Komplikationen, retrospektiv, vergleichend
41.	Park et al. ¹⁴⁸	2006	IV	Selektion der optimalen Therapie petroklivaler Meningeome, 75 Patienten mit operativer (n = 49), radiochirurgischer (n = 12), strahlentherapeutischer (n = 5) und Beobachtung (n = 9), Follow-up: 86 Monate, Kontrollgrößen Radikalität nach Operation, Tumorgröße bzw. -progress, retrospektiv vergleichend Keine Auswertung der Ergebnisse innerhalb der Gruppen. Lediglich innerhalb der operierten Patienten gegen die nachbehandelten, aber inkomplett und inkonstant.
42.	Pirzkall et al. ¹⁵³	2003	IV	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie bei 20 Patienten mit Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Follow-up: 36 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, neurologische Symptomatik, retrospektiv Auszuschliessen bei inhomogenem Patientenkollektiv (16 voroperiert, 4 mit Primärtherapie)
43.	Pollock ¹⁵⁴	2003	III	Prospektive Datenerhebung radiochirurgischer Therapie von 335 Meningeomen, 131 Patienten mit Rest- und Rezidivtumor nach chirurgischer Therapie, 179 Patienten mit primär radiochirurgischer Therapie, Follow-up: 43 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, Komplikationen, vergleichende Studie In der Studie werden keine Unterschiede bezüglich des Geschlechts der Patienten gemacht, auch wird in der weiteren Auswertung keine Rücksicht auf das zuvor erwähnte Alter der Pat. gemacht. Im Bezug auf die Tumorlokalisierung wird ebenfalls kaum Rücksicht genommen. Es werden Tumore verschiedenster Regionen miteinander verglichen.
44.	Pollock et al. ¹⁵⁵	2005	IV	Ergebnisse stereotaktischer Bestrahlung als primäres Management ohne OP bei 49 Patienten mit Meningeomen des Sinus cavernosus, Follow-up: 58 Monate, Kontrollgrößen Tumorgröße, Hirnnervenfunktion, Effizienz und Sicherheit, retrospektiv.
45.	Rogers et al. ¹⁶⁴	2007	IV	Radiotherapie in der Behandlung von intrakraniellen Meningeomen. Reine Übersichtsarbeit zur Stellung der Radiotherapie im Rahmen der Behandlung von intrakraniellen Meningeomen. Keine Patientendaten.

Tabelle 22: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Drittselektion – Fortsetzung

46.	Roser et al. ¹⁶⁷	2006	IV	Die prognostische Wertigkeit des Progesteron-Rezeptorstatus bei Meningeomen, 588 Meningeome, Kontrollgrößen Rezeptorstatus, Rezidivtumore, Lokalisation, Tumormorphologie, retrospektiv Kein ausreichendes Follow-up keine einheitliche Lokalisation des Tumors keine erweiterte multimodale Therapie
47.	Schaller ¹⁷⁴	2005	IV	33 Patienten mit spinalen Meningeomen und chirurgischer Therapie, Kontrollgrößen neurologisches Outcome, retrospektiv Kein relevantes Follow-up
48.	Shrivastava et al. ¹⁸²	2005	IV	Behandlungsergebnisse nach Operation von 25 Keilbeinmeningeomen mit Orbitabeteiligung, Follow-up: 5 Jahre, Kontrollgrößen Radikalität, Rezidive, neurologische Funktionen, Visus, retrospektiv Es wird nicht auf die Alters- oder Geschlechterverteilung eingegangen. Die Tumorgrosse spielt bei der Bewertung nur eine untergeordnete Rolle. Auch die Verbindung zur adjuvanten Radiotherapie findet kaum Erwähnung
49.	Smee et al. ¹⁸⁸	2006	IV	Die Rolle der SRT bzw. die Rolle der chirurgischen Therapie, insbesondere der Sehfunktion, Follow-up: 46,8 Monate, retrospektiv, nicht vergleichend Keine eindeutige Selektion des Patientengutes.
50.	Soyuer et al. ¹⁹²	2004	IV	Postoperative Radiotherapie bei benignen Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation, 92 Patienten, 48 mit totaler und 44 mit subtotaler chirurgischer Resektion, Follow-up: 7,7 Jahre, Kontrollgrößen Tumorkontrolle, progressionsfreies Überleben, retrospektiv Patientenkollektive zu inhomogen, auch bzgl. Zeitspanne (1953ff.) bei fehlender Diagnostik in den früheren Jahren.
51.	Spektor et al. ¹⁹³	2005	IV	80 Patienten mit olfaktorischen Meningeomen, 81 Operationen, Follow-up: 70,8 Monate, operativer Zugang, Kontrollgrößen Rezidivrate und neurologisches Outcome, retrospektiv Keine Mikro- und keine Radiochirurgie.
52.	Takahashi et al. ¹⁹⁶	2004	IV	Kombinierte Analyse von Mitose und KI-67 als Vorhersage für die Rezidivwahrscheinlichkeit, 349 Patienten, Follow-up: 7 Jahre, Kontrollgrößen Mitoserate und KI-67-Konzentration, retrospektiv. Keine Intervention, keine Mikro-, keine Radiochirurgie.
53.	Tzortzidis et al. ²⁰⁰	2005	IV	20 Meningeome frontobasal über 4,5 cm, Follow-up: 3 bis 10 Jahre, Resektion nach Simpson, Kontrollgrößen Kognition, Visus, Rezidiv, retrospektiv. Es können keine Aussagen in Bezug auf das neuropsychologische Outcome sowie die kognitive Leistung oder das Gedächtnis der Patienten gemacht werden.
54.	Wannenmacher et al. ²⁰⁴	2003	IV	Stereotaktische Strahlentherapie bei 189 Patienten mit Schädelbasismeningeomen unterschiedlicher Lokalisation, Follow-up: 10 Jahre, Kontrollgrößen Tumolvolumen, neurologische Symptomatik. Nicht einzuschliessen bei Vorliegen eines Übersichtsartikels mit Hinweis auf eigene Untersuchung ohne genauere Angaben zu Patientenklientel/Methode
55.	Zhe et al. ²¹⁶	2005	IV	82 Patienten mit hinteren Petrosus-Meningeomen, postoperative Ergebnisse in Korrelation zur Histologie, bezogen auf Funktion der Hirnnerven VII und VIII, retrospektiv. Im Verlauf wird nicht auf die Altersverteilung der Patienten eingegangen. Es wird ebenso wenig Rücksicht auf das Geschlecht der Patienten genommen.

EG = Evidenzgrad. FSRT = Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie. GKS = Gamma knife-Chirurgie. KI-67 = Proliferationsmarker. OP = Operation. SRS = Stereotaktische Radiochirurgie. SRT = Stereotaktische Radiotherapie. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Folgende Literaturquellen wurden im Rahmen der Zweitselektion aus den angegebenen Gründen ausgeschlossen:

Tabelle 23: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Zweitselektion

Nr.	Autor	Jahr	Ausschlussgrund
1.	Adler et al. ⁸	2006	Nicht meningeomspezifisch
2.	Bacciu et al. ¹⁰	2007	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
3.	Bateman. et al. ¹⁶	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
4.	Bauchet et al. ¹⁷	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
5.	Baugh et al. ¹⁸	2007	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
6.	Bendszus et al. ²⁰	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
7.	Boström ²³	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
8.	Boviatsis et al. ²⁴	2007	Keine Nachbeobachtung
9.	Candish et al. ²⁸	2006	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
10.	Chernov et al. ³²	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
11.	Chi et al. ³³	2003	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
12.	Ciric et al. ³⁴	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
13.	Couldwell et al. ³⁶	2007	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
14.	Curry et al. ³⁷	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
15.	D'Andrea et al. ³⁸	2005	Keine Nachbeobachtung
16.	David et al. ³⁹	2007	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
17.	Devèze et al. ⁴³	2007	Keine Nachbeobachtung
18.	Dong et al. ⁴⁵	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
19.	Erkmen et al. ⁴⁸	2005	Keine Nachbeobachtung
20.	Footo et al. ⁵²	2004	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
21.	Frighetto et al. ⁵⁵	2003	Keine Nachbeobachtung
22.	Gharabaghi et al. ⁵⁶	2006	Keine Nachbeobachtung
23.	Goel et al. ⁵⁷	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
24.	Greenberg et al. ⁵⁹	2006	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
25.	Grzadziel et al. ⁶¹	2006	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
26.	Gurkanlar et al. ⁶²	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
27.	Hahn et al. ⁶⁴	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
28.	Heros et al. ⁷⁰	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
29.	Inskip et al. ⁷⁵	2003	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
30.	Jensen et al. ⁷⁸	2005	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
31.	Johannesen et al. ⁸¹	2003	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
32.	Johannesen et al. ⁸⁰	2004	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
33.	Kasuya et al. ⁸⁴	2006	Keine Nachbeobachtung
34.	Khan et al. ⁸⁶	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
35.	Kitano et al. ⁸⁹	2007	Keine Nachbeobachtung
36.	Klaeboe et al. ⁹⁰	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
37.	Ko et al. ⁹³	2007	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
38.	Kondziolka et al. ⁹⁷	2006	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
39.	Krisht ⁹⁹	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
40.	Lee et al. ¹⁰¹	2006	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
41.	Levivier et al. ¹⁰⁴	2003	Keine Nachbeobachtung
42.	Li et al. ¹⁰⁵	2007	Nicht meningeomspezifisch
43.	Linskey et al. ¹⁰⁶	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
44.	Little et al. ¹⁰⁹	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
45.	Liu et al. ¹¹⁰	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
46.	Lyons et al. ¹¹¹	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
47.	Lyons et al. ¹¹¹	2007	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
48.	Majós et al. ¹¹²	2003	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
49.	Margalit et al. ¹¹⁴	2005	Beobachtung von weniger als 20 Fällen

Tabelle 23: Ausgeschlossene Publikationen – medizinische Literaturrecherche Zweitselektion – Fortsetzung

50.	Mascarenhas et al. ¹¹⁷	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
51.	Meyer et al. ¹²⁵	2005	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
52.	Miao et al. ¹²⁶	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
53.	Milker-Zabel et al. ¹²⁸	2006	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
54.	Minniti et al. ¹³¹	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
55.	Nakamura et al. ¹³³	2005	Nachbeobachtung unspezifisch (z. B. keine Nachuntersuchung mittels MRT)
56.	Nakamura et al. ¹³⁶	2006	Keine Nachbeobachtung
57.	Noël et al. ¹⁴¹	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
58.	Novotny et al. ¹⁴²	2006	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
59.	Peker et al. ¹⁵⁰	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
60.	Phillips et al. ¹⁵¹	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
61.	Ramina et al. ¹⁵⁸	2006	Beobachtung von weniger als 20 Fällen
62.	Ramina et al. ¹⁵⁸	2006	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
63.	Reinges et al. ¹⁶⁰	2004	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
64.	Rockhill et al. ¹⁶²	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
65.	Roser et al. ¹⁶⁸	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
66.	Roser et al. ¹⁶⁶	2007	Keine Nachbeobachtung
67.	Rowe ¹⁷⁰	2006	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
68.	Saberi et al. ¹⁷¹	2006	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
69.	Sajja et al. ¹⁷²	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
70.	Sanna et al. ¹⁷³	2007	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
71.	Seifert et al. ¹⁸¹	2003	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
72.	Shuto et al. ¹⁸³	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
73.	Simon et al. ¹⁸⁴	2006	Keine Nachbeobachtung
74.	Smith et al. ¹⁸⁹	2007	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
75.	Song et al. ¹⁹⁰	2007	Keine Nachbeobachtung
76.	Sonoda et al. ¹⁹¹	2005	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
77.	Stafford et al. ¹⁹⁴	2003	Nicht meningeomspezifisch
78.	Tlachacova et al. ¹⁹⁸	2005	Nicht meningeomspezifisch
79.	Tucha et al. ¹⁹⁹	2003	Beobachtungszeitraum kürzer als 36 Monate
80.	Vagefi et al. ²⁰²	2006	Keine Nachbeobachtung
81.	Willis et al. ²⁰⁷	2005	Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung

MRT = Kernspintomografie.

Tabelle 24: Ausgeschlossene Publikationen – Gesundheitsökonomische Literaturrecherche

Nr.	Autor	Jahr	Ausschlussgrund
1.	Boström ²³	2007	Darstellung der Klassifikation von Meningeome nach WHO. Untersuchung: Welche Auswirkungen ergeben sich aus der neuen WHO-Klassifikation auf die Tumornachsorge (Planung der Nachsorge, Indikationsstellung einer Nachbestrahlung) in den unterschiedlichen, deutschen Behandlungszentren? Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung
2.	Föll et al. ⁵¹	2006	Einzelfallbeschreibung eines 8-jährigen Mädchens mit Meningeom, chirurgische Behandlung mit anschließender stereotaktischer Strahlentherapie. Darstellung der Raumforderungen von Meningeomen im Orbitabereich. Generelle Beschreibung von Inzidenzen und Behandlungsmöglichkeiten mit dem Schwerpunkt auf Patienten im Kindesalter, jedoch keine systematische Literatursichtung.
3.	Foote et al. ⁵²	2005	Untersuchte Fragestellung: Wie verhalten sich Häufigkeit und Ausmaß von Verschiebungen des geplanten zum tatsächlichen Bestrahlungsfokus bei der Radiochirurgie mit dem Leksell Gamma knife bei 36 Patienten? Keine Relevanz bezüglich der Fragestellung

Tabelle 24: Ausgeschlossene Publikationen – Gesundheitsökonomische Literaturrecherche – Fortsetzung

4.	Frighetto et al. ⁵⁵	2003	Beschreibung der Therapieformen und Behandlungsergebnisse von Patienten mit unterschiedlichen Hirntumoren bei Einsatz des Novalis-Systems, dabei 840 Patienten behandelt durch Radiochirurgie, 390 mit Radiotherapie, aufgegliedert nach Tumortyp. Keine Relevanz bezüglich der Gesundheitsökonomie.
5.	Grzadziel et al. ⁶¹	2006	Fallstudie von 5 Patienten zur Bewertung der Qualität des Behandlungsplans bei der Verwendung unterschiedlicher Planungsmethoden bei der Bestrahlungsplanung von Hirntumoren mit vielen Risikoorganen im Planungsvolumen für den Vergleich von 3D-konformer zu intensitätsmodulierter Strahlentherapie.
6.	Heros et al. ⁷⁰	2005	Unsystematisches Review zu einem Artikel von Barker et al. über die Zusammenhänge zwischen Therapieergebnis und über Anzahl der jährlich durchgeführten Eingriffe quantifizierten Expertise des Therapeuten.
7.	Marosi et al. ¹¹⁵	2003	Unsystematisches Review zu Epidemiologie und Risikofaktoren, Histologie, Diagnose und Therapie von Meningeomen
8.	Meyer et al. ¹²⁵	2005	Fallbeschreibung zu 2 Patienten Ausschließlich technische Fragestellung zur Fokussierung bei der Radiotherapie: Wie kann im Rahmen der Bestrahlungsplanung bei der 3D-konformen Radiotherapie die Dosis im Zielgebiet bei maximaler Schonung des umliegenden Gewebes erreicht werden?
9.	Sonoda et al. ¹⁹¹	2005	Beschreibung der Therapieformen und klinischen Behandlungsergebnisse von 35 älteren Patienten mit Hirntumoren, keine Angaben zu den Auswirkungen auf die Lebensqualität.

WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 25: Ausgeschlossene Literatur – Handsuche

Nr.	Autor	Jahr	Ausschlussgrund
1.	Debus et al. ⁴¹	2001	Studie über 189 Patienten mit benignen Schädelbasistumoren, die mit fraktionierter, stereotaktischer Radiotherapie mittels Linearbeschleuniger, behandelt wurden. Untersuchungsgegenstand waren die Mortalitätsrate, Tumorrückgang und Ausmaß neurologischer Symptome, die innerhalb eines Follow-up nach 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten erhoben wurden. Das Kriterium der Nachbeobachtungszeit wird nicht erfüllt.
2.	Kondziolka et al. ⁹⁵	1999	Langzeitoutcome der Radiochirurgie als primäre oder adjuvante Therapie bei 99 Patienten, die sich im Rahmen einer Meningeomtherapie einer radiochirurgischen Behandlung unterziehen. Das subjektiv erlebte und medizinische Outcome für den Patienten wird durch eine posttherapeutische Untersuchung erhoben. 3 Fragen in Bezug auf die Erfahrungen mit der Therapie werden gestellt. Es werden keine anerkannten Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität verwendet.
3.	Wowra et al. ²¹¹	1997	Dargestellt ist eine Zusammenfassung der ersten 500 Behandlungen, die mit einem Gamma knife in einem Institut durchgeführt wurden und dessen Outcome für den Patienten. Behandelt wurden bis zu diesem Zeitpunkt 93 Patienten mit AVM, 67 mit Akustikusneurinomen, 73 mit Meningeomen und 126 mit Hirnmetastasen. Die dokumentierten Erfahrungen zu Effektivität der Behandlung, Rezidivrate und Nebenwirkungen, werden darüber hinaus, im Rahmen eines unsystematischen Reviews thematisiert.

AVM = Arteriovenöse Malformation.

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) 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.