

HTA-Bericht | Kurzfassung

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

Schmieder K, Engelhardt M, Wawrzyniak S, Börger S, Becker K, Zimolong A

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.

Deutsche Agentur für HTA
des DIMDI (DAHTA)
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525
Fax +49 221 4724-444
dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Alle HTA-Berichte des DIMDI sind
in der DAHTA-Datenbank und bei
German Medical Science (GMS)
kostenlos recherchierbar.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium
für Gesundheit

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.

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?

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.

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 Tumorentitäten 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.

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-tumorfreie 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.

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.

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.