Abstract

Background

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

Objectives

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

Methods

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

Results

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

Within the searched databases a total of 320 economic publications are identified. Five publications are eligible for this report. The five re-
ports have a quiet variable quality. Concerning the economic efficiency of alternative equipment, while assuming equal effectiveness, the calculations show, that economic efficiency depends to a large extend on the number of patients treated. In case the two alternative equipments are used solely for SRS, the Gamma Knife might be more cost-efficient. Otherwise an adapted linear accelerator is most likely to be beneficial because of its flexibility. One Health Technology Assessment (HTA) states, that the cost for a Gamma Knife and a dedicated linear accelerator are comparable, while an adapted version is cheaper. No reports concerning ethical, legal and social aspects are identified.

Discussion

Overall, quantity and quality of identified studies is limited. However, the identified studies indicate that the prognosis of patients with brain metastases is despite highly developed and modern treatment regimens still limited. Conclusive evidence with regard to the effectiveness of identified interventions is only available for the combined treatment of SRS and WBRT compared to SRS or WBRT alone. Furthermore, there is insufficient evidence to compare SRS with WBRT, NS or HCSRT. The efficiency of the different equipments depends to a great extent on the number and the indications of the patients treated. If dedicated systems are used to their full capacity, there is some evidence for superior cost-effectiveness. If more treatment flexibility is required, adapted systems seem to be advantageous. However, equal treatment effectiveness is a necessary assumption for these conclusions. The need for a treatment precision can influence the purchase decision. No reports concerning more recent therapeutic alternatives are currently available.

Conclusion

Combination of SRS and WBRT is associated with improved local tumour control and neurological function compared to SRS or WBRT alone. However, only for patients with single metastasis there is strong evidence that this results in improved survival compared to WBRT alone. Methodologically rigorous studies are warranted to investigate SRS compared to WBRT and NS and to investigate the quality of life in patients undergoing these treatment regimens. Concerning the type of equipment used, economic efficiency depends to a great extent on the capacity at which the system can be used. Dedicated systems might be favourable for a high number of patients, while lower patient counts probably favour adapted systems with their superior treatment flexibility. Using the equipment at its full capacity may result in a limited number of machines, what in turn may give rise to the question of an equal and easy access to this technology. Studies focusing on the comparative effectiveness and cost-effectiveness of different treatment options and their combinations, especially for the German setting, are warranted.

Keywords: Hirnmetastase, Radiochirurgie

Zusammenfassung

Hintergrund

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

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

**Ergebnisse**

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

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

Insgesamt sind sowohl die Qualität als auch die Quantität identifizierter Studien stark reduziert. Es zeigt sich jedoch, dass die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen auch unter modernsten therapeutischen Möglichkeiten schlecht ist. Ausreichend starke Evidenz gibt es lediglich für die Untersuchung ergänzender WBRT zur SRS und der ergänzenden SRS zur WBRT. Ein direkter Vergleich von SRS und WBRT, SRS und NC sowie SRS und HCSRT ist hingegen nicht möglich. Die Wirtschaftlichkeit verschiedenerGerätealternativen hängt von der Patientenzahl und den behandelten Indikationen ab. Für ausgelastete dedizierte Systeme, liegen Hinweise vor, dass sie kostengünstiger sein können. Bei flexibler Nutzung scheinen modifizierte Systeme wirtschaftlich vorteilhafter. Diese Aussagen erfolgen unter der nicht gesicherten Annahme gleicher Wirksamkeit der Alternativen. Die Behandlungspräzision der Geräte kann Einfluss auf die Gerätewahl haben. Zu neueren Gerätealternativen wie z. B. dem CyberKnife liegen bisher keine Untersuchungen vor. Aus der wirtschaftlich vorteilhaften hohen Auslastung folgt aber eine begrenzte Geräteanzahl in einem vorgegebenen Gebiet, was evtl. einen gleichberechtigten, wohnortnahen Zugang zu dieser Technik erschwert.

Schlussfolgerungen

Die Kombination SRS und WBRT geht mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Funktionsfähigkeit gegenüber der jeweils alleinigen Therapie einher. Nur für Patienten mit singulärer Metastase resultiert dies in Vorteilen der Überlebenszeit. Qualitativ hochwertige Studien sind notwendig um die SRS direkt mit WBRT und NC zu vergleichen. Weiterhin sollte besonders die Lebensqualität in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden. Bei der Art des verwendeten Gerätes zeichnet sich eine deutliche Abhängigkeit der Wirtschaftlichkeit der Geräte von der erreichbaren Auslastung ab. Hohe Patientenzahlen bieten Vorteile für spezialisierte Systeme und bei geringeren Patientenzahlen ist die Flexibilität modifizierter System vorteilhaft. Weitere Studien z. B. zum CyberKnife sind wünschenswert. Insgesamt ist die Studienlage insbesondere für das deutsche Gesundheitssystem sehr mangelhaft.
Executive Summary

1. Introduction

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

2. Research questions

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

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

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

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

4. Ethical research question

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

5. Methods

Relevant publications are identified by means of a structured search of databases accessed through the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) on 08.08.2007. In addition, a manual search of identified reference lists is conducted. The former includes the following electronic resources: DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA90 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); II78 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); ME0A (MEDLINE Alert); EO08 (EMBASE Alert); IS90 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN73 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Publisher Database); SP97 (Springer Publisher Database); SPPP (Springer Publisher Database PrePrint); TV01 (Thieme Publisher Database).

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

6. Results

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

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

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

The same holds for ethical, legal and social aspects.

7. Discussion

Overall, quantity and quality of identified studies are limited. The identified studies indicate that the prognosis of patients with brain metastases is despite highly developed and modern treatment regimes still poor and that survival is limited. Considering the addressed research questions, conclusive evidence with regard to the effectiveness of identified interventions is only available for the combined treatment of SRS and WBRT compared to SRS or WBRT alone, respectively. Combined treatment is in both cases associated with improved local tumour control and neurological function. However, only in certain subgroups of patients, this results in improved survival compared to WBRT. Due to the availability of only less rigorous studies, there is only some evidence for superior local tumour control of SRS compared to NS. This improved tumour control does not result in gains in survival, however. On the other hand, there is insufficient evidence to directly compare SRS with WBRT, or HCSRT. It should be further noted, that none of the identified studies investigates the quality of life in patients undergoing presented interventions.

Furthermore, two studies provide some evidence that there is no difference in effectiveness/efficacy and safety between Gamma Knife and Linac-based systems. The evaluation of newer and less invasive radiosurgery systems is currently not available, however. The efficiency of different equipments depends on the number and indications of the patients treated. One publication compares the costs for radiosurgery with a Gamma Knife and with a linear accelerator for different indications. Thereby the authors assume equal effectiveness for the alternatives, acknowledging that this is still to be confirmed. If dedicated systems can be used to their full capacity, it can be suggested, that these systems are more cost-efficient. If the system needs to be used for other indications in order to reach full capacity, it is very likely that adapted linear accelerators are advantageous in terms of economic efficiency. Overall costs are reported to be comparable for dedicated linear accelerators and Gamma Knife, while adapted systems seem to be cheaper. No reports concerning newer alternatives such as the CyberKnife are identified. Resulting from the advice of using the equipment at full capacity wherever possible, is the ethical problem of an equal and easy access to this technology for the whole population.

8. Conclusion

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

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

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

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

2. Medizinische Forschungsfragen

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

3. Ökonomische Forschungsfragen

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

4. Ethische Forschungsfrage

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

5. Methodik

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Radiochirurgie in der Behandlung von Hirnmetastasen beurteilen zu können, wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 08.08.2007 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt: DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA00 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); II78 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); EA08 (EMBASE Alert); IS00 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN00 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank); SPPP (Springer Verlagsdatenbank PrePrint); TV01 (Thieme Verlagsdatenbank).

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

Die Literaturtitel und Abstracts identifizierter Publikationen werden auf der Basis der Themenstellung systematisch durch zwei unabhängige Gutachter unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft. Die Literatur wird entsprechend prädefinierter Selektionskriterien bezüglich ihrer Relevanz überprüft. Zur Bewertung der Qualität einzelner medizinischer Studien werden standardisierte Checklisten (siehe Anhang) sowie das von der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group entwickelte Instrument verwendet. Die identifizierten Studien werden in Abhängigkeit von ihrer internen Validität entsprechend festgelegter Kategorien eingeteilt.

6. Medizinische Ergebnisse

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

7. Ökonomische Ergebnisse

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

8. Diskussion

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

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

9. Schlussfolgerungen

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

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

**Korrespondenzadresse:**

Christoph Schwarzbach
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Leibniz Universität Hannover, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover, Tel.: +49-511/762-5167
cms@ivbl.uni-hannover.de

**Bitte zitieren als**

Müller-Riemenschneider F, Schwarzbach C, Bockelbrink A, Ernst I, Vauth C, Willich SN, von der Schulenburg JM. Medizinische und gesundheitsökonomische Bewertung der Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen. GMS Health Technol Assess. 2009;5:Doc03.

**Artikel online frei zugänglich unter**

http://www.egms.de/en/journals/hta/2009-5/hta000065.shtml

**Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

http://portal.dimdi.de/de/hta_berichte/hta225_bericht_de.pdf

**Copyright**

©2009 Müller-Riemenschneider et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.