



IQWiG-Berichte – Nr. 1205

**Stereotaktische Radiochirurgie
zur Behandlung von
interventionsbedürftigen
Vestibularisschwannomen**

Abschlussbericht

Auftrag: N20-03
Version: 1.0
Stand: 20.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.11.2020

Interne Auftragsnummer

N20-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Jan Boström, Gamma Knife Zentrum am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum sowie Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinikum Marien Hospital Herne, Herne
- Roland Goldbrunner, Uniklinik Köln, Köln

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Thomas Jakubeit
- Wolfram Groß
- Martina Markes
- Christoph Mosch
- Mattea Patt
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter: Radiochirurgie, Vestibularisschwannom, Neurom – Akustikus, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Radiosurgery, Vestibular Schwannoma, Neuroma – Acoustic, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom (primär, Rezidiv oder Restgewebe) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Aus insgesamt 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von etwa 2 Jahren konnten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den Bericht verwendet werden. Für die Endpunkte Gesichtslähmung, Hörvermögen und Krankenhausverweildauer zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

Für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis liegen keine Daten vor. Hinsichtlich der übrigen Endpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Dazu gehören Mortalität, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen, Arbeitsunfähigkeit, unerwünschte Ereignisse im Sinne von Komplikationen der Therapie und Reinterventionen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Anhand der Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
4 Ergebnisse	5
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	5
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	8
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	8
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	8
4.5.2 Ergebnisse zur Gesichtslähmung.....	8
4.5.3 Ergebnisse zum Hörvermögen.....	9
4.5.4 Ergebnisse zum Schwindelgefühl.....	9
4.5.5 Ergebnisse zu Kopfschmerzen.....	10
4.5.6 Ergebnisse zum Tinnitus.....	10
4.5.7 Ergebnisse zu Gleichgewichtsstörungen.....	10
4.5.8 Ergebnisse zur Arbeitsunfähigkeit.....	11
4.5.9 Ergebnisse zu SUE.....	11
4.5.10 Ergebnisse zu UE – Komplikationen der Therapie und Reinterventionen.....	11
4.5.11 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer.....	12
4.5.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	12
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	13
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	16
6 Fazit	18
Details des Berichts	19
A1 Projektverlauf	19
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	19
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	19

A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	20
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	20
A2.1.1	Population.....	20
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	20
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	20
A2.1.4	Studientypen	20
A2.1.5	Studiendauer	21
A2.1.6	Publikationssprache	21
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	21
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	21
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung.....	22
A2.2.1	Informationsquellen.....	22
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	23
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	24
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	24
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	24
A2.3.3	Metaanalysen	25
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	26
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	27
A3	Details der Ergebnisse	28
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	28
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	28
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	28
A3.1.1.2	Studienregister	29
A3.1.1.3	Herstellieranfragen.....	30
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	30
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	30
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	30
A3.1.2.3	Anhörung	31
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	31
A3.1.2.5	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	31
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	31
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	32
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	32
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	32
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	36

A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	36
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	36
A3.3.2	Mortalität	37
A3.3.3	Gesichtslähmung	37
A3.3.4	Hörvermögen	38
A3.3.5	Schwindelgefühl	40
A3.3.6	Kopfschmerzen.....	42
A3.3.7	Tinnitus.....	43
A3.3.8	Gleichgewichtsstörungen.....	44
A3.3.9	Arbeitsunfähigkeit	45
A3.3.10	SUE.....	45
A3.3.11	UE – Komplikationen der Therapie und Reinterventionen.....	46
A3.3.12	Krankenhausverweildauer	47
A3.3.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	47
A3.3.14	Sensitivitätsanalysen.....	51
A3.3.15	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
A4	Kommentare.....	53
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	53
A4.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	53
A5	Literatur	62
A6	Studienlisten	65
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	65
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	65
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	68
A7	Suchstrategien	69
A7.1	Bibliografische Datenbanken	69
A7.2	Studienregister.....	73
A8	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	7
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	14
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	21
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	27
Tabelle 5: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	30
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen	31
Tabelle 7: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	31
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	32
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	33
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Populationen der Studie Carlson 2021	34
Tabelle 12: Charakterisierung der Populationen der Studie Myrseth 2009	35
Tabelle 13: Charakterisierung der Populationen der Studie Pollock 2006	35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – nicht randomisierte Studien....	36
Tabelle 15: Ergebnisse – Gesichtslähmung (Klassifikation nach House-Brackmann).....	37
Tabelle 16: Ergebnisse – Hörvermögen (dichotom)	38
Tabelle 17: Ergebnisse – Hörvermögen (stetig).....	39
Tabelle 18: Ergebnisse – Schwindelgefühl	40
Tabelle 19: Ergebnisse – Kopfschmerzen	42
Tabelle 20: Ergebnisse – Tinnitus	43
Tabelle 21: Ergebnisse – Gleichgewichtsstörung	44
Tabelle 22: Ergebnisse – Arbeitsunfähigkeit	45
Tabelle 23: Ergebnisse – UEs	46
Tabelle 24: Ergebnisse – Reinterventionen.....	46
Tabelle 25: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PANQOL)	47
Tabelle 26: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GBI)	49
Tabelle 27: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Tinnitus Survey)	50
Tabelle 28: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	51
Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	54

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	29
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesichtslähmung (letzter Erhebungszeitpunkt)	37
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Schwindelgefühl (letzter Erhebungszeitpunkt)	41
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Tinnitus (letzter Erhebungszeitpunkt)	44
Abbildung 5: Forest Plot zu Reinterventionen	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBI	Glasgow Benefit Inventory
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PANQOL Scale	Penn Acoustic Neuroma Quality of Life Scale
PCS	Physical Component Summary
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Ein Vestibularisschwannom (früher als Akustikusneurinom bezeichnet) ist ein gutartiger, für gewöhnlich langsam wachsender Tumor, der typischerweise vom Gleichgewichtsnerv (Nervus vestibularis) ausgeht [1]. Etwa 8 % aller intrakraniellen Tumoren sind Vestibularisschwannome, die in mehr als 90 % der Fälle unilateral auftreten [1,2]. Die Diagnose erfolgt zumeist im Alter von etwa 50 Jahren [1,2]. Die Inzidenz beträgt 1 bis 2 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr [1]. Zu den Symptomen gehören insbesondere Hörminderung, Tinnitus, Schwindelgefühl und Gesichtsparästhesien [1,2].

Die genaue Ursache für die Entstehung eines Vestibularisschwannoms ist nicht bekannt. Zu den möglichen Risikofaktoren zählen unter anderem niedrig dosierte Strahlung bei gutartigen Erkrankungen des Kopfes und Halses im Kindesalter, die Verwendung von Mobiltelefonen und Lärmexposition [2]. In diesem Zusammenhang nimmt die Neurofibromatose Typ 2 eine Sonderrolle ein, da sich bei dieser genetischen Erkrankung bei 90 % bis 95 % der Betroffenen bilaterale Vestibularisschwannome bilden [3]. Die Diagnose der bilateralen Tumoren erfolgt zumeist im Alter von etwa 30 Jahren [3].

Für die Einteilung der Vestibularisschwannome stehen die Hannover-Klassifikation, die House-Klassifikation, die Koos-Klassifikation und die Sterkers-Klassifikation zur Verfügung, die jeweils auf der Größe und Ausbreitung des Tumors beruhen [1]. Die Primärdiagnostik erfolgt in erster Linie über eine Magnetresonanztomografie als bildgebende Methode [1].

Für die Behandlung sind im Wesentlichen die Eigenschaften des Tumors (Größe, Lage und Wachstum), die Krankengeschichte und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen [1,4-7]. Als Optionen stehen beobachtendes Abwarten („watchful waiting“), die mikrochirurgische Resektion, die Strahlentherapie und deren Kombination zur Verfügung [1,2,7]. Beobachtendes Abwarten erfordert eine regelmäßige Magnetresonanztomografie etwa alle 12 Monate und ist insbesondere eine Option für kleine, nicht wachsende und asymptomatische Tumoren. Für ältere Patientinnen und Patienten und solche mit erhöhtem Operationsrisiko stellt die Bestrahlung eine Alternative dar [1,2]. Für die mikrochirurgische Herangehensweise ist je nach Lokalisation der Tumoren der transtemporale, translabyrinthäre und subokzipitale beziehungsweise retrosigmoidale Zugang etabliert und wird in der Regel bei symptomatischen und/oder größeren raumfordernden Tumoren eingesetzt [1,2]. Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung des Vestibularisschwannoms steht unter anderem die einzeitige stereotaktische Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen zu Verfügung. Hierbei wird unter Fixierung des Schädels das Zielgewebe im Kopf einmalig hoch dosiert und präzise bestrahlt [2,8].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom (primär, Rezidiv oder Restgewebe) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen (primär, Rezidiv oder Restgewebe nach Teilresektion). Die Prüfindervention bildete die einzeitige stereotaktische Radiochirurgie (SRS) mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen. Als Vergleichsintervention galt die mikrochirurgische Resektion.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (insbesondere Schwindelgefühl, Hörvermögen, Gesichtslähmung und andere neurologische Symptome)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Krankenhausverweildauer

Es sollten in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Falls keine RCTs vorlagen, sollten nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien eingeschlossen werden. Dazu zählten beispielsweise quasirandomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien mit aktiver Zuteilung der Intervention nach vorab geplanter Regel und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit passiver Zuteilung der Intervention. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus dem Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ergab für die Fragestellung 5 relevante nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 06.11.2020 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Im Folgenden werden die Studien **Di Maio 2009** [9] und **Wagner 2011** [10] nicht dargestellt. Zwar erfüllten diese Studien die Einschlusskriterien, jedoch waren die Ergebnisse nicht verwertbar¹.

Die 3-armige monozentrische Studie **Carlson 2021** [11,12] aus den USA schloss erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem unilateralen Vestibularisschwannom ein, für die jeweils zu Studienbeginn 1 Datenerhebung und mindestens 1 weitere im Rahmen der Nachuntersuchung vorlag.

Grundsätzlich war der Wunsch der Patientinnen und Patienten für die Zuteilung zu den 3 Behandlungsgruppen maßgeblich. Insgesamt erfüllten 244 von 313 Personen (78 %), die vorstellig wurden, die Einschlusskriterien. Von den 244 Personen wurden 48 (20 %) mit SRS und 118 (48 %) mikrochirurgisch behandelt sowie 78 (32 %) wurden abwartend beobachtet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 2,1 Jahre. Im Folgenden werden nur die beiden Behandlungsgruppen betrachtet, die für die vorliegende Bewertung relevant sind. Patientinnen und Patienten in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe waren im Vergleich zur SRS-Gruppe im Durchschnitt jünger (52 Jahre versus 61 Jahre, $p < 0,001$; eigene Berechnung). Zudem hatten Patientinnen und Patienten in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe größere Tumoren als die in der SRS-Gruppe ($p = 0,002$; eigene Berechnung). Hinsichtlich der übrigen Patientencharakteristika, beispielsweise Geschlecht, Hörvermögen und Gesichtslähmung, waren die Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar.

Die SRS erfolgte mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen. Die mediane Tumorraddosis betrug 12,5 Gray. Für das mikrochirurgische Verfahren kam am häufigsten der retrosigmoidale Zugang zum Einsatz ($n = 71$; 60 %), gefolgt vom translabyrinthären ($n = 45$; 38 %) transtemporalen ($n = 1$; 1 %) und transotischen Zugang ($n = 1$; 1 %). In 18 der 118 Fälle (15 %) erfolgte eine subtotale Resektion.

¹ In der Studie Di Maio 2009 lagen die Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit SRS und mit Radiotherapie gemeinsam vor. Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit SRS sind in der Publikation nicht enthalten und können von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt werden.

In der Studie Wagner 2011 erfolgte die Behandlungsentscheidung in Abhängigkeit von der TumorgroÙe. Es liegt keine stratifizierte Auswertung nach TumorgroÙe oder sonstige adjustierte Auswertung vor. Es fehlt grundsätzlich eine Darstellung der Patientencharakteristika, die eine Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen ermöglicht.

In die norwegische Studie **Myrseth 2009** [13] wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein unilaterales, neu aufgetretenes Vestibularisschwannom mit einem Durchmesser von $\leq 2,5$ cm hatten, das aufgrund von nachgewiesenem Tumorwachstum oder einer Größe von $> 2,0$ cm im Kleinhirnbrückenwinkel als interventionsbedürftig eingestuft wurde. Personen mit Neurofibromatose Typ 2 wurden hingegen ausgeschlossen.

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte nach Wunsch der Patientinnen und Patienten, außer es lag eine Kontraindikation für die chirurgische Option vor. Bei einigen Patientinnen und Patienten lag eine Therapievorgabe durch überweisende neurochirurgische Zentren vor. Ursprünglich war die Studie als randomisierte Studie geplant; aufgrund der Ablehnung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer Randomisierung erfolgte die Zuteilung dann stattdessen wie beschrieben. In der Studie wurden 88 von 91 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ausgewertet. Davon wurden 60 mit SRS und 28 mikrochirurgisch behandelt. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 2 Jahre. Patientinnen und Patienten in der SRS-Gruppe waren im Durchschnitt älter als die in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe (57,5 Jahre versus 52,5 Jahre, $p = 0,06$). Zu Studienbeginn hatten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine normale Gesichtsnervenfunktion (House-Brackmann-Skala) und 43 % ein funktionelles Hörvermögen, 83 % litten unter Tinnitus, 48 % unter Schwindelgefühl und 39 % unter Gleichgewichtsfunktionsstörungen. Diesbezüglich zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die SRS erfolgte unter lokaler Anästhesie mit Kobalt-60-Strahlungsquellen und mit einer speziellen Planungssoftware mit automatischem Positionierungssystem. Die Tumorraddosis betrug 12 Gray. Die mikrochirurgische Resektion wurde mittels subokzipitaler Kraniotomie mit freiem Knochendeckel durchgeführt, der anschließend wieder eingesetzt wurde. Bei einem Patienten mit starkem Schwindelgefühl wurde die Resektion mittels eines translabyrinthären Zugangs durchgeführt. Bei allen Patientinnen und Patienten wurde ein Monitoring des 7., aber nicht des 8. Hirnnervs durchgeführt. Das Operationsteam verfügte über sowohl neurochirurgische als auch HNO-chirurgische Expertise. In 5 Fällen der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden.

Die monozentrische Studie **Pollock 2006** [14] aus den USA schloss erwachsene Patientinnen und Patienten ein, die ein unilaterales, unbehandeltes Vestibularisschwannom mit einem Durchmesser von < 3 cm aufwiesen. Personen mit Neurofibromatose Typ 2, mit Rezidiv oder diejenigen, die ungeeignet für eine Resektion waren, wurden hingegen ausgeschlossen.

Im Zeitraum von Juni 2000 bis Juli 2002 wurden insgesamt 162 Patientinnen und Patienten mit einem Vestibularisschwannom vorstellig, von denen 21 (13 %) ein abwartendes Beobachten empfohlen wurde und 9 (6 %) in anderen Zentren behandelt wurden. Von den verbleibenden 132 Personen waren 89 für die Studienteilnahme geeignet, von denen 82 der Teilnahme zustimmten. Die Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte nach Wunsch der Patientinnen und Patienten nach vorheriger Diskussion der Optionen: 46 Personen (56 %) wurden mit SRS und 36 (44 %) mikrochirurgisch behandelt. Die Nachbeobachtungsdauer

betrug über beide Behandlungsarme hinweg im Mittel 42 Monate mit einem Minimum von 12 Monaten und einem Maximum von 62 Monaten. Patientinnen und Patienten in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe waren im Durchschnitt jünger als die in der SRS-Gruppe (48,2 Jahre versus 53,9 Jahre, $p=0,03$). Hinsichtlich der übrigen Patientencharakteristika, beispielsweise Geschlecht, Hörvermögen, Tinnitus, Schwindelgefühl und Tumorgröße, waren die beiden Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar.

Die SRS erfolgte mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen nach vorheriger Dosisplanung mittels Magnetresonanztomografie. Die durchschnittliche Tumorraddosis betrug 12,2 Gray. Das mikrochirurgische Verfahren wurde unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz, des Hörvermögens und der Tumorgröße ausgewählt. Am häufigsten kam der retrosigmoidale Zugang zum Einsatz ($n=25$; 69 %), gefolgt vom translabyrinthären ($n=9$; 25 %) und transtemporalen Zugang ($n=2$; 6 %). In 3 der 36 Fälle ließ sich der Tumor nicht vollständig entfernen.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 3 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Keine der Studien enthielt explizit Angaben zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte											
	Mortalität	Gesichtslähmung	Hörvermögen	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen	Tinnitus	Gleichgewichtsstörungen	Arbeitsunfähigkeit	SUE	UE: Komplikationen der Therapie und Reinterventionen	Krankenhausverweildauer	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Carlson 2021	–	○ ^a	●	○ ^b	●	●	○ ^b	–	–	○ ^a	–	●
Myrseth 2009	●	●	●	●	–	●	●	●	–	●	●	●
Pollock 2006	–	●	●	●	●	–	–	–	–	●	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
–: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
a. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich statistisch signifikant im Alter und in der Tumorgröße zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Es liegt für diesen Endpunkt keine adjustierte Auswertung vor.
b. Für den kombinierten Endpunkt Schwindelgefühl oder Gleichgewichtsstörungen, bestehend aus den Einzelkomponenten Schwindelgefühl und Gleichgewichtsstörungen, liegen keine Auswertungen für die Einzelkomponenten vor.
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien (insbesondere fehlende Randomisierung) ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle 3 Studien als hoch anzusehen. Alle berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkte sind aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ebenfalls als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte nicht. Die qualitative Ergebnissicherheit der 3 Studien wird mit sehr gering bewertet. Nutzaussagen sind daher nur in Verbindung mit großen Effekten möglich, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Waren mehrere Auswertungszeitpunkte für einen patientenrelevanten Endpunkt verfügbar, so war der letzte Erhebungszeitpunkt für die Aussage zur Beleglage grundsätzlich maßgeblich (sofern keine Widersprüche zu früheren Erhebungszeitpunkten bestanden), da eine Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen langfristig auf die Verringerung der Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität abzielt. Lagen Daten aus mehreren Studien vor, so wurden diese metaanalytisch zusammengefasst. Dazu wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet.

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität lagen Daten aus der Studie Myrseth 2009 vor. Im Studienzeitraum von 2 Jahren traten keine Todesfälle auf.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.2 Ergebnisse zur Gesichtslähmung

Für den Endpunkt Gesichtslähmung, gemessen mit dem House-Brackmann Score, lagen Daten aus den Studien Myrseth 2009 und Pollock 2006 vor. Da ausschließlich der Grad 1 einer normalen Gesichtsfunktion entspricht, wurden die übrigen Grade 2 bis 6 als Gesichtslähmung operationalisiert. Die metaanalytische Zusammenfassung des letzten Erhebungszeitpunkts (24 Monate bzw. 42 Monate [Durchschnitt]) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (Odds Ratio [OR]: 0,06; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,02; 0,21]; $p < 0,001$). Die Chance, eine Gesichtslähmung zu erleiden, war bei einer Behandlung mit SRS etwa 17-mal geringer im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion. Ein solcher Effekt lässt sich nicht allein durch Verzerrung erklären (dramatischer Effekt).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Gesichtslähmung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.3 Ergebnisse zum Hörvermögen

Für den Endpunkt Hörvermögen lagen Daten aus 3 Studien vor. Als funktionell erhalten galt das Hörvermögen bei einer Beibehaltung des Grades A oder B gemäß der Gardner-Robertson-Skala oder gemäß der AAO-HNS-Klassifikation (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery).

Infolge der unzureichenden Ergebnisdarstellung und unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts konnte kein Gesamtschätzer berechnet werden. In der Studie Myrseth 2009 (Gardner-Robertson-Skala) zeigte sich zum Zeitpunkt 24 Monate ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (OR: 22,93; 95 %-KI: [1,33; 396,64]; $p = 0,002$). Die Chance, dass funktionelle Hörvermögen zu erhalten, war bei einer Behandlung mit SRS etwa 23-mal höher im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion. In der Studie Pollock 2006 (AAO-HNS-Klassifikation) zeigte sich nach 42 Monaten (Mittelwert) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion ($p < 0,001$, keine weiteren Angaben). In der Studie Carlson 2021 wurde das Hörvermögen mit einer Likert-Skala mit einem Wertebereich von 1 (normales Hörvermögen) bis 10 (vollständig taub) erhoben. Es ergab sich zum Zeitpunkt 2,1 Jahre (Mittelwert) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (Mittelwertdifferenz [MD]: $-1,60$; 95 %-KI: $[-2,63; -0,57]$; $p = 0,002$). Allerdings lässt sich der Erhalt des funktionellen Hörvermögens mit diesem Erhebungsinstrument nicht beurteilen, sodass diese Auswertung als Ergänzung zu den maßgeblichen Auswertungen aus den Studien Myrseth 2009 und Pollock 2006 zu betrachten ist. In der Gesamtschau zeigten sich insbesondere in der Studie Myrseth 2009 große Effekte, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Hörvermögen ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.4 Ergebnisse zum Schwindelgefühl

Für den Endpunkt Schwindelgefühl lagen Daten aus 2 Studien vor. Die Datenerhebung erfolgte in der Studie Myrseth 2009 mit einer visuellen Analogskala und in der Studie Pollock 2006 mit dem Dizziness Handicap Inventory (Wertebereich jeweils von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden). Beide Instrumente wurden als hinreichend ähnlich eingestuft, um sie metaanalytisch zusammenzufassen. Dabei zeigte sich zum letzten Erhebungszeitpunkt (24 Monate bzw. 42 Monate [Durchschnitt]) ein numerischer Vorteil der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MD: $-5,97$; 95 %-KI: $[-11,98; 0,04]$; $p = 0,052$).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Schwindelgefühl kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.5 Ergebnisse zu Kopfschmerzen

Für den Endpunkt Kopfschmerzen lagen Daten aus 2 Studien vor. Infolge der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts konnte kein Gesamtschätzer berechnet werden. In der Studie Carlson 2021 wurde der Endpunkt mit einer Likert-Skala mit einem Wertebereich von 1 bis 10 erhoben (höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden). In der Studie Pollock 2006 erfolgte die Erhebung mit dem Headache Survey, der sich aus Fragen zur Häufigkeit, Dauer, Intensität, Behandlung und Arbeitsunfähigkeit infolge von Kopfschmerzen zusammensetzt. Entsprechend der Antwortmöglichkeiten liegt der Wertebereich zwischen 1 und 20 (höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden). Weder in der Studie Carlson 2021 nach 2,1 Jahren (Mittelwert) noch in der Studie Pollock 2006 nach 42 Monaten (Mittelwert) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,871$ bzw. $p = 0,29$).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Kopfschmerzen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.6 Ergebnisse zum Tinnitus

Für den Endpunkt Tinnitus lagen Daten aus 2 Studien vor. In der Studie Carlson 2021 wurde der Endpunkt mit einer Likert-Skala mit einem Wertebereich von 1 bis 10 erhoben (höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden). In der Studie Myrseth 2009 erfolgte die Erhebung mit einer visuellen Analogskala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 (höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden). Da mit Ausnahme des Wertebereiches beide Skalen vergleichbar sind, wurde der Wertebereich in der Studie Carlson 2021 mittels Multiplikation mit 10 angeglichen. Die metaanalytische Zusammenfassung des letzten Erhebungszeitpunkts (2,1 Jahre [Durchschnitt] bzw. 24 Monate) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zum Nachteil der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (MD: 9,27; 95 %-KI: [0,84; 17,71]; $p = 0,031$). Eine Mittelwertdifferenz von etwa 9 auf einer Skala von 1 bis 100 ist nicht von einer Größenordnung, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Es liegt somit kein dramatischer Effekt vor.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Tinnitus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.7 Ergebnisse zu Gleichgewichtsstörungen

Für den Endpunkt Gleichgewichtsstörungen lagen Daten aus der Studie Myrseth 2009 vor. Nach 24 Monaten gaben 45,0 % der Patientinnen und Patienten in der SRS-Gruppe und 50,0 % in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe an, dass sie unter Gleichgewichtsstörungen litten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (keine weiteren Angaben verfügbar).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Gleichgewichtsstörungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.8 Ergebnisse zur Arbeitsunfähigkeit

Für den Endpunkt Arbeitsunfähigkeit lagen Daten aus 1 Studie vor. In der Studie Myrseth 2009 wurde erhoben, ob die Personen zu Studienbeginn und nach 24 Monaten berufstätig, krankgeschrieben, arbeitsunfähig oder im Ruhestand waren. In dieser norwegischen Studie fehlen die konkreten Operationalisierungen der einzelnen Ausprägungen, die eine Abgrenzung untereinander erlauben würden. Insbesondere die Ausprägung krankgeschrieben wird als patientenrelevant eingestuft und mit den anderen Ausprägungen gemeinsam betrachtet. Hinsichtlich der 4 Ausprägungen zeigten sich nach 24 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,924$; siehe Abschnitt A3.3.9 für Details).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Arbeitsunfähigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.9 Ergebnisse zu SUE

Es lagen keine Daten zum Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus den 3 Studien vor.

Damit ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.10 Ergebnisse zu UE – Komplikationen der Therapie und Reinterventionen

Für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) – Komplikation der Therapie und Reinterventionen lagen Daten aus 2 Studien vor. In der Studie Myrseth 2009 wurde für keine der 60 Personen, die mit der SRS behandelt wurden, UEs berichtet. Nach mikrochirurgischer Resektion traten 9 UEs bei 28 Patientinnen und Patienten (32,1 %) auf. Dazu zählten plastisch-chirurgische Eingriffe zur Korrektur postoperativer Gesichtslähmungen ($n = 5$), Austritt von zerebrospinaler Flüssigkeit ($n = 2$), durch Computertomografie identifiziertes asymptomatisches kleines Hämatom in der Resektionshöhle ($n = 1$) und Heiserkeit, die nach einigen Wochen verschwand ($n = 1$). In der Studie Pollock 2006 traten nach SRS bei 46 Patientinnen und Patienten insgesamt 3 UEs auf. Dabei handelte es sich um zunehmende Ataxie ($n = 2$) und Trigeminusneuralgie ($n = 1$). Nach mikrochirurgischer Resektion ereigneten sich bei 36 Personen insgesamt 13 UEs. Diese umfassten den Austritt von zerebrospinaler Flüssigkeit ($n = 5$), Tarsorrhaphie ($n = 5$), Einsatz eines Oberlid-Goldgewichts ($n = 1$), tiefe Beinvenenthrombose ($n = 1$) und Wundinfektion ($n = 1$).

Die Gesamtrate der UEs wird als nicht interpretierbar angesehen und ein Effektschätzer wurde nicht berechnet. Einerseits lässt sich der Schweregrad einzelner UEs anhand der verfügbaren Angaben nicht beurteilen, andererseits kann eine Mehrfachnennung von Personen nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren lässt sich bei den berichteten UEs grundsätzlich keine systematische Erhebung erkennen. Folglich entfällt eine Nutzensaussage.

Reinterventionen erfolgten in beiden Studien ausschließlich nach SRS. In der Studie Myrseth 2009 erfolgte innerhalb von 24 Monaten bei 1 von 60 Personen (1,7 %) eine mikrochirurgische Tumorresektion infolge von Tumorwachstum, in der Studie Pollock 2006 waren innerhalb von 42 Monaten (Durchschnitt) 2 von 46 Personen (4 %) betroffen. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (OR: 2,62; 95 %-KI: [0,29; 23,57]; $p = 0,390$).

Damit ergibt sich für den Endpunkt UE – Komplikation der Therapie und Reinterventionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.11 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer

Für den Endpunkt Krankenhausverweildauer lagen Daten aus 2 Studien vor. Infolge der unzureichenden Ergebnisdarstellung konnte kein Gesamtschätzer berechnet werden. In der Studie Myrseth 2009 ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (Mittelwert [Min; Max]: 2,5 [2; 5] Tage im Vergleich zu 12,5 [10; 30] Tage; $p < 0,001$). In der Studie Pollock 2006 erfolgte die SRS ambulant. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer nach der mikrochirurgischen Resektion betrug 5,1 Tage (keine weiteren Angaben verfügbar). In der Gesamtschau zeigten sich große Effekte, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Krankenhausverweildauer ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.5.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen Daten aus 3 Studien vor. In der Studie Carlson 2021 wurde der Endpunkt mit der Penn Acoustic Neuroma Quality of Life (PANQOL) Scale erhoben. Der Gesamtscore und die 7 Domänen umfassen jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100, und höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden. Nach 2,1 Jahren (Durchschnitt) zeigte sich im Gesamtscore ein numerischer Vorteil der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MD: 5,00; 95 %-KI: [-3,41; 13,41]; $p = 0,242$). Auf eine Darstellung der 7 Domänen wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Abschnitt A3.3.13 für weitere Ergebnisse), da für die Nutzensaussage der Gesamtscore maßgeblich ist.

Damit ergibt sich für die PANQOL Scale kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

In der Studie Myrseth 2009 wurde der Endpunkt mit dem Glasgow Benefit Inventory (GBI) erhoben. Der Gesamtscore und die 3 Domänen umfassen jeweils einen Wertebereich von -100 bis 100, und höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden. Nach 24 Monaten zeigte sich im Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion (MD: 13,90; 95 %-KI: [3,02; 24,78]; $p = 0,013$).

Eine Mittelwertdifferenz von etwa 14 auf einer Skala von -100 bis 100 ist nicht von einer Größenordnung, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Es liegt somit kein dramatischer Effekt vor. Auf eine Darstellung der 3 Domänen wird verzichtet (siehe Abschnitt A3.3.13 für weitere Ergebnisse), da für die Nutzensaussage der Gesamtscore maßgeblich ist.

Damit ergibt sich für den GBI kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

In der Studie Pollock 2006 wurde der Endpunkt mit dem Tinnitus Survey und 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) erhoben. Mit dem Tinnitus Survey wird beurteilt, in welchem Ausmaß Tinnitus die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt. Das Instrument umfasst einen Wertebereich von 0 bis 100, und höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden. Nach 42 Monaten (Durchschnitt) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,29$).

Die beiden Summenscores des SF-36 Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS) haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100. Höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden. Nach 42 Monaten (Durchschnitt) zeigte sich im MCS ein numerischer Vorteil der SRS (MD: 3,30; 95 %-KI: [-0,41; 7,01]; $p = 0,080$) und im PCS ein numerischer Nachteil der SRS (MD: -0,70; 95 %-KI: [-5,35; 3,95]; $p = 0,765$), jedoch ergab sich weder im MCS noch im PCS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Damit zeigt sich für den Tinnitus Survey und den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkte											
Mortalität	Gesichtslähmung	Hörvermögen	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen	Tinnitus	Gleichgewichtsstörungen	Arbeitsunfähigkeit	SUE	UE: Komplikationen der Therapie und Reinterventionen	Krankenhausverweildauer	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
(⇔)	∕	∕	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	–	(⇔)	∕	⇔
<p>∕: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann –: keine Daten berichtet SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Für die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten werden im Folgenden die Ergebnisse der Informationsbeschaffung herangezogen. Durch die Recherche in den Studienregistern ließen sich keine abgeschlossenen Studien identifizieren. Somit sind keine abgeschlossenen Studien bekannt, deren Ergebnisse bisher nicht veröffentlicht sind. Dies bedeutet allerdings auch, dass keine Studienregistereinträge für die 5 eingeschlossenen Studien gefunden wurden. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht registrierte Studien abgeschlossen wurden, für die bisher keine Ergebnispublikationen vorliegen. Allerdings gibt es keine konkreten Anzeichen für diese Annahme.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden Anfragen an 11 Hersteller von Geräten gemäß Prüflintervention nach unveröffentlichten Studienergebnissen gestellt. Die Rückmeldung von 6 Herstellern enthielt keine Anzeichen für unpublizierte Daten. Die übrigen 5 Hersteller antworteten nicht auf die Anfrage und anschließende Erinnerung.

Auch wenn das Vorhandensein unpublizierter Daten grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden kann, so zeigen sich jedoch in der Gesamtschau keine Anzeichen für unveröffentlichte Studienergebnisse. Infolgedessen ergeben sich keine Konsequenzen für das Berichtsfazit.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für die Endpunkte Gesichtslähmung, Hörvermögen und Krankenhausverweildauer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen

Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom.

In den Studien werden keine Angaben zum Endpunkt SUE berichtet. Auswertungen zu den Endpunkten Mortalität, Gesichtslähmung und UEs im Sinne von Komplikationen der Therapie und Reinterventionen sind hingegen verfügbar. Diese werden für eine Bewertung des Schadens hinsichtlich der Fragestellung als ausreichend betrachtet. Es zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

Somit steht dem höheren Nutzen der SRS kein höherer Schaden bezüglich der zuvor beschriebenen Endpunkte im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion gegenüber.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die Fazitaussagen beruhen auf 3 Studien mit verwertbaren Ergebnissen, in denen die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem unilateralen Vestibularisschwannom entweder mit der SRS oder mit der mikrochirurgischen Resektion erfolgte. Die Zielpopulation für den vorliegenden Bericht umfasste Patientinnen und Patienten mit Vestibularisschwannomen, die interventionsbedürftig waren. Infolgedessen wurde abwartendes Beobachten als Behandlungsstrategie nicht betrachtet. Weitere Therapieansätze, wie beispielsweise die fraktionierte Strahlentherapie oder die a priori intendierte Kombinationstherapie aus mikrochirurgischer Resektion und SRS waren gemäß Beauftragung nicht Gegenstand des Berichts.

Bilaterale Vestibularisschwannome treten regelhaft bei Neurofibromatose Typ 2 auf. Allerdings wurden Personen mit dieser genetischen Erkrankung in 2 Studien explizit ausgeschlossen und in der dritten Studie gibt es keine Angaben dazu. In diesem Zusammenhang weisen Leitlinienautoren darauf hin, dass Daten aus prospektiven Studien zur Behandlung von Vestibularisschwannomen bei Personen mit Neurofibromatose Typ 2 fehlen [7]. Grundsätzlich kommen die SRS und die mikrochirurgische Resektion als Behandlungsoptionen in Betracht [5-7].

Die 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien weisen methodische Mängel auf, die sich in der qualitativen Ergebnissicherheit widerspiegeln. In allen Studien erfolgte die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme nicht aktiv nach vorab geplanter Regel, sondern vorwiegend auf Wunsch der Patientinnen und Patienten. Infolgedessen ergaben sich Unterschiede in den Gruppengrößen und zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren, wie beispielsweise Alter oder Tumorgröße. Lediglich in der Studie Carlson 2021 wurden prognostisch relevante Faktoren in der Auswertung berücksichtigt. Allerdings bleibt in dieser Studie unklar, für welchen Anteil von Patientinnen und Patienten eine Erhebung mindestens teilweise retrospektiv erfolgte. Infolge der methodischen Mängel ist die qualitative Ergebnissicherheit in den 3 Studien mit sehr gering zu bewerten, sodass sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden nur bei großen Effekten ergeben kann, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

Für die Endpunkte Gesichtslähmung und Hörvermögen zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Für Reinterventionen infolge von Tumorwachstum und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Diese Aussagen erfolgen anhand des letzten Erhebungszeitpunkts, der in den Studien etwa 2 Jahre betrug. Da eine Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen langfristig auf die Verringerung der Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität abzielt, wären Daten über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus anhand von prospektiven vergleichenden Studien insbesondere für

Hörvermögen, Reinterventionen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wünschenswert. So nimmt beispielsweise in einer retrospektiven vergleichenden Studie mit einer Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren das Hörvermögen nach SRS kontinuierlich ab, wohingegen nach mikrochirurgischer Resektion nur eine geringfügige Abnahme beobachtet wurde [15]. Es bleibt daher unklar, ob für den Endpunkt Hörvermögen der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zu mikrochirurgischen Resektion über einen Zeitraum von 2 Jahren hinaus Bestand hat. Infolge der Recherche in Studienregistern sind keine laufenden prospektiven vergleichenden Studien bekannt, die möglicherweise dazu geeignet sind, in absehbarer Zeit die Datenlage um Langzeitergebnisse zu ergänzen. Allerdings hat das Ergebnis der Recherche in Studienregistern nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für keine der 5 eingeschlossenen Studien Registereinträge identifiziert werden konnten. In diesem Zusammenhang sei auf die Deklaration von Helsinki [16] hingewiesen, die für jede Forschung am Menschen neben der Veröffentlichung der Ergebnisse seit 2008 vorab eine Studienregistrierung in öffentlich zugänglichen Datenbanken fordert.

Zusammenfassend beruht das Fazit auf Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem unilateralen Vestibularisschwannom, für das grundsätzlich die SRS und die mikrochirurgische Resektion als Behandlungsoptionen infrage kamen. Diese Voraussetzung erfüllen gemäß Leitlinie am ehesten Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen, mittelgroßen Tumor (Koos-Klassifikation Grad 3 bis 4, < 3 cm) [7]². Wie bereits im Abschnitt zum Hintergrund erläutert, sind zwar die Eigenschaften des Tumors (Größe, Lage und Wachstum) für die Therapieentscheidung wesentlich, darüber hinaus sind aber grundsätzlich beispielsweise die Krankengeschichte und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen [1,4-7].

² Medium sized tumors (Koos grades III–IV, < 3 cm): Most patients with medium sized tumors present with vestibular or cochlear symptoms. Facial paresis is rare and might even be a hint for a facial schwannoma. Due to the symptomatic burden and considerable tumor volume, therapy should be performed. Surgery or radiosurgery can be recommended at a very similar level (recommendation level C).

6 Fazit

Aus insgesamt 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von etwa 2 Jahren konnten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den Bericht verwendet werden. Für die Endpunkte Gesichtslähmung, Hörvermögen und Krankenhausverweildauer zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion.

Für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis liegen keine Daten vor. Hinsichtlich der übrigen Endpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Dazu gehören Mortalität, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen, Arbeitsunfähigkeit, unerwünschte Ereignisse im Sinne von Komplikationen der Therapie und Reinterventionen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Anhand der Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 05.11.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 04.02.2021 wurde am 11.02.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.06.2021, wurde am 09.06.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.07.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [17] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen (primär, Rezidiv oder Restgewebe nach Teilresektion) aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention stellt die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen dar. Als Vergleichsintervention gilt die mikrochirurgische Resektion.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (insbesondere Schwindel, Hörvermögen, Gesichtslähmung und andere neurologische Symptome)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Krankenhausverweildauer

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs vorliegen, werden nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien für die unter Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen ausgewertet. Dazu zählen beispielsweise quasirandomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien mit aktiver Zuteilung der Intervention nach vorab geplanter Regel und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit passiver Zuteilung der Intervention.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigem Vestibularisschwannom (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [19], TREND- [20] oder STROBE-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für

Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Accuray
- BrainLAB
- Elekta
- Gamma Star
- Neusoft Medical Systems
- Panacea Medical Technologies

- Shinva Medical Instrument
- Siemens
- Varian
- Vision RT
- ZAP Surgical Systems

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [22] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [23]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [24] angewendet werden.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vorhandensein einer Neurofibromatose Typ 2

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 06.11.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

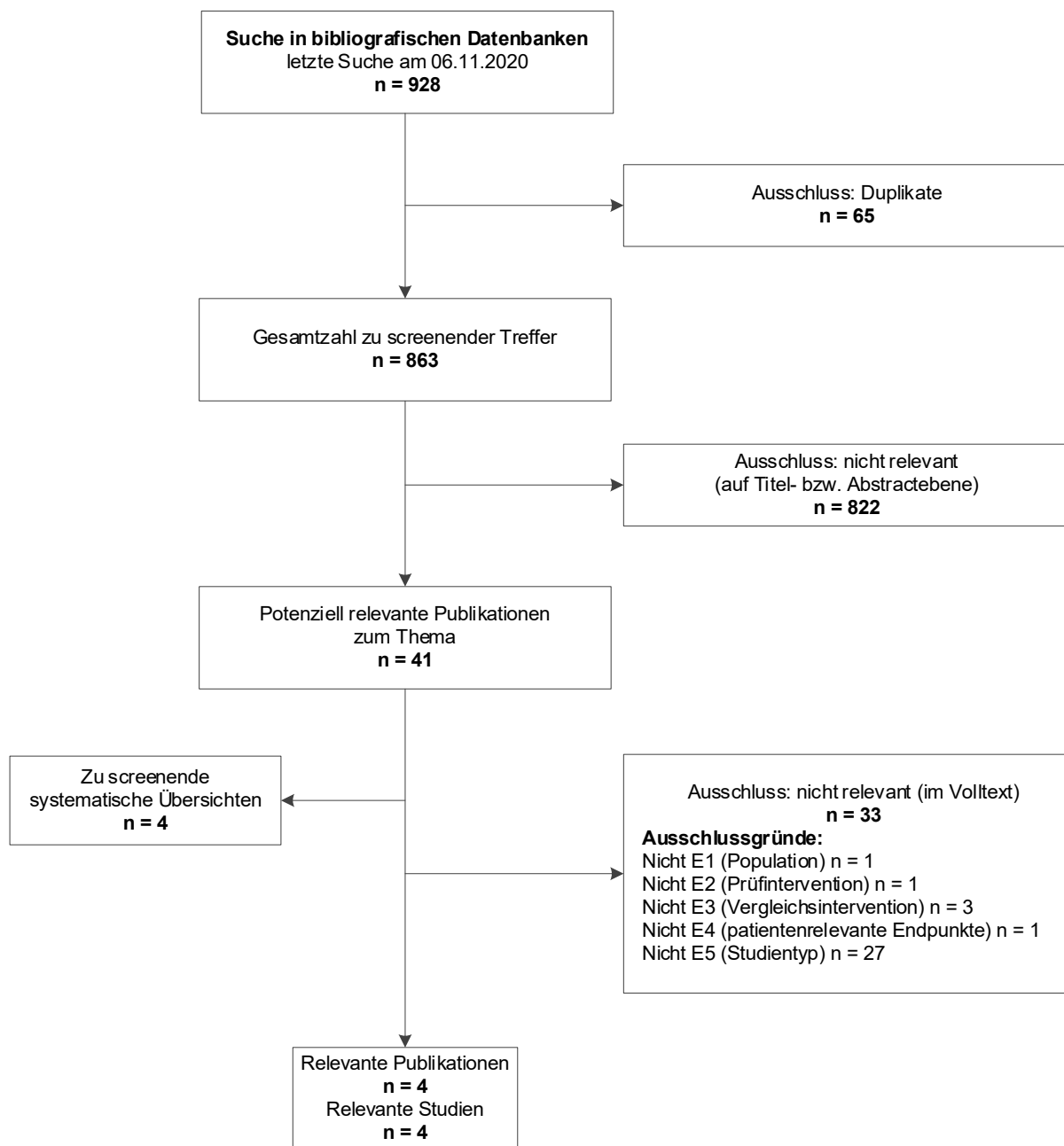


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 06.11.2020 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

BrainLAB und Elekta unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. Accuray, Siemens, Vision RT und ZAP Surgical Systems unterschrieben diese nicht, da diese Hersteller nach eigener Aussage bisher nicht als Sponsor einer relevanten Studie tätig waren bzw. ihnen keine relevanten Studien(daten) vorlagen. Zu den übrigen Herstellern (Gamma Star, Neusoft Medical Systems, Panacea Medical Technologies, Shinya Medical Instrument und Varian) konnte trotz wiederholter Ansprache kein Kontakt hergestellt werden.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 5):

Tabelle 5: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Carlson 2021	Vollpublikation in Fachzeitschrift [12]

Die Studie Carlson 2021 konnte durch die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken nicht identifiziert werden, da die Vollpublikation erst nach Durchführung der Recherche veröffentlicht wurde.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Carlson 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie verteilen sich die 313 Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Vestibularisschwannom auf die 3 Gruppen? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die 313 Patientinnen und Patienten verteilen sich wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 116 abwartendes Beobachten ▫ 138 Mikrochirurgie ▫ 59 stereotaktische Radiochirurgie
Di Maio 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist es möglich, Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit stereotaktischer Radiochirurgie zur Verfügung zu stellen? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein, die Bereitstellung von Subgruppenanalysen ist nach so langer Zeit nicht mehr möglich.

A3.1.2.5 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 7):

Tabelle 7: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Carlson 2021	weitere Vollpublikation in Fachzeitschrift (Barnes 2021 [11])

Die Identifikation erfolgte durch die kontinuierliche Beobachtung der Studienlage während der Berichterstellung.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 5 relevante Studien identifiziert werden. Die Studien Di Maio 2009 und Wagner 2011 wurden zwar formal aufgrund der Erfüllung der Einschlusskriterien eingeschlossen, aber deren Ergebnisse konnten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Verfügbare Dokumente		
		Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Carlson 2021	ja [11,12]	nein	nein	nein
Di Maio 2009 ^a	ja [9]	nein	nein	nein
Myrseth 2009	ja [13]	nein	nein	nein
Pollock 2006	ja [14]	nein	nein	nein
Wagner 2011 ^b	ja [10]	nein	nein	nein
<p>a. Die Studie wurde lediglich formal eingeschlossen, da gemeinsame Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit stereotaktischer Radiochirurgie und mit Radiotherapie vorliegen. Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit stereotaktischer Radiochirurgie sind in der Publikation nicht enthalten und können von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>b. Die Studie wurde lediglich formal eingeschlossen, da die Behandlungsentscheidung in Abhängigkeit von der Tumorgroße erfolgte und keine stratifizierte Auswertung nach Tumorgroße oder sonstige adjustierte Auswertung vorliegt. Es fehlt grundsätzlich eine Darstellung der Patientencharakteristika, die eine Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen ermöglicht.</p>				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der folgenden Tabelle 9 werden die eingeschlossenen und verwertbaren Studien hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. In weiteren Tabellen finden sich eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten (Tabelle 10) sowie eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen (Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13). Studien, deren Daten nicht verwertbar waren und die infolgedessen nicht zur Nutzenableitung herangezogen werden konnten, werden nicht dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobachtung	patientenrelevante Endpunkte
Carlson 2021 ^a	nicht randomisierte prospektive vergleichende Studie, monozentrisch	166	stereotaktische Radiochirurgie	Mikrochirurgie	USA 2005–2019	durchschnittlich 2,1 Jahre	Gesichtslähmung Hörvermögen Schwindelgefühl Kopfschmerzen Tinnitus Gleichgewichtsstörungen UE gesundheitsbezogene Lebensqualität
Myrseth 2009	nicht randomisierte prospektive vergleichende Studie, monozentrisch	91	stereotaktische Radiochirurgie	Mikrochirurgie	Norwegen 2000–2007	2 Jahre	Mortalität Gesichtslähmung Hörvermögen Schwindelgefühl Tinnitus Gleichgewichtsstörung Arbeitsunfähigkeit UE Krankenhausverweildauer gesundheitsbezogene Lebensqualität
Pollock 2006	nicht randomisierte prospektive vergleichende Studie, monozentrisch	82	stereotaktische Radiochirurgie	Mikrochirurgie	USA 2000–2002	durchschnittlich 42 Monate	Gesichtslähmung Hörvermögen Schwindelgefühl Kopfschmerzen UE Krankenhausverweildauer gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Es handelt sich um eine 3-armige Studie. Angaben zum Studienarm mit der Behandlungsstrategie beobachtendes Abwarten werden nicht herangezogen. N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Carlson 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unilaterales Vestibularisschwannom ▪ k. A. bezüglich TumorgroÙe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. bezüglich Neurofibromatose Typ 2
Myrseth 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unilaterales Vestibularisschwannom ▪ TumorgroÙe < 2,5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurofibromatose Typ 2
Pollock 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unilaterales Vestibularisschwannom ▪ TumorgroÙe < 3 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurofibromatose Typ 2 ▪ Rezidive
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 11: Charakterisierung der Populationen der Studie Carlson 2021

Charakteristika Kategorie	Radiochirurgie	Mikrochirurgie
N	48	118
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	52 (14)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	48 / 52
TumorgroÙe [cm], n (%)		
0–0,9	19 (40)	23 (19)
1–1,9	23 (48)	45 (38)
2–2,9	6 (13)	34 (29)
3–3,9	0 (0)	12 (10)
≥ 4	0 (0)	4 (3)
Tumorlokalisation, n (%)		
Kleinhirnbrückenwinkel	39 (81)	97 (82)
intrakanalikulär	9 (19)	21 (18)
Hörvermögen [AAO-HNS], n (%)		
Grad A	10 (21)	31 (27)
Grad B	21 (45)	32 (28)
Grad C	3 (6)	14 (12)
Grad D	13 (28)	37 (32)
normale Gesichtsfunktion [HB-Grad 1], n (%)	47 (98)	114 (97)
AAO-HNS: Klassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; HB: Klassifikation nach House-Brackmann; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in jeweiliger Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 12: Charakterisierung der Populationen der Studie Myrseth 2009

Charakteristika Kategorie	Radiochirurgie	Mikrochirurgie
N	60	28
Alter [Jahre], MW [Min.; Max.]	57,5 [36; 79]	52,5 [26; 73]
Geschlecht [w / m], % ^a	56,7 / 43,3	57,1 / 42,9
Hörvermögen [Gardner-Robertson-Klassifikation], n (%)		
A oder B	25 (42,3)	13 (44,4)
normale Gesichtsfunktion [HB-Grad 1], n (%)	60 (100)	28 (100)
Schwindelgefühl, n (%)	29 (48,3)	13 (46,4)
Tinnitus, n (%)	49 (81,7)	24 (85,7)
Gleichgewichtsstörung, n (%)	22 (36,7)	12 (42,9)
Tumorgröße [cm], MW (SD)	1,6 (k. A.)	1,8 (k. A.)
a. eigene Berechnung		
HB: Klassifikation nach House-Brackmann; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in jeweiliger Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 13: Charakterisierung der Populationen der Studie Pollock 2006

Charakteristika Kategorie	Radiochirurgie	Mikrochirurgie
N	46	36
Alter [Jahre], MW (SD)	53,9 (k. A.)	48,2 (k. A.)
Geschlecht [w / m], % ^a	41,3 / 58,7	47,2 / 52,8
Fazialisschwäche, n (%)	0 (0)	0 (0)
Gesichtstaubheit, n (%)	1 (2)	2 (6)
Hörvermögen [AAO-HNS-Grad A oder B], n (%)	30 (65)	22 (61)
Schwindelgefühl [DHI] ^b , MW (SD)	11,0 (k. A.)	11,9 (k. A.)
Tinnitus [VAS] ^b , MW (SD)	9,0 (k. A.)	11,6 (k. A.)
Kopfschmerz [Score] ^c , MW (SD)	6,0 (k. A.)	5,7 (k. A.)
Tumor intrakanalikulär, n (%)	10 (22)	5 (14)
Tumorgröße [cm], MW (SD)	1,23 (k. A.)	1,41 (k. A.)
a. eigene Berechnung		
b. Wertebereich von 0–100, höhere Werte entsprechen einem höheren Belastungsempfinden		
c. Wertebereich von 0–20, höhere Werte entsprechen einem höheren Belastungsempfinden		
AAO-HNS: Klassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; DHI: Dizziness Handicap Inventory; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in jeweiliger Kategorie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich		

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials der 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien ist in der folgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – nicht randomisierte Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung				Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
Carlson 2021	ja	ja	nein	nein	unklar	nein ^a	hoch
Myrseth 2009	ja	nein ^b	nein	nein	unklar	ja	hoch
Pollock 2006	ja	nein ^c	nein	nein	unklar	ja	hoch

a. Es wurden Personen zwischen 2005 und 2019 hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft, obwohl der Studienstart mit 2014 angegeben wurde. Somit bleibt unklar, für welchen Anteil von Patientinnen und Patienten eine Erhebung mindestens teilweise retrospektiv („obtained by medical record review“) erfolgte. In der Gesamtschau der Publikationen ist nicht davon auszugehen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt.

b. Zwar liegen die wesentlichen Angaben zu Baseline vor (Alter, Geschlecht, Symptomschwere und Tumorgröße), allerdings unterscheiden sich die Gruppen im Alter um durchschnittlich 5,0 Jahre (p = 0,06).

c. Zwar liegen die wesentlichen Angaben zu Baseline vor (Alter, Geschlecht, Symptomschwere und Tumorgröße), allerdings unterscheiden sich die Gruppen statistisch signifikant im Alter um durchschnittlich 5,7 Jahre (p = 0,03).

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in allen Studien mit hoch bewertet. Daher ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in den Studien auch als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt. Eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt nicht.

Die qualitative Ergebnissicherheit der nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien wird mit sehr gering bewertet, da entweder die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn nicht gegeben ist und keine adjustierten Auswertungen vorliegen (Myrseth 2009 und Pollock 2006) oder es unklar bleibt, für welchen Anteil von Patientinnen und Patienten eine Erhebung mindestens teilweise retrospektiv erfolgte (Carlson 2021). Nutzensaussagen sind

daher nur in Verbindung mit großen Effekten möglich, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

A3.3.2 Mortalität

Ergebnisse zur Mortalität

Alle verfügbaren Ergebnisse werden bereits im Abschnitt 4.5.1 dargestellt.

Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.3 Gesichtslähmung

Ergebnisse zur Gesichtslähmung

Tabelle 15: Ergebnisse – Gesichtslähmung (Klassifikation nach House-Brackmann)

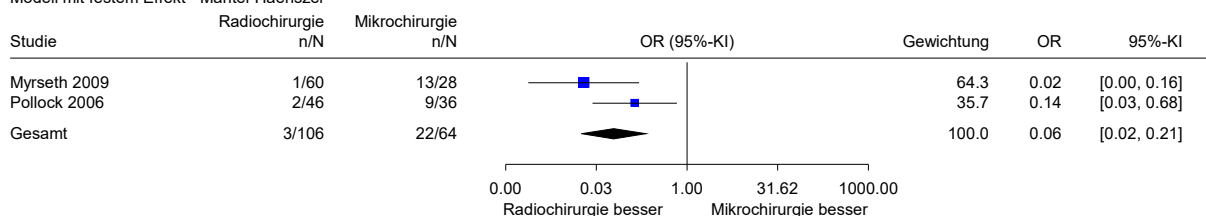
Studie	Zeitpunkt	Radiochirurgie			Mikrochirurgie			Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
		N	n ^a	% ^a	N	n ^a	% ^a	OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Myrseth 2009 ^d	Studienbeginn	60	0	0	28	0	0	–
	12 Monate	57	0	0	28	12	42,9	0,01 [0,00; 0,20]; < 0,001
	24 Monate	60	1	1,7	28	13	46,4	0,02 [0,00; 0,16]; < 0,001
Pollock 2006 ^d	Studienbeginn	k. A.			k. A.			–
	3 Monate	46	0	0	36	14	39	0,02 [0,00; 0,29]; < 0,001
	12 Monate	46	0	0	36	11	31	0,02 [0,00; 0,42]; < 0,001
	letztes Follow-up ^e	46	2	4	36	9	25	0,14 [0,03; 0,68]; 0,007

a. eigene Berechnung
b. eigene Berechnung, asymptotisch
c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25]])
d. House-Brackmann-Score 2 bis 6 als Gesichtslähmung operationalisiert
e. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Metaanalysen

Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
Gesichtslähmung

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=2.08, df=1, p=0.149, I²=51.9%
Gesamteffekt: Z-Score=-4.46, p<0.001

Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesichtslähmung (letzter Erhebungszeitpunkt)

A3.3.4 Hörvermögen

Ergebnisse zum Hörvermögen

Tabelle 16: Ergebnisse – Hörvermögen (dichotom)

Studie	Zeitpunkt	Radiochirurgie			Mikrochirurgie			Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
		N	n	%	N	n	%	OR [95 %-KI]; p-Wert
Myrseth 2009								
Gardner-Robertson-Skala								
A oder B ^a	Studienbeginn	59	25 ^b	42,4 ^b	28	13 ^b	46,4 ^b	–
	12 Monate	56	19 ^b	33,9 ^b	28	0	0 ^d	29,64 [1,72; 511,93] ^c ; < 0,001 ^d
	24 Monate	60	17 ^b	28,3 ^b	28	0	0 ^d	22,93 [1,33; 396,64] ^c ; 0,002 ^d
Pollock 2006								
AAO-HNS								
A oder B ^a	Studienbeginn	46	30	65	36	22	61	–
	3 Monate	k. A.	k. A.	77	k. A.	k. A.	5	k. A.; < 0,001 ^e
	12 Monate	k. A.	k. A.	63	k. A.	k. A.	5	k. A.; < 0,001 ^e
	Letztes Follow-up ^f	k. A.	k. A.	63	k. A.	k. A.	5	k. A.; < 0,001 ^e
<p>a. operationalisiert als Erhalt des funktionellen Hörvermögens b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung, asymptotisch d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25]]) e. Test unklar f. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten. AAO-HNS: Klassifikation nach American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; vs.: versus</p>								

Tabelle 17: Ergebnisse – Hörvermögen (stetig)

Studie Instrument (Bereich) Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW ^b	SD ^b	MW ^b	[95 %-KI] ^b	MD ^c	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Carlson 2021								
Likert-Skala (Wertebereich von 1 [normales Hörvermögen] bis 10 [vollständig taub])								
Letztes Follow-up ^d								
Radiochirurgie	48	5,9	2,5	1,3	[0,5; 2,2]	-1,60	[-2,63; -0,57]	0,002
Mikrochirurgie	118	5,9	2,8	2,9	[2,3; 3,4]			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. adjustiert für Alter, Geschlecht, Jahre zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung sowie für die Tumorgröße bei Studienbeginn, der Lage des Tumors und der Hörklasse</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>d. Das durchschnittliche Follow-up betrug 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,2 Jahren.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>								

Metaanalysen

Infolge der unzureichenden Datenverfügbarkeit in 1 Studie und unterschiedlichen Operationalisierungen wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Details sind in Abschnitt 4.5.3 dargestellt.

A3.3.5 Schwindelgefühl

Ergebnisse zum Schwindelgefühl

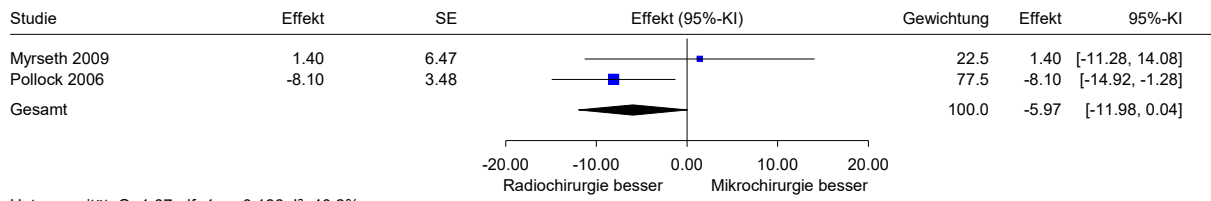
Tabelle 18: Ergebnisse – Schwindelgefühl

Studie Instrument (Bereich) Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Myrseth 2009								
visuelle Analogskala (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
12 Monate								
Radiochirurgie	39	36,8	32,5	31,3	29,1	-0,20 ^b	[-15,92; 15,52] ^b	0,980 ^b
Mikrochirurgie	22	26,9	29,9	31,5	30,1			
24 Monate								
Radiochirurgie	56	36,8	32,5	29,6	25,8	1,40 ^b	[-11,28; 14,08] ^b	0,827 ^b
Mikrochirurgie	24	26,9	29,9	28,2	26,8			
Pollock 2006								
Dizziness Handicap Inventory (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
3 Monate								
Radiochirurgie	46	11,0	k. A.	11,9	k. A.	k. A.	k. A.	0,06 ^c
Mikrochirurgie	36	11,9	k. A.	19,8	k. A.			
12 Monate								
Radiochirurgie	46	11,0	k. A.	11,5	k. A.	k. A.	k. A.	0,69 ^c
Mikrochirurgie	36	11,9	k. A.	14,1	k. A.			
Letztes Follow-up ^d								
Radiochirurgie	46	11,0	k. A.	8,4	k. A.	k. A.	k. A.	0,02 ^c
Mikrochirurgie	36	11,9	k. A.	16,5	k. A.			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. eigene Berechnung (t-Test) c. Test unklar d. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus								

Metaanalysen

Beide Instrumente (visuelle Analogskala und Dizziness Handicap Inventory) wurden als hinreichend ähnlich eingestuft, um sie metaanalytisch zusammenzufassen.

Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
 Schwindelgefühl
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.67$, $df=1$, $p=0.196$, $I^2=40.2\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-1.95, $p=0.052$

Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Schwindelgefühl (letzter Erhebungszeitpunkt)

A3.3.6 Kopfschmerzen

Ergebnisse zu Kopfschmerzen

Tabelle 19: Ergebnisse – Kopfschmerzen

Studie Instrument (Bereich) Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Carlson 2021								
Likert-Skala (Wertebereich 1–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
Letztes Follow-up ^b								
Radiochirurgie	48	2,1 ^c	1,9 ^c	0,2 ^{c, d}	[-0,8; 1,2] ^{c, e}	-0,10 ^f	[-1,31; 1,11] ^f	0,871 ^f
Mikrochirurgie	118	3,4 ^c	2,6 ^c	0,3 ^{c, d}	[-0,4; 0,9] ^{c, e}			
Pollock 2006								
Headache Survey (Wertebereich 0–20, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
3 Monate								
Radiochirurgie	46	6,0	k. A.	5,7	k. A.	k. A.	k. A.	0,93 ^g
Mikrochirurgie	36	5,7	k. A.	5,6	k. A.	k. A.	k. A.	
12 Monate								
Radiochirurgie	46	6,0	k. A.	5,2	k. A.	k. A.	k. A.	0,18 ^g
Mikrochirurgie	36	5,7	k. A.	6,7	k. A.	k. A.	k. A.	
Letztes Follow-up ^b								
Radiochirurgie	46	6,0	k. A.	5,0	k. A.	k. A.	k. A.	0,29 ^g
Mikrochirurgie	36	5,7	k. A.	6,0	k. A.	k. A.	k. A.	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Das durchschnittliche Follow-up betrug 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,2 Jahren. c. adjustiert für Alter, Geschlecht, Jahre zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung sowie für die Tumorgröße bei Studienbeginn, der Lage des Tumors und der Hörklasse d. Änderung verglichen zu Studienbeginn e. 95 %-KI f. eigene Berechnung (t-Test) g. Test unklar h. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus								

Metaanalysen

Infolge der unterschiedlichen Operationalisierungen wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Details werden in Abschnitt 4.5.5 dargestellt.

A3.3.7 Tinnitus

Ergebnisse zu Tinnitus

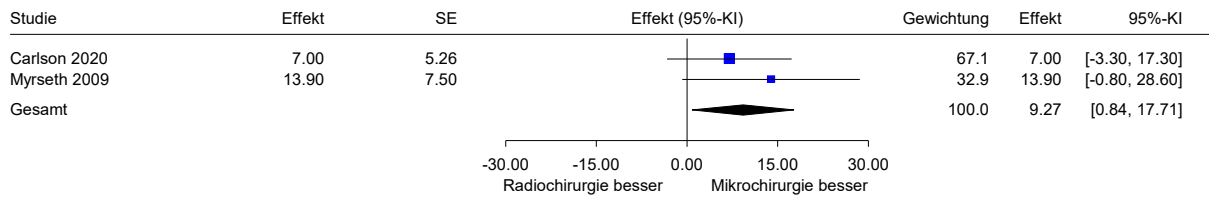
Tabelle 20: Ergebnisse – Tinnitus

Studie Instrument (Bereich) Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Carlson 2021								
Likert-Skala (Wertebereich 1–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
Letztes Follow-up ^b								
Radiochirurgie	48	4,7 ^c	2,4 ^c	0,6 ^{c, d}	[−0,2; 1,5] ^{c, e}	0,70 ^f	[−0,33; 1,73] ^f	0,180 ^f
Mikrochirurgie	118	4,9 ^c	2,7 ^c	−0,1 ^{c, d}	[−0,7; 0,4] ^{c, e}			
Myrseth 2009								
visuelle Analogskala (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)								
12 Monate								
Radiochirurgie	39	48,2	29,6	47,2	32,4	17,90 ^f	[1,39; 34,41] ^f	0,034 ^f
Mikrochirurgie	22	35,3	30,5	29,3	28,1			
24 Monate								
Radiochirurgie	56	48,2	29,6	42,3	30,2	13,90 ^f	[−0,80; 28,60] ^f	0,063 ^f
Mikrochirurgie	24	35,3	30,5	28,4	30,4			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Das durchschnittliche Follow-up betrug 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,2 Jahren. c. adjustiert für Alter, Geschlecht, Jahre zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung sowie für die Tumorgröße bei Studienbeginn, der Lage des Tumors und der Hörklasse d. Änderung verglichen zu Studienbeginn e. 95 %-KI f. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>								

Metaanalysen

Da mit Ausnahme des Wertebereiches beide Skalen vergleichbar sind, wurde der Wertebereich in der Studie Carlson 2021 mittels Multiplikation mit 10 dem Wertebereich in der Studie Myrseth 2009 angeglichen.

Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
Tinnitus
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.57$, $df=1$, $p=0.451$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.15$, $p=0.031$

Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Tinnitus (letzter Erhebungszeitpunkt)

A3.3.8 Gleichgewichtsstörungen

Ergebnisse zu Gleichgewichtsstörungen

Tabelle 21: Ergebnisse – Gleichgewichtsstörung

Studie	Zeitpunkt	Radiochirurgie			Mikrochirurgie			Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	n	%	N	n	%	
Myrseth 2009	Studienbeginn	k. A.	k. A.	36,7	k. A.	k. A.	42,9	–
	12 Monate	k. A.	k. A.	38,6	k. A.	k. A.	39,3	k. A.; n. s.
	24 Monate	k. A.	k. A.	45,0	k. A.	k. A.	50,0	k. A.; n. s.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. s.: nicht signifikant; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.9 Arbeitsunfähigkeit

Ergebnisse zur Arbeitsunfähigkeit

Tabelle 22: Ergebnisse – Arbeitsunfähigkeit

Studie Zeitpunkt Arbeitsstatus	Radiochirurgie			Mikrochirurgie			Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
	N ^a	n	% ^a	N ^a	n	% ^a	p-Wert
Myrseth 2009							
Studienbeginn							
berufstätig	60	29	48,3	28	11	39,3	
krankgeschrieben	60	11	18,3	28	9	32,1	
arbeitsunfähig	60	7	11,7	28	2	7,1	–
im Ruhestand	60	13	21,7	28	6	21,4	
24 Monate							
berufstätig	60	27	45,0	28	14	50,0	
krankgeschrieben	60	5	8,3	28	3	10,7	
arbeitsunfähig	60	12	20,0	28	5	17,9	0,924 ^b
im Ruhestand	60	16	26,7	28	6	21,4	
a. eigene Berechnung							
b. eigene Berechnung (χ^2 -Test)							
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; vs.: versus							

Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.10 SUE

Ergebnisse zu SUE

Alle verfügbaren Ergebnisse werden bereits im Abschnitt 4.5.9 dargestellt.

Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.11 UE – Komplikationen der Therapie und Reinterventionen

Ergebnisse zu UE – Komplikationen der Therapie und Reinterventionen

Tabelle 23: Ergebnisse – UEs

Studie UE	Radiochirurgie			Mikrochirurgie		
	N	n	%	N	n	%
Myrseth 2009						
Gesamtrate UEs ^a	60	0	0	28	9 ^b	32,1 ^b
plastisch-chirurgische Eingriffe zur Korrektur postoperativer Gesichtslähmungen	60	0	0	28	5	17,9 ^b
Austritt von zerebrospinaler Flüssigkeit	60	0	0	28	2	7,1 ^b
durch CT gefundenes asymptomatisches kleines Hämatom in der Resektionshöhle	60	0	0	28	1	3,6 ^b
Heiserkeit, die nach einigen Wochen verschwindet	60	0	0	28	1	3,6 ^b
Pollock 2006						
Gesamtrate UEs ^a	46	3 ^b	6,5 ^b	36	13 ^b	36,1 ^b
Austritt von zerebrospinaler Flüssigkeit	46	0	0	36	5	14
Tarsorrhaphie	46	0	0	36	5	13,9 ^b
Einsatz eines Oberlid-Goldgewichtes	46	0	0	36	1	2,8 ^b
Tiefe Beinvenenthrombose	46	0	0	36	1	2,8 ^b
Wundinfektion	46	0	0	36	1	2,8 ^b
zunehmende Ataxie	46	2	4	36	0	0
Trigeminusneuralgie	46	1	2,2 ^b	36	0	0
a. Annahme: keine Mehrfachnennungen b. eigene Berechnung CT: Computertomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten						

Tabelle 24: Ergebnisse – Reinterventionen

Studie	Radiochirurgie			Mikrochirurgie			Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	n	%	N	n	%	
Myrseth 2009	60	1 ^c	1,7 ^d	28	0	0	1,44 [0,06; 36,38]; 0,598
Pollock 2006	46	2 ^c	4	36	0	0	4,10 [0,19; 88,15]; 0,261
a. eigene Berechnung, asymptotisch b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25]]) c. mikrochirurgische Tumorresektion infolge von Tumorwachstum d. eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; vs.: versus							

Metaanalysen

Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie
Reinterventionen

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

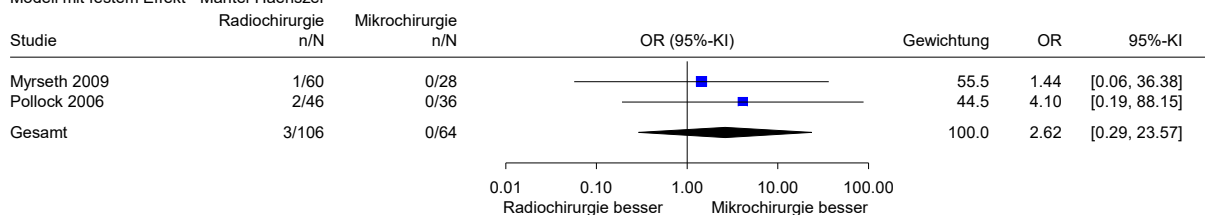


Abbildung 5: Forest Plot zu Reinterventionen

A3.3.12 Krankenhausverweildauer

Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer

Alle verfügbaren Ergebnisse werden bereits im Abschnitt 4.5.11 dargestellt.

Metaanalysen

Infolge der unzureichenden Ergebnisdarstellung wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Details werden im Abschnitt 4.5.11 dargestellt.

A3.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 25: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PANQOL) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		Studienbeginn		Auswertungszeitpunkt		verglichen zu Studienbeginn		MD ^c	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Instrument		MW ^b	[95 %-KI] ^b	MW ^b	[95 %-KI] ^b	MW ^b	[95 %-KI] ^b			
Bereich										
Auswertungszeitpunkt										
Intervention										
Vergleich										
Carlson 2021										
PANQOL										
Gesamtscore (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
Letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	70	[64; 76]	70	[63; 77]	0,3	[-5,3; 5,9]	5,00	[-3,41; 13,41]	0,242
Mikrochirurgie	118	65	[61; 69]	65	[60; 69]	-0,1	[-3,8; 3,5]			
Domäne Angstgefühl (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
Letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	73	[64; 81]	78	[68; 88]	5,3	[-4,9; 15,5]	2,00	[-10,11; 14,11]	0,745
Mikrochirurgie	118	65	[59; 71]	76	[69; 82]	10,8	[4,1; 17,5]			

Tabelle 25: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PANQOL) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		Studienbeginn		Auswertungszeitpunkt		verglichen zu Studienbeginn		MD ^c	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Instrument		MW ^b	[95 %-KI] ^b	MW ^b	[95 %-KI] ^b	MW ^b	[95 %-KI] ^b			
Bereich										
Auswertungszeitpunkt										
Intervention										
Vergleich										
Domäne Gesichtsfunktion (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	87	[81; 93]	87	[79; 94]	-0,1	[-9,0; 8,8]	9,00	[0,41; 17,59]	0,040
Mikrochirurgie	118	82	[78; 86]	78	[73; 82]	-4,2	[-10,1; 1,6]			
Domäne allgemeine Gesundheit (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einer höheren Lebensqualität)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	60	[53; 67]	63	[55; 71]	3,1	[-3,6; 9,9]	-3,00	[-12,42; 6,42]	0,530
Mikrochirurgie	118	65	[61; 70]	66	[61; 71]	0,5	[-4,0; 4,9]			
Domäne Gleichgewichtssinn (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	70	[60; 80]	65	[56; 75]	-4,8	[-13,0; 3,4]	5,00	[-6,27; 16,27]	0,382
Mikrochirurgie	118	62	[56; 69]	60	[54; 66]	-2,5	[-7,8; 2,9]			
Domäne Hören (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	61	[53; 70]	57	[48; 66]	-4,5	[-12,2; 3,2]	3,00	[-8,10; 14,10]	0,594
Mikrochirurgie	118	59	[54; 65]	54	[48; 60]	-4,8	[-9,9; 0,2]			
Domäne Vitalität (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	67	[57; 77]	62	[52; 72]	-5,0	[-13,5; 3,4]	3,00	[-9,11; 15,11]	0,625
Mikrochirurgie	118	60	[53; 66]	59	[52; 65]	-0,9	[-6,4; 4,7]			
Domäne Schmerzen (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
letztes Follow-up ^d										
Radiochirurgie	48	72	[60; 83]	80	[69; 91]	8,4	[-3,7; 20,4]	20,00	[6,20; 33,80]	0,005
Mikrochirurgie	118	60	[52; 67]	60	[52; 67]	0,1	[-7,8; 8,0]			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. adjustiert für Alter, Geschlecht, Jahre zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung sowie für die Tumorgöße bei Studienbeginn, der Lage des Tumors und der Hörklasse</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test) basierend auf den Werten zum Auswertungszeitpunkt</p> <p>d. Das durchschnittliche Follow-up betrug 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,2 Jahren.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PANQOL: Penn Acoustic Neuroma Quality of Life; vs.: versus</p>										

Tabelle 26: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GBI) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		Studienbeginn		Auswertungszeitpunkt		verglichen zu Studienbeginn				
Instrument (Bereich)		MW	SD	MW	SD	MW	SD			
Auswertungszeitpunkt										
Intervention Vergleich								MD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Myrseth 2009										
GBI										
Gesamtscore (Wertebereich –100 bis 100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
12 Monate										
Radiochirurgie	55	-15,1	13,7	-2,5	23,6	k. A.	k. A.	2,60	[-9,02; 14,22]	0,657
Mikrochirurgie	28	-16,7	15,1	-5,1	28,0	k. A.	k. A.			
24 Monate										
Radiochirurgie	57	-15,1	13,7	3,2	22,6	k. A.	k. A.	13,90	[3,02; 24,78]	0,013
Mikrochirurgie	26	-16,7	15,1	-10,7	24,2	k. A.	k. A.			
Domäne allgemeines Belastungsempfinden (Wertebereich –100 bis 100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
12 Monate										
Radiochirurgie	55	-26,9	19,1	-7,3	31,2	k. A.	k. A.	4,60	[-10,81; 20,01]	0,554
Mikrochirurgie	28	-30,8	19,4	-11,9	37,3	k. A.	k. A.			
24 Monate										
Radiochirurgie	57	-26,9	19,1	-0,3	29,8	k. A.	k. A.	16,90	[2,69; 31,11]	0,020
Mikrochirurgie	26	-30,8	19,4	-17,2	31,0	k. A.	k. A.			
Domäne soziales Belastungsempfinden (Wertebereich –100 bis 100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
12 Monate										
Radiochirurgie	55	31,6	27,6	14,5	24,9	k. A.	k. A.	-8,10	[-19,85; 3,65]	0,174
Mikrochirurgie	28	32,1	36,1	22,6	26,5	k. A.	k. A.			
24 Monate										
Radiochirurgie	57	31,6	27,6	13,4	13,8	k. A.	k. A.	0,10	[-8,38; 8,58]	0,981
Mikrochirurgie	26	32,1	36,1	13,3	25,0	k. A.	k. A.			
Domäne physisches Belastungsempfinden (Wertebereich –100 bis 100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
12 Monate										
Radiochirurgie	55	-13,3	14,6	-1,2	22,0	k. A.	k. A.	4,80	[-5,55; 15,15]	0,359
Mikrochirurgie	28	-9,6	12,6	-6	23,2	k. A.	k. A.			
24 Monate										
Radiochirurgie	57	-13,3	14,6	5,3	21,4	k. A.	k. A.	15,30	[4,75; 25,85]	0,005
Mikrochirurgie	26	-9,6	12,6	-10,0	24,5	k. A.	k. A.			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b. eigene Berechnung (t-Test)										

Tabelle 26: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GBI) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Instrument (Bereich)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich										
GBI: Glasgow Benefit Inventory questionnaires; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus										

Tabelle 27: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Tinnitus Survey)

Studie Instrument (Bereich)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich										
Pollock 2006										
Tinnitus Survey (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)										
3 Monate										
Radiochirurgie	46	9,0	k. A.	10,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,51 ^b
Mikrochirurgie	36	11,6	k. A.	10,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
12 Monate										
Radiochirurgie	46	9,0	k. A.	10,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,59 ^b
Mikrochirurgie	36	11,6	k. A.	10,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Letztes Follow-up ^c										
Radiochirurgie	46	9,0	k. A.	10,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,29 ^b
Mikrochirurgie	36	11,6	k. A.	11,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Test unklar c. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus										

Tabelle 28: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie Instrument (Bereich) Auswertungs- zeitpunkt Intervention Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Pollock 2006										
SF-36 Mental Component Summary (MCS) (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
3 Monate										
Radiochirurgie	42	50,4	10,1	53,3	8,9	2,0	6,0	3,00	[-1,21; 7,21]	0,159
Mikrochirurgie	35	47,9	10,7	50,3	9,6	2,7	10,1			
12 Monate										
Radiochirurgie	44	50,4	10,1	54,2	7,2	2,5	7,8	2,20	[-1,06; 5,46]	0,183
Mikrochirurgie	36	47,9	10,7	52,0	7,4	4,0	9,6			
Letztes Follow-up ^c										
Radiochirurgie	39	50,4	10,1	54,9	7,4	2,7	7,9	3,30	[-0,41; 7,01]	0,080
Mikrochirurgie	31	47,9	10,7	51,6	8,1	3,5	10,4			
SF-36 Physical Component Summary (PCS) (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem geringeren Belastungsempfinden)										
3 Monate										
Radiochirurgie	42	51,6	8,4	49,5	9,0	-2,7	5,0	5,70	[1,68; 9,72]	0,006
Mikrochirurgie	35	52,8	7,8	43,8	8,6	-8,8	12,0			
12 Monate										
Radiochirurgie	44	51,6	8,4	49,3	9,3	-2,6	6,8	1,80	[-2,30; 5,90]	0,385
Mikrochirurgie	36	52,8	7,8	47,5	9,0	-5,2	10,8			
Letztes Follow-up ^c										
Radiochirurgie	39	51,6	8,4	48,5	10,7	-3,4	9,3	-0,70	[-5,35; 3,95]	0,765
Mikrochirurgie	31	52,8	7,8	49,2	8,2	-3,7	8,8			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. eigene Berechnung (t-Test) basierend auf den Werten zum Auswertungszeitpunkt c. Das durchschnittliche Follow-up betrug 42 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 62 Monaten. KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; vs.: versus										

Metaanalysen

Infolge der unterschiedlichen Operationalisierungen wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Details werden in Abschnitt 4.5.12 dargestellt.

A3.3.14 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner Studie wurden Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren berichtet. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 4 systematische Übersichten [26-29] identifiziert. Diese widersprechen den Ergebnissen dieses Berichts nicht. Unterschiede bei den Ergebnissen beruhen insbesondere auf den Einschlusskriterien hinsichtlich Studientyp [26,27], auf der Operationalisierung von Endpunkten [26] und auf der alleinigen Betrachtung 1 Endpunkts [28].

In der Arbeit **Liu 2015** [26] zeigt sich für den Endpunkt UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Für das abweichende Ergebnis im Vergleich zu diesem Bericht sind 2 Gründe anzuführen: Zum einen schloss das Autorenteam für die Auswertung die retrospektive Studie Régis 2002 ein, zum anderen wurden die Ergebnisse zur Gesichtslähmung nicht separat betrachtet, sondern als UE klassifiziert und mit anderen UEs gemeinsam ausgewertet. Für den Endpunkt Hörvermögen berichtet das Autorenteam einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Für diese Auswertung wurden ebenfalls die Ergebnisse aus der Studie Régis 2002 herangezogen.

Aus dem Cochrane Review **Muzevic 2014** [27] lagen keine Ergebnisse vor, da keine RCTs identifiziert worden waren. Die Einschlusskriterien sahen keine Berücksichtigung weiterer Studientypen vor.

In der systematischen Übersicht **Sabab 2018** [28] wurde ausschließlich der Endpunkt postoperative Kopfschmerzen betrachtet, ohne den Studientyp einzuschränken. In der Publikation sind keine Studien aufgeführt, die den Einschlusskriterien dieser Bewertung entsprechen.

In die Arbeit **Wolbers 2013** [29] wurden neben Myrseth 2009 und Pollock 2006 auch noch 4 retrospektive Studien eingeschlossen. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für die einzelnen Studien, Metaanalysen hingegen werden nicht präsentiert.

A4.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die Stellungnahme wird in der nachfolgenden Tabelle 29 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.		
1	<p>Einleitung:</p> <p>Das Ziel des IQWiG Berichtes ist eine wissenschaftliche begründet Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte darzulegen.</p> <p>Aus insgesamt 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von etwa 2 Jahren wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den Bericht verwendet mit dem Fazit, „dass sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion für die Endpunkte die Endpunkte Gesichtslähmung, Hörvermögen und Krankenhausverweildauer zeigt.“</p>	kein Änderungsvorschlag
2	<p>Bewertung durch die DGHNO-KHC</p> <p>Ein „Anhaltspunkt“ ist von 3 Bewertungskriterien (Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt) der Bewertungsgrad mit der schwächsten Aussagesicherheit. Dennoch kann die Bewertung „Anhaltspunkt“ zu Verschiebungen von Therapierichtlinien führen und ist deshalb mit größter Sorgfalt und Verantwortung anzuwenden.</p> <p>Nach Einschätzung der DGHNO-KHC lässt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion für die Endpunkte Gesichtsnervenlähmung und Hörvermögen weder aus den zur Bewertung herangezogenen Studien noch aus der aktuellen Studienlage ableiten.</p> <p>Es ist deshalb lediglich die Aussage zulässig: „Es liegt derzeit kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder höheren (Schaden) für die Endpunkte Gesichtsnervenlähmung und Hörvermögen vor“.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Hinsichtlich der qualitativen Ergebnissicherheit sind RCTs als Grundlage für eine Nutzenbewertung wünschenswert. Aber auch auf Basis von Studien niedriger Evidenzklasse sind Aussagen zum Nutzen möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten keine RCTs identifiziert werden, sodass die Ergebnisse aus 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien herangezogen wurden. Die methodischen Mängel spiegeln sich in der qualitativen Ergebnissicherheit wider, die in allen Studien mit sehr gering bewertet wurde. Nutzensausagen sind daher nur in Verbindung mit großen Effekten möglich, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt). Die methodischen Mängel und die Nachbeobachtungszeit von etwa 2 Jahren werden zudem mit Blick auf die Nutzensausagen in Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses diskutiert.</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Begründung: Die Anzahl und die fehlende Aktualität der verwendeten Studien lässt die getroffene Bewertung nicht zu: Es wurden insgesamt 5 Studien rekrutiert, von denen nur 3 Studien für die Nutzungsbewertung herangezogen wurden. Keine der herangezogenen Studien war eine RCT Studie, keine der Studien hatte einen Studienregistereintrag, 2 von 3 Studien waren älter als 10 Jahre. Sowohl die Mikrochirurgie als auch die Strahlentherapie haben sich in den letzten 10 Jahren durch Verbesserung der Bildgebung, dem Einsatz von Navigation und intraoperativem Monitorings als auch des mikrochirurgischen Instrumentariums weiterentwickelt, so dass die verwendete Technik in der Studie von 2009 (Myrseth E. 2009) bzw. 2006 (Pollock BE, 2006) nicht dem aktuellen Stand entsprechen. Eine von den 3 auserwählten Studien ist aktuell (Carlson ML, 2021). Gerade diese Studie kommt zu dem Schluss, dass sich die krankheitsspezifische Lebensqualität in den Therapiemodalitäten Mikrochirurgie und Strahlentherapie und Observation nicht unterscheiden. Lediglich für den Faktor Angst gab es einen statistisch signifikanten Unterschied, der für die Mikrochirurgie sprach. Bezogen auf den Endpunkt Hören werden in der einzigen aktuellen Studie erhebliche methodische Mängel gesehen (s.Punkt 2).</p>	<p>In der Stellungnahme wird darauf verwiesen, dass 2 von 3 Studien älter als 10 Jahre waren und demnach die verwendete Technik hinsichtlich der SRS und mikrochirurgischen Resektion nicht dem aktuellen Stand entsprechen. Ausschließlich für die patientenrelevanten Endpunkte Hörvermögen und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen verwertbare Ergebnisse aus allen 3 Studien vor. Es zeigten sich keine Unterschiede in diesen Endpunkten zwischen den beiden älteren und der aktuellen Studie: In der aktuellen Studie Carlson 2021 liegen adjustierte Auswertungen für den Endpunkt Hörvermögen vor. Auch wenn sich mit der Likert-Skala der Erhalt des funktionellen Hörvermögens nicht beurteilen lässt, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls in den beiden älteren Studien. In allen 3 Studien zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Somit erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass für die Endpunkte Hörvermögen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität die postulierte Änderung der Technik keine Modifikation des beobachteten Effekts bewirkt.</p>
3	<p>Die Qualität der verwendeten Studien lässt die getroffene Bewertung nicht zu: Der Bewertungsprozess des IQWiG sieht vor, dass falls keine RCTs vorliegen, nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien ausgewertet werden. Dazu zählen beispielsweise quasirandomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien mit aktiver Zuteilung der Intervention nach vorab geplanter Regel, prospektive vergleichende Kohortenstudien mit passiver Zuteilung der Intervention. Eine aktive Zuteilung der Intervention nach vorab geplanten Regeln ist in den vom IQWiG verwendeten Studien nicht erfolgt. Die Vergleichbarkeit der Intervention ist in Frage zu stellen.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Auch wenn die Zuteilung zu den Interventionen in allen Studien vorwiegend auf Wunsch der Patientinnen und Patienten erfolgte, wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen anhand des Alters, des Geschlechts, der Symptomschwere und der Tumorgröße zu Studienbeginn überprüft, falls keine adjustierten Auswertungen vorlagen.</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>In der Studie von Carlson (Carlson ML, 2021) wurden prospektiv 244 Patienten eingeschlossen, von denen 48 (20%) mit einer SRS und 118 (48%) mikrochirurgisch behandelt wurden. Abgesehen davon, dass die Gruppengröße der zu vergleichenden Kohorten nicht ausgeglichen ist, zeigen sich bei den Ausgangsbefunden statistische Unterschiede in prognostisch relevanten Faktoren. Beispielsweise war die Tumorgöße bei den operierten Patienten statistisch signifikant größer als in der SRS Gruppe. Die Tumorgöße ist ein prognostisch relevanter Faktor für den Hörerhalt in der Chirurgie, so dass hier die Vergleichbarkeit nicht gegeben ist. Methodisch problematisch ist weiterhin, dass 48% der Patienten über einen translabyrinthären Zugang operiert worden sind, ein Zugang der durch die Entfernung des Innenohres methodisch bedingt in 100% zur Ertaubung führt – welche der Patient von vornherein in Kauf nimmt. Das heißt, bei diesem Patienten war der Hörerhalt nicht das Ziel der Behandlung – so dass auch hier die Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.</p> <p>Die Studie von Myrseth E. (Myrseth E. 2009) ist eine nicht randomisierte prospektive Studie, bei der 63 Patienten mit SRS mit 28 Patienten verglichen wurden, die über einen suboccipitalen Zugang operiert wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 Jahre für die Endpunkte Fazialisfunktion und Hörvermögen. Kritiken an der Studie sind, dass die genaue Tumorgöße nicht angegeben wurde, d.h. ein wichtiger prospektiver Faktor fehlt in der Bewertung. Weiterhin wurde bei nur 6 Patienten versucht, den Hörnerven zu erhalten (bei allen anderen nicht). Damit ist auch hier die Vergleichbarkeit zum Hörerhalt nicht gegeben. Zudem wird die Studie kritisiert, weil sie eine Single –Center Studie und nach der Expertenmeinung mit den chirurgischen Ergebnissen unter dem Durchschnitt liegt (Jose N. Fayad, Derald E. Brackmann, 2009)</p>	<p>In der Studie Carlson 2021 zeigen sich zwar statistisch signifikante Unterschiede im Alter und in der Tumorgöße zwischen den Gruppen, allerdings wurden die Auswertungen für Alter, Geschlecht, Jahre zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung sowie für die Tumorgöße bei Studienbeginn, die Lage des Tumors und die Hörklasse adjustiert. Somit sind prognostische Faktoren in den Auswertungen berücksichtigt. Auswertungen, beispielsweise zum Endpunkt Gesichtslähmung, für die keine Adjustierung erfolgte, wurden hingegen für diesen Bericht nicht herangezogen.</p> <p>In der Studie Myrseth 2009 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Symptomschwere und Tumorgöße berichtet. Die Tumorgöße liegt als Mittelwert ohne Standardabweichung vor. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass sich die Gruppen in prognostischen Faktoren zu Studienbeginn unterscheiden.</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Die Studie von Pollock (Pollock BE, 2006) vergleicht als prospektive, nicht randomisierte Studie 46 Patienten mit SRS mit 36 mikrochirurgisch operierten Patienten. Von den operierten Patienten wurden 25 über einen retrosigmoidalen und 2 über einen middle fossa approach operiert. Bei 9 Patienten wurde ein translabyrinthärer Zugang gewählt, bei dem ein Hörerhalt nicht das Behandlungsziel war. Während für die extrameatal gelegenen Tumore eine vergleichbare Größenangabe angegeben wurde, fehlt die Größenangabe als prospektiver Wert für die intrakanalikulär gelegenen Tumore. Auch hier wird ein prospektiver Faktor für die Hör- und Fazialisfunktion nicht beachtet.</p>	<p>In der Studie Pollock 2006 waren die Patientinnen und Patienten in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe im Durchschnitt jünger als die in der SRS-Gruppe (48,2 Jahre versus 53,9 Jahre, $p = 0,03$). Hinsichtlich Geschlecht, Symptomschwere und Tumorgöße wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn berichtet. Die Tumorgöße liegt als Mittelwert ohne Standardabweichung vor. Auch wenn Angaben hinsichtlich extrameatal gelegener Tumoren fehlen, gibt es keine Anzeichen dafür, dass sich die Gruppen in den übrigen prognostischen Faktoren zu Studienbeginn unterscheiden. Der Unterschied im Alter wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt, führt aber als alleiniger Faktor nicht dazu, dass die Ergebnisse nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Stellungnahme wird angeführt, dass mit der Wahl des translabyrinthären Zugangs nicht der Hörerhalt das Ziel der Behandlung sei. In Nutzenbewertungen wird grundsätzlich die Methode betrachtet. Im vorliegenden Fall ist die Vergleichsintervention die mikrochirurgische Resektion, für die mehrere Zugänge zur Verfügung stehen. Der operative Zugang wird überwiegend durch die Lage des Hauptanteils des Tumorumens bestimmt, kann somit also nicht völlig frei gewählt werden. Wenn die Lage des Tumors also den translabyrinthären Zugang erfordert und somit kein Hörerhalt möglich ist, ist das als kalkulierte Nebenwirkung zu werten. Letztlich werden die verschiedenen Zugänge als zu derselben Methode gehörig betrachtet.</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	<p>Die Betrachtung der Endpunkte hat methodische Mängel: Als patientenbezogene Endpunkte wurden für die Nutzungsbetrachtung unter anderem die Morbiditäten Schwindel, Hörvermögen, Gesichtslähmung und andere neurologische Symptome sowie die Krankenhausverweildauer festgelegt.</p> <p>Für die Betrachtung der Morbiditäten wurden ein Nachbeobachtungszeitraum von lediglich 2 Jahren herangezogen. Die Studienlage zeigt jedoch, dass beispielsweise für die Betrachtung des Hörvermögens dieser Beobachtungszeitraum zu kurz gefasst ist. Nach SRS nimmt das Hörvermögen nach Strahlentherapie kontinuierlich ab. Eine Metaanalyse ergab beispielsweise, dass nur 23% der bestrahlten Patienten nach 10 Jahren noch über ein für Hörgeräte nutzbares Hörvermögen verfügen (s.Tab.1). Ein Beobachtungszeitraum von nur 2 Jahren verzerrt die Kernaussage der Nutzungsbetrachtung. Für die Endpunktbetrachtung nach Strahlentherapie sollten nach Einschätzung der DGHNO-KHC Beobachtungszeiträume von mindestens 10 Jahren einbezogen werden.</p> <p>Fragwürdig ist weiterhin die Betrachtung des Krankenhausaufenthaltes als Endpunkt, wenn in den Studien die Strahlentherapie ambulant durchgeführt wurde.</p> <p>Tab. 1: Literaturbeispiele für die Langzeitwirkung der SRS auf das Hörvermögen. Serviceable Hearing entspricht einem Resthörvermögen, welches noch mit konventionellen Hörgeräten teilweise kompensiert werden kann.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Bei der Betrachtung der Endpunkte liegen keine methodischen Mängel vor: Für die Aussage zur Beleglage war der letzte berichtete Erhebungszeitpunkt maßgeblich, dieser betrug in allen Studien etwa 2 Jahre. Der erste Satz des Berichtsfazits enthält diese Information. Auswertungen zu einem späteren Zeitpunkt lagen in den Studien nicht vor. Siehe hierzu auch die Erläuterungen in Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses: „Da eine Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen langfristig auf die Verringerung der Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität abzielt, wären Daten über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus anhand von prospektiven vergleichenden Studien insbesondere für Hörvermögen, Reinterventionen und gesundheitsbezogene Lebensqualität wünschenswert. So nimmt beispielsweise in einer retrospektiven vergleichenden Studie mit einer Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren das Hörvermögen nach SRS kontinuierlich ab [15]. Es bleibt unklar, ob für den Endpunkt Hörvermögen der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zu mikrochirurgischen Resektion über einen Zeitraum von 2 Jahren hinaus Bestand hat.“</p> <p>Gemäß Fragestellung wird eine Behandlungsmethode, die ambulant durchgeführt werden kann, mit einem stationär durchgeführten Verfahren verglichen. Wie bereits im Berichtsplan festgehalten, zählt die Krankenhausverweildauer zu den patientenrelevanten Endpunkten. Entsprechend erfolgte für den Vorbericht eine Auswertung dieses Endpunkts.</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5	<p>Die Einordnung der Untersuchungsergebnisse ist in dem Bericht unvollständig. Wie im Kapitel 5 beschrieben, weisen die 3 nicht randomisierten prospektiven vergleichenden Studien methodische Mängel auf, die sich in der qualitativen Ergebnissicherheit widerspiegeln. Dies wurde im Bericht des IQWiG auch kritisch festgehalten:</p> <p>„In allen Studien erfolgte die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme nicht aktiv nach vorab geplanter Regel, sondern vorwiegend auf Wunsch der Patientinnen und Patienten. Infolgedessen ergaben sich Unterschiede in den Gruppengrößen und zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren, wie beispielsweise Alter oder Tumorgröße. Lediglich in der Studie Carlson 2021 wurden prognostisch relevante Faktoren in der Auswertung berücksichtigt. Allerdings bleibt in dieser Studie unklar, für welchen Anteil von Patientinnen und Patienten eine Erhebung mindestens teilweise retrospektiv erfolgte. Infolge der methodischen Mängel ist die qualitative Ergebnissicherheit in den 3 Studien mit sehr gering zu bewerten, sodass sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden nur bei großen Effekten ergeben kann, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt)“.</p> <p>Diese Einschätzung ist falsch, wenn die sogenannten großen Effekte, wie Gesichtsnervenlähmung und Hörvermögen, von prognostisch relevanten Faktoren wie der Tumorgröße, Tumorage dem Ausgangshörvermögen und dem Alter abhängig sind, wie es bei der Mikrochirurgie aber auch SRS von Vestibularisschwannomen der Fall ist und die prognostischen Faktoren nicht in die Studienauswertung einbezogen wurden (Han MS. 2020; Tawfik KO. 2020; 2021 Staecker H. 2000;).</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Die Ableitung eines Nutzens erfolgte gemäß dem IQWiG-Methodenpapier aufgrund der Größe der Effekte, die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließ (dramatischer Effekt).</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
6	<p>Zusammenfassende Empfehlung: Da neben dem Schwindel die Gesichtsnervenlähmung und das Hörvermögen die Lebensqualität von Patienten mit Vestibularisschwannomen entscheidend mitbestimmen, sollte anhand der derzeitigen Datenlage die endpunktübergreifende Aussage des Berichtes durch die Aussage ersetzt werden: „Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion für die Endpunkte Gesichtslähmung und Hörvermögen“.</p> <p>Es wird darüber hinaus empfohlen, in die Nutzungsbewertung die Größe und Lage der Tumoren, das Patientenalter, das Ausgangshörvermögen sowie den Zugangsweg mit einzubeziehen, da diese Parameter die Endpunkte entscheidend mitbestimmen und damit den Aussagewert verbessern können. Es sollten nur Nutzungsbewertungen anhand von Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren herangezogen werden, um für den Endpunkt Hörvermögen die toxische Langzeitwirkung der Strahlentherapie nicht zu ignorieren. Nicht zuletzt wäre der Erhalt des Hörnervs in seiner Anatomie und Funktion eine Betrachtung wert, weil sich daraus die Möglichkeit der Wiederherstellung der Hörfunktion durch ein Cochleaimplantat ergibt.</p> <p>Weiterhin sollte beachtet werden, dass sich die Zielpunkte der Methoden massiv unterscheiden: Ein Ziel der SRS ist es, eine Tumorkontrolle zu erreichen. Das Ziel der Mikrochirurgie ist in der Regel die komplette Entfernung des Tumors. Angesichts dieser unterschiedlichen Ziele ist zu beachten, dass bei neuerlichem Wachstum (12%) eines solchen Tumors nach SRS die mikrochirurgische Resektion die einzig verbleibende Option ist und angesichts der Vernarbungen nach SRS zu funktionell schlechteren Ergebnissen bezüglich des Hörvermögens und der Gesichtsnervenfunktion führt (Watanabe S. 2015; Misra BK, 2019). Zu beachten ist auch, dass sekundär notwendige Operationen dann oftmals in ein höheres Lebensalter des Patienten mit erhöhten Komorbiditäten fallen. Die Beratung und Empfehlung über Therapieoptionen bei einem Vestibularisschwannom sollte deshalb sehr langfristige Perspektiven beachten, die über eine Studiendauer von 2 Jahren hinausgehen.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeilen 2, 3 und 4</p> <p>Zudem sei auf den Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses verwiesen: „Zusammenfassend beruht das Fazit auf Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem unilateralen Vestibularisschwannom, für das grundsätzlich die SRS und die mikrochirurgische Resektion als Behandlungsoptionen infrage kamen. Diese Voraussetzung erfüllen gemäß Leitlinie am ehesten Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen, mittelgroßen Tumor (Koos-Klassifikation Grad 3 bis 4, < 3 cm) [7]. Wie bereits im Abschnitt zum Hintergrund erläutert, sind zwar die Eigenschaften des Tumors (Größe, Lage und Wachstum) für die Therapieentscheidung wesentlich, darüber hinaus sind aber grundsätzlich beispielsweise die Krankengeschichte und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen [1,4-7].“</p>

Tabelle 29: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
7	Da es sich um zwei konkurrierende oder sich möglicherweise ergänzende Methoden handelt (Radiotherapie vs. Mikrochirurgie), eine Bewertung für den individuellen Patienten erhebliche Bedeutung hat und auch versorgungsmedizinisch wichtige Aspekte berührt werden, wird empfohlen zu erwägen, ob nicht eine Erprobungsstudie des G-BA aufgelegt werden sollte.	keine Änderung des Berichts Da sich endpunktübergreifend anhand der Nutzen-Schaden-Abwägung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom ergibt, ist für die Fragestellung dieses Berichts keine Erprobungsstudie erforderlich.
8	Zur Pressemitteilung: Der Bericht wurde zusammen mit einer Pressemitteilung des IQWiG bekannt gegeben, deren Überschrift und Anmoderation hier wiedergegeben sind: „Gutartige Tumoren am Gleichgewichtsnerv: Stereotaktische Radiochirurgie zeigt Vorteile Werden behandlungsbedürftige Vestibularisschwannome bestrahlt statt mikrochirurgisch entfernt, kommt es seltener zu Gesichtslähmungen, Hörverlust und Krankenhausaufenthalten. Stellungnahmen zum Vorbericht bitte bis zum 07. Juli 2021“ Wir möchten darauf hinweisen, dass diese Pressemitteilung die Ergebnisse des Berichtes so tendenziös wiedergibt, dass eine Parteilichkeit oder Befangenheit des IQWiG in der Synopse von Bericht und Pressemitteilung nicht ausgeschlossen werden können. Dies ist umso bedauerlicher, dass aus wissenschaftlicher Sicht diese Aussage nicht haltbar ist. Das IQWiG hat bei der Studienauswahl gegen seine eigens aufgestellten Regeln verstoßen (keine aktive Zuteilung auf die Behandlungsarme...) und Langzeitverläufe außer Acht gelassen.	keine Änderung des Berichts Die Aussagen, dass das IQWiG bei der Studienauswahl gegen seine eigens aufgestellten Regeln verstoßen (keine aktive Zuteilung auf die Behandlungsarme ...) und Langzeitverläufe außer Acht gelassen habe, treffen nicht zu: Zwar erfolgte in den eingeschlossenen Studien keine aktive Zuteilung auf die Behandlungsarme, aber die Einschlusskriterien umfassen weitere Studientypen, wie beispielsweise prospektive vergleichende Kohortenstudien mit passiver Zuteilung der Intervention (siehe A2.1.4). Die Aussage, dass Langzeitverläufe außer Acht gelassen wurden, trifft ebenfalls nicht zu (siehe Zeile 4).

A5 Literatur

1. Bassem H. Vestibular schwannoma [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/vestibular-schwannoma>.
2. Park KJ, Vernick DM, Ramakrishna N. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma>.
3. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-2>.
4. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E35-E39. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx511>.
5. Germano IM, Sheehan J, Parish J et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E49-E51. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx515>.
6. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E40-E43. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx512>.
7. Goldbrunner R, Weller M, Regis J et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020; 22(1): 31-45. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noz153>.
8. Chen CC, Chapman PH, S. LJ. Stereotactic cranial radiosurgery [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/stereotactic-cranial-radiosurgery>.
9. Di Maio S, Akagami R. Prospective comparison of quality of life before and after observation, radiation, or surgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2009; 111(4): 855-862. <https://dx.doi.org/10.3171/2008.10.Jns081014>.
10. Wagner JN, Glaser M, Wowra B et al. Vestibular function and quality of life in vestibular schwannoma: does size matter? *Front Neurol* 2011; 2: 55. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2011.00055>.
11. Barnes JH, Patel NS, Lohse CM et al. Impact of Treatment on Vestibular Schwannoma-Associated Symptoms: A Prospective Study Comparing Treatment Modalities. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021: 194599820986564. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599820986564>.

12. Carlson ML, Barnes JH, Nassiri A et al. Prospective Study of Disease-Specific Quality-of-Life in Sporadic Vestibular Schwannoma Comparing Observation, Radiosurgery, and Microsurgery. *Otol Neurotol* 2021; 42(2): e199-e208. <https://dx.doi.org/10.1097/MAO.0000000000002863>.
13. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH et al. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery* 2009; 64(4): 654-661; discussion 661-653. <https://dx.doi.org/10.1227/01.Neu.0000340684.60443.55>.
14. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2006; 59(1): 77-85; discussion 77-85. <https://dx.doi.org/10.1227/01.Neu.0000219217.14930.14>.
15. Han MS, Jung S, Lim SH et al. What Clinicians Should Consider to Determine a More Beneficial Treatment Strategy for Small to Medium Sized Vestibular Schwannoma With Serviceable Hearing: A Single Surgeon's Long-term Outcome of Microsurgery and Gamma Knife Radiosurgery. *Otol Neurotol* 2020; 41(8): 1122-1130. <https://dx.doi.org/10.1097/MAO.0000000000002721>.
16. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [online]. 2018 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
18. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
20. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
22. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.

23. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
24. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events—add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Liu W, Ni M, Jia W et al. How to Address Small- and Medium-Sized Acoustic Neuromas with Hearing: A Systematic Review and Decision Analysis. *World Neurosurg* 2015; 84(2): 283-291.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.013>.
27. Muzevic D, Legcevic J, Splavski B et al. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD009897. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009897.pub2>.
28. Sabab A, Sandhu J, Bacchi S et al. Postoperative headache following treatment of vestibular schwannoma: A literature review. *J Clin Neurosci* 2018; 52: 26-31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.003>.
29. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A et al. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013; 3: e001345. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001345>.
30. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
31. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
32. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Liu W, Ni M, Jia W et al. How to Address Small- and Medium-Sized Acoustic Neuromas with Hearing: A Systematic Review and Decision Analysis. *World Neurosurg* 2015; 84(2): 283-291.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.013>.
2. Muzevic D, Legcevic J, Splavski B et al. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD009897. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009897.pub2>.
3. Sabab A, Sandhu J, Bacchi S et al. Postoperative headache following treatment of vestibular schwannoma: A literature review. *J Clin Neurosci* 2018; 52: 26-31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.003>.
4. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A et al. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013; 3: e001345. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001345>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Kalash R, Glaser SM, Flickinger JC et al. Stereotactic body radiation therapy for benign spine tumors: is dose de-escalation appropriate? *Journal of Neurosurgery Spine* 2018; 29(2): 220-225. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.12.Spine17920>.

Nicht E2

1. Pan HC, Sheehan J, Sheu ML et al. Intracapsular decompression or radical resection followed by Gamma Knife surgery for patients harboring a large vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2012; 117 Suppl: 69-77. <https://dx.doi.org/10.3171/2012.6.Gks12697>.

Nicht E3

1. Duenas SM, Pun J, Radwan HA et al. A Randomized Trial on the Efficacy of Topical Anesthesia for Pain Reduction during Frame Placement for Gamma Knife Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016; 94(4): 259-264. <https://dx.doi.org/10.1159/000449013>.
2. Regis J, Tamura M, Guillot C et al. Radiosurgery with the world's first fully robotized leksell gamma knife perfeXion in clinical use: A 200-patient prospective, randomized, controlled comparison with the gamma knife 4C. *Neurosurgery* 2009; 64(2): 346-355. <https://dx.doi.org/10.1227/01.Neu.0000337578.00814.75>.
3. Yomo S, Tamura M, Carron R et al. A quantitative comparison of radiosurgical treatment parameters in vestibular schwannomas: the Leksell Gamma Knife Perfexion versus Model 4C. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152(1): 47-55. <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-009-0510-3>.

Nicht E4

1. Leon J, Trifiletti DM, Waddle MR et al. Trends in the initial management of vestibular schwannoma in the United States. *J Clin Neurosci* 2019; 68: 174-178.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.002>.

Nicht E5

1. Apicella G, Paolini M, Deantonio L et al. Radiotherapy for vestibular schwannoma: Review of recent literature results. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21(4): 399-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2016.02.002>.
2. Buss EJ, Wang TJC, Sisti MB. Stereotactic radiosurgery for management of vestibular schwannoma: a short review. *Neurosurg Rev* 2020. <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-020-01279-2>.
3. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E35-E39.
<https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx511>.
4. Chung LK, Nguyen TP, Sheppard JP et al. A Systematic Review of Radiosurgery Versus Surgery for Neurofibromatosis Type 2 Vestibular Schwannomas. *World Neurosurg* 2018; 109: 47-58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.159>.
5. Coughlin AR, Willman TJ, Gubbels SP. Systematic Review of Hearing Preservation After Radiotherapy for Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol* 2018; 39(3): 273-283.
<https://dx.doi.org/10.1097/mao.0000000000001672>.
6. Ding K, Ng E, Romiyo P et al. Meta-analysis of tumor control rates in patients undergoing stereotactic radiosurgery for cystic vestibular schwannomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 188: 105571. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105571>.
7. Fabbris C, Gazzini L, Paltrinieri D et al. Exclusive surgical treatment for vestibular schwannoma regrowth or recurrence: A meta-analysis of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 193: 105769. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105769>.
8. Galloway L, Palaniappan N, Shone G et al. Trigeminal neuropathy in vestibular schwannoma: a treatment algorithm to avoid long-term morbidity. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160(4): 681-688. <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-017-3452-1>.
9. Gauden A, Weir P, Hawthorne G et al. Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci* 2011; 18(12): 1573-1584.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.05.009>.
10. Germano IM, Sheehan J, Parish J et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E49-E51. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx515>.

11. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E40-E43. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx512>.
12. Karpinos M, Teh BS, Zeck O et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1410-1421. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03651-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03651-9).
13. Kaylie DM, Horgan MJ, Delashaw JB et al. A meta-analysis comparing outcomes of microsurgery and gamma knife radiosurgery. *Laryngoscope* 2000; 110(11): 1850-1856. <https://dx.doi.org/10.1097/00005537-200011000-00016>.
14. Kim BS, Seol HJ, Lee JI et al. Clinical outcome of neurofibromatosis type 2-related vestibular schwannoma: treatment strategies and challenges. *Neurosurg Rev* 2016; 39(4): 643-653. <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-016-0728-5>.
15. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157(1): 7-15. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599817695805>.
16. Maniakas A, Saliba I. Microsurgery versus stereotactic radiation for small vestibular schwannomas: a meta-analysis of patients with more than 5 years'follow-up. *Otol Neurotol* 2012; 33(9): 1611-1620. <https://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e31826dbd02>.
17. McLaughlin EJ, Bigelow DC, Lee JY et al. Quality of life in acoustic neuroma patients. *Otol Neurotol* 2015; 36(4): 653-656. <https://dx.doi.org/10.1097/mao.0000000000000674>.
18. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Adults with Vestibular Schwannomas: Executive Summary. *Clin Neurosurg* 2018; 82(2): 129-134. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx586>.
19. Papatsoutsos E, Spielmann PM. Self-Evaluated Quality of Life and Functional Outcomes After Microsurgery, Stereotactic Radiation or Observation-Only for Vestibular Schwannoma of the Adult Patient: A Systematic Review. *Otol Neurotol* 2018; 39(2): 232-241. <https://dx.doi.org/10.1097/mao.0000000000001664>.
20. Peng KA, Wilkinson EP. Optimal outcomes for hearing preservation in the management of small vestibular schwannomas. *J Laryngol Otol* 2016; 130(7): 606-610. <https://dx.doi.org/10.1017/s0022215116007969>.
21. Pollock BE. Vestibular schwannoma management: an evidence-based comparison of stereotactic radiosurgery and microsurgical resection. *Prog Neurol Surg* 2008; 21: 222-227. <https://dx.doi.org/10.1159/000157170>.

22. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1995; 36(1): 215-224; discussion 224-219. <https://dx.doi.org/10.1227/00006123-199501000-00036>.
23. Regis J, Pellet W, Delsanti C et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2002; 97(5): 1091-1100. <https://dx.doi.org/10.3171/jns.2002.97.5.1091>.
24. Romiyo P, Ng E, Dejam D et al. Radiosurgery treatment is associated with improved facial nerve preservation versus repeat resection in recurrent vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161(7): 1449-1456. <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-019-03940-2>.
25. Tsao MN, Sahgal A, Xu W et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. *Journal of Radiosurgery and SBRT* 2017; 5(1): 5-24.
26. Whitmore RG, Urban C, Church E et al. Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2011; 114(2): 400-413. <https://dx.doi.org/10.3171/2010.3.Jns091802>.
27. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E et al. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. *Neurol Res* 2003; 25(7): 682-690. <https://dx.doi.org/10.1179/016164103101202075>.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E7

1. Graulieres E et al. Work in Progress [submitted]. *Physics in Medicine & Biology*; 2020.
2. MRCHI. Scottish section [online]. URL: <http://www.ihr.mrc.ac.uk/projects/gbi>.
3. Todorovic M. Manuskript in Vorbereitung [unveröffentlicht]. 2020.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November 05, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [30] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Non-randomized studies: Waffenschmidt [31] – Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed)

#	Searches
1	Neuroma, Acoustic/
2	Cerebellopontine Angle/
3	(vestibular* adj1 schwannoma*).ti,ab.
4	(acoustic adj1 (neuroma* or tumor*)).ti,ab.
5	((cerebellopontine* adj1 angle*) and (tumor* or tumour*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	Radiosurgery/
8	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
9	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
10	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
11	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
12	or/7-11
13	and/6,12
14	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
15	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
16	or/14-15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	Randomized Controlled Trial.pt.
22	Controlled Clinical Trial.pt.
23	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
24	drug therapy.fs.

#	Searches
25	or/21-24
26	exp animals/ not humans/
27	25 not 26
28	cochrane database of systematic reviews.jn.
29	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
30	meta analysis.pt.
31	or/28-30
32	(27 or 31) not (comment or editorial).pt.
33	13 and (20 or 32)
34	33 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
November 05, 2020

#	Searches
1	(vestibular* adj1 schwannoma*).ti,ab.
2	(acoustic adj1 (neuroma* or tumor*)).ti,ab.
3	((cerebellopontine* adj1 angle*) and (tumor* or tumour*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
6	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
7	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
8	radiosurg*.ti,ab.
9	or/5-8
10	and/4,9
11	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
12	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
13	or/11-12
14	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
15	hi.fs. or case report.mp.
16	or/14-15
17	13 not 16
18	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
19	trial.ti.
20	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
21	or/18-20
22	21 not (comment or editorial).pt.

#	Searches
23	10 and (17 or 22)
24	23 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 November 05

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [32] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	acoustic neuroma/
2	"acoustic neurinoma"/
3	(vestibular* adj1 schwannoma*).ti,ab.
4	(acoustic adj1 (neuroma* or tumor*)).ti,ab.
5	((cerebellopontine* adj1 angle*) and (tumor* or tumour*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp radiosurgery/
8	gamma knife/
9	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
10	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).mp.
11	(cyber knife* or cyberknife*).mp.
12	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
13	or/7-12
14	and/6,13
15	(random* or double-blind*).tw.
16	placebo*.mp.
17	or/15-16
18	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
19	14 and (17 or 18)
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp humans/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 11 of 12, November 2020
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 11 of 12, November 2020

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Neuroma, Acoustic] this term only
#2	MeSH descriptor: [Cerebellopontine Angle] this term only
#3	(vestibular* near/1 schwannoma*):ti,ab
#4	(acoustic* near/1 (neuroma* or tumor*)):ti,ab
#5	((cerebellopontine* near/1 angle*) and (tumor* or tumour*)):ti,ab
#6	#1 or #2 OR #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Radiosurgery] this term only
#8	(gamma* near/1 knife*):ti,ab
#9	(linac* or (linear* near/1 accelerator*)):ti,ab
#10	(cyber knife* or cyberknife*):ti,ab
#11	(stereotactic* near/1 radiosurg*):ti,ab
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11
#13	#6 and #12
#14	#13 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#15	#14 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#16	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#17	#15 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	((schwannoma* OR acoustic OR cerebellopontine*) AND (gamma OR knife OR linac* OR accelerator* OR cyberknife* or radiosurg*))

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(gamma knife OR cyber knife OR linear accelerator OR stereotactic radiosurgery) AND (brain metastasis OR cerebral metastasis OR cavity resection OR acoustic neuroma)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
gamma knife OR cyber knife OR cyberknife OR linear accelerator OR linac OR stereotactic (without Synonyms)

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Boström, Jan	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Goldbrunner, Roland	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?