



**Stereotaktische Radiochirurgie
zur Behandlung von
Patientinnen und Patienten mit
Hirnmetastasen**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N20-04
Version: 1.0
Stand: 10.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.11.2020

Interne Auftragsnummer

N20-04

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – 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 von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Radiochirurgie, Hirntumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Radiosurgery, Brain Neoplasms, 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 (auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer mikrochirurgischen Resektion (auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung) oder Ganzhirnbestrahlung

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien ein. Diese wurden je nach untersuchter Vergleichsintervention 2 unterschiedlichen Vergleichen zugeordnet.

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) ist ein therapieimmanenter Vorteil der SRS hinsichtlich der Krankenhausverweildauer festzustellen. Bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias konnte für diesen Vergleich endpunktübergreifend jedoch keine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der beiden Behandlungsoptionen getroffen werden. Ebenso wenig konnten valide Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS getroffen werden.

Aufgrund insbesondere der interventionsspezifischen Unterschiede in der Invasivität und Krankenhausverweildauer lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für die einzeitige SRS bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Resektion ableiten. Die Erfolgsaussichten einer Erprobung für diesen Vergleich sind aufgrund der bekannten Rekrutierungsprobleme als sehr gering einzuschätzen.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 randomisierten Studien herangezogen werden, von denen endpunktübergreifend 1 Studie eine hohe und 5 Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen. Studienübergreifend zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Die Datengrundlage reichte nicht aus, um einen zwischen SRS und Ganzhirnbestrahlung vergleichbaren Nutzen zeigen zu können. Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS, nicht jedoch für andere Komponenten der kognitiven Funktion wie bspw. die Sprechflüssigkeit oder exekutive Funktionen. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt neurologische Funktion konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden.

In der Gesamtschau lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen für die einzeitige SRS versus Ganzhirnbestrahlung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ableiten. Aufgrund der nicht ausreichend präzisen Datenlage insbesondere zur Gesamtmortalität konnte zudem ein gleichwertiger Nutzen der Behandlungsoptionen nicht gezeigt werden. Im Hinblick auf die Ergebnisse zur kognitiven Funktion, den geringeren interventionsbezogenen Aufwand und die Option einer erneuten Anwendung der Intervention lässt sich für die einzeitige SRS ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Ganzhirnbestrahlung ableiten. Eine Erprobungsstudie ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten dieser Studie sind aufgrund der erwartbaren Rekrutierungsschwierigkeiten als sehr gering einzuschätzen. Alternativ kann erwogen werden, die Publikation der Ergebnisse von bis zu 5 laufenden Studien abzuwarten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.2.1 Studien zum Vergleich der SRS versus Resektion.....	6
4.2.2 Studien zum Vergleich der SRS versus GHB.....	7
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	11
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	13
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	14
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	15
4.5.2 Ergebnisse zur neurologischen Funktion.....	15
4.5.3 Ergebnisse zur kognitiven Funktion.....	16
4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....	17
4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie.....	18
4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	20
4.5.7 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer.....	21
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	21
4.7 Charakteristika der identifizierten laufenden Studien	24
4.8 Eckpunkte für Erprobungsstudien	25
4.8.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus Resektion.....	25
4.8.2 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus GHB.....	28
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	33
6 Fazit	36
Details des Berichts	37
A1 Projektverlauf	37
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	37

A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	37
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	38
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	38
A2.1.1	Population.....	38
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	38
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	38
A2.1.4	Studientypen	38
A2.1.5	Studiendauer	39
A2.1.6	Publikationssprache	39
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	39
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	39
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung.....	40
A2.2.1	Informationsquellen.....	40
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	41
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	41
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	41
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	42
A2.3.3	Metaanalysen	43
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	43
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	44
A3	Details der Ergebnisse	46
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	46
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	46
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	46
A3.1.1.2	Studienregister	48
A3.1.1.3	Herstellieranfragen.....	48
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	48
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	49
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	49
A3.1.2.3	Autorenanfragen.....	49
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	51
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	51
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	53
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	53
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	63
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	63

A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	64
A3.3.2	Mortalität	65
A3.3.3	Neurologische Funktion	68
A3.3.4	Kognitive Funktion.....	69
A3.3.5	Aktivität des täglichen Lebens	72
A3.3.6	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie	74
A3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	79
A3.3.8	Krankenhausverweildauer	91
A3.3.9	Sensitivitätsanalysen.....	92
A3.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	92
A4	Kommentare.....	93
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	93
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	94
A5	Literatur	96
A6	Studienlisten	103
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	103
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	105
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	112
A7	Suchstrategien	113
A7.1	Bibliografische Datenbanken	113
A7.2	Studienregister.....	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	13
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	22
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	39
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	45
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	48
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen	49
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	51
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse ..	52
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	53
Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	55
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	59
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs	61
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	63
Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	64
Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. Resektion)...	65
Tabelle 16: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. GHB)	66
Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der neurologischen Funktion	68
Tabelle 18: Ergebnisse zur neurologischen Funktion (RTOG Neurological Function Status)	68
Tabelle 19: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente bzw. Operationalisierungen zur Erfassung der kognitiven Funktion	69
Tabelle 20: Ergebnisse zur (Verschlechterung der) kognitiven Funktion.....	70
Tabelle 21: Ergebnisse zur kognitiven Funktion (MoCA).....	71
Tabelle 22: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens.....	72
Tabelle 23: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus Resektion	72
Tabelle 24: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus GHB.....	73
Tabelle 25: Ergebnisse zur Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ECOG-PS) – SRS versus GHB	73
Tabelle 26: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. Resektion.....	74
Tabelle 27: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB.....	76
Tabelle 28: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	80
Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus Resektion	81

Tabelle 30: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus Resektion	84
Tabelle 31: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB	86
Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB	89
Tabelle 33: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ5D) – SRS versus GHB	91
Tabelle 34: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer (stationär) – SRS versus Resektion ...	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	47
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität (SRS versus GHB).....	67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CINCF	Cumulative Incidence of neurological / cognitive Failure
CIND	Cumulative Incidence of neurological Death
CNS	Congress of Neurological Surgeons
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GTV	Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Score
LASA	Linear Analogue Self-Assessment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRC	Medical Research Council
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
QLQ-BN20	Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SRK60G	stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)
SÜ	systematische Übersicht
TMT-A/-B	Trail Making Test – Teil A / B
UE	unerwünschte Ereignisse (und Komplikationen der Therapie)
VAS	Visual analogue Scale (visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

Hirnmetastasen sind eine häufige neurologische Komplikation systemischer Krebserkrankungen, bei denen Metastasen eines extrakraniellen malignen Tumorgeschehens im Gehirn entstehen. Sie weisen meistens auf Krebs im Endstadium und eine begrenzte Lebenserwartung hin [1]. Unbehandelt haben Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eines soliden Tumors eine mediane Lebenserwartung von 1 bis 2 Monaten, einzelne Patientinnen und Patienten bestimmter Subgruppen, z. B. mit Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Brustkrebs oder bestimmten Genotypen des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), scheinen etwas längere Überlebenswahrscheinlichkeiten zu haben [2].

Etwa 8 bis 20 % aller Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung entwickeln Hirnmetastasen, sie treten 10-mal häufiger auf als primäre Gehirntumore [1,3]. Gemäß Angaben der deutschen Hirntumorhilfe sind mit 40 bis 60 % am häufigsten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs betroffen, gefolgt von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs (15 bis 20 %) bzw. malignem Melanom (10 bis 15 %) [4]. Die jährliche Inzidenz beträgt in den USA derzeit 8,3 bis 14,3 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [1,5]. Diese Zahlen könnten zukünftig noch steigen, weil zum einen durch verbesserte bildgebende Verfahren auch kleine Metastasen entdeckt werden können und zum anderen durch verbesserte systemische Therapien die Grunderkrankung besser kontrolliert werden kann [5,6].

Mit dem Vorliegen von Hirnmetastasen muss immer dann gerechnet werden, wenn eine Krebspatientin oder ein Krebspatient neurologische Symptome entwickelt, wobei zu den Symptomen neben Kopfschmerzen, Anfällen und fokalen neurologischen Defiziten auch kognitive Beeinträchtigungen sowie Beeinträchtigungen im Bewegungsablauf beim Gehen gehören können [1].

Als bildgebende Diagnoseoptionen stehen die Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie oder die weniger sensitive Computertomografie zur Verfügung [5]. Nachfolgend müssen bei bekanntem Primärtumor alle erforderlichen Beurteilungsoptionen für das Staging genutzt werden, um die primäre Krebsaktivität und extrakranielle Metastasen zu definieren. Ist der Primärtumor nicht bekannt (in etwa 20 % der Fälle werden die Hirnmetastasen zur selben Zeit oder vor Diagnose des Primärtumors diagnostiziert [5]), sollen für das Aufspüren des Primärtumors bildgebende Verfahren eingesetzt werden und, falls diese ohne Befund bleiben, anschließend entweder Resektionen durchgeführt oder, wenn diese nicht indiziert sind, Biopsien der Hirnmetastase(n) genommen werden [1,3].

Vor Einleiten einer Therapie erfolgt zunächst die Einstufung der Patientin oder des Patienten mittels eines prognostischen Scoringsystems. Es muss zudem die Notwendigkeit einer supportiven Therapie abgewogen werden, beispielsweise hinsichtlich Anfallsleiden, ödembedingter Symptomatik oder Fatigue [1].

Abhängig von der Größe und Lage der Hirnmetastasen, von der Kontrolle des Primärtumors und vom Allgemeinzustand der betroffenen Patientinnen und Patienten stehen unterschiedliche

Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die mikrochirurgische Resektion operabler Hirnmetastasen ist gemäß aktuellen Leitlinien indiziert bei einer limitierten (1 bis 3) Anzahl neu diagnostizierter Hirnmetastasen (insbesondere mit einem Läsionsdurchmesser ab 3 cm), bei Läsionen mit nekrotischer oder zystischer Veränderung, bei Ödembildung bzw. bei Vorliegen von Masseneffekten, bei Hirnmetastasen, die in der hinteren Schädelgrube gelegen und mit einem Hydrozephalus assoziiert sind, sowie bei Hirnmetastasen, die in Regionen mit erhöhter Symptombereitschaft liegen [3,7,8].

Insbesondere bei kleineren Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu 3,5 cm bzw. bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen (bspw. am Hirnstamm) oder internistischen Begleiterkrankungen mit hohem Operationsrisiko kann die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) eine geeignete Alternative zur Resektion darstellen [7,8]. Bei dieser radiochirurgischen Behandlung erfolgt die zumeist einmalige, hoch dosierte und präzise Bestrahlung unter Fixierung des Schädels mithilfe von Linearbeschleunigern oder Geräten mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen [2]. Durch den hohen Dosisabfall am Rand der behandelten Metastasen soll das umliegende gesunde Gewebe geschont und somit das Risiko strahlenbedingter Schäden reduziert werden [7]. Im Gegensatz hierzu wird bei der Ganzhirnbestrahlung (GHB) die Strahlendosis in mehrere Therapiesitzungen aufgeteilt und das gesamte Gehirn der betroffenen Personen bestrahlt. 50 bis 60 % der Patientinnen und Patienten mit singulärer resezierter Metastase entwickeln innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Resektion ein lokales Rezidiv. Sowohl die GHB als auch die SRS können zudem zur adjuvanten Behandlung nach einer Resektion herangezogen werden, um die postoperativen Resektionshöhlen und / oder weitere nicht resezierte Hirnmetastasen zu bestrahlen [2].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer mikrochirurgischen Resektion (auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung) oder Ganzhirnbestrahlung

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit 1 bis wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen. Die Prüfintervention bildete die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (SRK60G), auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren. Als Vergleichsintervention galten die mikrochirurgische Resektion, auch in Kombination mit GHB, oder die GHB.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 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 und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Da für die vorliegende Fragestellung zu 1 oder wenigen Hirnmetastasen keine Höchstgrenze in der Anzahl an Metastasen definiert ist, erfolgte die Selektion relevanter Studienpopulationen vorrangig über die einzeitige Durchführung der Studienintervention. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische 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 insgesamt 8 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien. Ferner wurden 5 laufende Studien zum Vergleich SRS versus GHB identifiziert. Des Weiteren wurden 4 abgebrochene und 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 16.04.2021 statt.

In den 2 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse [9,10] wurde die SRS gegen die Resektion verglichen. Gemäß den Angaben im Studienregister konnten 130 bzw. 64 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden. Beide Studien (NCT00075166 [10] und NCT00460395 [9]) sind gemäß den Studienregistereinträgen seit Ende 2005 abgeschlossen. Zugehörige Publikationen oder anderweitige Ergebnisse konnten nicht identifiziert werden. Die jeweiligen Autorenanfragen blieben unbeantwortet.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Aufgrund der unterschiedlichen Komparatoren (Resektion plus GHB bzw. alleinige GHB) wurden die eingeschlossenen Studien in 2 Vergleiche aufgeteilt:

4.2.1 Studien zum Vergleich der SRS versus Resektion

In 2 der 8 eingeschlossenen Studien erfolgte der Vergleich der einzeitigen SRS (Muacevic 2008 [11]) bzw. der kombinierten Therapie aus SRS und GHB (Roos 2011 [12]) versus die mikrochirurgische Resektion mit nachfolgender GHB bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 resektablen Hirnmetastase. Beide Studien wurden aufgrund einer unzureichenden Probandenrekrutierung vorzeitig abgebrochen, sodass die Anzahl an randomisierten Patientinnen und Patienten deutlich unter den ursprünglich angestrebten Fallzahlen lag.

In der zwischen 1999 und 2003 in Deutschland durchgeführten Studie **Muacevic 2008** wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Score [KPS] ≥ 70) sowie eine Lebenserwartung von mindestens 4 Monaten aufwiesen und deren singuläre Hirnmetastase einen Durchmesser von 3 cm nicht überschritt. Das mittlere Alter der Probandinnen und Probanden lag bei 54,3 (SRS-Gruppe) bzw. 58,3 Jahren (Vergleichsgruppe) – in beiden Gruppen war der Primärtumor am häufigsten (32,3 % bzw. 36,4 %) in der Lunge lokalisiert. Im Nachgang der Randomisierung wurden bei einer angestrebten Studiendauer von mindestens 4 Jahren alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Die alleinige SRS erfolgte mittels Gamma Knife anhand einer mittleren Strahlendosis am Tumorrand von 21 Gray (Gy). Je nach Radiosensitivität des Primärtumors variierte diese Dosisspanne zwischen 14 bis 20 Gy (z. B. bei Brustkrebs) und 20 bis 27 Gy (z. B. bei Melanomen oder Hypernephromen). Die mittlere Maximaldosis wurde mit 41 Gy beziffert. In der Vergleichsgruppe wurde die Hirnmetastase anhand neurochirurgischer Standardtechniken mit dem Ziel einer vollständigen Resektion der Metastase behandelt – die Dosis der innerhalb von 14 Tagen nachfolgenden GHB lag bei 40 Gy

verteilt über 20 Fraktionen. Neben systemischen Begleittherapien (u. a. Gabe von Kortikosteroiden) waren bei rezidivierenden oder progredienten Hirnmetastasen (erneute) radio- bzw. mikrochirurgische Behandlungen oder zusätzliche GHB in beiden Studienarmen möglich. Die Entscheidung zur Notwendigkeit und Therapiewahl oblag den behandelnden Personen. Die Studiengruppe erklärt, dass die Rekrutierung aufgrund von Vorbehalten der beteiligten Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der einen oder der anderen Behandlungsoption nur schleppend vorankam, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und nur 64 von ursprünglich 242 vorgesehenen Patientinnen und Patienten umfasste.

Roos 2011 ist eine zwischen 2003 und 2009 in Australien durchgeführte Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit von SRS plus GHB im Vergleich zu mikrochirurgischer Resektion plus GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Nichtunterlegenheitsschwelle zur Mortalität war dabei definiert als HR von 1,25, welches einem Unterschied in der medianen Überlebenszeit von bis zu 2 Monaten entsprechen sollte. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung sollten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer möglichst einen guten körperlichen Allgemeinzustand aufweisen ($KPS \geq 70$), der ggf. nur durch die Grunderkrankung beeinträchtigt sein durfte. Zudem durfte der Durchmesser der solitären Hirnmetastase bis zu 4 cm betragen. Bei einem medianen Alter von 63 (Interventionsgruppe) bzw. 58 Jahren (Vergleichsgruppe) wiesen etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen Primärtumor in der Lunge auf. In dieser Studie erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe regelhaft eine kombinierte Therapie aus einzeitiger SRS und GHB. Dabei variierte die Strahlendosis des Linearbeschleunigers in der radiochirurgischen Behandlung abhängig von der Größe der jeweiligen Hirnmetastase zwischen 15 und 20 Gy. Die mikrochirurgische Resektion in der Vergleichsgruppe erfolgte anhand neurochirurgischer Standardtechniken. Das Behandlungsschema der ergänzenden GHB war in beiden Studiengruppen identisch und umfasste bei einer Strahlendosis von 30 Gy insgesamt 10 Fraktionen à 3 Gy verteilt über 2 bis 2,5 Wochen. Darüber hinaus waren in Roos 2011 ebenfalls systemische Begleittherapien (inklusive der Kortikosteroidgabe und der Behandlung extrakranieller Erkrankungen) erlaubt und oblagen ebenso wie die radiotherapeutische oder operative Rezidiv-Behandlung den behandelnden Personen. Analog zu Muacevic 2008 fand sich auch in Roos 2011 für auftretende Rezidive bzw. Prognose kein gruppenübergreifender Behandlungsalgorithmus. Abhängig vom Rekrutierungszeitpunkt variierte die Nachbeobachtungsdauer zwischen 16,6 und 55,3 Monaten. Auch diese Studie war multizentrisch geplant. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten wurde sie jedoch monozentrisch und nur mit etwa 10 % der ursprünglich geplanten Patientenzahl (22 von 200 Personen) durchgeführt.

4.2.2 Studien zum Vergleich der SRS versus GHB

In 6 der 8 eingeschlossenen Studien wurde der Vergleich der einzeitigen SRS gegen die GHB untersucht. Dabei erfolgte die radiotherapeutische Behandlung in 3 (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) dieser 6 Studien jeweils adjuvant im Nachgang einer Resektion der

Hirnmetastasen. Daten für eine neoadjuvante Anwendung der beiden Therapien vor einer Resektion der Hirnmetastasen fanden sich nicht.

In **Brown 2017** [13] wurden in 48 US-amerikanischen und kanadischen Studienzentren insgesamt 194 erwachsene Patientinnen und Patienten nach vorausgegangener chirurgischer Resektion jeweils 1 Hirnmetastase randomisiert. Neben der resezierten Hirnmetastase, deren Resektionshöhle weniger als 5 cm messen musste, konnten bis zu 3 weitere, nicht resezierte Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser < 3 cm bestehen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Median 61 (SRS-Gruppe) bzw. 62 Jahre alt (GHB-Gruppe). Deren Hirnmetastasen entstammen etwa zur Hälfte einem primären Lungenkarzinom. Die Therapie in der Interventionsgruppe bestand in einer einzeitigen SRS zur Bestrahlung der Resektionshöhle. Die dabei verwendete Strahlendosis lag abhängig vom Volumen der jeweiligen Resektionshöhle zwischen 12 und 20 Gy. Die Therapie in der Kontrollgruppe bestand in einer adjuvanten GHB mit einer Strahlendosis von 30 Gy verteilt auf 10 Sitzungen (alternativ 37,5 Gy verteilt auf 15 Sitzungen). Darüber hinaus wurden in beiden Studiengruppen bisher unbehandelte Hirnmetastasen mittels SRS therapiert. Hierbei variierte die Strahlendosis der SRS je nach Größe der Läsion zwischen 20 und 24 Gy im Interventionsarm und zwischen 18 und 22 Gy im Kontrollarm. Als mögliche Begleittherapie während der SRS- bzw. GHB-Durchführung wurde lediglich Memantin zur Verbesserung der kognitiven Funktion genannt. Eine systemische Chemotherapie war sowohl bis zum Studienbeginn als auch nach Abschluss der Studieninterventionen erlaubt. Zur Folgebehandlung bei Progression oder Rezidiven wurden im Studienprotokoll abhängig von der Anzahl der Hirnmetastasen, der Kontrolle der Primärerkrankung und den jeweiligen Patientenpräferenzen unterschiedliche Behandlungsalgorithmen vorgeschlagen. Die Entscheidung einer begleitenden Chemotherapie oblag den behandelnden Personen. Die Studie wurde zwischen 2011 und 2015 durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag für alle Patientinnen und Patienten bei 11,1 Monaten, bei den im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten bei median 22,6 Monaten. Zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit von SRS versus GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde eine Nichtunterlegenheitsschwelle des HR von 1,3 festgelegt.

Kayama 2018 [14] ist eine Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit der postoperativen SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war dabei definiert als HR von 1,385, was einer Verkürzung des Gesamtüberlebens der SRS-Gruppe um im Median 2,5 Monaten entsprechen sollte. In 43 japanischen Studienzentren wurden zwischen 2006 und 2014 insgesamt 271 erwachsene Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 bis 4 zuvor resezierten Hirnmetastasen randomisiert, von denen maximal 1 Metastase einen Durchmesser von mehr als 3 cm aufweisen durfte. Dabei wiesen gruppenübergreifend etwa 73,4 % aller Probandinnen und Probanden nur 1 intrakranielle Metastase auf. Darüber hinaus fanden sich bei etwa 56 % aller Patientinnen und Patienten mindestens 1 zusätzliche, extrakranielle Metastase (u. a. in der Lunge, Leber und Knochen). Das Alter der eingeschlossenen Personen lag im Mittel bei 63 (SRS-Arm) bzw. 61 Jahren (GHB-Arm); knapp die Hälfte war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die

Therapiestrategie in der Interventionsgruppe bestand darin, dass ausschließlich Personen eine adjuvante SRS bzw. GHB erhalten sollten, die im Nachgang der Resektion ein Residuum der operativ entfernten Hirnmetastase(n) bzw. nicht resezierte Läsionen aufwiesen (etwa 60 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) und / oder bei denen neu identifizierte Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm (bzw. alternativ mit einem makroskopischen Tumolvolumen [GTV] von maximal 10 ml) identifiziert wurden. Eine gezielte Behandlung der postoperativen Resektionshöhlen nach totaler Resektion war nicht vorgesehen. Dies hatte zur Folge, dass 47 (35,1 %) der 134 randomisierten Patientinnen und Patienten des SRS-Arms keinerlei Therapie erhielten. Bei weiteren 20 Personen des Interventionsarms erfolgte die SRS mehrfach (u. a. 11,9 % der Probandinnen und Probanden durchliefen 2 SRS-Sitzungen). Darüber hinaus erhielten im Studienverlauf 37,3 % des SRS-Arms eine zusätzliche GHB. Zum Verfahren der SRS fanden sich kaum Informationen: Während die Durchführung je nach Verfügbarkeit grundsätzlich via Gamma Knife, Cyberknife oder Linearbeschleuniger erlaubt war, blieb insbesondere die SRS-Dosisstärke unklar. Zudem wurde nicht erläutert, ob vorab ausschließlich eine einzeitige SRS-Behandlung oder grundsätzlich auch eine mehrfache Durchführung angestrebt wurde. In der Kontrollgruppe hingegen wurden insgesamt 97,8 % der randomisierten Patientinnen und Patienten wie zugeteilt mittels GHB behandelt, wobei die Dosisstärke vorab auf 37,5 Gy über 15 Fraktionen à 2,5 Gy festgelegt worden war. 29,2 % erhielten im weiteren Verlauf eine zusätzliche SRS oder eine anderweitige fokale Radiotherapie. Dabei kann der exakte Patientenfluss (inklusive der exakten Anzahl an Studienabbrechern je Behandlungsarm) aufgrund teils widersprüchlicher Angaben nicht eindeutig nachvollzogen werden.

In der polnischen Studie **Kepka 2016** [15], die zwischen 2011 und 2015 multizentrisch durchgeführt wurde, erfolgte die SRS bzw. GHB ebenfalls im Nachgang einer totalen oder subtotalen Resektion einer singulären Hirnmetastase. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Bei einem medianen Alter von 59,5 Jahren mussten die 60 randomisierten Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen guten körperlichen Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$) sowie eine verbleibende Lebenserwartung von über 6 Monaten aufweisen. Für 17 % (SRS-Arm) bzw. 10 % (GHB-Arm) dieser Probandinnen und Probanden wurde eine subtotal resezierte Hirnmetastase berichtet. Beide Studieninterventionen, die spätestens 6 Wochen nach Durchführung der Resektion gestartet werden mussten, erfolgten mittels Linearbeschleuniger und zielten vorrangig auf die Bestrahlung der postoperativen Resektionshöhle ab. In der Kontrollgruppe wurde die Strahlendosis von 30 Gy über 2 Wochen auf 10 Sitzungen verteilt. Die tatsächliche Strahlendosis der einzeitigen SRS hingegen variierte je nach Größe der Resektionshöhle zwischen 15 und 24 Gy – bei 6 der 30 SRS-zugeweilten Patientinnen bzw. Patienten erfolgte die SRS aufgrund der Größe (> 50 mm), Lage bzw. Form der Resektionshöhle als hypofraktionierte Behandlung mit 25 Gy verteilt auf 5 Sitzungen. Entgegen dem Studienprotokoll erfolgte bei 5 weiteren Personen noch vor Durchführung der zugeweilten SRS ein Therapiewechsel zur GHB (davon 3 aufgrund neu identifizierter Hirnmetastasen). 2 weitere Personen des SRS-Arms erhielten ausschließlich eine einzeitige SRS zur Behandlung neu entdeckter Hirnmetastasen

und 1 Person des SRS-Arms erhielt bei extrakranieller Progression keine der beiden Studieninterventionen. Für die im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 29 Monaten. Details zu systemischen Begleittherapien oder vorgegebenen Behandlungsalgorithmen zur Therapie von Progression oder Rezidiven wurden nicht benannt.

In den 3 weiteren Studien zum Vergleich der einzeitigen SRS versus GHB wurden die Studieninterventionen als primäre Therapie ohne vorherige Resektion oder anderweitige Vorbehandlung der Hirnmetastasen angewandt.

In der monozentrischen ägyptischen Studie **El Gantery 2014** [16], durchgeführt zwischen 2008 und 2011, erfolgte der Vergleich über 3 Interventionsarme: Neben der alleinigen SRS und der alleinigen GHB wurde die Behandlung im dritten Studienarm aus SRS und GHB kombiniert. Dieser dritte Studienarm blieb für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die in die Studie eingeschlossenen 60 Patientinnen und Patienten wiesen 1 bis 3 Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von jeweils 4 cm auf. Die obere Altersgrenze bei Einschluss in die Studie lag bei 70 Jahren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen guten körperlichen Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$) aufweisen. Weitere Charakteristika oder Informationen zum gesundheitlichen Zustand der eingeschlossenen Personen wurden in der Ergebnispublikation nicht dargelegt. Ebenso wurde nicht berichtet, ob bzw. welche Begleitinterventionen oder Salvagetherapien zur Behandlung der Primärerkrankung bzw. von Progressen oder Rezidiven vorgesehen waren. Bei fehlender Nennung des SRS-Systems variierte die Strahlendosis der einzeitigen SRS zwischen 18 und 20 Gy (Median: 20 Gy). Die Dosis der GHB lag verteilt auf 10 Fraktionen bei insgesamt 30 Gy. Die daran anschließende Nachbeobachtungsdauer wurde gruppenübergreifend bei einer Spanne von 0 bis 34 Monaten im Median mit 8,5 Monaten beziffert.

Die niederländische Studie **Hartgerink 2021** [17] zielte auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 10 bisher unbehandelten Hirnmetastasen ab – im Median wiesen sie 6 Hirnmetastasen auf. Dabei durfte das jeweilige kumulative GTV die Grenze von 30 cm³ (bzw. Metastasen am Hirnstamm ein Planungs-Zielvolumen [PTV] von 20 cm³) nicht überschreiten und die einzuschließenden Personen mussten auch in dieser Studie zu Beginn einen guten Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$) aufweisen. Im Mittel waren die randomisierten Patientinnen und Patienten 60 (SRS-Arm) bzw. 65 (GHB-Arm) Jahre alt. Über 80 % waren an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die Dosierung der einzeitigen SRS-Behandlung via Cyberknife oder Linearbeschleuniger wurde vor Behandlungsbeginn abhängig vom PTV der größten Hirnmetastase auf 15 bis maximal 24 Gy festgelegt. In einzelnen Fällen (bspw. bei Metastasen am Hirnstamm) war eine Behandlung mit 24 Gy über 3 Sitzungen möglich. Diese hypofraktionierte SRS erhielten 2 der 15 (13,3 %) SRS-randomisierten Personen. Die GHB im Kontrollarm erfolgte mit 20 Gy verteilt auf 5 Fraktionen à 4 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Systemische Begleittherapien waren gemäß Einschlusskriterien bis zu 1 Woche vor bzw. erst ab 1 Woche nach Durchführung der Studienintervention erlaubt. Es war geplant, die

Studie mit 230 Patientinnen und Patienten durchzuführen. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten konnten nach dem Rekrutierungszeitraum zwischen 2016 und 2018 jedoch nur insgesamt 29 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. (15 Personen wurden in den SRS-Arm randomisiert und 14 Personen in den GHB-Arm.) Die Nachbeobachtungsdauer lag median bei 26 Monaten.

Ähnlich dieser Studie wurden in der multizentrischen, kanadischen Machbarkeitsstudie **Raman 2020** [18] im Zeitraum von 2015 bis 2017 insgesamt 20 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 bis 10 Hirnmetastasen randomisiert. Voraussetzung war, dass der Durchmesser der Metastasen 4 cm nicht überstieg, die verbleibende Lebenserwartung bei 3 bis 6 Monaten lag und die Personen – neben einem guten Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$ bzw. Barthel-Index ≥ 90) – keine gravierenden kognitiven Beeinträchtigungen, d. h. nicht < 20 Punkten im MoCA, aufwiesen. Für die einzeitige SRS mittels Linearbeschleuniger wurde eine Strahlendosis von 15 Gy gewählt, für die vergleichende GHB eine Strahlendosis von 20 Gy verteilt auf 5 Sitzungen à 4 Gy. Hinsichtlich erlaubter Kointerventionen bzw. eines Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Progressen oder Rezidiven fand sich lediglich der Hinweis, dass in beiden Studienarmen eine begleitende Kortikosteroidtherapie möglich war. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 7 Monate.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 8 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

In beiden Studien zum Vergleich der **SRS versus Resektion** wurden Daten zur Gesamtmortalität, zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie (UE) sowie zu Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) berichtet. Aufgrund unzureichender Responsekriterien waren jedoch nur die ADL- und HRQoL-Daten aus Roos 2011 verwertbar. Darüber hinaus fanden sich Ergebnisse zur neurologischen Funktion (Roos 2011) und Krankenhausverweildauer (Muacevic 2008) nur in jeweils 1 der beiden Studien. Angaben zur Bewertung der kognitiven Funktion fanden sich in keiner der beiden Studien.

Zum Vergleich der **SRS versus GHB** fanden sich in allen 6 Studien Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie. Für Raman 2020 waren die berichteten UE-Daten jedoch nicht verwertbar, da sie ausschließlich gruppenübergreifend bzw. ohne Angabe der jeweiligen Schweregrade berichtet wurden. Im Hinblick auf die kognitive Funktion (erhoben in 4 der 6 Studien) berichtete insbesondere Brown 2017 mehrere Operationalisierungen bzw. Instrumente und untersuchte damit unterschiedliche Komponenten der kognitiven Funktion (u. a. Gedächtnisleistung, Sprechflüssigkeit oder Exekutivfunktionen). Die berichteten Ergebnisse waren jedoch nur teilweise verwertbar, da sich die gewählten Responsekriterien als unzureichend erwiesen bzw. die Ergebnisse nur als Teil eines kombinierten Endpunkts berichtet wurden (Kepka 2016). Analog hierzu konnten

auch die Daten zu ADL und zur HRQoL (jeweils in 4 der 6 Studien berichtet) nicht vollständig herangezogen werden. Für diese beiden Endpunkte war in Brown 2017 zur Auswertung ein unzureichendes Responsekriterium gewählt bzw. in Raman 2020 ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse zur HRQoL berichtet worden. Für die Endpunkte neurologische Funktion und Krankenhausverweildauer fanden sich für den Vergleich SRS versus GHB keine (verwertbaren) Daten.

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wurden in den Studien berichtete Endpunkte wie bspw. die Häufigkeit von Rezidiven bzw. Progressen (inklusive des Auftretens von leptomeningealen Metastasen) oder das Ansprechen der Therapie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen. Dies ist insbesondere darin begründet, dass relevante Ereignisse primär über radiologische Bildbefunde definiert wurden, ohne dass ein validierter Surrogatzusammenhang dieser Ereignisse mit patientenrelevanten Endpunkten bestand. Darüber hinaus erfolgten die Studieninterventionen SRS oder GHB nicht mit primär kurativer Intention, sodass die betrachteten Patientinnen und Patienten im palliativen Kontext keine Erwartung auf Heilung hatten. Die in Kepka 2016 berichteten Daten zum kombinierten Endpunkt einer Verschlechterung der neurologischen bzw. kognitiven Funktion (Cumulative Incidence of neurological / cognitive Failure [CINCF]) blieben unberücksichtigt, da keine separaten Ergebnisse für die im kombinierten Endpunkt enthaltenen Einzelkomponenten berichtet wurden. Die Ergebnisse zur neurologischen Mortalität (Cumulative Incidence of neurological Death [CIND]), die neben der progressions- und toxizitätsbedingten Todesfälle auch solche mit unbestimmter Ursache umfassten, blieben ebenfalls unberücksichtigt, da sie bereits über die Gesamtmortalität in den Bericht eingingen.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
	Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie		
SRS versus Resektion							
Muacevic 2008	●	-	-	○ ^a	●	○ ^a	●
Roos 2011 ^b	●	●	-	●	●	●	-
SRS versus GHB							
Brown 2017 ^c	●	-	●	○ ^a	●	○ ^a	-
El Gantery 2014 ^d	●	-	-	-	●	-	-
Hartgerink 2021	●	-	-	●	●	●	-
Kayama 2018 ^c	●	-	●	●	●	-	-
Kepka 2016 ^c	●	○ ^c	○ ^{a, e}	-	●	●	-
Raman 2020	●	-	○ ^f	○ ^f	○ ^{g, h}	○ ^g	-
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) bzw. der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. unzureichendes Responsekriterium bzw. kein Responsekriterium genannt b. In dieser Studie erhielt die Interventionsgruppe zusätzlich zur SRS eine GHB. c. In dieser Studie erfolgte die SRS bzw. GHB adjuvant im Nachgang einer Resektion von Hirnmetastasen. d. Für die vorliegende Bewertung wurden aus dieser 3-armigen Studie ausschließlich die Daten zum Vergleich SRS versus GHB herangezogen. e. Ergebnisse nicht verwertbar, da nur das jeweils erste Ereignis einer neurologischen oder kognitiven Verschlechterung berichtet wurde. f. Ergebnisse nicht verwertbar, da die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studienarm unklar. g. Die Ergebnisse wurden ausschließlich gruppenübergreifend berichtet. h. In der Antwort auf die Autorenanfrage wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet, jedoch ohne Angabe zu Ausprägung bzw. Schweregrad der Ereignisse.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend nur für 1 der 8 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft (Brown 2017). Nur in dieser Studie fanden sich Informationen für einen möglichen Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Rezidiven oder Progressen der Hirnmetastasen und es fanden sich transparente Angaben zu jeweiligen Folgebehandlungen.

Hinsichtlich der Wahl der geeigneten Salvagetherapie erscheint es grundsätzlich plausibel, dass die Entscheidung (neben bspw. Größe und Lage der zu behandelnden Läsion) maßgeblich von der zuvor erfolgten Studienintervention abhängt. So werden bspw. auftretende Rezidive bei Patientinnen und Patienten mit GHB als Studienintervention zumeist nicht anhand einer erneuten GHB, sondern mithilfe einer SRS oder einer chirurgischen Resektion behandelt. Den Patientinnen und Patienten, die zunächst eine alleinige SRS erhielten, stehen hingegen alle 3 Optionen als Salvagetherapie offen. Ein vorab festgelegter Pfad zur Folgebehandlung bei Progress oder Rezidiv bzw. zur begleitenden Behandlung der Grunderkrankungen kann gewährleisten, dass Patientinnen und Patienten mit vergleichbarem Krankheitsstatus, d. h. bspw. mit vergleichbarer Rezidivsituation und Status der Primärerkrankung, sowohl innerhalb als auch zwischen den Studiengruppen gemäß einem vorgegebenen Behandlungsalgorithmus behandelt werden. Nur so kann das Risiko einer Einflussnahme auf die Therapieentscheidung und eines möglichen Kointerventionsbias, der die Vergleichbarkeit der untersuchten Studiengruppen und somit die Validität der berichteten Ergebnisse beeinträchtigen könnte, verringert werden. Eine begründete Abweichung von den vorgegebenen Therapiepfaden bleibt hiervon natürlich unberührt.

Sofern in den übrigen Studien überhaupt dargelegt, oblag die Entscheidung zur Notwendigkeit und Auswahl der Folgetherapie ebenso wie eine systemische Begleittherapie den jeweils behandelnden Personen. Zudem fehlten Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021, Kayama 2018 und Kepka 2016) und zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung (El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kayama 2018). Außerdem ergaben sich in 4 Studien (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kepka 2016) Zweifel an einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Eine Verblindung insbesondere der Endpunkt erhebenden und auswertenden Personen erfolgte ebenfalls nur in Brown 2017 (Bewertung der kognitiven Funktion).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Wie in Abschnitt 4.1 dargelegt wurden für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) anhand der Studienregisterrecherche 2 abgeschlossene Studien (NCT00075166 [10] und NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Mit insgesamt 194 Patientinnen und Patienten lag die Anzahl an randomisierten Personen in diesen beiden Studien deutlich höher als auf Basis der publizierten Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien Muacevic 2008 und Roos 2011, die bedingt durch vorzeitige Studienabbrüche insgesamt nur 86 Patientinnen und Patienten rekrutiert haben. Aufgrund des daraus resultierenden Risikos eines Publikationsbias werden die Ergebnisse des Vergleichs SRS versus Resektion in den nachfolgenden Abschnitten lediglich deskriptiv dargestellt. Eine Nutzensaussage (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden) zu einzelnen Endpunkten sowie eine endpunktübergreifende (Gesamt-)Nutzensaussage für diesen Vergleich können nicht erfolgen.

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

SRS versus Resektion

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden in beiden eingeschlossenen Studien Daten berichtet. Das mediane Überleben in den Kontrollgruppen der beiden Studien betrug etwa 3 bzw. 10 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne eines Therapieeffekts zeigte sich in keiner der beiden Studien. In Roos 2011 ergab sich für die von den Studienautoren gewählte Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,25 für das Hazard Ratio (HR) lediglich für die ITT-Population, nicht aber für die Per-Protocol-Population eine Nichtunterlegenheit der Interventionsgruppe (SRS plus GHB) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Resektion plus GHB).

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren oder ggf. vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Mortalität getroffen werden.

SRS versus GHB

Auch für diesen Vergleich wurden für alle eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse zur Mortalität berichtet. Einzig Brown 2017 weist für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die mediane Überlebensdauer in den Vergleichsgruppen der Studien variierte zwischen 4 und 16 Monaten. Für das jeweilige HR zeigte sich bei teils sehr breiten 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) lediglich in Kepka 2016 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der SRS (HR: 1,8; 95 %-KI: [0,99; 3,30]; $p = 0,046$).

In der einzigen Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) zeigte sich mit einem HR von 1,07 (95 %-KI: [0,76; 1,50]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aller 6 Studien zum Vergleich SRS versus GHB ergab sich ein gepooltes HR von 1,18 (95 %-KI: [0,78; 1,80]). Somit ist sowohl anhand der Ergebnisse der 1 Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) als auch anhand des Gesamtschätzers aller 6 Studien hinsichtlich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Effekt und somit auch kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Darüber hinaus kann für diesen Endpunkt bei einem 90 %-KI von [0,80; 1,42] aus Brown 2017 bzw. einem 90 %-KI von [0,83; 1,68] des berechneten HR-Gesamtschätzers für keinen der in Brown 2017 bzw. Kayama 2018 genannten Schwellenwerte (obere Grenze des 90 %-KI $\leq 1,3$ bzw. $\leq 1,385$) eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur Resektion abgeleitet werden.

4.5.2 Ergebnisse zur neurologischen Funktion

SRS versus Resektion

Zum Endpunkt neurologische Funktion wurden nur in 1 (Roos 2011) der beiden Studien Ergebnisse berichtet. Hierbei zeigte sich in der finalen Erhebung (41 bis 77 Tage nach

Behandlungsbeginn) des neurologischen Funktionsstatus (erfasst über Grad 0 bis 4) der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei bleibt für die verwendete Skala unklar, anhand welcher Merkmale der neurologische Funktionsstatus der Patientinnen und Patienten erhoben wurde und die Abstufungen erfolgten.

Unabhängig vom Ergebnis und von der Validität dieser Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die neurologische Funktion für den Vergleich SRS versus Resektion getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB fanden sich lediglich in 1 Studie (Kepka 2016) berichtete Ergebnisse zur neurologischen Funktion. Diese waren jedoch nicht verwertbar, da sie ausschließlich als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels Medical Research Council [MRC] neurological Scale) und / oder der kognitiven Funktion (mittels Mini-Mental State Examination [MMSE]) berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur neurologischen Funktion fanden sich nicht.

Daher ist für den Endpunkt neurologische Funktion für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

4.5.3 Ergebnisse zur kognitiven Funktion

SRS versus Resektion

Für den Vergleich SRS versus Resektion wurden in keiner der beiden eingeschlossenen Studien Ergebnisse zur kognitiven Funktion berichtet.

Unabhängig von den fehlenden Daten zur kognitiven Funktion kann für diesen Endpunkt bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion berichtet. So fanden sich in Brown 2017 verwertbare Ergebnisse nach 6 Monaten sowohl zum Controlled Oral Word Association Test (COWAT) als auch zu dem mehrteiligen Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version (HVLTR) sowie zum Trail Making Test (Teil A und B [TMT-A / -B]). Hierbei zeigte sich ausschließlich für den HVLTR Delayed Recall (Odds Ratio [OR]: 0,22; 95 %-KI: [0,06; 0,86]; p = 0,023) und HVLTR Recognition (OR: 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,67]; p = 0,006) und somit für die (längerfristige) Gedächtnisleistung als 1 Komponente der kognitiven Funktion ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten des SRS-Arms. Die Ergebnisse einer sofortigen Abfrage (kurzfristige Gedächtnisleistung) mittels HVTL-R Immediate Recall waren hingegen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (OR: 0,29; 95 %-KI: [0,07; 1,15]; $p = 0,074$). Auch für andere Komponenten der kognitiven Funktion waren die Ergebnisse zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: weder im COWAT (Sprechflüssigkeit; $p > 0,999$) noch im TMT-A oder TMT-B (u. a. exekutive Funktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit; $p = 0,107$ bzw. $p = 0,170$). Das Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion als weitere Operationalisierung des Endpunkts in dieser Studie war aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung der Werte zu Studienbeginn um mindestens 1 Standardabweichung) nicht verwertbar.

In Kayama 2018 zeigten die Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE, der u. a. die zeitliche und örtliche Orientierung sowie die Rechenfertigkeit untersucht, hinsichtlich der Verschlechterung der kognitiven Funktion seit Studienbeginn keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 6 (OR: 1,11; 95 %-KI [0,68; 1,78]; $p = 0,769$) bzw. nach 12 Monaten (OR: 1,12; 95 %-KI [0,69; 1,80]; $p = 0,711$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die MMSE-Ergebnisse aus Kepka 2016 hingegen waren (analog zu den Daten zur neurologischen Funktion) nicht verwertbar, da diese nur als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten neurologischen und / oder kognitiven Verschlechterung berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur kognitiven Funktion fanden sich nicht. Ebenso wenig konnten die Daten aus Raman 2020 zum ebenfalls mehrdimensionalen Montreal-Cognitive-Assessment(MoCA)-Test herangezogen werden, da die Anzahl der dafür ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studienarm unklar ist.

Da die unterschiedlichen Teilkomponenten der kognitiven Funktion in Brown 2017 separat erhoben und analysiert wurden, in Kayama 2018 hingegen ausschließlich Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE berichtet wurden, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur kognitiven Funktion. Aufgrund der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Gedächtnisleistung ist jedoch ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB für diese Teilkomponente der kognitiven Funktion ableitbar.

4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

SRS versus Resektion

Für den Vergleich SRS versus Resektion wurden in beiden eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) berichtet. Während die Ergebnisse aus Muacevic 2008 aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums nicht verwertbar waren, zeigte sich in Roos 2011 in der finalen Erhebung (41 bis 77 Tage nach Behandlungsbeginn) des KPS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder

Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB konnten für den Endpunkt ADL die Ergebnisse aus 2 Studien berücksichtigt werden. Dabei zeigte sich weder im KPS nach 3 Monaten (Hartgerink 2021; $p = 0,34$) noch im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) nach 6 bzw. nach 12 Monaten (Kayama 2018; $p = 0,933$ bzw. $p > 0,999$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in Brown 2017 berichteten Daten zum Barthel-Index waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung des Baseline-Wertes um mindestens 10 %) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die zu Raman 2020 separat übermittelten KPS-Daten herangezogen werden, da die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe unklar war. Darüber hinaus wurden in dieser Studie (bei unzureichendem Responsekriterium) keine gruppenspezifischen Ergebnisse zum Modified Barthel Index of Activities of daily Living berichtet.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierungen und Auswertungszeitpunkte der Ergebnisse aus Hartgerink 2021 und Kayama 2018 war für den Endpunkt ADL keine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Daten möglich.

Im Hinblick auf die verwertbaren Daten konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) und Komplikationen der Therapie wurden für die untersuchten Vergleiche ausschließlich die Ergebnisse des jeweils ersten Erhebungszeitraums, d. h. ab Behandlungsbeginn, herangezogen. Da sich aufgrund der indikationsbedingt hohen Sterblichkeit innerhalb weniger Wochen eine Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen ergeben kann, blieben die Daten zu späten UEs und Komplikationen der Therapie aus Erhebungszeiträumen und separaten Analysen nach > 30 Tagen nach erstmaliger Behandlung für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt.

SRS versus Resektion

Für therapieassoziierte bzw. bestrahlungsbedingte Toxizitäten vom Schweregrad 3 oder 4 (gemäß Common Toxicity Criteria, Version 2.0) fand sich für den Erhebungszeitraum bis zu 90 Tage nach Behandlungsbeginn in keiner der 2 eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder

Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die UEs und Komplikationen der Therapie getroffen werden.

SRS versus GHB

Zum Vergleich SRS versus GHB zeigte sich im Hinblick auf schwere UEs (Grad 3 bis 4 der Common Terminology Criteria for Adverse Events [Version 3.0]) für die Gesamtrate an Toxizitäten ab Grad 3 (Brown 2017; OR: 0,94; 95 %-KI: [0,52; 1,69]; $p = 0,884$), an nicht hämatologischen Toxizitäten Grad 3 bis 4 (Kayama 2018; OR: 0,78; 95 %-KI: [0,33; 1,84]; $p = 0,60$) sowie an radiotherapeutischen Toxizitäten ab Grad 3 (Kepka 2016; keine Ereignisse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hämatologische Toxizitäten (Grad 3 bis 4) traten unabhängig von der zugeteilten Intervention bei weniger als 5 % aller Patientinnen und Patienten auf (Kayama 2018). Auch die Anzahl an Todesfällen infolge eines UE (Grad 5) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Brown 2017; OR: 0,67; 95 %-KI: [0,24; 1,84]; $p = 0,532$).

Im Hinblick auf ZNS-Nekrosen (ab Grad 2) zeigte das 95 %-KI des relativen Effekts in Brown 2017 ein so unpräzises Ergebnis (OR: 9,30; 95 %-KI: [0,49; 175,27]; $p = 0,046$), dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. In Kayama 2018 wurden nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn keine Ereignisse schwerer Strahlennekrosen (Grad 3 bis 4) beobachtet.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der berichteten Gesamtraten an Toxizitäten ab Grad 3 zeigte sich, dass die gepoolte Schätzung des Gesamteffekts aus 3 Studien (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) bei einer Berechnung mittels der Knapp-Hartung-Methode nicht informativ ist und die Gesamtschätzung mittels der DerSimonian-Laird-Methode statistisch nicht signifikant ist. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Interventionsgruppen vor. Somit kann anhand der höheren Schweregrade 3 bis 4 für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

Im Hinblick auf UEs vom Schweregrad 1 bis 2 zeigte sich in Kayama 2018 nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn insbesondere für die UEs Strahlendermatitis (OR: 0,01; 95 %-KI: [0,00, 0,09]; $p < 0,001$) und Übelkeit (OR: 0,05; 95 %-KI: [0,02, 0,15]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der SRS-Gruppe. Der beobachtete Unterschied ist zwar sehr groß, da es sich bei den Ereignissen jedoch in der großen Mehrzahl um den leichtesten Schweregrad 1 (gemäß CTCAE ohne Interventionsbedürftigkeit und zum Teil ohne klinische Symptome) handelt, kann daraus kein Vorteil im Sinne eines Anhaltspunkts für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet werden.

4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SRS versus Resektion

Beide eingeschlossenen Studien erhoben Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand des Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) und des zugehörigen Moduls für Malignome des Gehirns (Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module [QLQ-BN20]; frühere Bezeichnung: QLQ-BCM20) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Da die Ergebnisse in Muacevic 2008 nur sehr eingeschränkt berichtet wurden, war für diese Studie keine Aussage zum Vergleich der Behandlungsgruppen gegeneinander möglich. Die Ergebnisse aus Roos 2011 hingegen zeigten in der finalen HRQoL-Erhebung (41 bis 77 Tage nach Behandlungsbeginn) jeweils zugunsten der SRS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Subskala Appetitverlust des QLQ-C30 sowie einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Unterschied in der Subskala Sehstörung des QLQ-BN20. Allerdings wurden hierbei nur Ergebnisse zu 4 der 11 Subskalen des QLQ-BN20 berichtet. Daten zu relevanten Subskalen wie bspw. Kopfschmerzen oder Krampfanfälle wurden nicht aufgeführt.

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zur HRQoL berichtet. Verwertbare Daten fanden sich in Kepka 2016 zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20. Hierbei zeigte sich lediglich für die Domänen Appetitverlust (als Subskala des QLQ-C30) und Schläfrigkeit (als Subskala des QLQ-BN20) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS-behandelten Patientinnen und Patienten. Beide Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g : $-0,78$ [$-1,46$; $-0,09$] bzw. $-0,61$ [$-1,28$; $0,06$]).

Die Daten zum generischen Instrument EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visual analogue Scale (VAS) Score zum Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten waren in Hartgerink 2021 nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse des EQ-5D Health State als deskriptives Gesundheitsprofil wurden nicht herangezogen, da der berichtete Summenscore der 5 abgefragten Dimensionen (bzw. dessen Veränderung gegenüber Studienbeginn) bedingt durch die fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Antwortmöglichkeiten keinen quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen ermöglicht. Für die ebenfalls in Hartgerink 2021 geplante fakultative Erhebung der HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, das zugehörige Modul für Gehirntumore (QLQ-BN20) und das Modul für krebsbedingte Fatigue (QLQ-FA13 [aktuell QLQ-FA12 mit nur noch 12 Items]) wurden keine Daten berichtet. Darüber hinaus waren die in Brown 2017 berichteten Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der HRQoL, die

mittels Linear Analogue Self-Assessment (LASA) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br) erhoben worden war, aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 10 % gegenüber den Baseline-Werten) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die in Raman 2020 berichteten Daten zum EORTC QLQ-BN20 und Quality of Life Core Questionnaire in palliative cancer care patients (QLQ-15PAL) herangezogen werden, da diese Ergebnisse ausschließlich gruppensübergreifend berichtet wurden.

Da die verwertbaren HRQoL-Daten in Hartgerink 2021 und Kepka 2016 anhand unterschiedlicher Fragebogen mit abweichenden Domänen und Wertebereichen der Skalen erhoben wurden und in Hartgerink 2021 zudem bei unklarer Anzahl an analysierten Patientinnen und Patienten ausschließlich die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn berichtet wurde, erfolgte für den Endpunkt HRQoL keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Im Hinblick auf die verwertbaren Ergebnisse der beiden Studien konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

4.5.7 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer

SRS versus Resektion

Nur in 1 (Muacevic 2008) der beiden eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer berichtet. Während die SRS in der Interventionsgruppe ausschließlich ambulant durchgeführt wurde, wurde die mediane Verweildauer im Krankenhaus in der Kontrollgruppe nach Resektion mit 18 Tagen beziffert.

Somit besteht für diesen Vergleich unabhängig von den berichteten Daten und dem Risiko eines Publikationsbias augenscheinlich ein patientenrelevanter Vorteil und damit ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der (grundsätzlich optional) ambulant durchgeführten SRS im Vergleich zur Resektion, die notwendigerweise mit einem stationären Aufenthalt einhergehen muss.

SRS versus GHB

Es ist davon auszugehen, dass sowohl die SRS als auch die GHB grundsätzlich ambulant durchgeführt werden können, jedoch wurden für diesen Vergleich in keiner der eingeschlossenen Studien Daten zur (stationären) Krankenhausverweildauer berichtet. Daher ist für die Krankenhausverweildauer zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableitbar.

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

	Mortalität		Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
	Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie		
SRS vs. Resektion	Keine endpunktspezifische Aussage möglich ^a						↑ ^b
SRS vs. GHB^c	↔	–	↗ ^d	↔	↔	↔	– ^c

↑: Hinweis für einen höheren Nutzen oder Hinweis für einen geringeren Schaden
 ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 –: keine (verwertbaren) Daten berichtet
 a. bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias
 b. Der endpunktspezifische Hinweis auf einen höheren Nutzen zugunsten der SRS besteht unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias des Vergleichs.
 c. Die dargestellte Beleglage bezieht sich gleichermaßen auf eine primäre sowie eine postoperative Behandlung nach vorheriger Resektion von Hirnmetastasen.
 d. Der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB ergab sich für die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion.
 e. Beide Interventionen können grundsätzlich ambulant erbracht werden. Der interventionsbezogene Aufwand für die Patientinnen und Patienten ist für die einzeitige SRS sehr viel geringer als für die GHB mit 5 bis 15 Fraktionen.
 GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; vs.: versus

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Wie bereits in Abschnitt 4.5 erläutert wurden für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) über die Recherche in den Studienregistern 2 abgeschlossene Studien (NCT00075166 [10] und NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Autorenanfragen blieben unbeantwortet. Mit insgesamt 194 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weisen diese beiden Studien eine deutlich größere Fallzahl auf als die 2 eingeschlossenen Studien (Muacevic 2008 und Roos 2011) mit insgesamt 86 Patientinnen und Patienten, sodass ein Risiko für einen Publikationsbias in relevanter Größenordnung besteht. Deshalb bleibt unabhängig von dem grundsätzlichen Vorteil der ambulanten SRS-Durchführung unklar, welche Beleglage sich in der Gesamtschau aller Studiendaten ergeben würde.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für den Vergleich **SRS versus Resektion** konnte bedingt durch die beiden Studien ohne berichtete Ergebnisse und dem damit einhergehenden Risiko eines Publikationsbias keine abschließende endpunktübergreifende Aussage hinsichtlich eines höheren oder vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen getroffen werden. Weil die Wirkprinzipien von SRS und Resektion sich in ihrer Invasivität deutlich unterscheiden und die verfügbaren Studiendaten ebenfalls einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer zeigen, ergibt sich endpunktspezifisch unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Hinblick auf die

Krankenhausverweildauer. Da es jedoch möglich erscheint, dass diese augenscheinlichen Vorteile durch Nachteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere hinsichtlich Mortalität – aufgewogen werden können, ist für diesen Vergleich ohne Kenntnis der fehlenden Studiendaten keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

Für den Vergleich **SRS versus GHB** bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen zeigte sich für die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen zugunsten der SRS. Zur Ableitung eines Nutzens zugunsten der SRS muss jedoch gewährleistet sein, dass die Vorteile in der Kognition bzw. im behandlungsbedingten Aufwand nicht mit einer im Vergleich zur GHB deutlich höheren Mortalität einhergehen, sondern beide Interventionen für diesen Endpunkt einen zumindest gleichwertigen Nutzen aufweisen. Anhand der bisher vorliegenden Studien konnte hinsichtlich der Mortalität studienübergreifend weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen noch eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB nachgewiesen werden.

Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative

Für den Vergleich **SRS versus Resektion** lässt sich aufgrund des Risikos eines Publikationsbias (siehe Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten) lediglich für den Endpunkt Krankenhausverweildauer eine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens ableiten. Unter der Annahme eines vergleichbaren Effekts hinsichtlich des Gesamtüberlebens kann für die SRS im Vergleich zur Resektion bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen aufgrund der interventionsbedingt geringeren Invasivität der SRS und des grundsätzlichen Vorteils einer ambulanten Durchführung (siehe Nutzen-Schaden-Abwägung) ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden.

Für den Vergleich **SRS versus GHB** zeigte sich in den eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Mortalität weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen noch eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB. Es konnte für diesen Endpunkt weder ein höherer Nutzen zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen noch ein vergleichbarer Nutzen gezeigt werden. Jedoch zeigte sich im Hinblick auf ein mögliches Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative ein Vorteil der SRS gegenüber der GHB hinsichtlich der Gedächtnisleistung sowie hinsichtlich eines für die Betroffenen geringeren Therapieaufwands in der Anzahl an notwendigen Therapiesitzungen. Darüber hinaus kann die SRS (insbesondere bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen) erneut angewendet werden, wohingegen die GHB bedingt durch die höhere Neurotoxizität nur einmalig durchgeführt werden sollte [3]. Unter der Annahme, dass zukünftige Studiendaten zeigen können, dass für die SRS und GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein vergleichbarer Effekt besteht, kann für die SRS bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen insgesamt ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden.

4.7 Charakteristika der identifizierten laufenden Studien

Die 5 identifizierten laufenden RCTs (siehe Abschnitt 4.1) untersuchen alle den Vergleich SRS versus GHB.

In der monozentrischen, unverblindeten US-amerikanischen Studie **NCT01592968** [19] sollten ursprünglich 100 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 15 neu diagnostizierten Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von < 3,5 cm und ohne vorherige GHB eingeschlossen werden. Eine vorausgegangene SRS-Behandlung von bis zu 3 Metastasen ist erlaubt, wohingegen eine vorherige Resektion zum Ausschluss aus der Studie führt. Die SRS soll ausschließlich einzeitig angewandt werden und die GHB verteilt auf 2 Wochen erfolgen. Die geplante Nachbeobachtungsdauer beträgt laut Studienregistereintrag für Endpunkte wie bspw. die Gesamtmortalität, kognitive Funktion (mittels Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version [HVLTR]), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und unerwünschte Ereignisse bis zu 12 Monate. Im Hinblick auf das ursprünglich geplante Studienende (August 2020) erfolgte eine Autorenanfrage – diese blieb jedoch unbeantwortet. Zwischenzeitlich wurde im Studienregistereintrag die Fallzahl auf 74 Patientinnen und Patienten und das voraussichtliche Studienende auf September 2021 angepasst.

In der sogenannten **ENCEPHALON-Studie**, die monozentrisch mit offenem Studiendesign in Deutschland durchgeführt wird, sollen gemäß Studienregistereintrag (NCT03297788 [20]) und Designpublikation [21] insgesamt 56 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 bis 10 Hirnmetastasen bei kleinzelligem Lungenkarzinom randomisiert werden. Läsionen mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm sollen in der Interventionsgruppe mittels einzeitiger SRS und Läsionen > 3 cm (bzw. am Hirnstamm) mittels mehrzeitiger SRS (6x 5 Gy) behandelt werden. Die GHB in der Vergleichsgruppe erfolgt verteilt auf 10 Fraktionen. Die geplante Nachbeobachtungsdauer für Endpunkte wie die Gesamtmortalität, kognitive Funktion (u. a. erhoben mittels HVLTR) und gesundheitsbezogene Lebensqualität beträgt bis zu 12 Monate. Das geplante Studienende wird im Studienregistereintrag mit Oktober 2021 angegeben.

In der multizentrischen Studie **NCT03550391** [22], die bis zum geplanten Studienende (Juni 2023) in insgesamt 70 Studienzentren in Kanada und den USA durchgeführt werden soll, sollen gemäß Studienregistereintrag insgesamt 206 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 5 bis 15 Hirnmetastasen eingeschlossen werden. Dabei dürfen die Läsionen einen maximalen Durchmesser von 2,5 cm aufweisen. Die SRS der Interventionsgruppe erfolgt einzeitig; in der Vergleichsgruppe wird die GHB explizit unter Aussparung des Hippocampus durchgeführt. Zudem erhalten alle GHB-Patientinnen und -Patienten der Vergleichsgruppe Memantin, um so ggf. das Ausmaß der interventionsbedingten kognitiven Beeinträchtigung zu verringern. Zur Erhebung der Endpunkte wie die Gesamtmortalität, die kognitive Funktion (mittels 6 unterschiedlicher Neurokognitionstests) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 4,5 Jahren angestrebt.

Eine weitere laufende RCT (**NCT03075072** [23]), die in 2 US-amerikanischen Studienzentren mit offenem Studiendesign durchgeführt wird, plant die Rekrutierung von insgesamt 196

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 5 bis 20 Hirnmetastasen und einem KPS von ≥ 70 . Eine vorherige Resektion der Metastasen ist ausdrücklich erlaubt, sofern noch keine adjuvante Therapie begonnen wurde. Zudem dürfen die Läsionen (sofern nicht reseziert) einen Durchmesser von bis zu 5 cm aufweisen. In dieser Studie erfolgt die SRS abhängig von der Größe der Metastasen ein- oder mehrzeitig; die GHB in der Vergleichsgruppe wird (verteilt auf 10 Fraktionen) unter Aussparung des Hippocampus durchgeführt. Zur Bewertung von Endpunkten wie die Gesamtmortalität, kognitive Funktion, ADL oder gesundheitsbezogene Lebensqualität wird eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 12 Monaten angestrebt. Als geplantes Studienende wird Juli 2024 genannt.

Für die laufende Studie **NCT04804644** [24] ist in 2 US-amerikanischen Studienzentren der Einschluss von 200 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 bis 10 Hirnmetastasen (aufgrund eines kleinzelligen Lungenkarzinoms) und gutem körperlichen Allgemeinzustand (KPS ≥ 70) vorgesehen. Die Läsionen dürfen einen Durchmesser von bis zu 3 cm sowie ein Tumorgesamtvolumen von maximal 30 cm³ aufweisen; zudem muss ein Mindestabstand zum Hippocampus von mindestens 5 mm gewährleistet sein. Während die SRS überwiegend einzeitig durchgeführt werden soll, erfolgt die GHB verteilt auf 2 Wochen unter Aussparung des Hippocampus sowie unter zusätzlicher Einnahme von Memantin. Für die Nachbeobachtungsdauer wird ein Zeitraum von bis zu 12 Monaten genannt, um Daten für Endpunkte wie bspw. Gesamtüberleben, kognitive Funktion (mittels HVLt-R, Controlled Oral Word Association Test [COWAT]) und Trail Making Test (Teil A und B [TMT-A / -B]) und unerwünschte Ereignisse zu erheben. Das Studienende ist für Juli 2030 geplant.

4.8 Eckpunkte für Erprobungsstudien

Da sich für Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen für beide Vergleiche für die einzeitige SRS ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ergibt, werden in den folgenden Abschnitten Eckpunkte für Erprobungsstudien skizziert.

4.8.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus Resektion

Das Ziel der Erprobung besteht darin, die Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachzuweisen. Dabei kann die bestehende Evidenzlücke, die durch die 2 abgeschlossenen RCTs ohne berichtete Ergebnisse und dem damit einhergehenden Risiko eines Publikationsbias entstanden ist, durch 1 Erprobungsstudie mit entsprechend großer Fallzahl geschlossen werden. Für diese Erprobungsstudie werden folgende Eckpunkte und Annahmen skizziert:

Studientyp

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung der sekundären Endpunkte durchgeführt werden. Eine Verblindung von Behandelten sowie Behandelnden ist nicht möglich.

Zielpopulation

In die Studie sind Patientinnen und Patienten einzuschließen, bei denen 1 oder wenige Hirnmetastasen nachgewiesen sind und die eine Indikation sowohl für eine einzeitige SRS als auch für eine mikrochirurgische Resektion aufweisen. Hierbei sind verschiedene weitere Faktoren zu berücksichtigen (insbesondere Art des Primärtumors, Größe bzw. Volumen und intrakranielle Lage der Metastase(n), Rezidivstatus und Vorhandensein extrakranieller Metastasen).

Prüfintervention

In der Prüfgruppe erfolgt eine Behandlung möglichst aller Hirnmetastasen mittels einzeitiger SRS.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

In der Vergleichsgruppe erfolgt eine mikrochirurgische Resektion aller resektablen Hirnmetastasen. Falls klinisch indiziert, kann im Anschluss an die Resektion eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung erfolgen.

Studienplanung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen eine einzeitige SRS im Vergleich zur Resektion (ggf. mit adjuvanter GHB) bezüglich der Gesamtmortalität nicht unterlegen (Nichtunterlegenheitsfragestellung) ist. Da die SRS wegen ihrer deutlich geringeren Invasivität in anderen Endpunkten einen höheren Nutzen aufweist, wäre ein zwischen SRS und Resektion nachweislich vergleichbares Gesamtüberleben ausreichend, um endpunktübergreifend auf einen höheren Nutzen der SRS zu schließen.

Der primäre Endpunkt ist somit die Gesamtmortalität. Die Dauer der Nachbeobachtung sollte einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ab Randomisierung bzw. ab Behandlungsbeginn umfassen.

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Endpunkte zur Morbidität (insbesondere die kognitive und neurologische Funktion; mittels krankheitsspezifischer, validierter Instrumente zu messen)
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- unerwünschte Ereignisse (UEs) und Komplikationen der Therapie
- ungeplante Hospitalisierung bzw. Krankenhausverweildauer

Die Art und die Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (inklusive systemischer Therapien zur Behandlung des Primärtumors und Behandlungen von Progression und Rezidiven der Hirnmetastasen) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Wird für beide Studiengruppen ein medianes Überleben von 10 Monaten angenommen (HR = 1,0), kann in Anlehnung an Roos 2011 als Schwellenwert für eine Nichtunterlegenheit ein HR von 1,3 vorgeschlagen werden. Für diesen Nachweis würden etwa 600 Patientinnen und Patienten benötigt (näherungsweise Schätzung für den Nichtunterlegenheitsnachweis allein durch die Erprobungsstudie), wobei unter bestimmten Bedingungen auch eine Fallzahl von 160 ausreichend sein könnte (siehe unter Erfolgsaussichten einer Erprobung).

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Da Muacevic et al. [11] sowohl auf Patienten- als auch auf ärztlicher Seite starke Behandlungspräferenzen feststellen musste, sollte der Studieneinschluss idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Derzeit stehen in Deutschland etwa 8 bis 10 Zentren zur Verfügung, die (ggf. in bestehender Kooperation mit anderen Kliniken) beide Interventionen erbringen können.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Vor Beginn der Erprobungsstudie muss unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Datenlage eine Fallzahlkalkulation erfolgen.

Ausgehend von der angenommenen Fallzahl von 600 Patientinnen und Patienten und der Anzahl an möglichen Studienzentren ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie erst nach deutlich mehr als 10 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Studienkosten

Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 600 zu rekrutierende Patientinnen und Patienten) und hohem studienbezogenen Mehraufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 4000 € je Teilnehmerin bzw. Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 2,4 Millionen € berechnen. Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Durchführung einer Erprobungsstudie scheint aus 2 Gründen schwierig realisierbar: Zum einen muss mit einer sehr langen Studiendauer bedingt durch deutliche Rekrutierungsschwierigkeiten aufgrund von Präferenzen auf allen Seiten gerechnet werden, die unter anderem in Roos 2011 [12] und in Muacevic 2008 [11] zu einem Studienabbruch mit deutlich reduzierter Fallzahl geführt haben; weitere Studien haben aus diesem Grund keine Patientinnen und Patienten rekrutieren können (bspw. NCT01295970 [25]). Zum anderen scheint die Schnittmenge derjenigen Patientinnen und Patienten, die sowohl eine Indikation für eine SRS als auch eine Indikation für eine mikrochirurgische Resektion haben, gering zu sein [8,12]. Daher sind die Erfolgsaussichten einer solchen Erprobungsstudie mit 600 einzuschließenden Patientinnen und Patienten als sehr gering einzuschätzen.

Um auf eine Erprobungsstudie verzichten zu können oder wenigstens die benötigte Fallzahl einer Erprobungsstudie verringern zu können, ist es notwendig sicherzustellen, ob die 2 identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse analog zu den Angaben im Studienregister tatsächlich abgeschlossen wurden. Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Berichts blieben intensive Bemühungen um Klärung ebenso ohne Erfolg wie Autorenanfragen anderer Studiengruppen (Anfragen der Autorinnen und Autoren anderer systematischer Übersichtsarbeiten (SÜ) wie bspw. des Cochrane Reviews [26]). Falls sich in der Zukunft auf anderem Weg ergeben würde, dass diese beiden Studien (zumindest für einen Teil der geplanten Stichprobe) erfolgreich beendet wurden, bedarf es zur Auflösung des Risikos eines Publikationsbias der vollständigen Übermittlung der in beiden Studien erhobenen Daten. Falls sich hingegen ergeben würde, dass beide Studien entgegen den Angaben im Studienregister sehr frühzeitig abgebrochen wurden und damit keine Studienergebnisse generiert wurden, wäre es möglich, eine Nichtunterlegenheit der SRS gegenüber der Resektion hinsichtlich der Gesamtmortalität anhand einer Erprobungsstudie und einer Metaanalyse mit bekannten Studien nachzuweisen. Derzeit laufen nach aktuellem Kenntnisstand keine weiteren Studien für diesen Vergleich. Daher kann angenommen werden, dass zur Bewertung dieses Vergleichs in der Zukunft eine Metaanalyse dieser Erprobungsstudie gemeinsam mit den bekannten Studien Roos 2011 und Muacevic 2008 durchzuführen ist. Unter der Bedingung, dass die Erprobungsstudie mit dem skizzierten Studiendesign ein HR von 1,0 ergibt, würden unter Einbezug der bisherigen Studien (Muacevic 2008 und Roos 2011) etwa 160 Patientinnen und Patienten in einer Metaanalyse mit festem Effekt bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,3 benötigt (näherungsweise Schätzung für die Metaanalyse-Situation mit einem beobachteten HR der Erprobungsstudie von 1,0). Daraus ergäbe sich bei einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten eine voraussichtliche Gesamtstudiedauer von etwa 6 Jahren. Auf Basis der obigen Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von etwa 1,1 Millionen € berechnen.

Gemäß den Informationen der Studienregistereinträge wurden beide Studien bereits vor mehr als 15 Jahren abgeschlossen (nicht abgebrochen) und zudem blieben Anfragen, wie beschrieben, gänzlich unbeantwortet. Die Erfolgsaussichten einer Erprobung für den Vergleich SRS versus Resektion sind aus den genannten Gründen insgesamt als sehr gering einzuschätzen.

4.8.2 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus GHB

Das Ziel der Erprobung besteht darin, den (höheren) Nutzen oder Schaden der SRS im Vergleich zur GHB nachzuweisen. Unter der Annahme, dass der bereits gezeigte höhere Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich der kognitiven Funktion bestätigt werden kann, besteht das Ziel der Erprobung darin, eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen hinsichtlich der Gesamtmortalität nachzuweisen. Für diese Erprobungsstudie werden folgende Eckpunkte und Annahmen skizziert:

Studientyp

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung der sekundären Endpunkte durchgeführt werden. Eine Verblindung von Behandelten und Behandelnden ist nicht möglich.

Zielpopulation

In die Studie sollten Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen 1 oder wenige Hirnmetastasen nachgewiesen sind, sodass sowohl eine einzeitige SRS als auch eine GHB in Betracht kommen. Beide Therapien können als primäre Behandlung oder auch adjuvant im Anschluss an eine vorherige Resektion von Hirnmetastasen erfolgen.

Prüfintervention

In der Prüfgruppe erfolgt eine Behandlung möglichst aller Hirnmetastasen und (bei adjuvanter SRS-Anwendung nach vorheriger Resektion) der Resektionshöhlen mittels einzeitiger SRS.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

In der Vergleichsgruppe erfolgt eine Behandlung der Hirnmetastasen (und der ggf. vorhandenen Resektionshöhlen) mittels GHB.

Studienplanung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen eine einzeitige SRS im Vergleich zur GHB bezüglich der Gesamtmortalität nicht unterlegen (Nichtunterlegenheitsfragestellung) ist. Da die SRS die kognitive Funktion im Vergleich zur GHB weniger stark beeinträchtigt und andere Vorteile bietet (z. B. geringerer Behandlungsaufwand), wäre ein zwischen SRS und GHB nachweislich vergleichbares Gesamtüberleben ausreichend, um auch insgesamt einen höheren Nutzen der SRS nachweisen zu können.

Der primäre Endpunkt ist somit die Gesamtmortalität. Die Dauer der Nachbeobachtung sollte einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ab Randomisierung bzw. ab Behandlungsbeginn umfassen.

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Endpunkte zur Morbidität (insbesondere die kognitive und neurologische Funktion; mittels krankheitsspezifischer, validierter Instrumente zu messen)
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- unerwünschte Ereignisse (UEs) und Komplikationen der Therapie
- ungeplante Hospitalisierung bzw. Krankenhausverweildauer

Die Art und die Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (inklusive systemischer Therapien zur Behandlung des Primärtumors und Behandlungen von Progression und Rezidiven der Hirnmetastasen) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Wird für den Vergleich der SRS versus GHB hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Effekt in der Größenordnung des gepoolten Gesamtschätzers aller 6 identifizierten Studien angenommen (HR = 1,18), kann in Anlehnung an Kayama 2018 als Schwellenwert für eine Nichtunterlegenheit ein HR von 1,4 vorgeschlagen werden. Die Erprobungsstudie kann so geplant werden, dass die Nichtunterlegenheit im Rahmen einer Metaanalyse mit den bereits bekannten Studien gezeigt werden kann. Unter der Bedingung, dass die Erprobungsstudie methodisch so durchgeführt wird, dass sie am Ende eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweist, und analog zum bisherigen Gesamtschätzer ein HR von 1,18 beobachtet wird, würden für diesen Nachweis unter Einbezug der identifizierten Studie mit ebenfalls hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Brown 2017) etwa 230 Patientinnen und Patienten in einer Metaanalyse mit festem Effekt benötigt (näherungsweise Schätzung für die Metaanalyse-Situation mit einem beobachteten HR der Erprobungsstudie von 1,18).

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Da Hartgerink et al. [17] sowohl auf Patienten- als auch auf ärztlicher Seite starke Behandlungspräferenzen feststellen mussten, sollte der Studieneinschluss idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Derzeit stehen in Deutschland etwa 10 bis 15 Zentren zur Verfügung, die (ggf. in bestehender Kooperation mit anderen Kliniken) beide Interventionen erbringen können.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Vor Beginn der Erprobungsstudie muss unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Datenlage eine Fallzahlkalkulation erfolgen.

Ausgehend von der angenommenen Fallzahl ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach mehr als 10 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 230 zu rekrutierende Patientinnen und Patienten) und hohem studienbezogenen Mehraufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 1,6 Millionen € berechnen. Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erprobung der SRS von Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ist ein kompliziertes Vorhaben, das entscheidend von der Beteiligung der jeweiligen Kliniken abhängt, die sowohl eine SRS als auch GHB anbieten. Aus der Studie von Hartgerink et al. ist bekannt, dass viele der Radiotherapeutinnen und Radiotherapeuten eine klare Präferenz für das jeweils vor Ort angebotene Therapieverfahren haben und daher einer Randomisierung der Therapiemethode sehr zögerlich gegenüberstehen. Daher sollte der Studieneinschluss möglichst durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Aber auch Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen haben laut der Studie von Hartgerink et al. oft klare Behandlungspräferenzen. Diese basieren auf der Beratung, die in den jeweils erstbehandelnden Kliniken erfolgt, beispielsweise durch Pneumologinnen und Pneumologen in der Behandlung von Lungenkrebs. Um eine Voreingenommenheit der Patientinnen und Patienten bezüglich der Hirnmetastasenbehandlung zu vermeiden, wird es notwendig sein, auch die infrage kommenden zuweisenden Kliniken mit in die Studie einzubeziehen.

Die in den Eckpunkten genannten Annahmen zur Dauer der Erprobungsstudie basieren vorrangig auf den Erfahrungen der kanadischen Machbarkeitsstudie von Raman et al. [18]. Mit einer Teilnehmerate von 88 % aller geeigneten Probandinnen und Probanden zeigte diese Studie, dass die Durchführung einer randomisierten Studie zum Vergleich der einzeitigen SRS versus GHB grundsätzlich durchführbar ist. Dabei schätzt die Autorengruppe, dass es etwa 5 Jahre dauert, um in 50 Studienzentren 300 Patientinnen und Patienten zu rekrutieren. Übertragen auf den deutschen Studienkontext sollte daher aufgrund der niedrigeren Anzahl an verfügbaren Studienzentren bei einer Rekrutierung von $N = 230$ mit einer Rekrutierungsdauer von etwa 12 bis 13 Jahren gerechnet werden. Insgesamt betrachtet werden die Erfolgsaussichten einer Erprobungsstudie mit der genannten Fallzahl somit als sehr gering eingeschätzt.

Insbesondere im Hinblick auf die zu erwartende Studiendauer und die erwartbaren Rekrutierungsschwierigkeiten könnte eine sinnvolle Alternative zum Schließen der Evidenzlücke darin bestehen, die Ergebnisse der zum Vergleich der SRS versus GHB aktuell 5 laufenden RCTs (siehe Abschnitt 4.7) abzuwarten. Insbesondere die US-amerikanische Studie NCT01592968 [19], die bei einer (inzwischen angepassten) Fallzahl von 74 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 4 bis 15 Hirnmetastasen das Studienende für September 2021 vorgesehen hat, könnte in naher Zukunft relevante Studiendaten liefern. Erste Ergebnisse für 72 Patientinnen und Patienten, die mittels einzeitiger SRS bzw. GHB behandelt worden sind, wurden im Jahr 2020 bereits auf einem Kongress vorgestellt [27]. Daher ist bekannt, dass die vorrangigen Endpunkte wie Gesamtmortalität und kognitive Funktion tatsächlich erhoben wurden. Zudem erscheint es damit erwartbar, dass die Studienergebnisse in näherer Zukunft als Vollpublikation veröffentlicht werden. Darüber hinaus könnte auch die deutsche ENCEPHALON-Studie (mit geplantem Studienende Oktober 2021) in absehbarer Zeit für bis zu 56 Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 bis 10 Hirnmetastasen Daten liefern. Da die SRS in dieser Studie je nach Indikation auch mehrzeitig angewandt werden kann, geht aus dem

Studienregistereintrag nicht hervor, welcher Anteil der randomisierten Probandinnen und Probanden analog zur Fragestellung des vorliegenden Berichts einzeitig behandelt wurde. Im Hinblick auf die erhobenen Endpunkte lassen die Informationen im Studienregister und in der Designpublikation erwarten, dass neben der Gesamtmortalität und kognitiven Funktion weitere patientenrelevante Endpunkte berichtet werden. Sollte sich in 1 der beiden oder gar in beiden dieser Studien zeigen, dass für die untersuchten Studienpopulationen bei hoher qualitativer Ergebnissicherheit der beobachtete Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität im Bereich eines HR von 1,0 liegt und zudem der Vorteil der SRS hinsichtlich der kognitiven Funktion bestätigt werden kann, so könnten diese Daten geeignet sein, die Fragestellung der gegenständlichen Erprobung zu beantworten und die aufgezeigte Evidenzlücke zu schließen.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

SRS versus Resektion

Für diesen Vergleich ergaben sich 2 wesentliche Schwierigkeiten, die eine abschließende Bewertung verhinderten: das Risiko eines Publikationsbias und das Vorliegen ausschließlich (teils noch vor Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten) abgebrochener Studien mit in der Konsequenz nur wenigen verfügbaren Daten.

Die beiden zwischen 1998 und 2005 durchgeführten, abgeschlossenen, aber nicht publizierten Studien (NCT00460395 [9] und NCT00075166 [10]) führen dazu, dass nur für etwa 30 % der insgesamt in Studien zu diesem Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Daten für eine Bewertung zur Verfügung stehen. Autorenanfragen blieben erfolglos und eine Auswertung der verfügbaren Daten erscheint angesichts dieser Lage nicht sinnvoll möglich. Im Hinblick auf zukünftig zu erwartende Studiendaten kommt hinzu, dass sich das Anwendungsgebiet der SRS im Laufe der Jahre verschoben zu haben scheint. Während um die 2000er-Jahre offenbar der Ersatz der mikrochirurgischen Resektion durch die SRS untersucht wurde, liegt der Fokus der aktuelleren Studien eher auf der Frage, ob die SRS die GHB ersetzen kann, was erklären kann, warum es derzeit, nach aktuellem Kenntnisstand, keine laufenden Studien zum Vergleich SRS versus Resektion gibt. Aktuelle Leitlinienempfehlungen deuten darauf hin, dass die Schnittmenge an Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen, die gleichermaßen mithilfe einer SRS und einer Resektion therapiert werden können, gering einzuschätzen ist. Vielmehr ergänzen sich die beiden Verfahren inzwischen, abhängig insbesondere von Größe, Lage und Symptomatik der Hirnmetastasen sowie vom körperlichen Allgemeinzustand der Personen (z. B. KPS \geq 60) und Status bzw. Radio-sensitivität des jeweiligen Primärtumors. Während die einzeitige SRS vorrangig bei einer begrenzten Anzahl kleinerer Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu 3,5 cm und / oder in direkter Umgebung kritischer Hirnstrukturen (wie bspw. am Hirnstamm) sowie bei Personen mit hohem Narkoserisiko indiziert ist, sollte die Resektion vor allem bei größeren Hirnmetastasen, d. h. ab einem Durchmesser von 3 cm, sowie bei nekrotischen oder zystischen Veränderungen bzw. ödembedingten Masseneffekten und damit einhergehenden neurologischen Defiziten Anwendung finden [8]. Für die Patientinnen und Patienten, die für beide Verfahren gleichermaßen geeignet erscheinen, dürften insbesondere die geringere Invasivität und die sehr viel kürzere Behandlungsdauer der SRS während der limitierten Restlebenszeit maßgeblichen Einfluss auf die persönliche Präferenz der Therapiewahl nehmen. Genau dieser Aspekt findet sich in der Literatur wiederholt als entscheidende Hürde in der Probandenrekrutierung und somit als wesentliche Ursache für die vorzeitigen Studienabbrüche von unter anderem Muacevic 2008 und Roos 2011. Die starke Patientenpräferenz zugunsten der SRS kann auch als Indiz dafür gesehen werden, dass ein nach SRS möglicherweise gegenüber Resektion kürzeres Überleben von vielen Betroffenen akzeptiert wird. Dies würde insgesamt bedeuten, dass die in den Studien angesetzten Nichtunterlegenheits-Schwellenwerte (HRs von 1,25, 1,3 bzw. 1,385) möglicherweise zu strikt waren. Hilfreich wären Präferenzmessungen zu der Frage, ob beispielsweise ein um maximal 5 Monate verkürztes Überleben (entsprechend

einem Schwellenwert von etwa $HR = 2$ bei geschätzten 10 Monaten Überlebenszeit) vertretbar erscheint, wenn man die (möglichen) Vorteile der SRS hinsichtlich kognitiver Funktion und / oder Vermeidung von Krankenhausaufenthalt in Betracht zieht. Kleinere Studien zeigen zumindest, dass aus Sicht vieler Patientinnen und Patienten die neurologische und kognitive Funktion ähnlich wichtige Behandlungsziele wie das Überleben sind [28,29].

SRS versus GHB

Vor allem für den Vergleich SRS versus GHB ist die Studienlage insgesamt als heterogen zu bewerten. Zwischen den Studien variierten neben der zulässigen Anzahl an Hirnmetastasen und der zum Teil unklaren Behandlung von Primärerkrankungen bzw. Rezidiven oder Progressen insbesondere die Therapieansätze der SRS. Während bspw. in Kepka 2016 bei vergleichsweise gering beeinträchtigten Patientinnen und Patienten postoperativ ausschließlich die Resektionshöhle einer vorbehandelten singulären Hirnmetastase bestrahlt wurde, um damit ein lokales Rezidiv zu verhindern, wurden in Kayama 2018 postoperativ ausschließlich Residuen von bis zu 4 resezierten Hirnmetastasen bzw. weitere nicht resezierte oder neu aufgetretene Läsionen behandelt und auf eine prophylaktische Bestrahlung der Resektionshöhle verzichtet. Da in der zweitgrößten Studie des Vergleichs SRS versus GHB (Brown 2017 mit 194 Patientinnen und Patienten) beide Behandlungsansätze verfolgt wurden, war eine Darstellung der Ergebnisse getrennt nach dem jeweiligen postoperativen Therapieansatz der SRS nicht sinnvoll möglich. Auch die getrennte Auswertung der Daten nach Vorbehandlung (Zustand nach Resektion versus keine Vorbehandlung) erschien nicht zielführend, da für Raman 2020 unklar blieb, inwieweit die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren, und die beiden Studien ohne vorherige Metastasentherapie (El Gantery 2014 und Hartgerink 2021) sehr unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich der Anzahl an zulässigen Hirnmetastasen aufwiesen.

Studienübergreifend ist davon auszugehen, dass alle in den eingeschlossenen Studien untersuchten Behandlungsansätze primär das Ziel der Symptomkontrolle mit einem Erhalt der kognitiven bzw. neurologischen Funktion sowie der HRQoL verfolgen und weniger das Ziel einer geringeren Mortalität. Zwar weisen die Ergebnisse in Kepka 2016 im direkten Vergleich mit der SRS knapp einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der GHB auf. Die Gründe für diesen studienspezifischen, nur bei Kepka 2016 beobachteten Effekt bleiben jedoch unklar. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass sich für diese Studie keinerlei Informationen hinsichtlich der begleitenden systemischen Therapie der zugrundeliegenden Primärerkrankung finden. Somit bleibt unklar, inwieweit bei offenem Studiendesign eine Gleichbehandlung zwischen den Gruppen gewährleistet war. Darüber hinaus ist auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit prognostisch schlechterer subtotaler Resektion der Hirnmetastase in der SRS-Gruppe (17 %) höher als in der GHB-Gruppe (10 %). Die Studienautorinnen und -autoren selbst weisen darauf hin, dass der beobachtete Unterschied im Überleben für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht über eine schlechtere lokale Wirkung der SRS im Tumorbett erklärt werden könne. Vielmehr könnte die rezidivvermeidende Wirkung der GHB in den anderen Hirnregionen die primäre Ursache für

den deutlichen Effekt sein. Betrachtet man die Mortalitätsdaten der deutlich größeren Studien Brown 2017 und Kayama 2018, so zeigt sich jeweils ein Schätzer im Bereich des Nulleffekts.

Im Zuge der Studienselektion wurden mit Kondziolka 1999 [30-32] und der Studie RTOG 9508 [33,34] mit Erstpublikation in 2004 weitere Studien identifiziert, in denen der Vergleich SRS versus GHB untersucht wurde. Entgegen der vorliegenden Beauftragung erfolgte die Studienintervention (analog zum 3. Studienarm aus El Gantery 2014 [16]) als kombinierte Therapie aus SRS und GHB. Hierbei zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 (RTOG 9508) bzw. 2 bis 4 Hirnmetastasen (Kondziolka 1999) bei insgesamt nur sehr wenig berichteten patientenrelevanten Daten kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität (El Gantery 2014, Kondziolka 1999 [bei nicht präziser Datenlage] und RTOG 9508) und hinsichtlich akuter Toxizitäten (El Gantery 2014 [ab Schweregrad 2]) vom Schweregrad 1 bis 2 (RTOG 9508). Jedoch waren in der Studie RTOG 9508 trotz gruppenübergreifend identischer GHB-Strahlendosis (37,5 Gy verteilt auf 15 Fraktionen) statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe (SRS plus GHB) von schweren Toxizitäten (Grad 3 bis 4) betroffen als in der Kontrollgruppe mit alleiniger GHB. Analog zu aktuellen Empfehlungen (u. a. Congress of Neurological Surgeons [CNS] Guidelines 2019 [7] oder National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Guidelines 2020 [3]) findet die Kombination der beiden Verfahren nur noch vereinzelt Anwendung und ist somit als klinisch nicht relevant einzustufen. Hintergrund dieser Empfehlungen sind Studien wie u. a. Aoyama 2006 [35], Chang 2009 [36] oder Brown 2016 [37], in denen sich für die kombinierte Anwendung von SRS und GHB bei Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen im Vergleich zur alleinigen SRS insbesondere im Hinblick auf die kognitive Funktion und teils auch Toxizität ein relevanter Nachteil ergab und sich für andere patientenrelevante Endpunkte wie bspw. die Gesamtmortalität kein Vorteil der kombinierten Anwendung zeigte.

6 Fazit

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien ein. Diese wurden je nach untersuchter Vergleichsintervention 2 unterschiedlichen Vergleichen zugeordnet.

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) ist ein therapieimmanenter Vorteil der SRS hinsichtlich der Krankenhausverweildauer festzustellen. Bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias konnte für diesen Vergleich endpunktübergreifend jedoch keine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der beiden Behandlungsoptionen getroffen werden. Ebenso wenig konnten valide Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS getroffen werden.

Aufgrund insbesondere der interventionsspezifischen Unterschiede in der Invasivität und Krankenhausverweildauer lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für die einzeitige SRS bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Resektion ableiten. Die Erfolgsaussichten einer Erprobung für diesen Vergleich sind aufgrund der bekannten Rekrutierungsprobleme als sehr gering einzuschätzen.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 randomisierten Studien herangezogen werden, von denen endpunktübergreifend 1 Studie eine hohe und 5 Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen. Studienübergreifend zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Die Datengrundlage reichte nicht aus, um einen zwischen SRS und Ganzhirnbestrahlung vergleichbaren Nutzen zeigen zu können. Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS, nicht jedoch für andere Komponenten der kognitiven Funktion wie bspw. die Sprechflüssigkeit oder exekutive Funktionen. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt neurologische Funktion konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden.

In der Gesamtschau lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen für die einzeitige SRS versus Ganzhirnbestrahlung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ableiten. Aufgrund der nicht ausreichend präzisen Datenlage insbesondere zur Gesamtmortalität konnte zudem ein gleichwertiger Nutzen der Behandlungsoptionen nicht gezeigt werden. Im Hinblick auf die Ergebnisse zur kognitiven Funktion, den geringeren interventionsbezogenen Aufwand und die Option einer erneuten Anwendung der Intervention lässt sich für die einzeitige SRS ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Ganzhirnbestrahlung ableiten. Eine Erprobungsstudie ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten dieser Studie sind aufgrund der erwartbaren Rekrutierungsschwierigkeiten als sehr gering einzuschätzen. Alternativ kann erwogen werden, die Publikation der Ergebnisse von bis zu 5 laufenden Studien abzuwarten.

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 zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen beauftragt. Nach Abschluss seines Einschätzungsverfahrens hat der G-BA das IQWiG am 28.01.2021 über folgende Auftragsanpassung informiert: Das Anwendungsgebiet wird auf jegliche Hirnmetastasen erweitert und die bisherige Beschränkung auf operable Hirnmetastasen entfällt.

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 02.03.2021 wurde am 09.03.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

Da für die vorliegende Fragestellung zu (1 oder) wenigen Hirnmetastasen keine Obergrenze in der Anzahl an Metastasen definiert ist, erfolgte die Selektion relevanter Studienpopulationen vorrangig über die einzeitige Durchführung der Studienintervention bzw. in Abgrenzung zu multiplen Hirnmetastasen über die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer einstelligen Anzahl (d. h. < 10) an Hirnmetastasen.

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 [38] 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 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder SRK60G, auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren. Als Vergleichsintervention gelten die mikrochirurgische Resektion, auch in Kombination mit GHB, oder die GHB.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

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 RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

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	Population: Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mittels Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion, auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung, oder Ganzhirnbestrahlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [39] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [40] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials	

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
- Anhörung 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.

Die 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. Ergibt 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
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- 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.

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 [41] 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 [42]. 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 [43] 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 eingestuft Effekt 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.

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: Regelmäßig 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. Anhand der beauftragten Vergleichsintervention(en) erfolgte eine Aufteilung in Vergleich 1 (SRS versus Resektion) und Vergleich 2 (SRS versus GHB).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 15.04.2021 statt.

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

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten findet sich 1 Designpublikation [21], die Angaben zu 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse enthält (siehe Abschnitt A3.1.4).

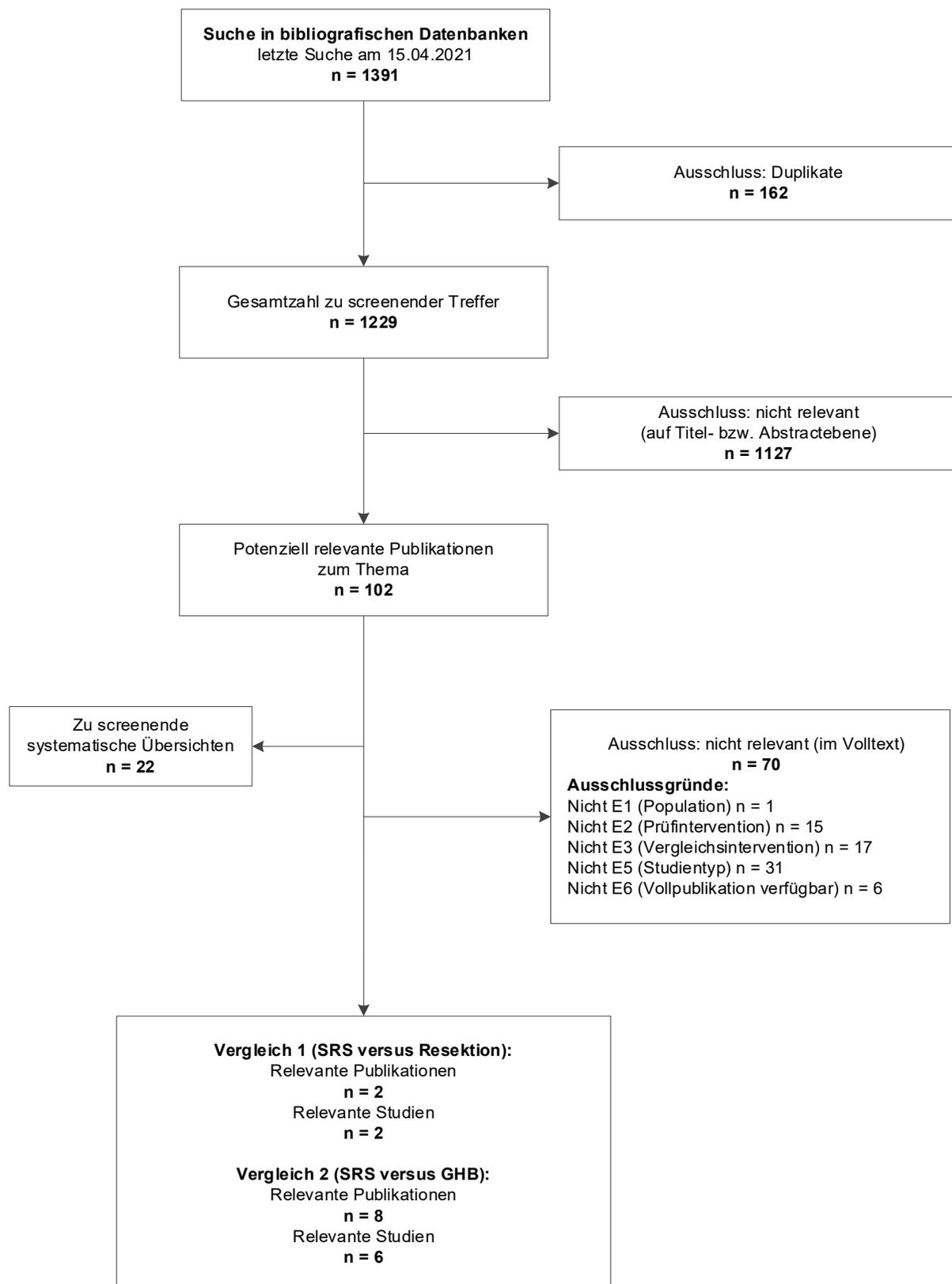


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
SRS versus Resektion			
Roos 2011	NCT00124761	ClinicalTrials.gov [44]	nein
SRS versus GHB			
Brown 2017	NCT01372774	ClinicalTrials.gov [45]	ja [45]
Hartgerink 2021	NCT02353000	ClinicalTrials.gov [46]	nein
Kayama 2018	NCT00280475	ClinicalTrials.gov [47]	nein
	Jprn-c000000307	UMIN Clinical Trials Registry [48]	nein
Kepka 2016	NCT01535209	ClinicalTrials.gov [49]	nein
Raman 2020	NCT02220491	ClinicalTrials.gov [50]	nein
GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; UMIN: University Hospital Medical Information Network			

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 16.04.2021 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Die Hersteller 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 von BrainLAB und Elekta 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 fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 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 Autorenanfragen

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

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
SRS versus Resektion			
Roos 2011 [12]	Können die Ergebnisse der Analyse zur HRQoL, zur neurologischen Funktion sowie zum KPS nach 2, 3 und 6 Monaten bereitgestellt werden? Können weiterführende Informationen zum verwendeten Instrument zur Erhebung der neurologischen Funktion bereitgestellt werden?	ja	Übermittlung des Statistikreports [51] und der separaten Analyse der Ergebnisse zur HRQoL, zur neurologischen Funktion und zum KPS nach 2 Monaten [52,53]
NCT00075166 [10]	Können Ergebnisse der abgeschlossenen Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	nein	(entfällt)
NCT00460395 [9]	Können Ergebnisse der abgeschlossenen Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	nein	(entfällt)

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
SRS versus GHB			
Brown 2017 [13]	Können die Ergebnisse der Analyse zur HRQoL nach 3 und 6 Monaten bereitgestellt werden?	nein	(entfällt)
Kepka 2016 [15]	Wie viele (lebende) Patienten in beiden Gruppen waren nach 2 bzw. nach 5 Monaten nach erstmaliger Behandlung für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar?	nein	(entfällt)
Raman 2020 [18]	Können gruppenspezifische Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu den unerwünschten Ereignissen, zur kognitiven Funktion (MoCA), zur HRQoL sowie zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS und Barthel-Index) zur Verfügung gestellt werden?	ja	Es wurden Daten zur Anzahl an überlebenden Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten, zur medianen Überlebenszeit, zum Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) sowie zu einem nicht näher benannten Schätzer (inklusive Standardfehler und p-Wert) übermittelt. Es wurden Daten zu den MWs (inklusive SDs) des KPS nach 3 Monaten sowie zum MoCA in der letzten (verfügbaren) Visite übermittelt, jedoch ohne Angabe der Anzahl der dabei ausgewerteten Patientinnen und Patienten. Es wurden Daten zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit bzw. Kopfschmerzen als unerwünschtes Ereignis übermittelt, jedoch ohne Angabe der zugehörigen Schweregrade.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie viele Patientinnen und Patienten gingen in die Analyse zur HRQoL, MoCA und KPS ein? ▪ Um welchen Schätzer handelt es sich bei den übermittelten Daten zur Gesamtmortalität? 	nein	(entfällt)
NCT01592968 [19]	Wurde die Studie abgeschlossen? Können Ergebnisse der Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	nein	(entfällt)
GHB: Ganzhirnbestrahlung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; KPS: Karnofsky Performance Score; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7). Diese umfassten 2 relevante Studien zum Vergleich SRS versus Resektion und 6 Studien zum Vergleich SRS versus GHB.

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikationen (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
SRS versus Resektion				
Muacevic 2008	ja [11]	nein / nein	nein	nein
Roos 2011	ja [12]	ja [44] / nein	nein	ja ^a [51-53]
SRS versus GHB				
Brown 2017	ja [13]	ja [45] / ja	nein	nein
El Gantery 2014 ^b	ja [16]	nein / nein	nein	nein
Hartgerink 2021	ja [17,54]	ja [46] / nein	nein	nein
Kayama 2018	ja [14]	ja [47,48] / nein	nein	nein
Kepka 2016	ja [15,55]	ja [49] / nein	nein	nein
Raman 2020	ja [18]	ja [50] / nein	nein	nein ^c
a. nicht öffentlich zugängliche Dokumente (Statistical Reports) aus Antworten auf Autorenanfragen b. Für die vorliegende Bewertung wurden aus dieser 3-armigen Studie ausschließlich die Daten zum Vergleich SRS versus GHB herangezogen. c. Nach erfolgter Autorenanfrage wurden Daten per E-Mail zur Verfügung gestellt. GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 8 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. In den 5 laufenden Studien, die allesamt den Vergleich SRS versus GHB untersuchen, finden sich auch Studien, die über die vorliegende Fragestellung hinaus Patientinnen und Patienten mit teils multiplen Hirnmetastasen einschließen bzw. die SRS sowohl ein- als auch mehrzeitig durchführen. Für diese Studien bleibt abzuwarten, welchen Anteil die Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen bzw. die Interventionen mit einzeitiger SRS an der gesamten Studienpopulation einnehmen oder ob die Ergebnisse dieser relevanten Subgruppen separat berichtet werden.

Für die 2 identifizierten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse (NCT00075166 und NCT00460395) sowie für 1 laufende Studie (NCT01592968) mit ursprünglich geplantem Ende in 2020 wurden Autorenanfragen gestellt. Für die 4 identifizierten abgebrochenen Studien erfolgten keine Autorenanfragen, da diese Studien gemäß Registerangaben noch vor Beginn der jeweiligen Patientenrekrutierung beendet worden waren.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Zitat	Geplante Fallzahl	Vergleich	Anzahl der Hirnmetastasen ^a	Status (ggf. geplantes Studienende)
Laufende RCTs					
NCT01592968	Studienregistereintrag [19]	74 ^b	einzeitige SRS versus GHB	4 bis 15	laufend (September 2021) ^c
ENCEPHALON	Designpublikation [21] und Studienregistereintrag [20]	56 ^b	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB	1 bis 10	laufend (Oktober 2021)
NCT03550391	Studienregistereintrag [22]	206 ^b	einzeitige SRS versus GHB + Memantin	5 bis 15	laufend (Juni 2023)
NCT03075072	Studienregistereintrag [23]	196 ^b	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB	5 bis 20	laufend (Juli 2024)
NCT04804644	Studienregistereintrag [24]	200 ^b	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB + Memantin	1 bis 10	laufend (Juli 2030)
Abgebrochene Studien und abgeschlossene RCTs ohne berichtete Ergebnisse					
NCT00075166	Studienregistereintrag [10]	130	SRS versus Resektion	1 bis 3	abgeschlossen ^d (November 2005)
NCT00460395	Studienregistereintrag [9]	64 ^e	SRS versus Resektion	1	abgeschlossen ^d (Dezember 2005)
NCT01169129	Studienregistereintrag [56]	140	SRS+GHB versus Resektion+ GHB	1 bis 3	abgebrochen ^f
NCT01295970	Studienregistereintrag [25]	24	SRS versus Resektion	1	abgebrochen ^{f, g}
NAGKC 12-01	Studienregistereintrag [57]	120	SRS versus GHB	≥ 5	abgebrochen ^f
NCT02145910	Studienregistereintrag [58]	36	SRS+ Vemurafenib versus GHB+ Vemurafenib	≤ 4 (SRS-Arm) bzw. ≥ 5 (GHB-Arm)	abgebrochen ^f
<p>a. gemäß Einschlusskriterien</p> <p>b. Für die vorliegende Bewertung ist primär der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 1 bis wenigen Hirnmetastasen bzw. einzeitiger SRS-Behandlung relevant.</p> <p>c. Ursprünglich sollten 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden und die Studie im August 2020 abgeschlossen werden. Eine Autorenanfrage zum aktuellen Status der Studie blieb unbeantwortet (siehe Tabelle 6).</p> <p>d. keine berichteten Ergebnisse</p> <p>e. Gemäß der ursprünglichen Planung sollten 208 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>f. Gemäß Studienregistereintrag wurden vor Studienabbruch keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>g. Als Grund für den Studienabbruch wird im Studienregistereintrag Schwierigkeiten in der Probandenrekrutierung angegeben.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>					

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobach- tungsdauer	Relevante Endpunkte ^b
SRS versus Resektion					
Muacevic 2008	RCT	64	Deutschland 10/1999 bis 11/2003 ^a	> 12 Monate	primär: Gesamtmortalität sekundär: Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer
Roos 2011	RCT	22	Australien 02/2003 bis 04/2009 ^a	16,6 bis 55,3 Monate (Spanne)	primär: Gesamtmortalität ^c , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c sekundär: neurologische Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse
SRS versus GHB					
Brown 2017	RCT	194	USA und Kanada 11/2011 bis 11/2015 ^a	11,1 Monate (Median) / 22,6 Monate ^d (Median)	primär: Gesamtmortalität ^c , Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion sekundär: kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
El Gantery 2014	RCT	39 ^e	Ägypten 01/2008 bis 03/2011	8,5 Monate (Median) / 10 Monate (Mittelwert)	primär / sekundär^f: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse
Hartgerink 2021	RCT	29	Niederlande 07/2016 bis 05/2018 ^a	26 Monate (Median)	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität sekundär: Gesamtmortalität, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Kayama 2018	RCT	271	Japan 01/2006 bis 05/2014 ^a	≥ 12 Monate	primär: Gesamtmortalität ^c sekundär: kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobach- tungsdauer	Relevante Endpunkte ^b
Kepka 2016	RCT	60	Polen 12/2011 bis 09/2015 ^a	29 Monate ^d	primär: Verschlechterung der neurologischen oder kognitiven Funktion ^c sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Raman 2020	RCT	20	Kanada 01/2015 bis 11/2017 ^a	7 Monate (Median)	primär: Rekrutierungsrate ^g sekundär: Gesamtmortalität, kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Rekrutierungs- / Randomisierungszeitraum b. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. c. Nichtunterlegenheitsfragestellung d. Nachbeobachtungsdauer der im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten e. Weitere 21 Patientinnen und Patienten dieser 3-armigen Studien wurden dem Studienarm SRS+GHB zugeteilt. Diese kombinierte Therapie war für den vorliegenden Bericht nicht relevant. f. Es wird nicht berichtet, welche Zielgröße als primärer Endpunkt gewählt wurde. g. Machbarkeitsstudie N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
SRS versus Resektion			
Muacevic 2008	SRS	Resektion + GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gamma Knife (durchschnittliche Anzahl an Isozentren / Patient: 7) ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittlere Dosis: 21 Gy (Spanne: 14 bis 27 Gy) ▫ bei radioresistenten Tumoren^a: Spanne: 20 bis 27 Gy ▫ bei radiosensitiveren Tumoren^b: Spanne: 14 bis 20 Gy ▫ mittlere maximale Dosis: 41 Gy (Spanne: 28 bis 54 Gy) ▫ Im Durchschnitt wurden 50 % der Isodosis (35 % bis 85 %) genutzt, um die Tumorränder zu bestrahlen. ▪ keine Angabe zum spätesten Beginn der Behandlung mit SRS nach Resektion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verwendung von neurochirurgischen Standardtechniken ▪ Überprüfung des Resektionsergebnisses mit MRT-Aufnahmen innerhalb von 3 Tagen nach der Resektion ▪ 40 Gy über 4 Wochen (je 2 Gy in 20 Fraktionen) ▪ GHB begann innerhalb von 14 Tagen nach Resektion. 	Rezidiv- oder Progressionsbehandlung lag in der Verantwortung der behandelnden Klinikerin / des behandelnden Klinikers, chirurgische oder radiochirurgische Behandlung war in beiden Studienarmen erlaubt.
Roos 2011	SRS + GHB	Resektion + GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linearbeschleuniger ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 20 Gy: ≤ 20 mm (maximaler Metastasendurchmesser) ▫ 18 Gy: 21 bis 30 mm ▫ 15 Gy: 31 bis 40 mm ▪ SRS + GHB mussten innerhalb von 6,5 Wochen abgeschlossen sein. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verwendung von neurochirurgischen Standardtechniken ▪ Resektion + GHB mussten innerhalb von 6,5 Wochen abgeschlossen sein. 	Verabreichung von Kortikosteroiden und Behandlung von extrakranieller Erkrankung bzw. Rezidiven lag in der Verantwortung der behandelnden Klinikerin / des behandelnden Klinikers.
	GHB-Dosis: 30 Gy in 10 Fraktionen, Zeitraum: 2 bis 2,5 Wochen		

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
SRS versus GHB			
Brown 2017	Post-op. SRS	Post-op. GHB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorausgegangene Chemotherapie bzw. Chemotherapie nach Abschluss der SRS oder GHB erlaubt ▪ Behandlung mit Memantin war in beiden Gruppen erlaubt
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. zum Behandlungsbeginn nach Resektion ▪ (Gamma Knife oder Linearbeschleuniger) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. zum Behandlungsbeginn nach Resektion 	
	Behandlung der Resektionshöhle:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 20 Gy: < 4,2 ml (Volumen der Resektionshöhle) ▫ 18 Gy: 4,2 bis 7,9 ml ▫ 17 Gy: 8,0 bis 14,3 ml ▫ 15 Gy: 14,4 bis 19,9 ml ▫ 14 Gy: 20,0 bis 29,9 ml ▫ 12 Gy: ≥ 30 ml bis maximal 5 cm Durchmesser der Resektionshöhle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 30 Gy in 10 Fraktionen (je 3,0 Gy) oder ▫ 37,5 Gy in 15 Fraktionen (je 2,5 Gy) an 5 Tagen pro Woche 	
	Behandlung von nicht resezierten Metastasen mit SRS:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 24 Gy: < 10 mm (maximaler Metastasen-Durchmesser) ▫ 22 Gy: 10 bis 20 mm ▫ 20 Gy: 21 bis 29 mm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 22 Gy: < 10 mm (maximaler Metastasen-Durchmesser) ▫ 20 Gy: 10 bis 20 mm ▫ 18 Gy: 21 bis 29 mm 	
	Behandlung von neu auftretenden bzw. rezidivierenden Metastasen:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 5 neue Läsionen (bei kontrolliertem Primärtumor): Behandlung mittels alleiniger SRS^c (k. A. der Dosierung) ▪ > 5 neue Läsionen: Behandlung mittels alleiniger GHB^d 		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ 30 Gy in 10 Fraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 25 Gy in 10 Fraktionen 		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Läsionen ohne Ansprechen auf eine hoch dosierte Steroidtherapie (bei kontrolliertem Primärtumor): Resektion 			
El Gantry 2014^e	SRS	GHB	keine Begleittherapien beschrieben
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 18 bis 20 Gy (MW: 19,5 Gy / Median: 20 Gy) ▪ k. A. zum SRS-Gerät 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 30 Gy in 10 Fraktionen innerhalb von 2 Wochen 	

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Hartgerink 2021	SRS	GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ (abhängig vom PTV der größten Hirnmetastase) 15 bis 24 Gy bei einzeitiger Anwendung (24 Gy in 3 Fraktionen [u. a. bei Metastasen am Hirnstamm]) ▪ Cyberknife oder Linearbeschleuniger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 20 Gy à 4 Gy in 5 Fraktionen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 	im Zeitraum von 1 Woche vor Beginn und 1 Woche nach Abschluss der Studieninterventionen waren keine systemischen Begleittherapien erlaubt ^f
Kayama 2018	Post-op. SRS	Post-op. GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 21 Tagen nach vollständiger Resektion ▪ Es wurden ausschließlich Residuen bzw. nicht resezierte Metastasen oder neu aufgetretene Metastasen behandelt (maximal 8) – lagen keine derartigen Läsionen vor, erfolgte keine SRS-Behandlung. ▪ Es erfolgte keine Behandlung der Resektionshöhle. ▪ Dosierung und Anzahl der geplanten Fraktionen unklar ▪ Gamma Knife, Cyberknife oder Linearbeschleuniger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 21 Tagen nach Resektion ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 37,5 Gy in 15 Fraktionen 	eine systemische Behandlung der Primärerkrankung war in beiden Gruppen erlaubt
Kepka 2016	Post-op. SRS	Post-op. GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Resektion ▪ Dosierung bei Behandlung der Resektionshöhle: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 15 bis 18 Gy für Resektionshöhlen ≤ 50 mm^g ▫ 8 Gy für Metastasen des Hirnstamms und des Chiasma opticum bzw. optischen Nerven ▫ 25 Gy in 5 Fraktionen an 5 Tagen^h für Resektionshöhlen mit einer Größe > 50 mm, mit unregelmäßigen Konturen oder Resektionshöhlen in der Nähe kritischer Hirnstrukturen ▪ Linearbeschleuniger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Resektion ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 30 Gy in 10 Fraktionen, 5 Tage / Woche ▪ Linearbeschleuniger 	Behandlung und Diagnostik der extrakraniellen Erkrankung lag in der Verantwortung der behandelnden Klinikerin / des behandelnden Kliniklers

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Raman 2020	SRS	GHB	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 15 Gy ▪ Linearbeschleuniger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 20 Gy in 5 Fraktionen à 4 Gy, 5 Tage / Woche 	systemische Chemotherapie (mit Ausnahme in der Woche der verabreichten / geplanten Radiotherapie) oder eine Kortikosteroidbehandlung waren in beiden Studienarmen erlaubt
<p>a. z. B. Melanom, Hypernephrom b. z. B. Brustkrebs c. Eine erneute SRS-Behandlung von Hirnmetastasen, die bereits mittels SRS behandelt worden waren, wurde nicht empfohlen. Eine GHB sollte nur bei > 3 neuen Läsionen mit rascher Progredienz bzw. bei Ablehnung der SRS durch die Patientin bzw. den Patienten angewandt werden. d. Als zeitlicher Mindestabstand zu einer erstmaligen GHB werden 6 Monate empfohlen. Für jede weitere GHB wird eine Dosis von 30 Gy in 10 Fraktionen empfohlen. e. Zusätzlich erfolgte in einem weiteren Arm dieser 3-armigen Studie eine kombinierte Therapie aus SRS und GHB. Aufgrund der fehlenden Relevanz für den vorliegenden Bericht werden die Details dieser kombinierten Behandlung nicht dargelegt. f. Laut Studienregistereintrag und Designpublikation sollte die verabreichte Dosis an Steroiden als sekundärer Endpunkt erhoben werden. Somit ist davon auszugehen, dass die Gabe von Steroiden im Studienverlauf als Begleittherapie möglich war. g. 15 Gy: n = 13 / 18 Gy: n = 1 / 24 Gy: n = 1 h. n = 6</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; Gy: Gray; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten; OP: Operation; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>			

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
SRS versus Resektion		
Muacevic 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bisher unbehandelte, resektable solitäre Hirnmetastase (maximaler Durchmesser: 3 cm) ▪ 18 bis 80 Jahre alt ▪ bestätigtes Malignom außerhalb des ZNS bei stabilem Krankheitsverlauf mit einer Lebenserwartung von ≥ 4 Monaten ▪ KPS ≥ 70 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentierte oder vermutete Meningeose ▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie ▪ Indikation für sofortige Resektion einer Hirnmetastase ▪ bestätigter radiosensitiver Primärtumor (z. B. SCLC, Lymphom, Leukämie, Myelom oder Keimzelltumor)
Roos 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRT-bestätigte solitäre Hirnmetastase ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ Diagnose eines systemischen Malignoms innerhalb der letzten 5 Jahre ▪ Indikation sowohl für vollständige chirurgische Resektion als auch für Radiochirurgie (maximaler Durchmesser der Metastase: 40 mm) ▪ KPS ≥ 70 ▪ KPS < 70, wenn dies primär auf die solitäre Hirnmetastase zurückzuführen war 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hirnmetastasen in der Vergangenheit ▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie ▪ Indikation zur chirurgischen Intervention aufgrund eines lebensbedrohlich hohen intrakraniellen Drucks oder Biopsie-Gewinnung ▪ Kontraindikation zur chirurgischen Intervention aufgrund der Lokalisation der Metastase oder aufgrund von Begleiterkrankungen ▪ radiosensitive Krebserkrankung (SCLC, Keimzelltumor, Lymphom, Leukämie oder Myelom) ▪ leptomenigeale Erkrankung
SRS versus GHB		
Brown 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 resezierte Hirnmetastase mit einer Resektionshöhle < 5 cm im Durchmesser ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ bis zu 3 weitere nicht resezierte Metastasen (jeweils < 3 cm Durchmesser) ▪ bestätigtes Malignom außerhalb des ZNS ▪ ECOG Performance Status 0 bis 2 ▪ geschätzte Lebenserwartung: 9 bis 11 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter, die keine adäquate Kontrazeption nutzen möchten ▪ fehlende Möglichkeit zur MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel ▪ geplante Chemotherapie während des Bestrahlungszeitraums ▪ leptomenigeale Metastasen ▪ Metastasen mit < 5 mm Abstand zum Chiasma opticum oder zum Hirnstamm ▪ Metastasen von primärem Keimzelltumor, SCLC oder Lymphom
El Gantry 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 3 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von ≤ 4 cm ▪ ≤ 70 Jahre alt ▪ KPS ≥ 70 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichende Nieren- oder Leberfunktion bzw. auffälliges Blutbild
Hartgerink 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 bis 10 MRT-bestätigte Hirnmetastasen eines soliden Primärtumors (kumulatives GTV ≤ 30 cm³) ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ KPS ≥ 70 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastasen eines primären Keimzelltumors, SCLC oder Lymphoms ▪ vorausgegangene Behandlung von Hirnmetastasen (z. B. Resektion, SRS oder GHB) ▪ gleichzeitige systemische Therapie ▪ Metastasen am Hirnstamm mit einem PTV > 20 cm³

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kayama 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal 4 resezierte Hirnmetastasen mit maximal 1 Metastase > 3 cm im Durchmesser^a ▪ Residuen bzw. neu auftretende Läsionen mit einem Durchmesser ≤ 3 cm (bei einem Durchmesser > 3 cm mit GTV ≤ 10 ml) ▪ 20 bis 79 Jahre alt ▪ ECOG Performance Status 0 bis 2 bzw. 3, wenn dies bedingt war durch neurologische Symptome des Tumors ▪ Primärtumor: NSCLC, Krebserkrankungen von Brust, Kolon, Niere, Ovarien, Uterus, Magen oder Ösophagus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ synchrone oder metachrone maligne Erkrankung (innerhalb der letzten 5 Jahre; ausgenommen sind Carcinoma in situ oder Schleimhautmalignome) ▪ schwerwiegende mentale Erkrankung
Kepka 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ singuläre resezierte Hirnmetastase ▪ gemäß OP-Bericht totale oder subtotale Resektion ▪ pathologischer Nachweis, dass die resezierte Metastase dem Primärtumor entstammt ▪ KPS ≥ 70 ▪ Lebenserwartung > 6 Monate ▪ keine Kontraindikation gegen MRT-Untersuchungen während der Nachbeobachtung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hirnmetastase eines SCLC oder einer hämatoonkologischen Erkrankung ▪ Anzeichen einer Demenz ▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie
Raman 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 10 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von ≤ 4 cm ▪ voraussichtliche Lebenserwartung von 3 bis 6 Monaten ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ KPS ≥ 70 ▪ MoCA ≥ 20 ▪ Barthel-Index ≥ 90 ▪ pathologisch bestätigtes Malignom ▪ dokumentierte extrakranielle Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastasen mit ≤ 5 mm Abstand zu Sehnerven oder zum Chiasma opticum ▪ Indikation für eine Kraniotomie aufgrund von Masseneffekten ▪ geplante / durchgeführte systemische Chemotherapie innerhalb von 7 Tagen vor oder nach der radiotherapeutischen Behandlung ▪ Verschlechterung der neurologischen Funktion nach Beginn einer Kortikosteroidtherapie ▪ Kontraindikation zur Durchführung eines MRT ▪ bestehende Schwangerschaft ▪ hämorrhagische Metastasen ▪ extensives metastasenbedingtes Ödem in der hinteren Schädelgrube ▪ leptomeningeale Erkrankung ▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie ▪ Metastasen von primärem Keimzelltumor, kleinzelligem Karzinom, multiplem Myelom, Lymphom oder Leukämie
<p>a. Im Studienregistereintrag [47] werden teils abweichende Einschlusskriterien genannt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GHB: Ganzhirnbestrahlung; GTV: makroskopisches Tumolvolumen; KPS: Karnofsky Performance Score; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MRT: Magnetresonanztomografie; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; OP: Operation; PTV: Planungszielvolumen; SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w]	KPS MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)	Primärtumor	Metastase(n)
SRS versus Resektion							
Muacevic 2008 64							
SRS	31	54,3 (11,7)	12 / 19	79,1 (8,3)	0 (0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NSCLC ▪ urogenitale oder gastro-intestinale Malignome ▪ Melanom ▪ Brust ▪ Leber ▪ andere / unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ singuläre Hirnmetastase ▪ nicht vorbehandelt ▪ resektabel ▪ ≤ 3 cm
S + GHB	33	58,3 (9,6)	15 / 18	76,4 (13,1)	0 (0)		
Roos 2011 22							
SRS + GHB	11	63 [44; 84] ^a	7 / 4	k. A. ^b	0 (0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lunge ▪ kolorektal ▪ andere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ solitäre Hirnmetastase ▪ resektabel ▪ ≤ 4 cm
S + GHB	11	58 [43; 72] ^a	4 / 6	k. A. ^c	10 (0)		
SRS versus GHB							
Brown 2017 194							
Post-op. SRS	98	61 ^c [54; 66] ^c	46 / 52	95,8 (9,1) ^f	50 (0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lunge ▪ andere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 resezierte Hirnmetastase ▪ Resektionshöhle < 5 cm ▪ bis zu 3 nicht resezierte Hirnmetastasen erlaubt (< 3 cm)
Post-op. GHB	96	62 ^c [54; 68] ^c	50 / 46	98,2 (6,4) ^f	43 (3 ^d)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ radio-resistenter Tumor 	
El Gantery 2014 39 ^g							
SRS	18	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A.	1 bis 3 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von ≤ 4 cm
GHB	21	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A.	
Hartgerink 2021 29							
SRS	15	60 (7)	46 / 53	90 [70; 100] ^a	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lunge ▪ Brust 	4 bis 10 Hirnmetastasen
GHB	14	65 (10)	57 / 42	85 [60; 100] ^a	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melanom ▪ Niere ▪ Kolorektum ▪ Magen 	

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w]	KPS MW (SD)	Studien- abbrecher n (%)	Primärtumor	Metastase(n)
Kayama 2018	271						
Post-op. SRS	134	63 [28; 78] ⁱ	68 / 66	k. A. ^j	0 (0)	▪ Lunge	▪ insgesamt ≤ 4 resezierte Hirnmetastasen (maximal 1 Hirnmetastase > 3 cm)
Post-op. GHB	137	61 [34; 79] ⁱ	67 / 70	k. A. ^k	30 (0)	▪ Brust ▪ Kolon ▪ andere	
Kepka 2016	60						
Post-op. SRS	30	59,5 [30; 77] ^a	11 / 18	k. A. ^l	1 (3)	▪ Lunge	singuläre (total oder subtotal resezierte) Hirnmetastase k. A. zur zulässigen Maximalgröße
Post-op. GHB	30	59,5 [43; 78] ^a	15 / 15	k. A. ^m	0 (0)	▪ Kolorektum ▪ Brust ▪ Melanom ▪ Niere ▪ andere	
Raman 2020	20 ⁿ						
SRS	10	67 [56; 85] ^a	6 / 4	k. A. ^o	0 (0)	▪ Lunge	1 bis 10 Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von je ≤ 4 cm
GHB	10	62 [46; 76] ^a	4 / 6	k. A. ^p	0 (0)	▪ Brust ▪ Rektum ▪ Niere ▪ Ösophagus	
<p>a. Median [Min; Max] b. KPS 100–90: n = 4 / 70–80: n = 5 / 50–60: n = 2 c. KPS 100–90: n = 6 / 70–80: n = 3 / 50–60: n = 1 d. eigene Berechnung e. Median [Q1; Q3] f. Barthel-Index g. Weitere 21 Patientinnen und Patienten dieser 3-armigen Studien wurden dem Studienarm SRS + GHB zuge- teilt. Aufgrund der fehlenden Relevanz für den vorliegenden Bericht werden die Details dieser Patientinnen und Patienten nicht dargelegt. h. gemäß Einschlusskriterien ≥ 70 i. unklar, ob Median oder Mittelwert [Min; Max] j. präoperativer ECOG-PS: 0 bis 1: n = 73 (54,5 %) / 2 bis 3: n = 61 (45,5 %) k. präoperativer ECOG-PS: 0 bis 1: n = 83 (60,6 %) / 2 bis 3: n = 54 (39,4 %) l. KPS 100–90: n = 24 (83 %) / 70-80: n = 5 (17 %) m. KPS 100–90: n = 25 (83 %) / 70-80: n = 5 (17 %) n. 2 weitere Patientinnen und Patienten verließen die Studie vor Behandlungsbeginn (Tod bzw. Rücknahme der Studienteilnahme). o. KPS 100–90: n = 4 (40 %) / 70–80: n = 6 (60 %) p. KPS 100–90: n = 3 (30 %) / 70–80: n = 7 (70 %)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; KPS: Karnofsky Performance Score; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten; N: Anzahl an randomisierten Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; OP: Operation; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; S: mikrochirurgische Resektion; SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; w: weiblich</p>							

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
SRS versus Resektion							
Muacevic 2008	unklar	ja	nein	nein	unklar ^a	nein ^b	hoch
Roos 2011	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^b	hoch
SRS versus GHB							
Brown 2017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
El Gantery 2014	unklar	unklar	nein	nein	unklar ^a	nein ^b	hoch
Hartgerink 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar ^c	nein ^b	hoch
Kayama 2018	unklar	unklar	nein	nein	ja	nein ^{b, d}	hoch
Kepka 2016	unklar	ja	nein	nein	nein ^e	nein ^{b, f}	hoch
Raman 2020	ja	ja	nein	nein	unklar ^g	nein ^b	hoch
a. kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag verfügbar b. möglicher Kointerventionsbias durch Unterschiede bzw. unzureichende Beschreibung des Behandlungsalgorithmus zur Rezidiv- / Salvagetherapie oder Unterschiede in den Begleittherapien c. Diskrepanzen zwischen geplanten und berichteten Endpunkten d. 35,1 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten nicht die zugeteilte SRS. e. U. a. werden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Daten zur As-treated-Population berichtet. f. 30 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine vom Studienprotokoll abweichende Behandlung. g. U. a. blieb für einzelne Endpunkte die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe unklar bzw. ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse wurden berichtet. GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Wie in Abschnitt A3.1.4 dargelegt wurden für den Vergleich SRS versus Resektion anhand der Studienregisterrecherche 2 abgeschlossene Studien (NCT00075166 [10] und NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Da die Anzahl an rekrutierten Patientinnen und Patienten in diesen beiden Studien mit insgesamt 194 Personen deutlich höher lag als in den beiden im Volltext eingeschlossenen Studien Muacevic 2008 (N = 64) und Roos 2011 (N = 22) und somit ein Risiko eines Publikationsbias (in möglicherweise relevanter Größenordnung)

besteht, werden die Ergebnisse des Vergleichs SRS versus Resektion in den nachfolgenden Abschnitten lediglich deskriptiv dargestellt. Eine Aussage zu einem möglichen Effekt oder höheren bzw. vergleichbaren Nutzen bzw. Schaden einer der Behandlungsoptionen kann daraus nicht abgeleitet werden.

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde nur in 1 (Brown 2017) der 8 Studien mit niedrig bewertet. Das Ergebnis der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie findet sich in Tabelle 14. In allen anderen eingeschlossenen Studien (El Gantery 2014, Hartgerink 2021, Kayama 2018, Kepka 2016, Muacevic 2008, Raman 2020, Roos 2011) wurde das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend mit hoch bewertet. Daher ist für diese Studien das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt. Eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt für diese Studien nicht.

Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial						
		Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
Brown 2017	niedrig	niedrig	–	hoch ^a	– ^b	niedrig	– ^b	–
–: Endpunkt nicht erhoben a. Zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten lagen verwertbare Ergebnisse nur für etwa 70 bis 77 % der noch lebenden Patientinnen und Patienten vor. b. keine verwertbaren Daten vorhanden								

A3.3.2 Mortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität – SRS versus Resektion

Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. Resektion)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Muacevic 2008					
Testung auf Unterschied					
SRS vs. S + GHB	31	10,3 [k. A.] 19 (61,3 ^a)	33	9,5 [k. A.] 17 (51,5 ^a)	HR [95 %-KI] k. A. [k. A.]; 0,8 OR [95 %-KI] 1,49 ^b [0,55; 4,03] ^b
Testung auf Nichtunterlegenheit					
HR [90 %-KI] k. A. OR [90 %-KI] 1,49 ^b [0,65; 3,43] ^b					
Roos 2011					
Testung auf Unterschied					
SRS + GHB vs. S + GHB	11	6,2 [2,1; 63,7] 8 (72,7 ^a)	10	2,8 [1,3; 20,6] 9 (90,0 ^a)	HR [95 %-KI] 0,53 [0,2; 1,43]; 0,2 OR [95 %-KI] 0,30 ^b [0,03; 3,45] ^b
Testung auf Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 90 %-KI ≤ 1,25^c), ITT-Population					
HR [90 %-KI]^d 0,53 [0,23; 1,22]; k. A. OR [90 %-KI] 0,32 ^b [0,04; 2,36] ^b					
<p>a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) c. Die dargestellte Schwelle wurde vor Studienbeginn festgelegt, um eine mögliche Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur Resektion hinsichtlich der Gesamtmortalität abzuleiten. d. Per-Protocol-Population: 0,55 [0,22; 1,33]</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; S: mikrochirurgische Resektion; vs.: versus</p>					

Ergebnisse und Metaanalysen zur Gesamtmortalität – SRS versus GHB

Tabelle 16: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. GHB)
(mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Brown 2017	Testung auf Unterschied				
Post-op. SRS vs. GHB	98	12,2 [9,7; 16,0]	96	11,6 [9,9; 18,0]	HR [95 %-KI] 1,07 [0,76; 1,50]; 0,70
		69 (70,4 ^a)		67 (69,8 ^a)	
	Testung auf Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 90 %-KI ≤ 1,3^b)				
	HR [90 %-KI] 1,07 [0,80; 1,42] ^a ; k. A.				
El Gantery 2014	Testung auf Unterschied				
SRS vs. GHB	18	8 ^c [k. A.]	21	4 ^c [k. A.]	HR [95 %-KI] 0,53 ^d [0,19; 1,44] ^d ; k. A.
		15 ^c (83,3) ^{a, c}		21 ^c (100) ^{a, c}	
	Testung auf Nichtunterlegenheit, ITT-Population				
	HR [90 %-KI] 0,53 ^d [0,22; 1,22] ^a ; k. A.				
Hartgerink 2021	Testung auf Unterschied				
SRS vs. GHB	15	> 12 [k. A.]	14	10 [k. A.]	HR [95 %-KI] 1,98 ^d [0,49; 8,03] ^d ; k. A.
		6 (40)		8 (57)	
	Testung auf Nichtunterlegenheit				
	HR [90 %-KI] 1,98 ^d [0,61; 6,41] ^a ; k. A.				
Kayama 2018	Testung auf Unterschied				
Post-op. SRS vs. GHB	134	15,6 [11,4; 20,8]	137	15,6 [12,3; 19,8]	HR [95 %-KI] 1,05 [0,79; 1,39] ^a ; k. A.
		105 (78,4 ^a)		105 (76,6 ^a)	
	Testung auf Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 90 %-KI ≤ 1,385^b)				
	HR [90 %-KI] 1,05 [0,83; 1,33]; 0,027				
Kepka 2016	Testung auf Unterschied, ITT-Population				
Post-op. SRS vs. GHB	29	k. A.	30	k. A.	HR [95 %-KI] 1,8 [0,99; 3,30]; 0,046
		26 ^a (90 ^a)		19 ^a (63 ^a)	
	Testung auf Nichtunterlegenheit				
	HR [90 %-KI] 1,8 [1,09; 3,00] ^a ; k. A.				

A3.3.3 Neurologische Funktion

Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der neurologischen Funktion

Studie	Instrumente	
	MRC neurological Scale	RTOG Neurological Function Status
SRS versus Resektion		
Muacevic 2008	-	-
Roos 2011	-	x ^a
SRS versus GHB		
Brown 2017	-	-
El Gantery 2014	-	-
Hartgerink 2021	-	-
Kayama 2018	-	-
Kepka 2016	(x) ^b	-
Raman 2020	-	-
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. Für die verwendete Skala bleibt unklar, anhand welcher Merkmale der neurologische Funktionsstatus der Patientinnen und Patienten erhoben wurde und die Abstufungen erfolgten. b. In der Studie wurde lediglich das 1. Ereignis einer neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder einer kognitiven Verschlechterung (mittels MMSE) erfasst. GHB: Ganzhirnbestrahlung; MRC: Medical Research Council; MMSE: Mini-Mental State Examination; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; SRS: stereotaktische Radiochirurgie		

Ergebnisse zur neurologischen Funktion – SRS versus Resektion

Tabelle 18: Ergebnisse zur neurologischen Funktion (RTOG Neurological Function Status)

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Roos 2011^c											
SRS + GHB	0,82 (1)	(0,98)	11 / 11	0,63 (0)	(1,41)	8 / 8	k. A.	k. A.	1 ^d	[0; 1] ^d	0,093 ^e
S + GHB	0,90 (1)	(0,88)	10 / 10	1,0 (1)	(0,63)	6 / 6	k. A.	k. A.			
a. Die Erhebung erfolgte zwischen 41 und 77 Tagen nach Behandlungsbeginn. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten der Per-Protocol-Population c. Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage. d. (KI zur) Mediandifferenz e. 2-seitiger Test, Wilcoxon-Rangsummen-Test GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie											

Ergebnisse und Metaanalysen zur neurologischen Funktion – SRS versus GHB

Die in Kepka 2016 berichteten Ergebnisse zur neurologischen Funktion waren nicht verwertbar, da in dieser Studie ausschließlich das erste Ereignis einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder der kognitiven Funktion (mittels MMSE) berichtet wurde.

A3.3.4 Kognitive Funktion

Tabelle 19: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente bzw. Operationalisierungen zur Erfassung der kognitiven Funktion

Studie	Instrumente / Operationalisierungen								
	COWAT	HVLT-R immediate recall	HVLT-R delayed recall	HVLT-R recognition	MMSE	MoCA	TMT-A	TMT-B	Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion
SRS versus Resektion									
Muacevic 2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roos 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SRS versus GHB									
Brown 2017 ^a	x	x	x	x	-	-	x	x	(x) ^{b, c}
El Gantery 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hartgerink 2021	-	- ^d	- ^d	- ^d	-	-	-	-	-
Kayama 2018	-	-	-	-	x	-	-	-	-
Kepka 2016	-	-	-	-	(x) ^{b, c}	-	-	-	-
Raman 2020	-	-	-	-	-	(x) ^f	-	-	-
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. Es sind ausschließlich die Daten nach 6 Monaten mit einem Responsekriterium von 2 SD verwertbar. b. unzureichendes Responsekriterium c. Die Erhebung der kognitiven Funktion erfolgte 12 Wochen sowie 6, 9, 12, 16 und 24 Monate nach Studienbeginn. Veränderungen der kognitiven Funktion zwischen diesen Erhebungszeitpunkten wurden somit nicht erfasst. d. Laut Studienregistereintrag und Designpublikation sollte die kognitive Funktion anhand des HVLT-R erhoben werden – Ergebnisse hierzu werden nicht berichtet. e. In der Studie wurde nur das 1. Ereignis einer neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder einer kognitiven Verschlechterung (mittels MMSE) erfasst. f. Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe (auch in separat übermittelten Daten nach Autorenanfrage) unklar COWAT: Controlled Oral Word Association Test; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version; MRC: Medical Research Council; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; TMT-A / -B: Trail Making Test – Teil A / B									

Ergebnisse zur kognitiven Funktion – SRS versus Resektion

In den 2 eingeschlossenen Studien Muacevic 2008 und Roos 2011 wurden keine Ergebnisse zur kognitiven Funktion berichtet (siehe Tabelle 19).

Ergebnisse und Metaanalysen zur kognitiven Funktion – SRS versus GHB

Tabelle 20: Ergebnisse zur (Verschlechterung der) kognitiven Funktion

Studie Skala	SRS		GHB		SRS vs. GHB				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		n	%		n	%			
Brown 2017 (nach 6 Monaten)^b									
COWAT ^c	54	0	0	46	0	0	k. A.	k. A.	> 0,999 ^d
HVLT-R immediate recall ^c	54	3	5,6	47	8	17	0,29	[0,07; 1,15]	0,074
HVLT-R delayed recall ^c	53	3	5,7	47	10	21,3	0,22	[0,06; 0,86]	0,023
HVLT-R recognition ^c	53	2	3,8	45	10	22,2	0,14	[0,03; 0,67]	0,006
TMT-A ^c	54	6	11,1	47	11	23,4	0,41	[0,14; 1,21]	0,107
TMT-B ^c	53	7	13,2	45	11	24,4	0,47	[0,17; 1,34]	0,170
Kayama 2018									
MMSE ^e (nach 6 Monaten)	134	62 ^f	46,3 ^f	137	60 ^f	43,8 ^f	1,11	[0,68; 1,78]	0,769
MMSE ^e (nach 12 Monaten)	134	77 ^f	57,5 ^f	137	75 ^f	54,7 ^f	1,12	[0,69; 1,80]	0,711
<p>a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [60])</p> <p>b. Die Daten zum Langzeitstatus der kognitiven Funktion nach > 12 Monaten nach Randomisierung waren nicht verwertbar, da für die Langzeitüberlebenden die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Studiengruppen nicht mehr gewährleistet war.</p> <p>c. Verschlechterung um mindestens 2 SD der Werte zu Studienbeginn</p> <p>d. Fishers exakter Test</p> <p>e. Verschlechterung um mindestens 1 Kategorie im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>f. eigene Berechnung; die Angaben beziehen sich nicht auf die zum Auswertungszeitpunkt verfügbaren Patientinnen und Patienten, sondern auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Das resultierende KI kann daher kleiner sein, als es bei Verwendung der Anzahl tatsächlich ausgewerteter Patientinnen und Patienten wäre.</p> <p>COWAT: Controlled Oral Word Association Test; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMSE: Mini-Mental State Examination; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; TMT-A / -B: Trail Making Test Teil A / B</p>									

Tabelle 21: Ergebnisse zur kognitiven Funktion (MoCA)

Studie	Werte Studienbeginn			Werte zum Ende der Nachbeobachtung ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Raman 2020											
SRS	k. A. (24)	[20; 29] ^c	10 / 10	24,0 ^d (k. A.)	2,2 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GHB	k. A. (27)	[22; 29] ^c	10 / 10	24,4 ^d (k. A.)	1,3 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag gruppenübergreifend bei 7,0 Monaten. b. Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten c. Interquartilrange d. Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage – gruppenübergreifend lagen laut Ergebnispublikation für 13 Patientinnen und Patienten Daten zur kognitiven Funktion vor.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>											

Analog zu den berichteten Daten zur neurologischen Funktion waren auch die in Kepka 2016 berichteten Ergebnisse zur kognitiven Funktion nicht verwertbar, da in dieser Studie ausschließlich das erste Ereignis einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder der kognitiven Funktion (mittels MMSE) berichtet wurde.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion erfolgte nicht.

A3.3.5 Aktivität des täglichen Lebens

Tabelle 22: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie	Instrumente		
	ECOG-PS	Barthel-Index	KPS
SRS versus Resektion			
Muacevic 2008	-	-	(x) ^a
Roos 2011	-	-	x
SRS versus GHB			
Brown 2017	-	(x) ^a	-
El Gantery 2014	-	-	-
Hartgerink 2021	-	-	x
Kayama 2018	x	-	-
Kepka 2016	-	-	-
Raman 2020	-	(x) ^{a, b, c}	(x) ^d
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. unzureichendes Responsekriterium b. Modified Barthel Index of Activities of daily Living c. keine gruppenspezifischen Ergebnisse berichtet d. Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe (auch in separat übermittelten Daten nach Autorenanfrage) unklar ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; KPS: Karnofsky Performance Score; SRS: stereotaktische Radiochirurgie			

Ergebnisse zur Aktivität des täglichen Lebens – SRS versus Resektion

Tabelle 23: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus Resektion

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Roos 2011											
SRS + GHB	80,9 (80)	17,6	11 / 11	71,3 (90)	30,0	8 / 8 ^b	k. A.	k. A.	10 ^c	[-30; 30] ^c	0,58 ^d
S + GHB	84,0 (90)	11,7	10 / 10	71,7 (75)	14,7	6 / 6 ^b	k. A.	k. A.			
a. Die Erhebung erfolgte zwischen 41 und 77 Tagen nach Behandlungsbeginn. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten der Per-Protocol-Population c. (KI zur) Mediandifferenz, Wilcoxon-Rangsummen-Test d. 2-seitiger Test GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie											

Ergebnisse und Metaanalysen zur Aktivität des täglichen Lebens – SRS versus GHB

Tabelle 24: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus GHB

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 3 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 3 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Hartgerink 2021											
SRS	k. A. (90)	[70; 100] ^a	15 / 15	k. A.	k. A.	k. A. / 11 ^b	3	17			
GHB	k. A. (85)	[60; 100] ^a	14 / 14	k. A.	k. A.	k. A. / 11 ^b	-4	16	k. A.	k. A.	0,34
Raman 2020											
SRS	k. A. (80)	[70; 100] ^c	10 / 10	80 ^d (k. A.)	14 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GHB	k. A. (70)	[70; 90] ^c	10 / 10	73 ^d (k. A.)	10 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. unklar, ob Interquartilrange oder Spanne</p> <p>b. Die Anzahl der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus einer Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.</p> <p>c. Interquartilrange</p> <p>d. Die Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage – gruppenübergreifend lagen laut Ergebnispublikation für 15 Patientinnen und Patienten Daten zur funktionalen Unabhängigkeit / Aktivitäten des täglichen Lebens vor.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>											

Tabelle 25: Ergebnisse zur Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ECOG-PS) – SRS versus GHB

Studie Skala	SRS		GHB		SRS vs. GHB		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		n		%			
Kayama 2018							
ECOG-PS ^b (nach 6 Monaten)	134	47 ^c	35,1 ^c	137	49 ^c	35,8 ^c	0,97 [0,59; 1,60] 0,933
ECOG-PS ^b (nach 12 Monaten)	134	72 ^c	53,7 ^c	137	74 ^c	54,0 ^c	0,99 [0,61; 1,59] > 0,999
<p>a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [60])</p> <p>b. Verschlechterung um mindestens 1 Kategorie im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>c. Eigene Berechnung; die Angaben beziehen sich nicht auf die zum Auswertungszeitpunkt verfügbaren Patientinnen und Patienten, sondern auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Das resultierende KI kann daher kleiner sein, als es bei Verwendung der Anzahl tatsächlich ausgewerteter Patientinnen und Patienten wäre.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>							

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgte nicht.

A3.3.6 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse und Komplikationen der Therapie wurden für die untersuchten Vergleiche ausschließlich die Ergebnisse des jeweils ersten Erhebungszeitraums, d. h. ab Behandlungsbeginn, herangezogen. Daten zu späten unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie, die sich auf separate Analysen mit Erhebungsbeginn nach > 30 Tagen nach erstmaliger Behandlung bezogen, blieben für die vorliegende Bewertung aufgrund der unklaren Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen unberücksichtigt.

Ergebnisse und Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie – SRS versus Resektion

Tabelle 26: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. Resektion (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Muacevic 2008									
Frühe Grad-1- oder -2-therapieassoziierte Toxizitäten ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. S+GHB	31	12	38,7 ^b	33	30	90,9 ^b	k. A.	k. A.	< 0,01
Frühe Grad-3- oder -4-therapieassoziierte-Toxizitäten ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. S+GHB	31	4	12,9 ^b	33	3	9,1 ^b	k. A.	k. A.	> 0,05
Roos 2011									
Akuter Haarverlust – Grad 1 bis vollständiger Haarverlust ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	9	90 ^b	10	5	50 ^b	9,00 ^d	[0,81; 100,14] ^d	0,062 ^d
Akuter Appetitverlust – Grad 1–2 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	5	50 ^b	10	7	70 ^b	0,43 ^d	[0,07; 2,68] ^d	0,523 ^d
Akute Übelkeit – Grad 1–2 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	3	30 ^b	10	5	50 ^b	0,43 ^d	[0,07; 2,68] ^d	0,523 ^d
Akutes Erbrechen – Grad 1 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	0	0 ^b	10	2	20 ^b	0,16 ^d	[0,01; 3,85] ^d	0,215 ^d
Akute Fatigue – Grad 1–2 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	7	70 ^b	10	9	90 ^b	0,26 ^d	[0,02; 3,06] ^d	0,330 ^d
Akute Strahlendermatitis – Grad 1 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	4	40 ^b	10	7	70 ^b	0,29 ^d	[0,04; 1,82] ^d	0,263 ^d
Sonstige akute Toxizität – Grad 1–2 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	2 ^e	20 ^b	10	2 ^f	20 ^b	1,00 ^d	[0,11; 8,95] ^d	> 0,999 ^d
Akute bestrahlungsbedingte Toxizitäten – Grad 3 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS + GHB vs. S+GHB	11	3 ^g	27 ^b	10	1 ^h	10 ^b	3,37 ^d	[0,29; 39,32] ^d	0,391 ^d

Tabelle 26: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. Resektion (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Akute bestrahlungsbedingte Toxizitäten – Grad 4 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS + GHB vs. S+GHB	11	0	0 ^b	10	0	0 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Akute behandlungsbedingte Komplikationen (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS + GHB vs. S+GHB	11	0 ⁱ	0 ^b	10	3 ^j	30 ^b	0,09 ^d	[0,00; 2,07] ^d	0,064 ^d
Akute Fatigue – Grad 3 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	3	30 ^b	10	0	0 ^b	9,80 ^d	[0,44; 219,25] ^d	0,088 ^d
Sonstige akute Toxizität – Grad 3 ^a (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn) ^c									
SRS + GHB vs. S+GHB	10	0	0 ^b	10	1 ^k	10 ^b	0,30 ^d	[0,01; 8,33] ^d	0,522 ^d
a. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 2.0) b. eigene Berechnung c. Die Daten entstammen einer Antwort auf eine Autorenanfrage. d. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [60]) e. Dexamethason-induzierte Myopathie bzw. Otitis externa f. Otitis externa bzw. Verstopfung / Sodbrennen / Sialorrhö g. schwerwiegende Fatigue h. schwerwiegender Hörverlust i. akute Komplikationen, die auf die SRS zurückzuführen waren j. vorübergehendes Einsetzen oder Verschlechterung neurologischer Symptome nach Resektion k. Hörverlust GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie									

Aufgrund des Risikos eines Publikationsbias und der damit einhergehenden fehlenden Fazitrelevanz der in Muacevic 2008 und Roos 2011 berichteten Daten erfolgte für den Vergleich SRS versus Resektion keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie.

Ergebnisse und Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie – SRS versus GHB

Tabelle 27: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Brown 2017									
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	71	76	92	79	86	0,53 ^a	[0,25; 1,13] ^a	0,109 ^a
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Registereintrag)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	19	20,4	92	14	15,2	1,43 ^a	[0,67; 3,06] ^a	0,529 ^a
Gesamtrate Toxizitäten – Grad $\geq 3^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	36 ^c	39	92	37 ^d	40	0,94 ^a	[0,52; 1,69] ^a	0,884 ^a
Gesamtrate behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (alle Schweregrade) ^b									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	47	51	92	65	71	0,42 ^a	[0,23; 0,78] ^a	0,005 ^a
Gesamtrate behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse – Grad $\geq 3^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	11	12 ^e	92	17	18 ^f	0,59 ^a	[0,26; 1,34] ^a	0,245 ^a
ZNS-Nekrose – Grad $\geq 2^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	4	4	92	0	0	9,30 ^a	[0,49; 175,27] ^a	0,046 ^a
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – Grad 5 ^b (Tod durch unerwünschtes Ereignis)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	7 ^{g, h}	7,5	92	10 ^{g, i}	11	0,67 ^a	[0,24; 1,84] ^a	0,532 ^a
El Gantery 2014									
Akute therapieassoziierte Toxizitäten (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. GHB	18	2 ^{j, k}	11	21	3 ^{j, l}	14	0,75 ^a	[0,11; 5,07] ^a	0,802 ^a
Hartgerink 2021									
Haarverlust – Grad 2 ^b									
SRS vs. GHB	15	0	0 ^m	14	6	42,9 ^m	0,04 ^a	[0,00; 0,84] ^a	0,004 ^a
Fatigue – Grad 2 ^b									
SRS vs. GHB	15	2	13,3 ^m	14	3	21,4 ^m	0,56 ^a	[0,08; 4,01] ^a	0,608 ^a
Kayama 2018									
Hämatologische Toxizitäten – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	k. A.	< 5	135	k. A.	< 5	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 27: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Nicht hämatologische Toxizitäten – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	10 ^m 7,6	135	13 ^m 9,6	0,78 ^a	[0,33; 1,84] ^a	0,60 ^a
Behandlungsbedingte Todesfälle							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	0 0 ^m	135	1 0,7 ^m	0,34 ^a	[0,01; 8,44] ^a	0,515 ^a
Strahlendermatitis – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0 0 ^m	137	57 ^m 41,6 ^m	0,01 ^a	[0,00; 0,09] ^a	< 0,001 ^a
Appetitverlust – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	14 ^m 10,4 ^m	137	61 ^m 44,5 ^m	0,15 ^a	[0,08; 0,28] ^a	< 0,001 ^a
Übelkeit – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	4 ^m 3,0 ^m	137	50 ^m 36,5 ^m	0,05 ^a	[0,02; 0,15] ^a	< 0,001 ^a
Gedächtnisstörung – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	11 ^m 8,2 ^m	137	18 ^m 13,1 ^m	0,59 ^a	[0,27; 1,30] ^a	0,246 ^a
Kognitive Dysfunktion – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	12 ^m 9,0 ^m	137	22 ^m 16,1 ^m	0,51 ^a	[0,24; 1,09] ^a	0,080 ^a
Lähmung – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	16 ^m 11,9 ^m	137	13 ^m 9,5 ^m	1,29 ^a	[0,60; 2,80] ^a	0,541 ^a
Aphasie – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	7 ^m 5,2 ^m	137	11 ^m 8,0 ^m	0,63 ^a	[0,24; 1,68] ^a	0,529 ^a
Strahlennekrose – Grad 1–2 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0 0 ^m	137	0 0 ^m	k. A.	k. A.	k. A.
Strahlendermatitis – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0 0 ^m	137	0 0 ^m	k. A.	k. A.	k. A.
Appetitverlust – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	4 ^m 3,0 ^m	137	3 ^m 2,2 ^m	1,37 ^a	[0,30; 6,26] ^a	0,769 ^a
Übelkeit – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	1 ^m 0,7 ^m	137	1 ^m 0,7 ^m	1,02 ^a	[0,06; 16,52] ^a	> 0,999 ^a

Tabelle 27: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Gedächtnisstörung – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	2 ^m 1,5 ^m	137	1 ^m 0,7 ^m	2,06 ^a	[0,18; 23,00] ^a	0,601 ^a
Kognitive Dysfunktion – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	3 ^m 2,2 ^m	137	1 ^m 0,7 ^m	3,11 ^a	[0,32; 30,32] ^a	0,327 ^a
Lähmung – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	5 ^m 3,7 ^m	137	8 ^m 5,8 ^m	0,63 ^a	[0,20; 1,96] ^a	0,531 ^a
Aphasie – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	2 ^m 1,5 ^m	137	1 ^m 0,7 ^m	2,06 ^a	[0,18; 23,00] ^a	0,601 ^a
Strahlennekrose – Grad 3–4 ⁿ (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0 0 ^m	137	0 0 ^m	k. A.	k. A.	k. A.
Kepka 2016							
Gesamtrate radiotherapeutische Toxizitäten – Grad ≥ 3 ^o							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	29	0 0 ^m	30	0 0 ^m	k. A.	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [60]) b. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 4.0) c. Häufigste unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 waren Schwerhörigkeit (3 %) und kognitive Störungen (3 %). d. Häufigste unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 waren Schwerhörigkeit (8 %) und kognitive Störungen (5 %). e. Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3 waren Fatigue (2 %) und Dyspnoe (2 %). f. Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3 waren kognitive Störungen (5 %), Schwerhörigkeit (4 %) und Übelkeit (2 %). g. Gemäß den Autoren schienen rückblickend alle Todesfälle nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Behandlung in Verbindung zu stehen. h. Grad-5-Ereignisse: Tod durch benigne, maligne oder unspezifizierte Neoplasmen (n = 4), Multiorganversagen (n = 1), respiratorisches Versagen (n = 1), nicht spezifizierte Todesursache (n = 1) i. Grad-5-Ereignisse: Tod durch benigne, maligne oder unspezifizierte Neoplasmen (n = 2), respiratorisches Versagen (n = 2), nicht spezifizierte Todesursache (n = 2), thromboembolisches Ereignis (n = 1), Schlaganfall (n = 1), Pankreasinfektion (n = 1), plötzlicher Tod, nicht spezifizierte Ursache (n = 1) j. davon jeweils 2 Patientinnen und Patienten mit Kopfschmerzen > Grad 2 k. Bei 1 Patientin oder Patient trat zusätzlich Übelkeit > Grad 2 auf. l. Bei 1 Patientin oder Patient trat zusätzlich eine Verschlechterung der neurologischen Funktion auf (Schweregrad unbekannt). m. eigene Berechnung n. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 3.0) o. keine Angabe, anhand welchen Klassifikationsschemas die Schweregradeinteilung erfolgte GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem							

In einer Antwort auf eine Autorenanfrage zu Raman 2020 wurde gruppenspezifisch die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet. Da für diese Ereignisse jedoch keine Angabe der Ausprägung bzw. des Schweregrads erfolgte, waren diese Daten nicht verwertbar.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der berichteten Gesamtraten an Toxizitäten ab Grad 3 zeigte sich, dass die gepoolte Schätzung des Gesamteffekts aus 3 Studien (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) bei einer Berechnung mittels der Knapp-Hartung-Methode nicht informativ und die Gesamtschätzung mittels der DerSimonian-Laird-Methode statistisch nicht signifikant ist. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen vor.

A3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Tabelle 28 findet sich eine Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der HRQoL.

Tabelle 28: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Instrumente							
	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-BN20	EORTC QLQ-C15-PAL	EORTC QLQ-FA13 ^a	LASA	FACT-Br	EQ-5D Health State	EQ-5D VAS Score
SRS versus Resektion								
Muacevic 2008	(x) ^b	(x) ^{b, c}	-	-	-	-	-	-
Roos 2011	x	x	-	-	-	-	-	-
SRS versus GHB								
Brown 2017 ^d	-	-	-	-	(x) ^e	(x) ^e	-	-
El Gantery 2014	-	-	-	-	-	-	-	-
Hartgerink 2021	- ^f	- ^f	-	- ^f	-	-	(x) ^g	x
Kayama 2018	-	-	-	-	-	-	-	-
Kepka 2016	x	x	-	-	-	-	-	-
Raman 2020	-	(x) ^h	(x) ^h	-	-	-	-	-
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. inzwischen EORTC QLQ-FA12 b. Die Ergebnisse werden nur sehr eingeschränkt berichtet und konnten daher nicht zum Vergleich der Behandlungsgruppen gegeneinander herangezogen werden. c. In der Publikation wird eine frühere Bezeichnung des Fragebogenmoduls (QLQ-BCM20) verwendet. d. Gemäß Methodenbeschreibung wurde die Fatigue als einzelner HRQoL-Item erhoben – Ergebnisse hierzu werden nicht berichtet. e. unzureichendes Responsekriterium; zudem Post-hoc-Analyse f. Für die laut Designpublikation geplante fakultative Erhebung der HRQoL mittels QLQ-Fragebogen werden keine Ergebnisse berichtet. g. Der berichtete Summenscore der 5 abgefragten Dimensionen ermöglicht bedingt durch die fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Antwortmöglichkeiten keinen quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen. h. Es werden ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse berichtet. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LASA: Linear Analogue Self-Assessment; QLQ-BN20 / -BCM20: Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module; QLQ-C15-PAL: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire in palliative cancer care patients; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-FA13: Quality of Life Questionnaire – Cancer Related Fatigue Module; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; VAS: Visual analogue Scale								

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SRS versus Resektion

Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus Resektion (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW (Median)	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Roos 2011^c											
Globaler Gesundheitszustand^d											
SRS + GHB	48,3 (50)	31,9	10 / 11	40,6 (50)	35,5	8 / 8	k. A.	k. A.	-17 ^e	[-42; 25] ^e	0,78 ^f
S + GHB	49,0 (50)	19,6	8 / 10	51,4 (45,8)	29,1	6 / 6	k. A.	k. A.			
Körperliche Funktion^d											
SRS + GHB	81,3 (90)	28,4	10 / 11	50,8 (63,3)	39,5	8 / 8	k. A.	k. A.	7 ^e	[-27; 53] ^e	0,83 ^f
S + GHB	79,2 (83,3)	20,3	8 / 10	48,9 (50)	38,8	6 / 6	k. A.	k. A.			
Rollenfunktion^d											
SRS + GHB	78,3 (100) ^g	35,2 ^g	10 / 11	43,8 (41,7)	47,1	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-50; 50] ^e	0,99 ^f
S + GHB	47,9 (58,3) ^g	32,7 ^g	8 / 10	41,7 (41,7)	39,1	6 / 6	k. A.	k. A.			
Emotionale Funktion^d											
SRS + GHB	69,2 (66,7)	17,6	10 / 11	66,2 (70,8)	37,0	8 / 8	k. A.	k. A.	2 ^e	[-33; 33] ^e	0,88 ^f
S + GHB	66,7 (75)	37,8	8 / 10	70,8 (75)	27,3	6 / 6	k. A.	k. A.			
Kognitive Funktion^d											
SRS + GHB	71,7 (83,3)	27,3	10 / 11	72,9 (100)	41,7	8 / 8	k. A.	k. A.	17 ^e	[-33; 50] ^e	0,38 ^f
S + GHB	81,3 (83,3)	18,8	8 / 10	63,9 (58,3)	24,5	6 / 6	k. A.	k. A.			
Soziale Funktion^d											
SRS + GHB	58,3 (66,7)	37,1	10 / 11	53,1 (66,7)	45,9	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 33] ^e	0,97 ^f
S + GHB	56,3 (66,7)	35,6	8 / 10	52,8 (50)	37,1	6 / 6	k. A.	k. A.			
Fatigue^h											
SRS + GHB	46,7 (33,3)	38,1	10 / 11	54,2 (55,6)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-22; 22] ^e	0,97 ^f
S + GHB	26,4 (22,2)	21,4	8 / 10	53,7 (50)	29,3	6 / 6	k. A.	k. A.			

Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus Resektion (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten																																																																																																																																																																																																																	
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW (Median)	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert																																																																																																																																																																																																															
Übelkeit und Erbrechen^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	6,7 (0)	11,7	10 / 11	16,7 (16,7)	15,4	8 / 8	k. A.	k. A.	8 ^e	[0; 33] ^e	0,42 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	10,4 (0)	29,5	8 / 10	25 (25)	17,5	6 / 6	k. A.	k. A.				Schmerzen^h												SRS + GHB	33,3 (16,7)	37,7	10 / 11	19,8 (8,3)	24,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-17; 33] ^e	0,69 ^f	S + GHB	20,8 (16,7)	24,8	8 / 10	27,8 (16,7)	32,8	6 / 6	k. A.	k. A.	Dyspnoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	28,6 (33,3)	35,6	7 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 33] ^e	0,97 ^f	S + GHB	20,8 (33,3)	17,3	8 / 10	27,8 (33,3)	25,1	6 / 6	k. A.	k. A.	Schlaflosigkeit^h												SRS + GHB	36,7 (33,3)	33,2	10 / 11	25 (16,7)	29,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[0; 67] ^e	0,19 ^f	S + GHB	50 (50)	30,9	8 / 10	50 (50)	35	6 / 6	k. A.	k. A.	Appetitverlust^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	22,9 (16,7)	26,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[17; 67] ^e	0,028 ^f	S + GHB	20,8 (0)	30,5	8 / 10	66,7 (66,7)	29,8	6 / 6	k. A.	k. A.											Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ		Verstopfung^h												SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f	S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.	Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6
Schmerzen^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	33,3 (16,7)	37,7	10 / 11	19,8 (8,3)	24,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-17; 33] ^e	0,69 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	20,8 (16,7)	24,8	8 / 10	27,8 (16,7)	32,8	6 / 6	k. A.	k. A.				Dyspnoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	28,6 (33,3)	35,6	7 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 33] ^e	0,97 ^f	S + GHB	20,8 (33,3)	17,3	8 / 10	27,8 (33,3)	25,1	6 / 6	k. A.	k. A.	Schlaflosigkeit^h												SRS + GHB	36,7 (33,3)	33,2	10 / 11	25 (16,7)	29,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[0; 67] ^e	0,19 ^f	S + GHB	50 (50)	30,9	8 / 10	50 (50)	35	6 / 6	k. A.	k. A.	Appetitverlust^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	22,9 (16,7)	26,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[17; 67] ^e	0,028 ^f	S + GHB	20,8 (0)	30,5	8 / 10	66,7 (66,7)	29,8	6 / 6	k. A.	k. A.											Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ		Verstopfung^h												SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f	S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.	Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																														
Dyspnoe^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	28,6 (33,3)	35,6	7 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 33] ^e	0,97 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	20,8 (33,3)	17,3	8 / 10	27,8 (33,3)	25,1	6 / 6	k. A.	k. A.				Schlaflosigkeit^h												SRS + GHB	36,7 (33,3)	33,2	10 / 11	25 (16,7)	29,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[0; 67] ^e	0,19 ^f	S + GHB	50 (50)	30,9	8 / 10	50 (50)	35	6 / 6	k. A.	k. A.	Appetitverlust^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	22,9 (16,7)	26,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[17; 67] ^e	0,028 ^f	S + GHB	20,8 (0)	30,5	8 / 10	66,7 (66,7)	29,8	6 / 6	k. A.	k. A.											Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ		Verstopfung^h												SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f	S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.	Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																																																															
Schlaflosigkeit^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	36,7 (33,3)	33,2	10 / 11	25 (16,7)	29,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[0; 67] ^e	0,19 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	50 (50)	30,9	8 / 10	50 (50)	35	6 / 6	k. A.	k. A.				Appetitverlust^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	22,9 (16,7)	26,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[17; 67] ^e	0,028 ^f	S + GHB	20,8 (0)	30,5	8 / 10	66,7 (66,7)	29,8	6 / 6	k. A.	k. A.											Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ		Verstopfung^h												SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f	S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.	Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																																																																																																
Appetitverlust^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	22,9 (16,7)	26,6	8 / 8	k. A.	k. A.	33 ^e	[17; 67] ^e	0,028 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	20,8 (0)	30,5	8 / 10	66,7 (66,7)	29,8	6 / 6	k. A.	k. A.														Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ		Verstopfung^h												SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f	S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.	Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																																																																																																																																	
										Hedges' g: -1,47 [-2,70; -0,23] ⁱ																																																																																																																																																																																																																
Verstopfung^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	13,3 (0)	32,2	10 / 11	20,8 (0)	35,4	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 67] ^e	0,51 ^f																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	29,2 (16,7)	37,5	8 / 10	38,9 (33,3)	44,3	6 / 6	k. A.	k. A.				Diarrhoe^h												SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j	S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																																																																																																																																																																														
Diarrhoe^h																																																																																																																																																																																																																										
SRS + GHB	6,7 (0)	14,1	10 / 11	12,5 (0)	24,8	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	k. A.	0,85 ^j																																																																																																																																																																																																															
S + GHB	4,2 (0)	11,8	8 / 10	5,6 (0)	13,6	6 / 6	k. A.	k. A.																																																																																																																																																																																																																		

Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus Resektion (mehrseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW (Median)	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten^h											
SRS + GHB	23,3 (0)	41,7	10 / 11	33,3 (33,3)	35,6	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 0] ^e	0,74 ^f
S + GHB	29,2 (33,3)	21,4	8 / 10	22,2 (33,3)	17,2	6 / 6	k. A.	k. A.			

a. Die Erhebung erfolgte zwischen 41 und 77 Tagen nach Behandlungsbeginn.
 b. Anzahl der Patientinnen und Patienten der Per-Protocol-Population
 c. Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage.
 d. Höhere Werte bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. geringere Einschränkung in der jeweiligen Funktionsfähigkeit.
 e. (KI zur) Mediandifferenz
 f. 2-seitiger Test, Wilcoxon-Rangsummen-Test
 g. Zu Studienbeginn lag zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,035) vor.
 h. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome.
 i. Unterschied ist klinisch relevant
 j. nur 3 Patientinnen und Patienten mit Werten > 0

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert;
 n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core
 Questionnaire; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie

Tabelle 30: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus Resektion

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten ^a			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N ^b	MW (Median)	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Roos 2011^c											
Zukunftsunsicherheit^d											
SRS + GHB	47,5 (54,2)	21,5	10 / 11	45,3 (37,5)	37,1	8 / 8	k. A.	k. A.	0 ^e	[-33; 38] ^e	0,93 ^f
S + GHB	35,4 (33,3)	19,8	8 / 10	45,8 (45,8)	32,8	6 / 6	k. A.	k. A.			
Sehstörung^d											
SRS + GHB	14,4 (5,6)	18,9	10 / 11	6,3 (0)	16,8	7 / 8	k. A.	k. A.	22 ^e	[0; 56] ^e	0,033 ^f
S + GHB	18,1 (5,6)	34,1	8 / 10	29,6 (22,2)	26,0	6 / 6	k. A.	k. A.			
										Hedges' g: -1,01 [-2,19; 0,18] ^g	
Motorische Störung^d											
SRS + GHB	23,3 (16,7)	23,1	10 / 11	15,3 (5,6)	20,5	8 / 8	k. A.	k. A.	11 ^e	[-11; 33] ^e	0,36 ^f
S + GHB	30,6 (27,8)	25,7	8 / 10	24,1 (22,2)	19,1	6 / 6	k. A.	k. A.			
Sprachstörung^d											
SRS + GHB	13,3 (11,1)	15,5	10 / 11	19,4 (0)	37,9	8 / 8	k. A.	k. A.	6 ^e	[0; 33] ^e	0,34 ^f
S + GHB	11,1 (0)	23,0	8 / 10	20,4 (16,7)	21,6	6 / 6	k. A.	k. A.			
a. Die Erhebung erfolgte zwischen 41 und 77 Tagen nach Behandlungsbeginn. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten der Per-Protocol-Population c. Es werden nur Daten für 4 der 11 Subskalen des QLQ-BN20 berichtet. Die Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage. d. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome. e. Mediandifferenz f. 2-seitiger Test, Wilcoxon-Rangsummen-Test g. Unterschied ist klinisch nicht relevant. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie											

In der Ergebnispublikation zu Muacevic 2008 wurden die HRQoL-Ergebnisse der beiden QLQ-Fragebogen nur sehr knapp verbal beschrieben und nicht tabellarisch berichtet. Daher war für diese Studie keine vergleichende Bewertung der Behandlungsgruppen möglich.

Ergebnisse und Metaanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SRS versus GHB

Tabelle 31: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehreseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n ^a / N	MW	SD	n ^a / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kepka 2016											
Globaler Gesundheitszustand^c											
SRS	66,7	20,6	15 / 30	65,9	24,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,6
GHB	66,7	17,3	22 / 30	61,4	25,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Körperliche Funktion^c											
SRS	79,0	23,2	15 / 30	75,5	28,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,19
GHB	71,6	24	22 / 30	71	19,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
Rollenfunktion^c											
SRS	82,2	33,1	15 / 30	77,7	32	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,82
GHB	75,7	32,4	22 / 30	84,1	20,2	22 / 28	k. A.	k. A.			
Emotionale Funktion^c											
SRS	79,5	17,6	15 / 30	79,5	26,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,14
GHB	73,9	19,2	22 / 30	72,4	18,4	22 / 28	k. A.	k. A.			
Kognitive Funktion^c											
SRS	94,4 ^d	17,5 ^d	15 / 30	86,7	28,3	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,55
GHB	84,8 ^d	16,9 ^d	22 / 30	85,7	18,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Soziale Funktion^c											
SRS	75,6	35	15 / 30	66,7	31,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,39
GHB	81,1	20,7	22 / 30	76,5	25,5	22 / 28	k. A.	k. A.			
Fatigue^e											
SRS	23,5	22,5	15 / 30	28	29,9	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,23
GHB	28	18,6	22 / 30	34,1	20,3	22 / 28	k. A.	k. A.			

Tabelle 31: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n ^a / N	MW	SD	n ^a / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Übelkeit und Erbrechen^e											
SRS	0	0	15 / 30	1,1	4,4	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,07
GHB	4,5	10,5	22 / 30	11,4	15,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Schmerzen^e											
SRS	11,1	13,5	15 / 30	14,5	21,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,89
GHB	11,3	16,5	22 / 30	13	17	22 / 28	k. A.	k. A.			
Dyspnoe^e											
SRS	11,1	20,6	15 / 30	15,5	30,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,59
GHB	12,1	26,3	22 / 30	6	13	22 / 28	k. A.	k. A.			
Schlaflosigkeit^e											
SRS	22,2	32,6	15 / 30	33,3	37,9	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,47
GHB	30,2	34,0	22 / 30	21,1	24,3	22 / 28	k. A.	k. A.			
Appetitverlust^e											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	8,9	19,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,03
GHB	9	15	22 / 30	30,2	30,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
									Hedges' g: -0,78 [-1,46; -0,09] ^f		
Verstopfung^e											
SRS	6,6	13,7	15 / 30	11,1	27,2	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,47
GHB	12	16,2	22 / 30	13,5	19,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
Diarrhoe^e											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	2,2	8,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,29
GHB	4,5	11,6	22 / 30	10,5	18,9	22 / 28	k. A.	k. A.			

Tabelle 31: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n ^a / N	MW	SD	n ^a / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten^e											
SRS	15,5	30,5	15 / 30	24,5	38,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,78
GHB	24,3	32,9	22 / 30	24,2	31,2	22 / 28	k. A.	k. A.			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die sowohl zum Studienbeginn als auch nach 2 Monaten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen
 b. Die Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) der Publikation aus 2016 abgeleitet. Der Anteil der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Therapiewechslers liegt gruppenübergreifend unter 20 %.
 c. Höhere Werte bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. geringere Einschränkung in der jeweiligen Funktionsfähigkeit.
 d. Zu Studienbeginn lag zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,035) vor.
 e. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome.
 f. Unterschied ist klinisch nicht relevant.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB (mehreseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n ^a / N	MW	SD	n ^a / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kepka 2016											
Sehstörung^c											
SRS	9,5	10,9	15 / 30	11,7	16,4	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,63
GHB	15,2	18,9	22 / 30	8,5	12,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Motorische Störung^c											
SRS	11,1	26,5	15 / 30	14	27	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,26
GHB	19,5	26,5	22 / 30	16,2	19,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
Sprachstörung^c											
SRS	4,4	10	15 / 30	7,4	25,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,29
GHB	6,3	12,8	22 / 30	5,5	8,8	22 / 28	k. A.	k. A.			
Zukunftsunsicherheit^c											
SRS	31,1	26,4	15 / 30	27,2	26,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,81
GHB	27	18,9	22 / 30	21,2	15,5	22 / 28	k. A.	k. A.			
Kopfschmerzen^c											
SRS	6,6	13,7	15 / 30	13,2	16,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,41
GHB	14,1	16,7	22 / 30	19,5	19,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
Krampfanfälle^c											
SRS	2,2	8,5	15 / 30	8,9	26,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65
GHB	4,8	16	22 / 30	1,5	7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Schläfrigkeit^c											
SRS	19,9	24,6	15 / 30	19,9	27,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,048
GHB	23,6	18,6	22 / 30	36,2	25,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
										Hedges' g: -0,61 [-1,28; 0,06] ^d	

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n ^a / N	MW	SD	n ^a / N ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Haarverlust^c											
SRS	17,7	27,7	15 / 30	13,3	24,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,26
GHB	4,7	11,8	22 / 30	30,3	39,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Jucken der Haut^c											
SRS	11,1	27,2	15 / 30	13,3	21,1	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65
GHB	3,1	9,9	22 / 30	10,6	21,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
Schwäche der Beine^c											
SRS	11,1	24,2	15 / 30	15,5	24,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,96
GHB	12,6	19,6	22 / 30	15,1	24,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
Harninkontinenz^c											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	8,8	15,1	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,99
GHB	11	24,3	22 / 30	9,1	18,3	22 / 28	k. A.	k. A.			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die sowohl zum Studienbeginn als auch nach 2 Monaten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen
 b. Die Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) der Publikation aus 2016 abgeleitet. Der Anteil der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Therapiewechler liegt gruppenübergreifend unter 20 %.
 c. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome.
 d. Unterschied ist klinisch nicht relevant.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie

Tabelle 33: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ5D) – SRS versus GHB

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 3 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
Hartgerink 2021^a											
EQ-5D VAS											
SRS	70	20	15 / 15	k. A.	k. A.	k. A. / 11 ^b	-2,6	21,5			
GHB	77	14	14 / 14	k. A.	k. A.	k. A. / 11 ^b	-16,4	17,6	k. A.	k. A.	0,15
<p>a. Neben den Ergebnissen nach 3 Monaten werden ausschließlich grafisch auch Daten nach 6, 9 und 12 Monaten dargestellt, für die jedoch keine spezifischen Informationen zur Anzahl an analysierten Patientinnen und Patienten, zum jeweiligen Streuungsmaß oder zur Differenz zwischen den Studiengruppen berichtet werden.</p> <p>b. Die Anzahl der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus einer Abbildung abgelesen.</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; VAS: Visual analogue Scale</p>											

Die in Hartgerink 2021 berichteten Ergebnisse des EQ-5D Health State als deskriptives Gesundheitsprofil wurden nicht herangezogen (siehe Abschnitt 4.5.6).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte nicht.

A3.3.8 Krankenhausverweildauer

Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer – SRS versus Resektion

Tabelle 34: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer (stationär) – SRS versus Resektion

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median (IQR) ^a	N	Median (IQR) ^a	
Muacevic 2008					
SRS versus S + GHB	31	0 ^b (0)	33	18 (k. A.)	k. A.
<p>a. in Tagen</p> <p>b. Die SRS wurde bei allen Patientinnen und Patienten ambulant durchgeführt.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; IQR: Interquartilrange; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>					

Ergebnisse und Metaanalysen zur Krankenhausverweildauer – SRS versus GHB

Für diesen Vergleich wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten zur (stationären) Krankenhausverweildauer berichtet. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich.

A3.3.9 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.10 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

Es liegt eine sehr aktuelle SÜ der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [61] vor, die erst im Juni 2021 veröffentlicht wurde und daher nicht in der Informationsbeschaffung enthalten war. In dieser SÜ wurden sämtliche Studien ab 1990 eingeschlossen, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nicht begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen (infolge eines NSCL- oder Mammakarzinoms bzw. Melanoms) eine Therapie durchliefen, in der die ein- oder mehrzeitige SRS und / oder die GHB (ggf. auch kombiniert) als primäre Therapie oder adjuvant nach vorheriger Resektion Anwendung fand. Hierbei waren jegliche Komparatoren wie bspw. die Resektion der Hirnmetastasen, alleinige systemische Therapien, das begleitende Abwarten oder auch ein verzögerter Therapiebeginn erlaubt. Neben RCTs zur Bewertung aller Endpunkte wurden zur Bewertung von UEs und Komplikationen der unterschiedlichen Therapien auch nicht randomisierte vergleichende Studien eingeschlossen. Insgesamt gingen 97 Studien in den Studienpool ein, wobei aber die für den vorliegenden Bericht relevanten Kernfragen allein anhand von RCTs beantwortet wurden.

Im Hinblick auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht bereits über die eigene systematische Recherche identifiziert worden waren. Vielmehr blieb die Studie Hartgerink 2021 in der SÜ unberücksichtigt, da diese Studie erst nach Durchführung der bibliografischen Recherche zur SÜ (Juli 2020) publiziert wurde. Aufgrund einer strikten Trennung der Studienergebnisse u. a. nach Komparator und vorangegangenen Resektionen konnten die Ergebnisse der SÜ nur bedingt dem Fazit des vorliegenden Berichts gegenübergestellt werden. Darüber hinaus wurden in der SÜ Endpunkte herangezogen, die in der vorliegenden Bewertung als nicht patientenrelevant eingestuft wurden (u. a. intrakranielle Progression), sowie Daten aus Responderanalysen verwertet, deren Responsekriterien im vorliegenden Bericht analog zur IQWiG-Methodik als unzureichend eingestuft wurden (u. a. Daten zur HRQoL aus Brown 2017).

Zum Vergleich SRS versus Resektion fand sich in der SÜ entgegen der Einschätzung im vorliegenden Bericht keinerlei Hinweis auf die 2 identifizierten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse und dem damit einhergehenden Risiko eines Publikationsbias. Auch die Frage einer möglichen Nichtunterlegenheit bzw. eines vergleichbaren Nutzens der SRS gegenüber der Resektion im Hinblick auf die Gesamtmortalität als Voraussetzung eines endpunktübergreifenden Nutzens der SRS wurde in der SÜ nicht thematisiert. Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in der SÜ je nach erfolgter Vorbehandlung der Hirnmetastasen differenzierte Aussagen getroffen: Für Patientinnen und Patienten mit vorheriger Resektion der Metastasen bescheinigten die Autorinnen und Autoren der SÜ ähnlich dem Fazit des vorliegenden Berichts einen Vorteil zugunsten der SRS in der kognitiven Funktion. Diese Aussage basierte ausschließlich auf den Ergebnissen aus Brown 2017. Hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. den Aktivitäten des täglichen Lebens konnte anhand der Ergebnisse aus Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gezeigt werden. Die Frage einer möglichen Nichtunterlegenheit bzw. eines

vergleichbaren Nutzens der SRS gegenüber der GHB hinsichtlich der Gesamtmortalität blieb auch für diesen Vergleich unberücksichtigt. Im Hinblick auf den Vergleich SRS versus GHB bei Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelten Hirnmetastasen wurden vorrangig die Daten aus Raman 2020 bewertet. Die im vorliegenden Bericht eingeschlossene Studie El Gantery 2014 hingegen diente in der SÜ ausschließlich zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse und Komplikationen der Therapie. Die in dieser Studie berichteten Daten zur Mortalität wurden nur teilweise berücksichtigt und ausschließlich für den Vergleich der kombinierten Anwendung von SRS und GHB versus GHB einbezogen. Studien- und vergleichsübergreifend wiesen die Autorinnen und Autoren der SÜ darauf hin, dass vor allem aufgrund der geringen qualitativen Ergebnissicherheit und Berichtsqualität der bisherigen Studien sowie der Vielzahl an (teils kombinierten) Therapieansätzen, Komparatoren und variierenden Zielgrößen weiterhin Forschungsbedarf besteht, um insbesondere zu den Endpunkten HRQoL, Funktionsstatus, d. h. Aktivitäten des täglichen Lebens, sowie zur kognitiven Funktion weitere Ergebnisse zu erhalten. Anhand dessen sollen auch differenzierte Bewertungen zu unterschiedlichen Primärtumoren (ggf. mit unterschiedlicher Radiosensitivität) bzw. systemischen Begleittherapien als mögliche Effektmodifikatoren möglich werden.

Im aktuellen Cochrane Review (Fuentes 2018 [26]) zum Vergleich SRS versus Resektion wird die Datenlage ebenfalls als unzureichend bewertet und das Problem der fehlenden Rückmeldung auf erfolgte Autorenanfragen benannt. Hierbei fällt jedoch auf, dass in dem Cochrane Review nur 1 (NCT00460395; 64 rekrutierte Patientinnen und Patienten) der 2 im vorliegenden Bericht identifizierten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse aufgeführt wird. Die 2. Studie ohne publizierte Daten (NCT00075166) mit 130 rekrutierten Patientinnen und Patienten wird nicht benannt und die Frage der Aussagekraft der 2 eingeschlossenen Studien Muacevic 2008 und Roos 2011 infolge des Risikos eines Publikationsbias nur am Rande diskutiert. Die geringe qualitative Ergebnissicherheit der in diesen beiden Studien berichteten Ergebnisse ist laut Autorinnen und Autoren der SÜ vielmehr in der fehlenden Verblindung begründet, die zumindest in der Datenanalyse möglich gewesen wäre. Zudem begründen sie die Ungenauigkeit der Daten mit den zu niedrigen Fallzahlen der beiden abgebrochenen Studien und weisen ebenfalls auf die bekannten Rekrutierungsprobleme des Vergleichs SRS versus Resektion infolge von Therapiepräferenzen der Patienten und Patienten sowie auf die kleine Schnittmenge an potenziellen Studienprobandinnen und -probanden hin, die gleichermaßen eine Indikation für die SRS wie auch für die Resektion aufweisen.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

In einer der aktuellsten evidenzbasierten Leitlinien empfiehlt das US-amerikanische NCCN [3] die einzeitige SRS insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einer begrenzten Anzahl an neu diagnostizierten Hirnmetastasen und / oder stabiler systemischer Primärerkrankung. Mit Hinweis auf eine NCCN-Leitlinie aus 2008 [62] sprechen sich die Autorinnen und Autoren dafür aus, dass v. a. tief liegende, asymptomatische Hirnmetastasen (d. h. ohne Masseneffekt) mittels SRS behandelt werden, wohingegen bei symptomatischen, operativ zugänglichen Metastasen über 3 cm Größe die Resektion geeigneter erscheint. Je nach vorangegangener

Therapie soll die SRS bei begrenzter Metastasenanzahl explizit sowohl zur Bestrahlung von Resektionshöhlen als auch zur Behandlung bisher nicht resezierter Hirnmetastasen genutzt und einer GHB grundsätzlich vorgezogen werden. Inwieweit diese Empfehlung bspw. auf dem im vorliegenden Bericht abgeleiteten Vorteil hinsichtlich der kognitiven Funktion beruht, wird nicht erläutert. Bei Läsionsgrößen über 3 cm kann gemäß den Empfehlungen eine hypofraktionierte SRS über 3 bzw. 5 Sitzungen in Erwägung gezogen werden. Die GHB hingegen wird ausschließlich in klinischen Ausnahmefällen als angemessen bewertet – Details, welche seltenen Umstände hierfür infrage kommen, werden in der Leitlinie nicht beschrieben.

Zur Behandlung von rezidivierenden Hirnmetastasen können gemäß den Empfehlungen hingegen beide Verfahren Anwendung finden. Dabei erscheint die GHB laut den Autorinnen und Autoren insbesondere für großvolumige Läsionen und extensiv auftretende Hirnmetastasen geeignet, sofern noch keine frühere GHB erfolgte. Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Primärerkrankung kann das Rezidiv zudem mittels Resektion behandelt werden.

In den beiden evidenzbasierten Leitlinien des US-amerikanischen CNS zur Anwendung der SRS [7] bzw. Resektion [63] aus 2019 (mit letztmaliger bibliografischer Recherche im Dezember 2015) wird die SRS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten insbesondere dann als Alternative zur chirurgischen Entfernung einzelner Hirnmetastasen empfohlen, wenn durch die Resektion weitere neurologische Ausfälle zu erwarten sind und im Hinblick auf das Volumen und die Lokalisation der Metastasen eine strahleninduzierte Schädigung der umliegenden Hirnstrukturen als unwahrscheinlich eingeschätzt wird. Zudem sollen in der Abwägung zwischen SRS und Resektion auch das jeweilige OP-Risiko, die operative Zugänglichkeit der zu behandelnden Läsion sowie eine mögliche Indikation zur Entlastung metastasenbedingter neurologischer Symptome berücksichtigt werden.

Gemäß den Empfehlungen wird die alleinige SRS explizit empfohlen und (bei bis zu 4 Metastasen) der GHB vorgezogen, sofern das kumulative Tumolvolumen weniger als 7 ml beträgt. Zudem sollen in die Entscheidung zwischen SRS und GHB (auch in der adjuvanten Anwendung nach vorheriger Resektion) u. a. prognostische Faktoren wie bspw. das Patientenalter, der Allgemeinzustand sowie die Anzahl an intra- und ggf. extrakraniellen Hirnmetastasen in die Therapieentscheidung einfließen.

In dieser Leitlinie wird keine der im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zitiert. Insgesamt lassen sich die Empfehlungen in den einschlägigen Leitlinien mit den im vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien nicht sicher begründen.

Die aktualisierte Version der in 2018 abgelaufenen S2k-Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird laut Statusmeldung auf der Website der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; Registernummer 030/060) [64] für das 1. Quartal 2022 erwartet. Ebenso wurde auf der Website des Guidelines International Network (GIN) die überarbeitete Version der Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Behandlung von Hirnmetastasen [65] für 2021 angekündigt.

A5 Literatur

1. Stevens G. Brain metastases [online]. 2018 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/brain-metastases>.
2. Loeffler JS. Overview of the treatment of brain metastases [online]. 2020 [Zugriff: 29.07.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-brain-metastases>.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers; version 2.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.nccn.org>.
4. Deutsche Hirntumorhilfe. Hirnmetastasen [online]. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.hirntumorhilfe.de/?id=174>.
5. Loeffler JS. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of brain metastases [online]. 2020 [Zugriff: 29.07.2020]. URL: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?source=related_link.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Radiotherapy treatments for head and neck cancer: a systematic review [online]. 2020 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/radiation-brain-metastases/protocol>.
7. Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E168-E170. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy543>.
8. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017; 19(2): 162-174. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/now241>.
9. M.D. Anderson Cancer Center. Surgery Versus Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Single Brain Metastasis: A Randomized Trial [online]. 2012 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460395>.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Surgery Versus Radiosurgery to Treat Metastatic Brain Tumors [online]. 2008 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075166>.
11. Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87(3): 299-307. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-007-9510-4>.

12. Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(9): 646-651. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.04.009>.
13. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1049-1060. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2).
14. Kayama T, Sato S, Sakurada K et al. Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(33): JCO2018786186. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6186>.
15. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016; 121(2): 217-224. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.005>.
16. El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014; 9: 116. <https://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-116>.
17. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D et al. A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases. *Neurooncol Adv* 2021; 3(1): vdab021. <https://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdab021>.
18. Raman S, Mou B, Hsu F et al. Whole Brain Radiotherapy Versus Stereotactic Radiosurgery in Poor-Prognosis Patients with One to 10 Brain Metastases: A Randomised Feasibility Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(7): 442-451. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.02.001>.
19. M.D. Anderson Cancer Center. Stereotactic Radiosurgery or Whole Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-melanoma Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 07.09.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01592968>.
20. Heidelberg University. Whole Brain Radiation Therapy Alone vs. Radiosurgery for SCLC Patients With 1-10 Brain Metastases (ENCEPHALON) [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03297788>.
21. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 388. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2745-x>.

22. Canadian Cancer Trials Group. Stereotactic Radiosurgery Compared With Hippocampal-Avoidant Whole Brain Radiotherapy (HA-WBRT) Plus Memantine for 5-15 Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03550391>.
23. Dana-Farber Cancer Institute. Hippocampal Sparing Whole Brain Radiation Versus Stereotactic Radiation in Patients With 5-20 Brain Metastases: A Phase III, Randomized Trial [online]. 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075072>.
24. NRG Oncology. Testing if High Dose Radiation Only to the Sites of Brain Cancer Compared to Whole Brain Radiation That Avoids the Hippocampus is Better at Preventing Loss of Memory and Thinking Ability [online]. 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804644>.
25. University Health Network Toronto. Surgery Versus Radiosurgery for the Treatment of Single Brain Metastases [online]. 2013 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295970>.
26. Fuentes R, Osorio D, Exposito Hernandez J et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012086. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub2>.
27. American Society for Radiation Oncology. Radiosurgery reduces cognitive decline without compromising survival for patients with 4+ brain metastases [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2020/Radiosurgery-reduces-cognitive-decline-without-com>.
28. Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Hayman JA et al. Health State Utilities for Patients with Brain Metastases. *Cureus* 2016; 8(7): e667. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.667>.
29. Zeng KL, Raman S, Sahgal A et al. Patient preference for stereotactic radiosurgery plus or minus whole brain radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Ann Palliat Med* 2017; 6(Suppl 2): S155-S160. <https://dx.doi.org/10.21037/apm.2017.06.11>.
30. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Controversies in the management of multiple brain metastases: the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Forum (Genova)* 2001; 11(1): 47-58.
31. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy, or resection? *Neurosurg Focus* 2000; 9(2): e4. <https://dx.doi.org/10.3171/foc.2000.9.2.5>.
32. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427-434. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00198-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00198-4).

33. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422): 1665-1672. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8).
34. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3): 526-531. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.002>.
35. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483-2491. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
36. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037-1044. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3).
37. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(4): 401-409. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9839>.
38. 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.
39. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
40. 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>.
41. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
42. 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.

43. 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>.
44. Royal Adelaide Hospital. A Trial Comparing Radiosurgery With Surgery for Solitary Brain Metastases [online]. 2010 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124761>.
45. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Stereotactic Radiosurgery or Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases That Have Been Removed By Surgery [online]. 2020 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372774>.
46. Maastricht Radiation Oncology. Whole Brain Radiotherapy (WBRT) Versus Stereotactic Radiosurgery (SRS) for 4 Upto 10 Brain Metastases (WBRT vs. SRS) [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02353000>.
47. Haruhiko Fukuda. A Trial of Postoperative Whole Brain Radiation Therapy vs. Salvage Stereotactic Radiosurgery Therapy for Metastasis [online]. 2016 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280475>.
48. Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III trial of postoperative whole brain radiation therapy compared with salvage stereotactic radiosurgery in patients with one to four brain metastasis: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0504) [online]. 2014 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000389.
49. Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center. Stereotactic Radiotherapy of Resection Cavity For Single Brain Metastasis Versus Whole-Brain Radiotherapy After Resection [online]. 2012 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535209>.
50. British Columbia Cancer Agency. Whole Brain Radiotherapy Versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Brain Metastases (Amadeus) [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220491>.
51. Smith J. A randomised trial of surgery plus whole brain radiotherapy (WBRT) versus radiosurgery plus WBRT for solitary brain metastasis; Statistical Report No. 1 [unveröffentlicht]. 2009.
52. Smith J. A randomised trial of surgery plus whole brain radiotherapy (WBRT) versus radiosurgery plus WBRT for solitary brain metastasis; Statistical Report No. 2; Additional analyses of quality of life [unveröffentlicht]. 2009.
53. Smith J. A randomised trial of surgery plus whole brain radiotherapy (WBRT) versus radiosurgery plus WBRT for solitary brain metastasis; Statistical Report No. 3; Revised analysis of quality of life and confidence interval graphs [unveröffentlicht]. 2009.

54. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP et al. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 500. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3494-z>.
55. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Osowiecka K et al. Quality of life after whole brain radiotherapy compared with radiosurgery of the tumor bed: results from a randomized trial. *Clin Transl Oncol* 2018; 20(2): 150-159. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-017-1703-5>.
56. Barretos Cancer Hospital. Surgery and Whole Brain Radiotherapy (RT) Versus Whole Brain Radiotherapy (RT) and Radiosurgery for 1-3 Resectable Brain Metastases [online]. 2014 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169129>.
57. University of California. Neurocognitive Outcomes In Patients Treated With Radiotherapy For Five Or More Brain Metastases (NAGKC 12-01) [online]. 2017 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731704>.
58. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. Vemurafenib Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery in Patients With BRAF Mutation-Positive Melanoma and Brain Metastases [online]. 2016 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145910>.
59. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>.
60. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput 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).
61. Garsa A, Jang JK, Baxi S et al. Radiation Therapy for Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-242-radiation-therapy-brain-metastases.pdf>.
62. Ewend MG, Morris DE, Carey LA et al. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6(5): 505-513; quiz 514. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2008.0038>.
63. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E152-E155. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy542>.
64. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 10.08.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ anmeldung/1/ll/030-060.html>.
65. American Society of Clinical Oncology. Treatment of Brain Metastases [online]. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <https://guidelines.ebmportal.com/node/69379>.

66. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 09.07.2021]. URL:

<https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

67. 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. Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S et al. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; 142: 27-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.024>.
2. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 197-203. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.026>.
3. Chao ST, De Salles A, Hayashi M et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery* 2018; 83(3): 345-353. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx522>.
4. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004840. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004840.pub2>.
5. Fuentes R, Osorio D, Exposito Hernandez J et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012086. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub2>.
6. Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E168-E170. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy543>.
7. Hyun MK, Hwang JS, Kim JH et al. Survival outcomes after whole brain radiation therapy and/or stereotactic radiosurgery for cancer patients with metastatic brain tumors in Korea: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7401-7407. <https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.12.7401>.
8. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 33-43. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0061-8>.
9. Khan M, Lin J, Liao G et al. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2017; 39(7): 1010428317702903. <https://dx.doi.org/10.1177/1010428317702903>.
10. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 106. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0840-x>.

11. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 45-68.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0073-4>.
12. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. Erratum to: The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 69-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0099-7>.
13. Liu Z, He S, Li L. Comparison of Surgical Resection and Stereotactic Radiosurgery in the Initial Treatment of Brain Metastasis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020; 98(6): 404-415.
<https://dx.doi.org/10.1159/000509319>.
14. Mitrasinovic S, Zhang M, Appelboom G et al. Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 12-19.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.09.029>.
15. Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 67-74.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.001>.
16. Muller-Riemenschneider F, Schwarzbach C, Bockelbrink A et al. Medical and health economic assessment of radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *GMS Health Technol Assess* 2009; 5: Doc03. <https://dx.doi.org/10.3205/hta000065>.
17. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD006121. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006121.pub4>.
18. Qin H, Wang C, Jiang Y et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit* 2015; 21: 144-152. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.892405>.
19. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E et al. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(3): 203-213.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.12.009>.
20. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118(9): 2486-2493. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.26515>.
21. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(4): 256-273.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.04.007>.

22. Tsao MN, Xu W, Wong RK et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD003869. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub4>.

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

Nicht E1

1. Schimmel WCM, Verhaak E, Hanssens PEJ et al. A randomised trial to compare cognitive outcome after gamma knife radiosurgery versus whole brain radiation therapy in patients with multiple brain metastases: research protocol CAR-study B. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 218. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4106-2>.

Nicht E2

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422): 1665-1672. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8).
2. Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 243-247. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4610>.
3. Churilla TM, Handorf E, Collette S et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2588-2594. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx332>.
4. El Shafie RA, Paul A, Bernhardt D et al. Evaluation of Stereotactic Radiotherapy of the Resection Cavity After Surgery of Brain Metastases Compared to Postoperative Whole-Brain Radiotherapy (ESTRON)-A Single-Center Prospective Randomized Trial. *Neurosurgery* 2018; 83(3): 566-573. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy021>.
5. Fogarty G, Morton RL, Vardy J et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients--a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 142. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-142>.
6. Fogarty GB, Hong A, Jacobsen KD et al. Accrual to a randomised trial of adjuvant whole brain radiotherapy for treatment of melanoma brain metastases is feasible. *BMC Res Notes* 2014; 7: 412. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-412>.
7. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K et al. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(33): 3132-3141. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01414>.

8. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 134-141. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>.
9. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Controversies in the management of multiple brain metastases: the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Forum (Genova)* 2001; 11(1): 47-58.
10. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy, or resection? *Neurosurg Focus* 2000; 9(2): e4. <https://dx.doi.org/10.3171/foc.2000.9.2.5>.
11. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427-434. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00198-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00198-4).
12. Roos DE, Wirth A, Burmeister BH et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006; 80(3): 318-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2006.08.004>.
13. Singh R, Lehrer EJ, Ko S et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches. *Radiother Oncol* 2020; 144: 165-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2019.11.010>.
14. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3): 526-531. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.002>.
15. Zhu Q, Wang Y, Yang L et al. Effect of radiosurgery combined with temozolomide in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Cancer Research and Clinic* 2018; 30(1): 17-22. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.01.004>.

Nicht E3

1. Correction to *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-48. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): e510. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30636-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30636-8).
2. Correction to *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-48. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): e433. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30530-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30530-2).

3. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483-2491.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
4. Aoyama H, Tago M, Kato N et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-1395.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.048>.
5. Aoyama H, Tago M, Shirato H et al. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 457-464.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1145>.
6. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(4): 401-409.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9839>.
7. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037-1044. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3).
8. Duan L, Zeng R, Yang KH et al. Whole brain radiotherapy combined with stereotactic radiotherapy versus stereotactic radiotherapy alone for brain metastases: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(2): 911-915.
<https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.911>.
9. Hasan S, Shah AH, Bregy A et al. The role of whole-brain radiation therapy after stereotactic radiation surgery for brain metastases. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4(5): 306-315.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2013.09.006>.
10. Lal LS, Byfield SD, Chang EL et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized study comparing radiosurgery with radiosurgery and whole brain radiation therapy in patients with 1 to 3 brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2012; 35(1): 45-50.
<https://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3182005a8f>.
11. Lim SH, Lee JY, Lee MY et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 762-768.
<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu584>.
12. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1040-1048. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X).

13. Qie S, Li Y, Shi HY et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(33): e11777. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011777>.
14. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 65-72. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>.
15. Soon YY, Tham IW, Lim KH et al. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD009454. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009454.pub2>.
16. Sperduto PW, Wang M, Robins HI et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): 1312-1318. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.042>.
17. Tibdewal A, Agarwal JP, Srinivasan S et al. Standard maintenance therapy versus local consolidative radiation therapy and standard maintenance therapy in 1-5 sites of oligometastatic non-small cell lung cancer: A study protocol of phase III randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(3): e043628. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043628>.

Nicht E5

1. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 85-96. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0055-6>.
2. Chen H, Louie AV, Higginson DS et al. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(11): 713-727. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.018>.
3. Cohen-Inbar O, Sheehan JP. The role of stereotactic radiosurgery and whole brain radiation therapy as primary treatment in the treatment of patients with brain oligometastases - A systematic review. *J Radiosurg SBRT* 2016; 4(2): 79-88.
4. Fenske DC, Price GL, Hess LM et al. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6): 607-614. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.04.011>.

5. Goyal S, Silk AW, Tian S et al. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 668-676.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1206>.
6. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1749-1754. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdi392>.
7. Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC et al. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev* 2020; 89: 102083.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102083>.
8. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 25-37.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.013>.
9. Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. *BMJ Clin Evid* 2009; 2009: pii 1018.
10. Mehta M, Noyes W, Craig B et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2): 445-454. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00071-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00071-0).
11. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 37-46.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.023>.
12. Mintz A, Perry J, Spithoff K et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007; 14(4): 131-143. <https://dx.doi.org/10.3747/co.2007.129>.
13. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary. *Neurosurgery* 2019; 84(3): 550-552.
<https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy540>.
14. Palmer JD, Greenspoon J, Brown PD et al. Neuro-Oncology Practice Clinical Debate: stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy following surgical resection for brain metastasis. *Neurooncol Pract* 2020; 7(3): 263-267.
<https://dx.doi.org/10.1093/nop/npz047>.
15. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL et al. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg* 2018; 131(5): 1-8.
<https://dx.doi.org/10.3171/2018.7.JNS181293>.
16. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 2100-2108.
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0955>.

17. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(27): 2804-2807. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2713>.
18. Roos D. What is the randomised evidence for surgery and stereotactic radiosurgery for patients with solitary (or few) brain metastases? *Int J Evid Based Healthc* 2011; 9(1): 61-66. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1744-1609.2010.00201.x>.
19. Rosenfelder N, Khoo V. Brain metastases. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii 1018.
20. Rutigliano MJ, Lunsford LD, Kondziolka D et al. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 1995; 37(3): 445-453; discussion 453-445. <https://dx.doi.org/10.1227/00006123-199509000-00012>.
21. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(4): 710-717. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.024>.
22. Schimmel WCM, Gehring K, Eekers DBP et al. Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: A systematic review. *Adv Radiat Oncol* 2018; 3(4): 568-581. <https://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2018.06.003>.
23. Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A et al. A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2017; 21(11): 847-852. <https://dx.doi.org/10.1007/s10151-017-1707-8>.
24. Sita TL, Petras KG, Wafford QE et al. Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. *J Neurooncol* 2017; 133(3): 531-538. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2460-6>.
25. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(3): 210-225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>.
26. Verhaak E, Gehring K, Hanssens PEJ et al. Health-related quality of life in adult patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery: a systematic, narrative review. *Support Care Cancer* 2020; 28(2): 473-484. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05136-x>.
27. Warsi NM, Karmur BS, Brar K et al. The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases From a Health-Economic Perspective: A Systematic Review. *Neurosurgery* 2020; 87(3): 484-497. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa075>.
28. Winograd E, Rivers CI, Fenstermaker R et al. The case for radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurooncol* 2019; 143(3): 585-595. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-019-03195-y>.

29. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014; 121 Suppl(Suppl): 16-25. <https://dx.doi.org/10.3171/2014.8.GKS141421>.

30. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387-395. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).

31. Zhang G, Zeng R, Wang K et al. Clinical efficacy and safety evaluation of pemetrexed combined with radiotherapy in treatment of patients with lung adenocarcinoma brain metastasis. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 2874-2880. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.9894>.

Nicht E6

1. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 388. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2745-x>.

2. Chougule PB, Burton Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3 Suppl 1): 114. [https://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)80024-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)80024-3).

3. Rao G, Ahmed S, Hess K et al. Postoperative Stereotactic Radiosurgery vs Observation for Completely Resected Brain Metastases: Results of a Prospective Randomized Study. *Neurosurgery* 2016; 63(Suppl 1): 184. <https://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000489784.83922.17>.

4. Sperduto PW, Scott C, Andrews D et al. Stereotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survival in patients with brain metastases: report of radiation therapy oncology group phase III study 95-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2 Suppl): 3. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03060-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03060-2).

5. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD et al. Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106(2): 255-260. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.024>.

6. Yu L, Zhang X, Zhang Z et al. Clinical observation of stereotactic radiosurgery combined with whole brain radiotherapy and fotemustine for brain metastases [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2012; 39(10): 718-721. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2012.10.023>.

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

Nicht E5

1. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J et al. Report 62. J ICRU 1999; os32(1): NP.
<https://dx.doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>.
2. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J et al. Report 50. J ICRU 1993; os26(1): NP.
<https://dx.doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report50>.

Nicht E7

1. Graulieres E. Work in Progress [unveröffentlicht]. 2020.
2. Li J, Ludmir EB, Wang Y et al. Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 108(3): S21-S22.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2108>.
3. Todorovic M. Manuskript in Vorbereitung [unveröffentlicht]. 2020.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2021,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 14, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [66] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy

#	Searches
1	Brain Neoplasms/sc [Secondary]
2	((brain* or cerebral*) adj3 metastas*).ti,ab.
3	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
4	or/1-3
5	Radiosurgery/
6	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
7	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
8	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
9	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
10	or/5-9
11	and/4,10
12	Randomized Controlled Trial.pt.
13	Controlled Clinical Trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	exp animals/ not humans/
18	16 not 17
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	11 and (18 or 22)
24	23 not (comment or editorial).pt.
25	24 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 14, 2021

#	Searches
1	((brain* or cerebral*) and metastas*).ti,ab.
2	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
3	or/1-2
4	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
5	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
6	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
7	radiosurg*.ti,ab.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
11	trial.ti.
12	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
13	or/10-12
14	and/9,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 April 14

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy

#	Searches
1	brain metastasis/
2	brain tumor/
3	metastasis/
4	and/2-3
5	((brain* or cerebral*) adj3 metastas*).ti,ab.
6	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
7	or/1,4-6
8	exp radiosurgery/
9	gamma knife/
10	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
11	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).mp.
12	(cyber knife* or cyberknife*).mp.
13	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
14	or/8-13
15	and/7,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
20	15 and (18 or 19)
21	20 not medline.cr.
22	21 not (exp animal/ not exp humans/)
23	22 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of 12, April 2021

#	Searches
#1	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [secondary - SC]
#2	((brain* or cerebral*) near/3 metastas*):ti,ab
#3	(cavit* near/3 resection):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Radiosurgery] this term only
#6	(gamma* near/1 knife*):ti,ab
#7	(linac* or (linear* near/1 accelerator*)):ti,ab
#8	(cyber knife* or cyberknife*):ti,ab
#9	(stereotactic* near/1 radiosurg*):ti,ab
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	#4 and #10
#12	#11 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)))
#13	#12 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
#14	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#15	#13 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	((brain* OR cerebral*) AND metastas*) OR cavit*) 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: Expert Search

Suchstrategie
(gamma knife OR cyber knife OR linear accelerator OR stereotactic radiosurgery OR single-fraction radiotherapy) 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 OR single-fraction radiotherapy (without Synonyms)