

Gamma Knife und
radiochirurgisch
eingesetzte
(„stereotaktische“)
Linearbeschleuniger:
Zwei Applikationsformen
von Radiochirurgie im
Vergleich

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

HTA-Projektbericht Nr.: 047
ISSN 1992-0488
ISSN online 1992-0496

Gamma Knife und
radiochirurgisch
eingesetzte
(„stereotaktische“)
Linearbeschleuniger:
Zwei Applikationsformen
von Radiochirurgie im
Vergleich

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, September 2010

Projektteam

Projektleitung: Dr. DI Stefan Mathis-Edenhofer
Projektbearbeitung: Dr. DI Stefan Mathis-Edenhofer; Prof. Dr. Wilhelm Eisner

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (hons)
Externe Begutachtung: Prof. Dr. Christine Marosi
Klin. Abteilung für Onkologie
Allgemeines Krankenhaus Wien
Priv. Doz. Dr. Monika Killer-Oberpfalzer,
Universitätsklinik für Neurologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Interne Begutachtung: Priv. Doz. Dr.phil. Claudia Wild

Korrespondenz: Dr. DI Stefan Mathis-Edenhofer, stefan.mathis@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Mathis-Edenhofer S., Eisner W., Gamma Knife und stereotaktisch eingesetzte („stereotaktische“) Linearbeschleuniger: Zwei Applikationsformen von Radiochirurgie im Vergleich. HTA-Bericht 2010, Nr. 046.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

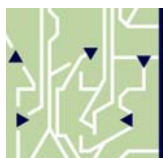
Wien, September 2010

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

HTA-Projektbericht Nr.: 047

ISSN 1992-0488

ISSN online 1992-0496

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Zusammenfassung.....	7
Executive Summary	9
2 Hintergrund.....	11
2.1 Gesundheitsprobleme und Behandlungsempfehlungen	11
2.1.1 Meningeome	12
2.1.2 Vestibuläres Schwannom.....	13
2.1.3 Hypophysenadenome.....	14
2.1.4 Trigeminusneuralgie	15
2.1.5 Gliome	15
2.1.6 Gehirnmetastasen	16
2.1.7 Arteriovenöse Malformationen.....	17
2.1.8 Aderhautmelanome	18
2.2 Technische Beschreibung und Charakterisierung von Gamma Knife und radiochirurgisch eingesetztem (stereotaktischem) LINAC.....	19
2.2.1 Gamma Knife	19
2.2.2 Radiochirurgisch eingesetzte („Stereotaktische“) Linearbeschleuniger	20
2.3 Anwendung der Radiochirurgie in Österreich	23
2.3.1 Standorte radiochirurgischer Großanlagen in Österreich	23
2.3.2 Anwendungsfrequenzen in Österreich	24
2.3.3 Zahlen der Gamma Knife-Anwendung in der Steiermark	27
3 Fragestellung	29
3.1 Gesundheitspolitische Fragestellung.....	29
3.2 Medizinische Fragestellung	29
3.3 Ökonomische Fragestellung.....	29
4 Methoden	31
4.1 Einstufung der studienbasierten klinischen Evidenz	31
4.2 Beantwortungsstrategie.....	32
4.3 Methode der Literaturrecherche und -auswahl	32
5 Literatursuche und Auswahl	35
6 Ergebnisse	37
6.1 Meningeome.....	37
6.1.1 Übersichtsarbeiten.....	37
6.1.2 Primärstudien.....	39
6.2 Vestibuläre Schwannome	40
6.2.1 Übersichtsarbeiten.....	40
6.2.2 Primärstudien.....	41
6.3 Hypophysenadenome.....	42
6.3.1 Übersichtsarbeiten.....	42
6.3.2 Primärstudien.....	42
6.4 Trigeminusneuralgie.....	43
6.4.1 Übersichtsarbeiten.....	43
6.4.2 Primärstudien.....	44
6.5 Gliome	44
6.5.1 Übersichtsarbeiten.....	44
6.5.2 Primärstudien.....	45
6.6 Gehirnmetastasen	46

6.6.1	Übersichtsarbeiten.....	46
6.6.2	Primärstudien.....	47
6.7	Arteriovenöse Malformationen.....	49
6.7.1	Übersichtsarbeiten.....	49
6.7.2	Primärstudien.....	49
6.8	Aderhautmelanome.....	50
6.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
7	Ökonomische Aspekte.....	51
7.1	Kosten	51
7.1.1	Anschaffungskosten und Service	51
7.1.2	Verbrauchsmaterial und Betrieb	53
7.1.3	Kapitalkosten für Finanzierung.....	53
7.1.4	Diagnostik, Positionierung	54
7.1.5	Qualitätssicherung/Dokumentation	54
7.1.6	Personalaufwand	55
7.2	Kostenmodelle anhand von drei Beispielen.....	56
7.2.1	Fallbeispiel 1: Jahreskosten und Fallkosten für das Gamma Knife.....	56
7.2.2	Fallbeispiel 2: Kostenvergleich Gamma Knife versus LINAC in Griffiths 2007	57
7.2.3	Fallbeispiel 3: Kostenvergleich Gamma Knife versus LINAC 2003	58
8	Diskussion.....	59
8.1	Direkte klinische Evidenz zur Unterschiedlichkeit oder Äquivalenz von Gamma Knife vs. LINAC-basierter Radiochirurgie	59
8.2	Indikationen für Radiochirurgie	60
8.2.1	Meningeome.....	60
8.2.2	Vestibuläre Schwannome	61
8.2.3	Hypophysenadenome.....	61
8.2.4	Trigeminusneuralgie.....	61
8.2.5	Gliome	61
8.2.6	Gehirnmetastasen	62
8.2.7	Arteriovenöse Malformationen.....	62
8.2.8	Aderhautmelanome.....	62
8.3	Weitere Vergleiche der gegenübergestellten Radiochirurgieverfahren	63
8.3.1	Vergleiche von Targetabdeckung, Konformität und Homogenität	63
8.3.2	Unterschiede im Behandlungsablauf.....	63
8.3.3	Unterschiede in der diagnostischen bzw. positionsgebenden Bildgebung	64
8.3.4	Risiko von Stehzeiten.....	64
8.3.5	Fixierungssystem	64
8.3.6	Unterschiede in der Entwicklung der radiochirurgischen Technologien.....	65
8.3.7	Historische Studienlage des Gamma Knifes	65
8.3.8	Nutzungsspektrum und Auslastung	66
8.4	Kostenunterschiede.....	67
9	Schlussfolgerungen	69
10	Anhang	71
10.1	Definitionen.....	71
10.2	Ablauf einer radiochirurgischen LINAC-Behandlung	72
10.3	Ablauf einer Behandlung mit dem Gamma Knife.....	73
11	Literatur	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.3-1 Radiochirurgisch eingerichtete Zentren in Österreich.....	23
Abbildung 2.3-2 Stationäre Gamma Knife-Behandlungen abgerechnet mit MEL19.01 pro Bundesland.....	24
Abbildung 2.3-3, Stationäre Behandlungen abgerechnet mit MEL25.03 pro Bundesland	25
Abbildung 2.3-4, Gamma Knife-Anwendungen in der Steiermark.....	27
Abbildung 4.3-1, PRISMA flow diagram	35
Abbildung 7.1-1, Annuitätenrechnung	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1-1 Übersicht Meningeome	12
Tabelle 2.1-2, Übersicht Vestibuläres Schwannom	13
Tabelle 2.1-3, Übersicht Hypophysenadenom	14
Tabelle 2.1-4, Übersicht Trigeminusneuralgie.....	15
Tabelle 2.1-5, Übersicht Gliome	16
Tabelle 2.1-6, Übersicht Gehirnmetastasen	17
Tabelle 2.1-7, Übersicht Arteriovenöse Malformationen	18
Tabelle 2.1-8, Übersicht Aderhautmelanome	18
Tabelle 2.3-1, Belegung der Diagnosecodes.....	27
Tabelle 4.3-1, Einschlusskriterien (PICO-Schema).....	34
Tabelle 6.1-1: HTA: Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen Operation	38
Tabelle 6.1-2, Best verfügbare Evidenz in Schmieder 2010 [2].....	39
Tabelle 6.2-1, Übersichtsarbeit Nikolopoulos 2002.....	40
Tabelle 6.2-2, Eingeschlossene Vergleichsstudien der Radiochirurgie in Nikolopoulos 2002	41
Tabelle 6.3-1, Übersichtsarbeit Minniti et al. 2009 zu Hypophysentumoren	42
Tabelle 6.4-1, Guideline zur Trigeminusneuralgie - Europäische Publikation durch Cruccu et al.	43
Tabelle 6.5-1, Übersichtsarbeit zu Gliomen - Tsao 2005	45
Tabelle 6.6-1, HTA des DIMDI	46
Tabelle 6.6-2, Suche nach gemeinsamem Komparator.....	49
Tabelle 7-1, Historische Wechselkurse.....	51
Tabelle 7.1-1 Anschaffungskosten für radiochirurgische Anlagen, Literaturangaben.....	52
Tabelle 7.1-2, Stunden pro Fall im Vergleich.....	55
Tabelle 7.2-1, Jahreskosten in unterschiedlichen Modellen	58
Tabelle 10.2-1, Ablauf einer LINAC-basierten radiochirurgischen Behandlung	72
Tabelle 10.3-1, Ablauf einer Gamma Knife-Behandlung	73

Abkürzungen

CT.....	Computertomographie
EBM	Evidenzbasierte Medizin
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie
GK	Gamma Knife
Gy	Gray
IGRT	Bildgesteuerte Radiotherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
Isodose	Grenzbereich mit gleicher Dosiskonzentration im Dosisverlauf
LINAC	Linearbeschleuniger
LINAC-RS	Linearbeschleuniger mit Zusatzvorrichtungen zur (stereotaktischen) Radiochirurgie [1]
Mio	Millionen
MRI	Kernspintomographie (Syn. Magnetresonanztomographie)
MU	Monitoreinheiten (10 MU entsprechen 1 Gray)
PRISMA.....	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
WBRT	Radiotherapeutische Ganzhirnbestrahlung

1 Zusammenfassung

Hintergrund/Problem

Bei mehreren intrakraniellen Erkrankungen (Gehirnmetastasen und primären Gehirntumoren wie Meningiome, Gliome, Schwannome und Hypophysenadenome sowie bei arteriovenöse Malformationen und Trigeminusneuralgie) steht die radiochirurgische Behandlung als alternative Therapieoption zur Verfügung. Die Durchführung der Radiochirurgie erfolgt seit mehr als 50 Jahren mit dem Gamma Knife, einem Therapiegerät, das mit Hilfe von radioaktiven Kobalt-Quellen betrieben wird. Alternativ kann Radiochirurgie seit den 80er-Jahren auch mit adaptierten Linearbeschleunigern (Röntgenstrahlengeräte aus der konventionellen Bestrahlungstherapie, die zusätzlich mit Stereotaxieaufsätzen bestückt werden), sog. LINACs durchgeführt werden.

Medizinische und ökonomische Fragestellung dieses Assessments ist, die Evidenz zur Gleichwertigkeit oder Über- bzw. Unterlegenheit in patientenrelevanten Outcomes sowie Fragen von Kosten des Gamma Knifes vs. LINACs bei den genannten Indikationen zusammenzufassen.

Methode

Für die medizinische Fragestellung: systematische Literatursuche in medizinischen Datenbanken mit ergänzender Handsuche. Einschränkung der Suche/ Einschlusskriterien: prospektive Vergleichsstudien mit radiochirurgischen Eingriffe bei intrakraniellen Indikationen, die von etablierten Gamma Knife Zentren und für radiochirurgische Zwecke adaptierte („stereotaktische“) Linearbeschleuniger als mögliche Indikationen und als medizinische Anwendungsgebiete genannt werden. Für die ökonomische Fragestellung werden Kostenkomponenten und -modelle aus gesundheitsökonomischen Studien sowie Expertenaussagen zur Marktsituation und kostenrelevanten Prozessschritten des radiochirurgischen Behandlungsablaufs dargestellt.

Ergebnisse

Die systematische Literatursuche erbrachte *keine* einzige klinische Studie, die der methodischen Notwendigkeit (prospektive Vergleichstudie an Populationen mit gleichen Basismerkmalen) entspricht, Gleichwertigkeit oder Unterschiedlichkeit nachzuweisen. Somit zeigt sich ein Mangel an starker direkter Evidenz zu der Fragestellung, welche der beiden radiochirurgischen Applikationsformen – das Gamma Knife oder der adaptierte Linearbeschleuniger - einen unter- oder überlegenen patientenrelevanten klinischen Nutzen hat.

Der Mangel an Evidenz wird auch in mehreren identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten bestätigt. Drei rezente systematische Übersichtsarbeiten aus Deutschland (DAHTA: 2009 und 2010 und ein MDS-Grundsatzgutachten 2009) zu den Indikationsbereichen Gehirnmetastasen und Meningeome vergleichen - neben anderen Fragestellungen - auch radiochirurgische Applikationsformen. Diese publizierten Arbeiten schlussfolgern aus indirekten Vergleichen, dass Hinweise für die Gleichwertigkeit der beiden Verfahren vorliegen. Die Hinweise stammen einerseits aus Studien, die keine klinischen Endpunkte, sondern beispielsweise die Dosisverteilung in Bestrahlungssimulationen betrachten, andererseits aus Studien, die klini-

Radiochirurgie bei intrakraniellen Erkrankungen

medizinische und ökonomische Fragestellung:

Äquivalenz oder Unterschiedlichkeit: Gamma Knife vs. LINAC

systematische Literatursuche und ergänzende Handsuche

prospektive Vergleichsstudien

Kostenkomponenten

keine prospektiven Vergleichsstudien:

Mangel an starker direkter Evidenz zum Nachweis von Gleichwertigkeit oder Unterschiedlichkeit

3 systematische Übersichtsarbeiten zu Gehirnmetastasen und Meningeomen aus Deutschland 2009 und 2010:

indirekte Hinweise auf Gleichwertigkeit

sche Outcomes retrospektiv anhand von Subgruppenuntersuchungen betrachten oder aus Studien mit sehr niedrigem Evidenzlevel.

Kostenkomponenten: regional-abhängige Faktoren und unabhängige Faktoren, die ökonomische Vor- oder Nachteile beeinflussen	In der Gegenüberstellung von Kostenkomponenten zeigt sich, dass diese sich aus regional-abhängigen Faktoren wie Nutzungsspektrum, Auslastung und erwartete Fallzahlen und deren Entwicklung sowie die bereits vorhandene Ausstattung (Adaption vorhandener Linearbeschleuniger mit stereotaktischen Zusätzen), aber auch aus unabhängigen Faktoren wie Neuinvestition, Nachrüstung, Personal, Wartung und Qualitätssicherung, aber auch Betriebsdauer zusammensetzen.
steigende Behandlungs- frequenzen,	Häufige radiochirurgische Indikationen sind Gehirnmetastasen, deren Behandlungsfrequenz in den letzten Jahren einen Anstieg zeigt. Eine für die Fallzahlen und damit für die Auslastung bedeutende Eigenschaft von Linearbeschleunigerbasierten Systemen ist die Möglichkeit, diese mit gleicher (radiochirurgischer) Genauigkeit wie im Schädelbereich auch für extrakranielle Indikationen einzusetzen. Ebenfalls sind beim Linearbeschleuniger fraktionierte Bestrahlungsschemata möglich.
Auslastung des LINACs auch mit extrakraniellen Indikationen und fraktionierten Behandlungsschemata	Unterschiede zeigen sich beim Wartungs- und Personalaufwand, bei Anschaffungskosten und Betriebsdauer.
Diskussion	
Radiochirurgie ist per se wissenschaftlich schlecht abgesichert, Hinweise auf Gleichwertigkeit von Gamma Knife und LINAC müssen vor diesem Hintergrund beurteilt werden	Die Hinweise auf Gleichwertigkeit bei patientenrelevanten Outcomes von Gamma Knife und Linearbeschleuniger-basierte Radiochirurgie bauen auf schwacher Evidenz auf. Diese <i>Hinweise</i> bedeuten nicht den <i>Nachweis</i> für Äquivalenz, aber auch nicht für Unterschiedlichkeit. Während also die wenigen Studien zum direkten Vergleich auf eine ähnliche Wirksamkeit im Vergleich hindeuten, besteht gleichzeitig ein Mangel an Evidenz, bei welchen intrakraniellen Indikationen generell radiochirurgische Eingriffe gegenüber den aktuell verfügbaren Therapieoptionen indiziert sind. Obwohl die Radiochirurgie in vergangenen Jahrzehnten aufgrund vielfach fehlender Alternativen als etabliertes Verfahren galt und in einzelnen Indikationen noch heute gilt, sollte angesichts verbesserter mikrochirurgischer Techniken und zusätzlich neu verfügbarer Therapieansätze die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Radiochirurgie mit aktuellen Optionen erneut in der Forschung aufgegriffen werden. Zur neuen Situation tragen auch bessere Möglichkeiten der Behandlungskontrolle (beispielsweise anhand der modernen Bildgebung) bei.
Jedes System hat in Einzelaspekten Vorteile, deren klinische Relevanz aber unsicher ist	Aus dem Vergleich zentraler Parameter der Dosisverteilung ergeben sich Hinweise, dass jedes der beiden Systeme in unterschiedlichen Bereichen gewisse Meriten hat: So scheint das Gamma Knife für kleine Läsionen besonders gut geeignet (große Konformität, kein Sicherheitssaum nötig), während adaptierte Linearbeschleuniger mit Multileaf-Kollimatoren bei größeren Volumina (bessere Homogenität, kürzere Bestrahlungsdauer) seine Vorteile zu haben scheint. Die klinische Relevanz ist jedoch unsicher.
Fazit	
bei medizinischer Gleichwertigkeit ist Effizienz der regionalen Nutzung von Bedeutung	Es gibt Hinweise darauf, dass für Personen mit radiochirurgisch behandelbaren Erkrankungen wahlweise das Gamma Knife oder ein stereotaktisch adaptierter Linearbeschleuniger eingesetzt werden kann. Aus Effizienzgründen empfiehlt sich jedoch eine genaue Prüfung der Vor-Ort-Situation, das betrifft insbesondere die beabsichtigten (wissenschaftlich abgesicherten) Fallzahlen und die bereits vorhandene Ausstattung /Erfahrung, aber auch PatientInnenpräferenzen.

Executive Summary

Background: In a number of diseases of the brain and associated structures the methods of microsurgery are limited. For such situations radiosurgery is an option. Radiosurgery is defined by the biological inactivation or destruction of intracranial 3D targets by high-precision ionising radiation during on single session. One important indication is the treatment of brain metastases. Different forms of applying radiosurgery exist including gamma knife, adapted linear accelerators and proton beam systems. For this assessment we compared two of these – gamma knife and adapted linear accelerator – with a focus on clinical effectiveness and cost.

The gamma knife is a radiation device that bundles approximately 200 rays from radioactive sources (cobalt 60) by collimation. The resulting focus with a diameter of a few millimetres is called isocenter. A patient is treated by positioning his head in such a way, that the isocenter and the patient's lesion overlap. In this position the patient remains fixed (by a stereotactic frame), until the therapeutic dose is reached according to the dose distribution plan. Because of the high dose gradient (high dose in the centre, low doses in the neighbourhood) the surrounding tissue can be protected from doses above their radiation tolerance level. The gamma knife is used for pathologies of the head with a diameter of less than 3 centimetres. Radiosurgery is applicable to patients with primary brain/head tumours (meningioma, schwannoma, pituitary adenomas, glioma, melanoma), with brain metastases, vascular malformations and a number of functional diseases (for instance: trigeminal neuralgia). The comparator in this assessment is an adapted linear accelerator (LINAC). LINAC is a radiation device which emits X-rays. For radiosurgical use the linear accelerator must be adapted by specific equipment that bundles the rays, sometimes referred to as 'stereotactical extension'. In use are tertiary collimators (multileaf or ring collimators) which allow the radiographer to direct the radiation focus as precise as is necessary for radiosurgery. In contrast to the gamma knife, the adapted linear accelerator has only one source of rays. This emitter head must therefore be moved around the patient, otherwise (with a single entrance point) the tolerance of the tissue in the pathway of the ray would be exceeded quickly and –as a consequence- the therapeutic target dose in the target lesion could not be reached. Moving parts (a complex feature of the LINAC system) require a vast amount of maintenance and quality control.

Method: A systematic search in medical databases was performed and completed by hand searching. The systematic search-strategy included all studies written in English or German. The included population was defined as patients with primary brain tumours, brain metastases, arteriovenous malformations or trigeminal neuralgia. To be considered for inclusion, studies had to evaluate gamma knife or LINAC based radiosurgery. Only studies with a high level of quality in terms of their study design (RCTs, prospective cohort studies) were included.

For the cost comparison the findings from economic literature were analysed and experts interviewed about the market situation and the cost components during the radiosurgery procedure.

radiosurgery: high-precision radiation to devitalise otherwise inaccessible targets
forms of applying radiosurgery:
gamma knife, adapted linear accelerator, proton beam systems
gamma knife:
radioactive sources
collimation
stereotactic frame

high dose gradient

indications: primary head tumours, metastases, vascular malformations, trigeminal neuralgia

adapted linear: based on X-ray beams

multileaf or ring collimators

moving emitter head

complexity requires adequate maintenance and quality control

systematic search in medical databases and hand searching
defined inclusion criteria
requested study designs: RCTs and prospective cohort studies

economic literature and expert consultations

statements on comparisons only from low level evidence

comparable effects indices of specific advantages in terms of the dose distribution pattern with unclear clinical relevance

three HTAs cover treatment options for patients with brain metastases (DAHTA, MDS) and meningiomas (DAHTA)

lack of high level evidence from head-to-head studies

general lack of evidence regarding many radiosurgical indications cost components differ but seem similar when being combined LINAC systems also for non-radiosurgical indications

local variables play an important role indices on similar effect

low strength of evidence

lacking evidence for comparisons with the latest treatment alternatives

dose distribution pattern indicates to split indications LINAC system more versatile

local variables play an important role

Result: Out of a total of 742 records only few clinical studies made statements on the comparison of both methods. All of them were of low evidence quality (consequently not meeting the inclusion criteria), therefore no definite conclusions can be drawn. Statements from those studies indicate that gamma knife and adapted LINACs have comparable clinical effects. From studies on the dose distribution a slight advantage in precision for gamma knife (especially with very small target volumes) and some advantages in homogeneity for the adapted LINAC (in bigger target volumes) can be reported. The clinical relevance however remains unclear in terms of prospective controlled studies.

Three assessments (all from Germany) with a similar pool of study questions, to this assessment were identified. One HTA from DAHTA evaluated options for meningioma patients, another HTA (also from DAHTA) addressed options for patients with brain metastases. A third German HTA report about brain metastases was completed by the medical service agency of a major German insurance (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V./MDS). All these reports revealed a lack of high level evidence from head-to-head comparison studies. From the best available evidence equality can only be assumed. A general lack of evidence was observed regarding most of the indications of radiosurgery.

A cost comparison was performed regarding annual costs. The higher acquisition costs of the gamma knife (~4,000,000 €) are compensated by its longer life span (~20), yet gamma sources need to be replaced every 5-7 years costing approximately 700,000 €. An adapted linear accelerator costs ~3,000,000 € with a life span of ~10 years. Due to the complexity of a LINAC system, more maintenance, quality control and therefore personnel resources should be expected. On the other hand, a LINAC system can also be used for non-radiosurgical indications, such as fractionated (more than one session) radiation or extracranial indications. Other cost factors depend on variables, that are given by the local context (e.g.: intended indications, case numbers, existing equipment and experience)

Conclusion: There are statements from studies indicating a similar effect of both technologies – gamma knife and adapted linear accelerator. However, the strength of this evidence is low. In addition most of the indications for radiosurgery seem to be questionable and should be evaluated by randomised controlled studies which compare radiosurgery with the latest available treatment options. In the interest of a growing population of affected people, studies that evaluate the benefits and harms of radiosurgery should predominantly be funded. If both modalities are available the dose distribution characteristics indicate the use of gamma knife for small lesions (better conformity, efficient workflow), while the adapted LINAC has advantages with bigger volumes (faster, better coverage, homogeneity). From a cost perspective the LINAC system seem to be more versatile in its use and therefore recommended, when radiosurgery case numbers are small. Local variables (consented indications, case numbers, existing equipment, experience of personnel) should be carefully evaluated to allow a decision that meets criteria of an efficient patient care.

2 Hintergrund

2.1 Gesundheitsprobleme und Behandlungsempfehlungen

Einleitung

In einigen Indikationsstellungen des Kopfbereiches werden seit den 60er-Jahren als Alternative zu (mikro-)chirurgischen Behandlungen auch radiochirurgische Eingriffe eingesetzt. Die Radiochirurgie entwickelte sich parallel zur Mikrochirurgie, da mikrochirurgische Eingriffe für bestimmte, anatomisch ungünstig gelegene Lokalisationen wegen dem hohem Verletzungsrisiko der Nachbarstrukturen nicht möglich waren. Bei der Radiochirurgie erfolgt im Gegensatz zur konventionellen Radiotherapie eine präzise Hochdosisbestrahlung des Bestrahlungszieles im Millimeterbereich unter maximaler Schonung der umliegenden Strukturen. Die Behandlungsform ordnet sich zu den chirurgischen Verfahren und bietet den Vorteil, dass keine invasive Öffnung des Schädels notwendig ist.

Seit den 80er-Jahren stehen für die Durchführung der Radiochirurgie neben dem Gamma Knife (Radiochirurgisches System, das auf radioaktiven Kobalt-Quellen basiert) auch Systeme zur Verfügung, die auf Linearbeschleunigern basieren. Diese Linearbeschleuniger (die auch für herkömmliche Bestrahlungen eingesetzt werden) müssen mit einem Stereotaxiezusatz ausgestattet sein, um radiochirurgisch eingesetzt werden zu können. Daneben muss (wie beim Gamma Knife) zusätzlich ein präzises Fixierungssystem eingesetzt werden, um radiochirurgische Genauigkeit zu gewährleisten.

Die Indikationsstellungen für Radiochirurgie sind traditionsgemäß im Kopfbereich angesiedelt. Insbesondere das Gamma Knife ist von der Bauart her ausschließlich für Behandlungen am Kopf (und zum Teil auch für den Halsbereich) konzipiert. In Indikationsstellungen wie Gefäßfehlbildungen, gutartige Tumoren, maligne Tumoren oder Gehirnnervenerkrankungen stellt die Radiochirurgie eine alternative oder eine bedingt (z.B. nachdem andere Behandlungsformen ausgeschöpft wurden) alternative Behandlungsoption dar. Therapie der ersten Wahl sind in diesen Indikationen zumeist mikrochirurgische Eingriffe. Eine relevante Alternative bietet die Radiochirurgie dann, wenn der Operationsort schwer zugänglich ist oder andere Faktoren gegen eine Operation sprechen. Die Indikationen, die in diesem Assessment betrachtet werden, sind jene, für die das Gamma Knife primär oder als Alternative in Frage kommt. Dazu gehören laut Auflistungen von etablierten Gamma Knife Zentren (Graz, Krefeld, Hannover, Frankfurt, Mayo Clinic) Meningeome, Vestibuläre Schwannome, Hypophysenneubildungen, Trigeminusneuralgie, primäre Gehirntumore, Gehirnmetastasen, arteriovenöse Malformationen (AVM) und maligne Neubildungen am Auge.

Während in der primären Fragestellung dieses Assessments der Vergleich zwischen den alternativen Applikationsformen betrachtet wird, kann nicht unberücksichtigt bleiben, welche Indikationen sich generell für radiochirurgische Eingriffe eignen bzw. unter welchen Voraussetzungen sich Vorteile (anhand von geeigneten Studien) gegenüber den Therapiealternativen zeigen.

Radiochirurgie als nicht invasive Alternative zu Schädeloperationen

Gamma Knife oder radiochirurgisch eingesetzter Linearbeschleuniger

Anwendung bei Tumoren, Gefäßerkrankungen und Nervenerkrankungen

Radiochirurgie als Alternative zur Mikrochirurgie oder unter bestimmten individuellen Fällen

generelle Voraussetzungen zur Indikationsstellung müssen für Radiochirurgie erfüllt sein

2.1.1 Meningeome

gutartige Tumore der Hirnhaut, mit guten Heilungschancen durch Chirurgie

Ein Meningeom ist ein meistens benigner („gutartiger“) Hirntumor. Er entsteht durch die Entartung von Zellen der Arachnoidea mater (einer Hirnhautschicht). Charakteristisch ist sein langsames und verdrängendes Wachstum. Maligne Entartungen sind möglich. PatientInnen mit Meningeomen besuchen beispielsweise aufgrund eines Taubheitsgefühls oder kleinerer Lähmungserscheinungen ihren Arzt oder ihre Ärztin. Im Verlauf können auch Konzentrationsstörungen, Müdigkeitserscheinungen oder Kopfschmerzen auftreten. Nach einer Operation können die PatientInnen nach 1-3 Monaten (nachdem sich die Schwellung in der OP-Narbe zurückgebildet hat) mit einer deutlichen Verbesserung rechnen, verschiedene Rehabilitationsmaßnahmen können jedoch erforderlich werden.

Tabelle 2.1-1 Übersicht Meningeome

Inzidenz (pro Jahr)	1 pro 100.000 [2]
Krankheitserscheinungen	Symptome von intrakranieller Raumforderung (z.B.: Epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Sehverschlechterung) [2] Lokalisationsabhängige Symptome (z.B.: Lähmung, Hörverlust) Symptomlos als Zufallsbefund [2]
Diagnostik	CT MRI Angiographie
Behandlungsoptionen	Verlaufsbeobachtung Operativ Radiochirurgie [2]
Guidelines/HTAs	www.startoncology.net : Meningioma [3] HTA des DAHTA 2010 [2]
Stadienabhängige Behandlung	WHO I (geringes Rezidivrisiko, geringes Umbildungsrisiko zu Malignität): konventionelle Nachbestrahlung Durchmesser > 3cm: Operative Entfernung Durchmesser < 3cm: Bedingt Radiochirurgie (bei schwerer Zugänglichkeit oder Operationsrisiken) bedingt fraktionierte stereotaktische Bestrahlung [2] WHO II und III (höheres Risiko für Rezidiv und maligne Entartung): Möglichst komplette Resektion und Nachbestrahlung ggf. Teilchenbestrahlung [4]
Prognose	Bei kompletter Entfernung (Simpson Grad I): 5-Jahres-Rezidivrate 9% [2]
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B. anhand der mittleren Überlebensrate) Morbidität Verbesserung der Symptomatik Lokale Kontrolle Lebensqualität Behandlungsbezogene Nebenwirkungen Unerwünschte Nebenwirkungen

2.1.2 Vestibuläres Schwannom

Das Vestibularis-Schwannom ist ein gutartiger Tumor der Schwann-Zellen, der vom vestibulären Anteil des 8. Hirnnerven ausgeht. Klinische Symptome (Hörminderung, Tinnitus, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen) treten ipsilateral auf der vom Tumor befallenen Seite auf. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapieform wird in Fachkreisen diskutiert [5-9] und ist für PatientInnen mit einem Vestibulären Schwannom von vielen Abwägungen geprägt [10]. Kann der/die Patient/in am betroffenen Ohr noch hören, spielt das Risiko für einen Hörverlust bei den Behandlungsoptionen eine Rolle. Weisen die PatientInnen zusätzlich internistische Befunde auf, kann das Komplikationsrisiko bei der offenen mikrochirurgischen Operation erhöht sein. Dem Wunsch, den Tumor komplett zu entfernen und somit gegebenenfalls noch leichter nachoperiert werden zu können (eher für Mikrochirurgie zu erwarten) [10], kann die Präferenz gegenüber stehen, kein Operationsrisiko einzugehen zu wollen (eher bei Radiochirurgie zu erwarten) und das Wachstum des Tumors dennoch zu stoppen. Welche Therapie eine möglichst gute Schonung anderer Hirnnerven-Funktionen zulässt (Sehen, Hören, Gleichgewicht, Gesichtsmuskelaktivierung, Lidschluss), spielt eine wichtige Rolle [10]. Beim Fehlen von Symptomen kann ein kontrolliertes Beobachten als Alternative in Betrachtung gezogen werden [11].

Hirntumor, dessen anatomische Lage wichtige Hirnnervenfunktionen bedroht

Tabelle 2.1-2, Übersicht Vestibuläres Schwannom

Inzidenz (pro Jahr)	1 pro 100.000 [12]
Krankheitserscheinungen	Einseitiger Hörverlust, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen [13] Symptome durch Beteiligung anderer Hirnnerven
Diagnostik	Audiometrie Apparative Vestibularisdiagnostik [12] MRI CT [12]
Behandlungsoptionen	Verlaufsbeobachtung Operativ Präzisionsbestrahlung
Leitlinien	IRSA-Guideline [14] BAO-HNS Clinical Effectiveness Guideline [15]
Stadienabhängige Behandlung	-
Prognose	-
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittlere Überlebenszeit) Morbidität (lokale Kontrolle mittels Bildgebung) Hören Gleichgewicht Gesichtslähmungen (Nervus facialis) Tinnitus Lebensqualität (SF36, Glasgow benefit inventory) [13] Behandlungsbezogene Nebenwirkungen Komplikationen (Austritt von Gehirnflüssigkeit, Tod, intrakranielle Blutungen, Hirnödeme, Hemiparesen, Meningitis, Wundinfektionen, Paresen anderer Hirnnerven) [14]

2.1.3 Hypophysenadenome

vielfältige Symptomatik

**hoher Anteil nur in
 Bildgebung inzident**

Hypophysenadenome sind gutartige Tumore aus den parenchymalen Zellen des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) oder des Hypophysenhinterlappens (Neurohypophyse). Hypophysenadenome können durch äußerst unterschiedliche und vielfältige Weisen symptomatisch werden. Da in der Hypophyse die hormonelle Steuerung verschiedener Systeme (Stresssystem, Gonadotropinsystem, Testosteronsystem, Wachstumssystem, Laktogenese) erfolgt, können Tumore, aber auch Nebenwirkungen der Behandlung diese Systeme beeinträchtigen. Oft ist (durch die anatomische Nähe zur Sehbahn) auch das optische System betroffen. Während symptomatische Hypophysenadenome mit ca. 1 pro 100000 inzident werden, treten in den letzten Jahren um vieles häufiger hypophysäre Inzidentalome [16] als Zufallsbefunde in der Bildgebung in Erscheinung. Nach der Definition handelt es sich um Inzidentalome, wenn die Entdeckung ohne klinische Symptome oder einem Anfangsverdacht erfolgte. In diesen Fällen ist nach einer basalen Abklärung zumeist eine abwartende Strategie angezeigt [17]. Bei den symptomatischen Formen hängt die Aussicht auf Behandlungserfolg insbesondere von der Größe ab.

Tabelle 2.1-3, Übersicht Hypophysenadenom

Inzidenz (pro Jahr)	0,9 : 100000 [16] (Hypophyseninzidentalome: Bei 10% (!) der Bevölkerung [16])
Krankheitserscheinungen	Hormonell aktiv: Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom, Akromegalie, Hyperprolaktinämie Hormonell inaktiv: Symptome der lokale Raumforderung (Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz); Symptome zerebraler Raumforderungen
Diagnostik	CT MRI (mit Kontrastmittel) Hormonspiegel
Behandlungsoptionen	Chirurgische Resektion Medikamentös (Antiepileptika) Bedingt: Konventionelle Bestrahlung, stereotaktische Bestrahlung
Guidelines	Radiotherapieguideline 1999 [18] IRSA Radiochirurgie Guideline [19]
Stadienabhängige Behandlung	In Abhängigkeit von: Größe: Mikroadenome < 1 cm; Makroadenome > 1cm, Symptomatik, Hormonaktivität
Prognose	„Optimales Dauerergebnis“ durch OP: Makroadenome: bei 40-80% Mikroadenome: bei 65-95% [20]
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittlere Überlebenszeit) Tumorkontrolle (Progressionsfreies Überleben) Lebensqualität Normalisierung des Hormonspiegels (relativ zu Ausgangslevel) Langzeit-Tumorkontrolle Morbidität [21] Späte Toxizität: Hypophysenunterfunktion, Sehen

Die Radiochirurgie wird bei Hypophysenadenomen nur dann eingesetzt, wenn die therapeutischen Möglichkeiten einer chirurgischen oder medikamentösen Behandlung erschöpft sind. Die Normalisierung von Hormonspiegeln kann in günstigen Fällen nach 6-12 Monaten erwartet werden [22].

2.1.4 Trigeminalneuralgie

Die Trigeminalneuralgie ist eine Form des Gesichtsschmerzes. Es handelt sich um einen äußerst schmerzhaften Reizungszustand des 5. Hirnnerven, des Nervus trigeminus. Die Ursache ist nicht gänzlich geklärt, Grundthese einiger Behandlungen ist eine (vaskuläre) Kompression der Nervenwurzel, welche durch die Behandlung entlastet werden soll. Die Therapie der Wahl ist jedoch medikamentös. Das eingesetzte Carbamazepin ist ein Antiepileptikum, das in vielen Fällen eine Schmerzbefreiung bewirkt, jedoch mit verschiedenen Nebenwirkungen einhergeht. Die radiochirurgische Behandlung (bedingt indiziert) besteht aus einer einzeitigen Hochdosisbestrahlung von über 70 Gray auf ein kleines Volumen mit 1 mm Durchmesser. Der Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

heftige, wiederkehrende Episoden von Gesichtsschmerzen

Tabelle 2.1-4, Übersicht Trigeminalneuralgie

Inzidenz (pro Jahr)	4-13 pro 100.000 [23]
Krankheitserscheinungen	Wiederkehrende Perioden von starken, schnell einsetzenden Gesichtsschmerzen [23]
Diagnostik	Klinische Symptomatik Bildgebung (CT, MRI) Reflextestung [23]
Behandlungsoptionen(Aoo18)	Medikamentös (Carbamazepin, Oxcarbazepin) Chirurgisch: Mikrovaskuläre Dekompression, Rhizotomie, Gamma Knife Radiochirurgie, periphere Neurektomie [23]
Guidelines	AAN/EFNS Guideline [24] IRSA Guideline [25]
Stadienabhängige Behandlung	
Prognose	Vollständige bis nahezu vollständige Schmerzkontrolle bei medikamentöser Behandlung: bei 58-100% (im Vergleich zu Placebo bei 0-40%)
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittlere Überlebenszeit) Symptomkontrolle (Schmerzsymptomatik) Komplikationen

2.1.5 Gliome

Gliome sind primäre Gehirntumore, die aus den Stützzellen des Hirngewebes hervorgehen. Zu den Gliomen werden Astrozytome, Oligodendrome, Glioblastome, Ependymome u.a. Unterformen gezählt. Sie zählen zu den am schwersten behandelbaren Tumorerkrankungen. Die mittleren Überlebenszeiten (alle im Bereich von Monaten) unterscheiden sich jedoch zwischen histologischen Formen um das Ein- bis Fünffache. Bisherige Therapieansätze werden von vielen AutorInnen als unbefriedigend empfunden [26].

bösartige Gehirntumore mit infauster Prognose

Tabelle 2.1-5, Übersicht Gliome

Inzidenz (pro Jahr)	~3-7 pro 100.000 [27]
Krankheitserscheinungen	Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, neurologische Ausfälle Lokalisationsbedingte Erscheinungen
Diagnostik	Biopsie Bildgebung
Behandlungsoptionen	Chirurgisch Adjuvante Bestrahlung Chemotherapie Interstitielle Brachytherapie
Guidelines	Glioblastom Guideline [28]
Stadienabhängige Behandlung	-
Prognose	Größenordnung; Monate in Abhängigkeit von histologischem Typ, Größe, Allgemeinzustand
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittlere Überlebenszeit) Lebensqualität Tumorkontrolle Unerwünschte Therapieeffekte (z.B.: Toxizität)

2.1.6 Gehirnetastasen

Metastasierung aus verschiedenen Primärtumoren

Gehirnetastasen (Absiedlung von Krebszellen in das Hirngewebe) machen den größten Anteil von malignen intrakraniellen Raumforderungen aus. Metastasen können von Melanomen, Lungenkarzinomen, Mammakarzinomen, Schilddrüsentumoren oder anderen primären Tumoren ausgehen. Bei einem Teil der intrakraniellen Tumoren kann der Ursprungstumor nicht identifiziert werden [29].

Prognose von Kontrolle der Primärerkrankung und Grad der Einschränkungen abhängig

Betroffene von Gehirnetastasen können sich in ihrer Prognose stark unterscheiden. Von Aussagekraft ist dabei der Karnofsky Index, der den Grad der symptombedingten Einschränkungen angibt. Bei PatientInnen unter 65 Jahren mit einem Karnofsky Index ab 70% (100% = keine Beschwerden, keine Zeichen der Erkrankung; 70% = Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich), bei denen der Primärtumor kontrolliert ist [30], beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung 7,1 Monate. PatientInnen mit niedrigerem Index (mittleres Überleben 2-4 Monate) besitzen eine geringere Lebenserwartung. Die Einschränkungen dieser PatientInnen sind ein Faktor, der den Zugang zu therapeutischen Einrichtungen erschwert und bei der systematischen Planung (Versorgungseinrichtungen) mitberücksichtigt werden sollte [31].

Nutzen-Schaden-Abwägungen derzeit stark in Diskussion

Derzeit wird ausgehend von kürzlich publizierten RCTs vielerorts die Frage diskutiert [32-34], welche Effektivität (Nutzen/Schaden) Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) oder die Kombination beider Therapien und andere Alternativen haben. Insbesondere geht es dabei um die Frage, wie stark die kognitive Funktion (in dieser terminalen Lebensphase der PatientInnen) durch die verschiedenen Varianten beeinträchtigt wird [9]. Im Moment laufen mehrere RCTs, um diese Fragen und weitere Fragen zur Metastasenbehandlung zu beantworten.

Tabelle 2.1-6, Übersicht Gehirnmastasen

Inzidenz (pro Jahr)	8,3 bis 11 pro 100000 [35]; ansteigend [30] (Erläuterung: verbesserte systemische Tumorthherapie führt dazu, dass mehr PatientInnen in das Stadium der Gehirnmastasierung gelangen)
Krankheitserscheinungen	Symptome der intrakraniellen Druckerhöhung Kopfschmerzen Übelkeit, Erbrechen Epileptische Anfälle Hemiparesen Hirnnervensymptomatik Neuropsychologische Störungen Bewusstseinsstörungen [36]
Diagnostik	Anamnese (Tumorerkrankung) MRI mit Kontrastmittel Biopsie
Behandlungsoptionen	Symptomatisch: Glucokorticoide, Antikonvulsiva Chemotherapie Fraktionierte Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung) Stereotaktische Radiochirurgie Neurochirurgische Resektion [36]
Guidelines	Linskey 2010 (SRS) [37] Kalkanis 2010 (Surgery) [38] Gaspar 2010 (WBRT) [39] Ammirati 2010 (Retreatment) [40] Seriwasa 2009 (SRS) [41] IRSA 2008 (SRS) [35] Mintz 2007 [42]
Stadienabhängige Behandlung	-
Prognose	RPA RTOG [30] Klasse 1: 7 Monate Klasse 2: 4 Monate Klasse 3: 2 Monate
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittleres Überleben) Lokale Tumorkontrolle Funktionsfähigkeit Lebensqualität

2.1.7 Arteriovenöse Malformationen

Arteriovenöse Malformationen (AVM) sind Fehlbildungen, in denen das arterielle Blut direkt in das venöse System abläuft. Es entsteht im eigentlichen Versorgungsgebiet der Arterie eine chronische Ischämie. AVM tragen (ähnlich wie Aneurysmen) ein erhöhtes Risiko für Blutungen (Gehirnschlag). Sie können durch eine klinische Symptomatik oder als Zufallsbefunde in der Bildgebung in Erscheinung treten. Die Frage, ob AVM, die bisher noch nicht bluteten, behandelt werden sollten, wird derzeit in der ARUBA-Studie [43] untersucht.

**vaskuläre Fehlbildung
mit Blutungsrisiko**

Tabelle 2.1-7, Übersicht Arteriovenöse Malformationen

Inzidenz (pro Jahr)	0,9 pro 100.000 [44]
Krankheitserscheinungen	Gehirnblutung (Symptome je nach Lokalisation) Epileptischer Anfall Kopfschmerzen Neurologische Defizite [44]
Diagnostik	CT MRI Angiographie
Behandlungsoptionen	Chirurgie Radiochirurgie optional Endovaskuläre Embolisation [44]
Guidelines	-
Stadienabhängige Behandlung	-
Prognose	-
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Mortalität (z.B.: Mittlere Überlebenszeit) Obliterationsrate Blutungen

2.1.8 Aderhautmelanome

Tumor der Melanozyten in der Aderhaut

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre Tumor des Auges. Aderhautmelanome können je nach Lage früh (zentrales Sehfeld) durch Sehstörungen oder sehr spät (sofern abseits vom hinteren Augenpol gelegen) in Erscheinung treten. Eine Metastasierung ist selten. Verschiedene Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung.

Tabelle 2.1-8, Übersicht Aderhautmelanome

Inzidenz (pro Jahr)	0,6-0,8 pro 100.000 [45]
Krankheitserscheinungen	Sehverschlechterung Okuläre Symptome [46]
Diagnostik	Klinisch-ophtalmologische Untersuchung Sonographie Angiographie CT MRI Biopsie [46]
Behandlungsoptionen	Photokoagulation Brachytherapie Zyclotron Enukleation Radiochirurgie [46]
Guidelines	-
Stadienabhängige Behandlung	-
Prognose	-
Klinische Messung des Behandlungserfolgs	Tumorkontrolle (Regression, Progression) Visus Behandlungsbedingte Komplikationen [46]

2.2 Technische Beschreibung und Charakterisierung von Gamma Knife und radiochirurgisch eingesetztem (stereotaktischem) LINAC

2.2.1 Gamma Knife

Das Gamma Knife ist ein Therapiegerät, bei dem die Strahlung von einzelnen, schalenförmig angeordneten radioaktiven Kobalt-Quellen durch röhrenförmige Schächte eines Abschirmungsmaterials im Mittelpunkt des Gerätes gebündelt werden. Dadurch wird in diesem Brennpunkt (je nach Aktivität bzw. Alter der Strahlenquellen im gerätetypischen Abstand) eine Strahlendosis von bis zu 70 Gray pro Stunde¹ erreicht ($\sim 0,35$ Gray pro 5° Bestrahlungsbogen) [47]. Die primär kollimierten Strahlen können im Kollimatorhelm noch durch weitere Sekundärkollimatoren einzeln feinjustiert werden. Dadurch entsteht eine Strahlenverteilung, die durch eine hohe Konzentrierung im Zentrum und eine stark abfallende Strahlenkonzentration in der Nachbarschaft gekennzeichnet ist („steiler Dosisgradient“). Diese charakteristische Dosisabfallkurve ist Voraussetzung für eine Applikation hoher Strahlung im Zielbereich und einer größtmöglichen Schonung des umliegenden Gewebes.

Für eine radiochirurgische Strahlenapplikation wird der Kopf der PatientInnen in eine Position gebracht, in der sich das Zielvolumen (zum Beispiel eine kleine Gehirnmetastase) genau im Brennpunkt der Gamma Knife Apparatur (Isozentrum) befindet. In dieser Position verbleiben die PatientInnen, bis die berechnete Energiedosis im Bestrahlungsziel erreicht ist (zum Beispiel 30 Gray).

Die Ausmessung des Tumors und die Bestimmung der Position im Koordinatensystem der PatientInnen erfolgt beim Gamma Knife standardgemäß mittels MRI. Die Bilddaten werden zur Bestimmung der Umriss des Erkrankungsherd und zur Bestrahlungsplanung eingesetzt. Bei der Bestrahlungsplanung wird festgelegt, wie sich die Strahlendosis im Bestrahlungsvolumen verteilen soll. Die Vorgabe der Strahlendosis (z.B. 30 Gray) erfolgt durch Angabe der 80% oder 50% Isodose für den Rand des Zielvolumens.

Bei der Planung werden mehrere Volumina definiert. Der in der Bildgebung sichtbare Anteil der Läsion wird als Tumolvolumen bezeichnet. Als nächstes wird das klinische Zielvolumen definiert. Dieses umfasst zusätzlich einen Umgebungsbereich, der unsichtbare Tumoranteile enthält. Aus dem klinischen Zielvolumen wird das Planungszielvolumen konstruiert. Darin ist ein Sicherheitssaum eingerechnet, der minimale Gewebewebungen und apparative Ortsungenauigkeiten berücksichtigt. Die Genauigkeit eines Bestrahlungssystems kann durch die Größe dieses notwendigen Sicherheitssaumes angegeben werden. Im Gamma Knife wird für die Bestrahlungsplanung zumeist von 0 mm Sicherheitssaum ausgegangen (Klinisches Bestrahlungsvolumen = Planungszielvolumen).

Bündelung von Gamma-Strahlen mittels Kollimation

steiler Dosisgradient mit Entfernung vom Zentrum

Strahlenapplikation durch Positionierung des Zielvolumens im Strahlenfokus

Bestrahlungsplanung mittels MRI

Sicherheitssaum: zwischen klinischem Zielvolumen und Planungszielvolumen

¹ Mit modernsten Gamma Knifes sind laut Herstellerangaben 3 Gray pro Minute erreichbar

**am Knochen fixierter
Rahmen zur exakten
Positionierung**

Um eine exakte Positionierung der PatientInnen zu gewährleisten, wird bei der klassischen Gamma Knife-Behandlung ein Fixierungssystem mit einem festen (MRI-kompatiblen) metallischen Rahmen eingesetzt. Der Rahmen wird (zumeist unter Verabreichung von Lokalanästhetika) am knöchernen Schädel der PatientInnen fixiert und hat die Aufgabe, im MRI die Schatten von 3-D Markern zu hinterlassen (sowie die PatientInnen bei der Behandlung in der richtigen Position zu halten). Durch diese Marker wird das Koordinatensystem der PatientInnen im Planungs-MRI-Bild definiert. Der Rahmen verfügt über ein dreidimensionales Adaptersystem zum zentralen Bereich des Gamma Knifes. Wird der Rahmen am Gamma Knife befestigt, sind die Koordinatensysteme von PatientInnen und jenes der Bestrahlungsapparatur in (geometrisch) bekannter Weise verbunden. Die Abweichung der beiden Koordinatensysteme wird so eingestellt, dass das in den PatientInnen definierte Bestrahlungsziel genau im Isozentrum (Brennpunkt der Strahlen) liegt.

**größere Zielvolumina:
mehrere
Bestrahlungszentren
und Rasterung**

In komplexeren Behandlungssituationen (d.h. bei größeren Tumoren) werden statt einem einzigen Punkt mehrere rasterförmig angeordnete Zielpunkte definiert. Gamma Knifes der neusten Generation verfügen über einen robotergesteuerten PatientInnentisch, der nacheinander die einzelnen Rasterpunkte für die Bestrahlung ansteuert und damit alle einzelnen Ziele ins Isozentrum führt. Durch die Überlagerung der Bestrahlung in allen Rasterpunkten wird jene Dosisverteilung im Zielvolumen appliziert, die zuvor in der Bestrahlungsplanung anhand des MRI-Bildes berechnet wurde.

**Blockierung einzelner
Strahlenquellen**

Zur Schonung sensibler Gehirnbereiche, durch die einzelne Strahlen laufen (z.B.: Hirnstamm) können einzelne Quellen selektiv abgeschaltet werden („Plug blocking“).

**Quellentausch und
Aspekte der
Radioaktivität**

Ein wesentlicher Service Aspekt ist der ca. 5-jährlich erforderliche Tausch der Kobalt-Quellen. Der Tausch wird von der Herstellerfirma durchgeführt. Nicht unkritisch kann die Verwendung von radioaktivem Material gesehen werden, da für die Herstellung Kernreaktoren benötigt werden und radioaktive Abfälle produziert werden. Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein gewisses strahlenhygienisches Risiko [48].

Abschirmung

Das Gamma Knife verfügt über eine massive strahlenundurchlässige Ummantelung, von der die Strahlung der Kobalt-Quellen komplett nach außen abgeschirmt wird. Für die Behandlung wird nur der Eintrittsbereich in den Kopf der PatientInnen geöffnet. Dadurch ist die Strahlenbelastung für das Personal gering und bauliche Maßnahmen (abschirmende Zwischenwände) sind in geringem Maße nötig.

2.2.2 Radiochirurgisch eingesetzte („Stereotaktische“) Linearbeschleuniger

**Stereotaxieausstattung
oder „Dedicated LINAC“**

Die Strahlenquelle für -basierte Radiochirurgie sind Linearbeschleuniger (engl. „Linear Accelerator“ oder abgekürzt „LINAC“). Dabei handelt es sich um Standardgeräte, die ursprünglich nur für die konventionelle intra- und extrakranielle Bestrahlung (bestehend z.B.: aus 4 Stehfeldern) verwendet wurden und in den meisten Kliniken vorhanden sind. Für den radiochirurgischen Einsatz (Hochpräzisions-Hochdosis-Einzeitbestrahlungen) sind Stereotaxiezusätze nötig, oder es müssen speziell ausgestattete Linearbeschleunigeranlagen eingesetzt werden. Bei ausschließlich für die Radiochi-

rurgie konzipierten bzw. eingesetzten Geräten wird in der Literatur der Begriff „Dedicated LINAC“ eingesetzt.

Stereotaxiezusätze sind einfache oder komplexe (computergesteuerte) Blenden (Kollimatoren), die das Röntgenstrahlenfeld vom LINAC-Strahlerkopf („Gantry“) mit großer Präzision fokussieren. Eine einfache Form eines solchen Kollimators ist ein Ringkollimator. Es resultiert ein einzelner gebündelter Strahl. Um eine Strahlenkonzentrierung im Isozentrum zu erreichen und gleichzeitig den Weg dort hin möglichst gleichmäßig zu verteilen (sodass das umliegende Gewebe optimal geschont wird), wird der Austrittspunkt der Strahlung am LINAC-Strahlerkopf im Bogen um das Zentrum der Apparatur herumgeführt, so dass es im Zentrum zu einer sich kumulierenden Dosisabgabe kommt. Der Weg, den der Strahl im Raum pro Bogen zurücklegt, ähnelt somit einem Fächer. Für eine wirksame Konzentrierung der Dosis im Zentrum werden mehrere Bögen (z.B.: 13 Bögen im Abstand von 15°) abgefahren. Zu *einem* Zeitpunkt „arbeitet“ jeweils nur ein Strahl, dieser übertrifft jedoch die Stärke einzelner Kobalt-Quellen-Strahlen in einem Gamma Knife um ein Vielfaches, sodass bei neueren Geräten in derselben Zeit wie bei einem Gamma Knife die gewünschte Dosis im Zentrum zustande kommt [47].

Im Einsatz sind des Weiteren auch Multileaf-Kollimatoren. Für die Konturierung des Strahlenfeldes des LINACs sind mehrere automatisch verschiebbare Kollimatorblöcke verantwortlich. Die Bestrahlung kann dann entweder statisch in Form von mehreren einzelnen Stehfeldern durchgeführt werden (LINAC-Strahlerkopf steht still) oder dynamisch, sodass sich der Strahlerkopf kontinuierlich bewegt. Durch die Kombination der (sich in variablen Stellungen befindenden) Kollimatoren, die Drehung des Strahlenkopfes und die automatische Positionsänderungen des Behandlungstisches erfolgt im LINACs eine konzentrierte Dosisabgabe in das Zielvolumen, aber so, dass die Passage der Strahlen durch das gesunde Gewebe zu dessen Schonung möglichst gut verteilt ist.

Einige Kollimatorsysteme können vom Computer kontrolliert werden und modifizieren während der Behandlung die Bestrahlungsfelder. So kann bei einer ungünstigen Einstrahlungsposition (zum Beispiel wenn sensible Gewebestrukturen den Strahlengang durchkreuzen) die „Kollimatorblende“ geschlossen werden und somit die Intensität aus der ungünstigen Richtung gedrosselt werden (Intensity Modulated Radiotherapy).

Steht die konforme Anpassung des Strahls im Vordergrund, wird von der konformalen Strahlentherapie gesprochen.

Für die Fixierung bzw. Positionskontrolle der PatientInnen sind bei LINAC-Geräten verschiedene Systeme im Einsatz. Prinzipiell kann derselbe fixe stereotaktische Rahmen wie beim Gamma Knife eingesetzt werden. Entsprechende Adaptersysteme sind verfügbar. In vielen Studien wird dieses System (Fixierung am knöchernen Schädel) als Goldstandard für radiochirurgische Genauigkeit betrachtet.

In den letzten 5-10 Jahren sind zahlreiche alternative Fixierungsmethoden im Einsatz, bei denen PatientInnen mit verschiedenen nicht-invasiven (Masken-)Systemen in der Behandlungsposition gehalten werden. So werden beispielsweise wieder verwendbare thermoplastische Masken mit zusätzlicher Oberkieferbefestigung (Beißplatte) eingesetzt [32]. Für die Festlegung des Koordinatensystems der PatientInnen wird die Maske am Kopf angelegt und mit dem darüber angelegten „Localizer“ fixiert. Dieser würfelförmige

Strahlenkonzentrierung durch Kollimatoren und Bogenführung

„circular collimator“

fächerförmige Strahlenführung

Multileaf-Kollimatoren zur Formung einzelner Felder

Intensity Modulated Radiotherapy

konformale Radiotherapie

knöchern fixierte Rahmen auch beim LINAC möglich

vorwiegend stereotaktische Masken eingesetzt

Befestigungsrahmen verfügt über 3-D-Marker, die im - die Position definierenden CT - sichtbar werden. Das Gegenstück zum Localizer befindet sich am Behandlungstisch des Linearbeschleunigers. Wird der an PatientIn angebrachte Localizer mit dem Tisch verbunden, sind die beiden Koordinatensysteme (also PatientInnen und Bestrahlungsapparatur) in (geometrisch) bekannter Weise miteinander gekoppelt.

**Image Guided
Radiotherapy**

Eine weitere Variante zur Determinierung des PatientInnenkoordinatensystems ist die Bildsteuerung. In einer Variante eines Linearbeschleunigersystems wird ein fest installierter Computertomograph eingesetzt, der mittels 3-D-Scan unmittelbar in der Bestrahlungsposition und unmittelbar kurz vor der Bestrahlung die Position der PatientInnen (mittels CT-Bild) „ausmisst“, sodass die korrekte Soll-Position relativ zum Koordinatensystem der Bestrahlungsapparatur eingestellt bzw. korrigiert werden kann.

**umfassende
Qualitätskontrollen
beim LINAC**

Da Linearbeschleuniger mechanisch komplex sind, muss die Richtigkeit bzw. die Konstanz der Apparatur bzw. des gerätespezifischen Koordinatensystems vor jeder Bestrahlungsanwendung für verschiedene Bestrahlungskopfpositionen und Behandlungstischpositionen kontrolliert werden. Dazu werden vom/von der StrahlenphysikerIn verschiedene Tests eingesetzt. Neben dem „Kugeltest“ (Winston-Lutz-Test) wird der Bestrahlungsvorgang zunächst ohne PatientInnen simuliert und mittels Filmtechnik dokumentiert und mit den Planungsbildern verglichen.

**CT-MRI Fusion im
radiologischen
Informationssystem**

Neben dem „positionsgebenden“ CT-Scan wird in LINAC-basierten Verfahren zumeist auch ein zusätzliches (die Erkrankung darstellendes) MRI-Bild angefertigt. Dieses wird über 3-D-Korrelation mit dem CT-Bild fusioniert. Dadurch stehen die Informationen beider Bildgebungsmodalitäten bei der Planung zur Verfügung. Neben zusätzlichen Informationen zur anatomischen Lage der Erkrankungserscheinung, sowie der Lage der zu schonenden Risikoorgane (Sehbahn, Hirnnerven, Hirnstamm, usw) mit bekannten Toleranzgrenzen zeigt das CT-Bild die unterschiedliche Strahlungsabsorptionsfähigkeit des Gewebes (Hounsfield Skala), die in der Bestrahlungsplanung mitberücksichtigt werden kann.

**Abschirmung und
gesetzlicher Kontext**

Im Vergleich zum Gamma Knife ist eine LINAC-Anlage weniger gut abgeschirmt. Dies muss beim Strahlenschutz der MitarbeiterInnen sowie bei den baulichen Maßnahmen berücksichtigt werden. Da radiochirurgische Linearbeschleuniger hochenergetische Röntgenstrahlen einsetzen, fällt der Betrieb der Anlage unter einen besonderen gesetzlichen Kontext (z.B. in Deutschland unter die Strahlenschutzverordnung, in Österreich unter die ÖNORMen S 5290 für Linearbeschleuniger und S 5291 für das Gamma Knife).

2.3 Anwendung der Radiochirurgie in Österreich

2.3.1 Standorte radiochirurgischer Großanlagen in Österreich

In Österreich sind 2 Zentren (Wien und Graz) mit einem Gamma Knife ausgestattet. Beide Zentren verfügen zusätzlich über Linearbeschleuniger mit einer Zusatzausstattung für radiochirurgische Behandlungen, die sich außerdem in 4 weiteren Zentren (Linz, Wiener Neustadt, Klagenfurt, Innsbruck) befinden. Eine Übersicht findet sich in der Abbildung 2.3-1.

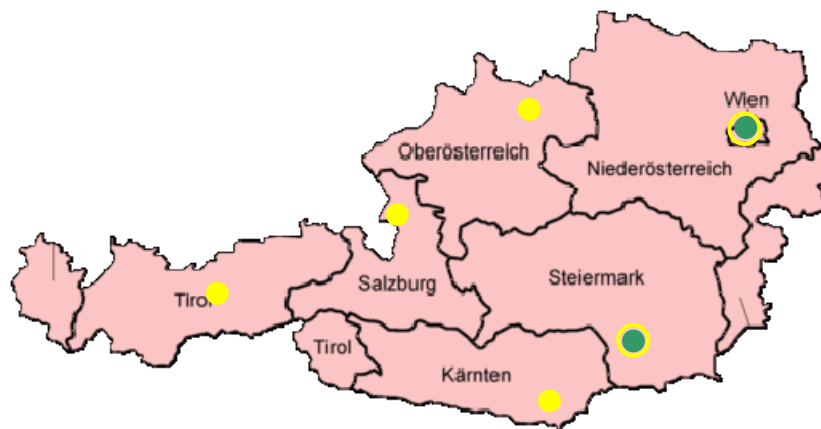


Abbildung 2.3-1 Radiochirurgisch eingerichtete Zentren in Österreich

Die benachbarten Staaten Deutschland und Schweiz verfügen hingegen über eine deutlich geringere Gerätedichte mit Gamma Knifes:

- ⇒ Deutschland (82 Mio EinwohnerInnen): 4 Zentren (Hannover, Krefeld, Aachen, Frankfurt)
- ⇒ Schweiz (7,8 Mio EW EinwohnerInnen): 1 Zentrum (Zürich)

Weltweit sind ca. 250 Gamma Knifes im Einsatz [48].

Die Anzahl der in Deutschland aufgestellten adaptierten Linearbeschleuniger mit Stereotaxizusatz wird von einer Quelle [48] mit 22 Zentren für das Jahr 2001 angegeben. Diese Zahl dürfte mittlerweile deutlich angestiegen sein.

2.3.2 Anwendungsfrequenzen in Österreich

Anwendungsfrequenzen anhand des ÖSG

Darstellung von Aufenthalten mit Gamma Knife- Behandlungen und jenen mit stereotaktischen Strahlentherapien möglich

Mithilfe der Zahlen aus dem Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG) von 2006 [49] und 2008 [50] kann der Gebrauch unterschiedlicher Bestrahlungstechnologien im stationären Gebrauch für die Jahre 2004 und 2007 dargestellt werden. Die Zahlen repräsentieren die verrechneten Fallgruppenpauschalen für die Refundierung von stationären Aufenthalten. Zwei Fallgruppenpauschalen sind für die Betrachtung des Gebrauchs von Gamma Knifes und LINAC-basierter Hochpräzisionsbestrahlung von Bedeutung: Die Fallgruppenpauschale MEL19.01 „Radiochirurgie mit Gammastrahlen“ und MEL25.03 „Stereotaktische Strahlentherapie“. Anhand der Anzahl der über diese Fallgruppenpauschale abgerechneten Aufenthalte kann auf die Häufigkeit der Einzelleistungen geschlossen werden.

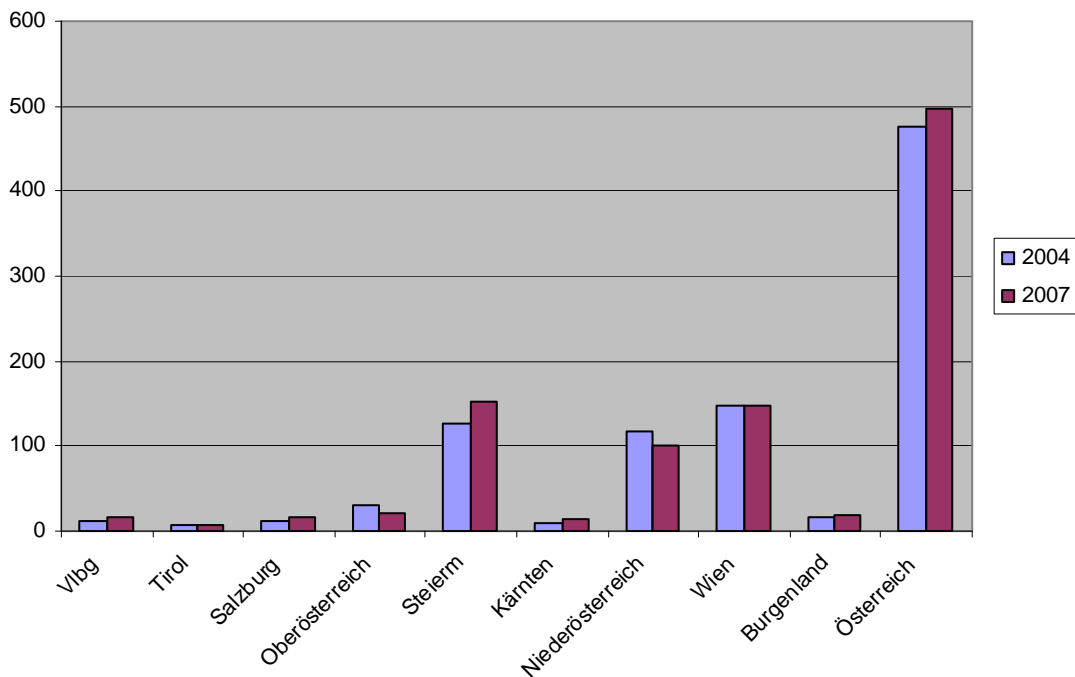


Abbildung 2.3-2 Stationäre Gamma Knife-Behandlungen abgerechnet mit MEL19.01 pro Bundesland

Aufenthalte mit Gamma Knife-Behandlungen als Näherung für die Einsatzhäufigkeit des Gamma Knifes

Die Fallgruppenpauschale MEL19.01 „Radiochirurgie mit Gammastrahlen“ wird dann verrechnet, wenn der stationäre Aufenthalt die Einzelleistung AA170 (Stereotaktische Radiochirurgie mit Gamma-Einheit) enthält. Die Anzahl MEL19.01 Aufenthalte sind eine geeignete Näherung an die Gamma Knife Anwendungsfrequenzen, wenngleich die abgerechneten Fallpauschalen nicht genau 1:1 der Anzahl der Einzelleistungen entsprechen müssen. So kann eine Einzelleistung auch in einer anderen Fallpauschale abgerechnet werden, wenn entsprechende Kriterien erfüllt sind (zum Beispiel, wenn andere Einzelleistungen im Vordergrund stehen). Bei den Fallgruppen MEL19.01 sowie MEL25.03 besteht jedoch ein gutes Zuordnungsverhältnis zu den Einzelleistungen, sodass die Inanspruchnahme mit den Gruppenpauschalen eine passable Näherung darstellt, um das Leistungsaufkommen

der zugeordneten Einzelleistungen zu beschreiben (persönliche Mitteilung Stephan Mildschuh/GÖG am 2010-08-23).

Die Abbildung 2.3-2 zeigt die Häufigkeit von stationären Gamma Knife Aufenthalten von BürgerInnen der 9 Bundesländer.

Österreichweit ist die Gesamtzahl an mit 475 Fallabrechnungen (die Gamma Knife-Behandlungen inkludieren) im Jahr 2004 und 497 Fallabrechnungen im Jahr 2007 geringfügig (plus 4,6%) angestiegen. (Die ambulanten Behandlungen sind hier nicht erfasst.)

Für die Abschätzung des stationären Leistungseinsatzes von radiochirurgisch verwendeten Linearbeschleunigern (ZN180 Stereotaktische Strahlentherapie, einzzeitig) wird die Fallgruppenpauschale MEL25.03 „Stereotaktische Strahlentherapie“ eingesetzt. Allerdings wird diese Fallgruppe neben der erwähnten Einzelleistung ZN180 (die am ehesten einer radiochirurgischen Behandlung entspricht) auch für zwei weitere Einsatzvarianten eines Linearbeschleunigers herangezogen: für die Einzelleistung ZN170 (Konformationsbestrahlung mit individueller Abschirmung) und ZN190 (Stereotaktische Strahlentherapie, fraktioniert). Die Häufigkeit eines stationären Aufenthaltes, der mit MEL25.03 („Stereotaktische Strahlentherapie“) abgerechnet wird, repräsentiert daher nicht nur die einzzeitigen Bestrahlungen, sondern auch fraktionierte und konformale Bestrahlungen.

leichter Anstieg der Gamma Knife-Behandlungen

Abrechnungsgruppe „Stereotaktische Strahlentherapie – MEL25.03“ umfasst drei Einzelleistungen, die mittels Linearbeschleunigern durchgeführt werden

keine Aufschlüsselung in radiochirurgische Linearbeschleunigerbehandlungen

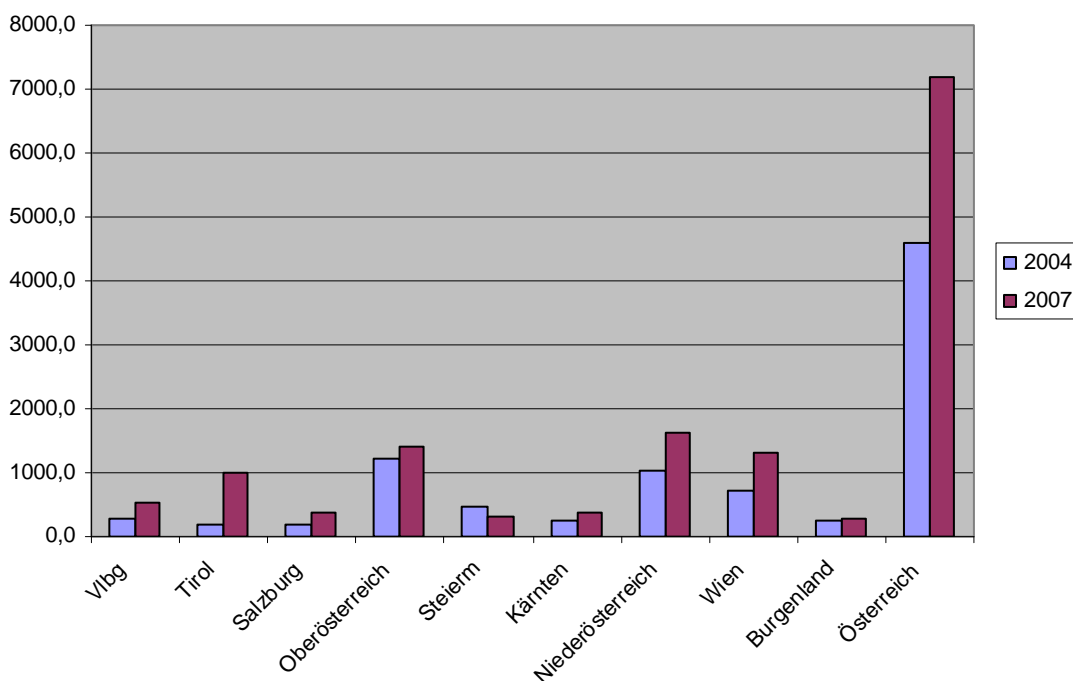


Abbildung 2.3-3, Stationäre Behandlungen abgerechnet mit MEL25.03 pro Bundesland

Eine Aufschlüsselung der Fallgruppe in die jeweiligen Einzelleistungen ist nur mit Zustimmung der jeweiligen Landesverwaltungen (Landesfonds bzw. Landeskrankenanstaltenverbände) möglich. Eine diesbezügliche Anfrage für Wien wurde vom Wiener Krankenanstaltenverbund nicht genehmigt.

**„Konkurrenzsituation“
der Indikationen für den
Linearbeschleuniger**

Dennoch ist für die Betrachtung der Frage der Nutzung/Auslastung von Anlagen für Radiochirurgie die Häufigkeit des Einsatzes von Linearbeschleunigern anhand der Fallgruppenpauschale MEL25.03 interessant, da die Zahlen dieser Fallgruppenpauschale zeigen, wie viele Fälle um die Verfügbarkeit eines (nicht speziell für radiochirurgische Eingriffe dezidierten, aber fallweise eingesetzten) Linearbeschleunigers „konkurrieren“. Der Anstieg der Inanspruchnahme der Linearbeschleuniger (siehe Abbildung 2.3-3) umfasst einen Sprung von 4582 (2004) auf 7186 (2007) Fälle. Das entspricht einem Zuwachs von + 57%.

**mögliche
Zuwachsgründe:
größere Prävalenz von
Gehirnmetastasen,
erweitertes
Indikationsspektrum**

Insgesamt zeigt sich also eine deutliche Steigerung der Inanspruchnahme: Ein Grund für den Anstieg könne der zunehmende Anteil an Aufenthalten aufgrund von Gehirnmetastasen sein. Dies läge im Einklang mit Angaben aus der Literatur, der zufolge die Inzidenz von Metastasen im Steigen begriffen ist (bessere Diagnostik, bessere systematische Tumorthherapie, die PatientInnen häufiger das Stadium der Gehirnmetastasierung erreichen lässt, demographische Entwicklung). Insgesamt kann auch eine Ausweitung der Indikationen für die größeren Anwendungsfrequenzen verantwortlich sein, weil die technische Entwicklung auch bisher untherapierbare Fälle behandelbar macht. Auch eine relative Unterversorgung im Jahr 2004 oder eine Überversorgung 2007 sind Erklärungsmöglichkeiten.

**Unterversorgung 2004?
Überversorgung 2007?**

**in der Steiermark
zusätzliche
durchgeführte
ambulante
Behandlungen nicht im
Diagramm**

Der Grund dafür, dass es im Diagramm einzig in der Steiermark zu einem scheinbaren Rückgang der stereotaktischen Strahlentherapie kommt, besteht daran, dass in der Steiermark ein Teil der radiochirurgischen Behandlungen ambulant (persönliche Mitteilung Christian Rous/ KAGES, am 13.08.2010) durchgeführt werden. Dadurch erscheinen diese Fälle nicht in der Statistik der stationären Abrechnung. Dies könnte auch für andere Zentren der Fall sein, die ambulante Radiochirurgie praktizieren. Generell gilt der Transfer einer ursprünglich stationären Behandlung in den ambulanten Bereich aus Sicht der Kostenträger als vorteilhafte Entwicklung. Nähere Angaben, wie groß der Anteil ambulanter Behandlungen in der Steiermark und anderen Bundesländern ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht eruiert werden.

2.3.3 Zahlen der Gamma Knife-Anwendung in der Steiermark

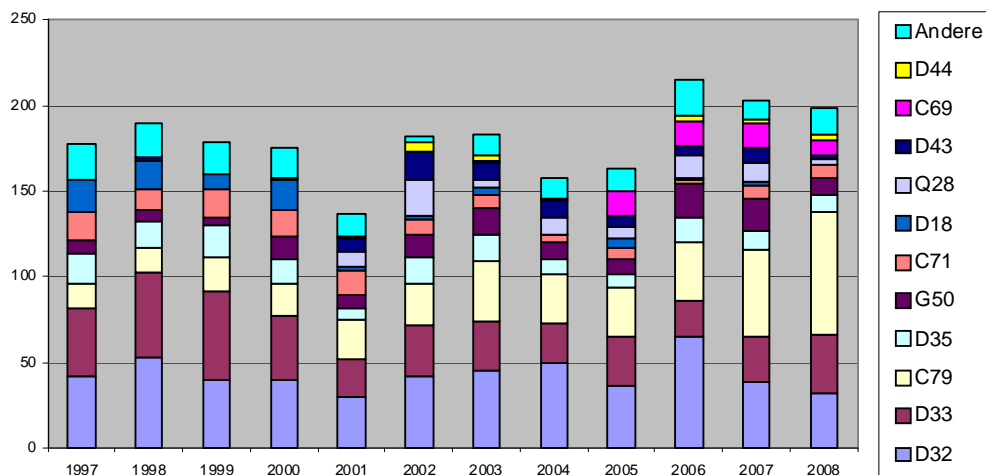


Abbildung 2.3-4, Gamma Knife-Anwendungen in der Steiermark

Tabelle 2.3-1, Belegung der Diagnosecodes

D44	Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der endokrinen Drüsen
C69	Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde
D43	Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens des Gehirns und des Zentralnervensystems
Q28	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems
D18	Hämangiome und Lymphangiome, jede Lokalisation
C71	Bösartige Neubildung des Gehirns
G50	Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]
D35	Gutartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter endokriner Drüsen
C79	Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen Lokalisationen
D33	Gutartige Neubildung des Gehirns und anderer Teile des Zentralnervensystems
D32	Gutartige Neubildung der Meningen

Für die Steiermark wurden die Nutzungszahlen vom Steirischen Krankenanstaltenverbund KAGes zur Verfügung gestellt. In der Steiermark wurden in den Jahren 1997 bis 2008 nahezu jährlich mehr als 150 PatientInnen mit einem Gamma Knife stationär behandelt. Zusätzlich ambulant durchgeführte Behandlungen sind in dieser Statistik nicht enthalten (!).

**> 150 stationäre
Behandlungen pro Jahr**

Da jeder Fallpauschale eine Hauptdiagnose zugeordnet ist, kann eine grobe Abschätzung darüber gemacht werden, welche Anteile von welchen Indikationsstellungen eingenommen werden: Anhand der Abbildung 2.3-4 lässt sich abschätzen, dass Meningeome, Schwannome, Gehirnmetastasen und Hypophysenneubildungen ca. drei Viertel der Behandlungen ausmachen. Insgesamt zeigt sich über die Jahre hinweg ein relativ konstanter Mix aus im Wesentlichen den selben Hauptindikationen. Eine tendenzielle Steigerung kann einzig im Bereich C79 ausgemacht werden – eine Hauptdiagnose, die in diesem Kontext für Gehirnmetastasen steht.

**konstantes
Indikationsspektrum**

**Zuwachs bei
Metastasen-
behandlungen**

3 Fragestellung

3.1 Gesundheitspolitische Fragestellung

Nachdem Gamma Knife in einigen Institutionen nebeneinander, in andern alternierend eingesetzt werden, lautet die gesundheitspolitische Fragestellung vor der Neuinvestition in LINAC und/oder eine Gamma Knife Nachrüstung mit Kobalt-Quellen: Sind die beiden Technologien beim Behandlungserfolg der indizierten PatientInnengruppen gleichwertig? Ist eine Parallelführung beider Systeme medizinisch notwendig oder sind adaptierte LINAC-Systeme als Austausch- und Nachfolgetechnologie gerechtfertigt?

**löst LINAC das
Gamma Knife ab ?**

3.2 Medizinische Fragestellung

Unterscheiden sich patientInnenrelevante Behandlungsergebnisse mit Gamma Knife versus Linearbeschleuniger-basierten Systemen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit für PatientInnen mit tumorösen Prozessen des Gehirns, des zentralen Nervensystems, des optischen, akustischen oder fazialen Systems und der Meningen, sowie für PatientInnen mit endokrinologischen Neubildungen oder Gefäßanomalien im Schädelbereich?

**Unterschiede im
klinischen Effekt?**

3.3 Ökonomische Fragestellung

Lassen sich – unter der Voraussetzung einer gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit – Vor- oder Nachteile bei den Kosten zeigen?

Kostenunterschiede?

4 Methoden

4.1 Einstufung der studienbasierten klinischen Evidenz

Um Aussagen zur Wirksamkeit von Verfahren zu machen, gelten randomisierte kontrollierte Studien als Studiendesigns der Wahl. An diesem Studiendesign orientieren sich zahlreiche Klassifikationsschemata für die Beurteilung der Qualität der Evidenz aus klinischen Studien. Zusammenfassungen mehrerer RCTs (Systematische Übersichtsarbeiten) bilden beispielsweise in der Evidenzeinstufung der Verfahrensordnung [51] des Gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A, höchste Instanz der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitssystem) die Stufe Ia. Die Stufe Ib bilden einzelne RCTs. Die Stufe IIa ist für Übersichtsarbeiten über prospektive Kohortenstudien vorgesehen. Stufe IIb sind einzelne prospektive Kohortenstudien.

Als Nachweise zur Wirksamkeit („ursächliche Verknüpfung von Effekt und Wirkung“) kommen neben Studien mit gesicherter Strukturgleichheit wie RCTs und deren Zusammenführungen anhand von Meta-Analysen nur prospektive Kohortenstudien (und deren Zusammenführung in Meta-Analysen) in Frage. Damit Aussagen aus prospektiven Kohortenstudien als beweisgebend berücksichtigt werden können, muss jedenfalls das Ergebnis biologisch plausibel sowie der Effekt deutlich (groß) sein und ein Dosis-Wirksamkeitszusammenhang bestehen.

Alle anderen Studiendesigns (Retrospektive Kohortenstudien, Fallkontrollstudien, Vorher-Nachher-Studien, Fallserien) können lediglich Hinweise auf Wirksamkeit geben und somit ggf. weiteren Forschungsbedarf anzeigen. In der GB-A Verfahrensordnung [51] werden diese Studien (Retrospektive Kohortenstudien und andere Studiendesigns) ab Evidenzstufe III eingeordnet.

In dieser Arbeit wird aus den genannten Gründen nur Evidenz aus prospektiven Kohortenstudien, RCTs oder anderen prospektiven klinischen Studien mit strukturgleichen Vergleichsgruppen (Evidenzstufe I oder II) herangezogen. Ausgehend von der Begriffsprägung Jürgen Windeler [52] „Prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit (proVIS)“ werden diese Studien in der Folge abgekürzt als prospektive Vergleichsstudien bezeichnet.

Beobachtungsstudien greifen nicht in die spontanen Behandlungsentscheidungen ein und eröffnen das Risiko für Fehlschlüsse. Da bei Kohortenstudien ein Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsverfahren angestrebt wird, muss in Kauf genommen werden, dass die spontane Therapiewahl zu ungleichen Verteilungen der Basismerkmale in den Vergleichsgruppen führen kann. Statistische Verfahren zur Berücksichtigung bekannter konfundierender Faktoren müssen eingesetzt werden, können aber verborgene Confounder nicht ausschließen.

Vergleiche zu unterschiedlichen Zeitpunkten können durch Suggestiveffekte (Erwartungshaltung von PatientInnen und ÄrztInnen, Ritualcharakter medizinischer Eingriffe, Plazebowirkung) oder durch das Phänomen der „Regression zum Mittelwert“ verwaschen sein. In manchen Vorher-Nachher-Konstellationen ist keine Abgrenzung zum Spontanverlauf mög-

**hohe Stufen der Evidenz:
RCTs, prospektiven Kohortenstudien und systematische Übersichtsarbeiten daraus**

Wirksamkeitsnachweise nur durch Evidenz aus RCTs und prospektiven Kohortenstudien

Hinweise auf Wirksamkeit aus anderen Studiendesigns

nur Einschluss von proVIS-Studien – vereinfacht: „prospektive Vergleichsstudien“

bei Beobachtungen: Risiko von Strukturunterschiedlichkeit

Effektverwaschung bei Vorher-Nachher-Vergleichen oder Fallserien

lich. Bei längeren Zeiträumen können sich Behandlungs- oder Untersuchungsumstände ändern, was strukturgleiche Vergleiche behindert.

4.2 Beantwortungsstrategie

Nachweise von Äquivalenz oder Unterschiedlichkeit

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die Studien identifizieren sollte, welche geeignet sind, die klinischen Effekte von Gamma Knife und radiochirurgisch eingesetzten Linearbeschleunigern zu vergleichen und Nachweise für Unterschiedlichkeit oder Äquivalenz zu zeigen.

prospektive Vergleichsstudien – ggf. indirekter Vergleich

In systematischer Form wurden dabei Studien gesucht, die beide Verfahren im Rahmen einer klinischen Studie miteinander vergleichen. Zusätzlich wurden prospektive Vergleichsstudien identifiziert, die einen indirekten nicht-adjustierten Vergleich über einen gemeinsamen Komparator [53] ermöglichen sollten.

Vergleich der direkten Kosten Annahme der Gleichwertigkeit beider Verfahren

Um Kosten zu vergleichen, wurde zusätzlich Literatur zu den Kosten von radiotherapeutischen Verfahren eingeschlossen. Es werden allerdings nur jene Kosten verglichen, die mit dem Verfahren auch direkt zusammenhängen. Es wird davon ausgegangen, dass die klinischen Effekte von Gamma Knife und entsprechenden LINAC-Verfahren gleichwertig sind.

4.3 Methode der Literaturrecherche und -auswahl

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 31.05.2010 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

Die Suchstrategie in PubMed startete mit folgender Abfrage:

Search:

```
("Brain Neoplasms/radiography" [Majr] OR "Brain Neoplasms/surgery" [Majr] OR "brain metastases" [tiab] OR "brain metastasis" [tiab] OR "Choroid Neoplasms" [Majr] OR "Chordoma" [Majr] OR "Chondrosarcoma, Mesenchymal" [Majr] OR "Chondrosarcoma" [Majr] OR "Central Nervous System Venous Angioma" [Majr] OR "Cranio-pharyngioma" [Majr] OR "Intracranial Arteriovenous Malformations" [Majr] OR "Meningioma" [Majr] OR "Meningeal Neoplasms" [Majr] OR "Neuroma, Acoustic" [Majr] OR "Pinealoma" [Majr] OR "Pituitary Neoplasms" [Majr] OR "Retinoblastoma" [Majr] OR "Trigeminal Neuralgia" [Majr]) AND
```

```
("Radiosurgery"[mesh] OR "Stereotactic radiosurgery"[TIAB] OR "gamma knife"[tiab] OR "leksell"[tiab] OR "linac"[tiab] OR "linear accelerator"[tiab] OR "linear accelerators"[tiab] OR "novalis"[all] OR "HD120"[tiab] OR "rapidarc"[tiab] OR "X-knife"[tiab] OR "Xknife"[tiab] OR "Varian medical"[All] OR "multileaf"[TIAB] OR "multileaf"[TIAB] OR "Brainlab"[All])
```

Mit ähnlichen Suchbegriffen wurden die anderen medizinischen Datenbanken durchforstet. Die Resultate wurden anschließend mit einem adaptierten Filter (aus PubMed) für klinische Studien und Übersichtsarbeiten gefiltert.

Zusätzlich zur systematischen Suche wurde eine ergänzende Suche anhand von 3 verschiedenen Strategien durchgeführt. Erstens wurden die Hersteller um Literaturhinweise gebeten², zweitens wurden in das Projekt involvierte ExpertInnen um relevante Literatur gebeten, drittens wurde eine Handsuche mithilfe von zitierten Arbeiten in Schlüsselpublikationen durchgeführt.

Die Auswahl der Studien anhand der Abstracts erfolgte anhand des 4-Augen-Prinzips durch Autor und Koautor. Bei Dissens wurden Volltexte bestellt.

Filter für klinische Studien und Übersichtsarbeiten

ergänzende Suche mit unterschiedlichen Strategien

vier-Augen-Prinzip bei der Literatursauswahl

² Anhand der verfügbaren Metadaten vorsortiert

Folgende Kriterien bildeten die Basis für die Auswahl der Studien:

Tabelle 4.3-1, Einschlusskriterien (PICO-Schema)

Population	Aderhauttumore, Gliome, Schwannome, Gehirnmetastasen, Meningeome, Chondrosarkome, Chordome, Hypophysentumore, Zirbeldrüsentumore, Trigeminusneuralgie, Kraniopharyngeom, Venöse Angiome, Arteriovenöse Malformationen Weitere Bedingungen ⇒ Lokalisation: Nur Kopf ⇒ Maximaler Durchmesser der Läsionen: 3 cm
Intervention	Linearbeschleuniger basierte Systeme (X-Knife) für stereotaktische radiochirurgische Anwendungen (Nicht: CyberKnife, sondern auf „Arc“ basiertes Systeme mit Ring- oder Multileaf-Kollimatoren) Nur (radiochirurgische) Anwendungsformen des LINACs, für die ein direkter Vergleich mit Gamma Knife im Rahmen einer Studie möglich sind (Keine whole-brain Bestrahlungen mit LINAC, keine IGRT, keine IMRT)
Kontrollintervention	Gamma Knife
Outcomes (Zielvariablen)	Mortalität Morbidität Lebensqualität Schmerz Funktion Nebenwirkungen
Studiendesign	Direkter Vergleich: Prospektive Vergleichsstudien, die LINAC-Radiochirurgie und Gamma Knife-Anwendung direkt miteinander vergleichen Indirekter Vergleich: Wirksamkeitsstudien für indirekten Vergleich: * Systematische Übersichtsarbeiten (Aktuellste Reviews je Indikation) * Prospektive kontrollierte Studien (RCT, Non-randomised CT, prospektive Kohortenstudien), die nicht in der oben genannten Übersichtsarbeiten erscheinen.

5 Literatursuche und Auswahl

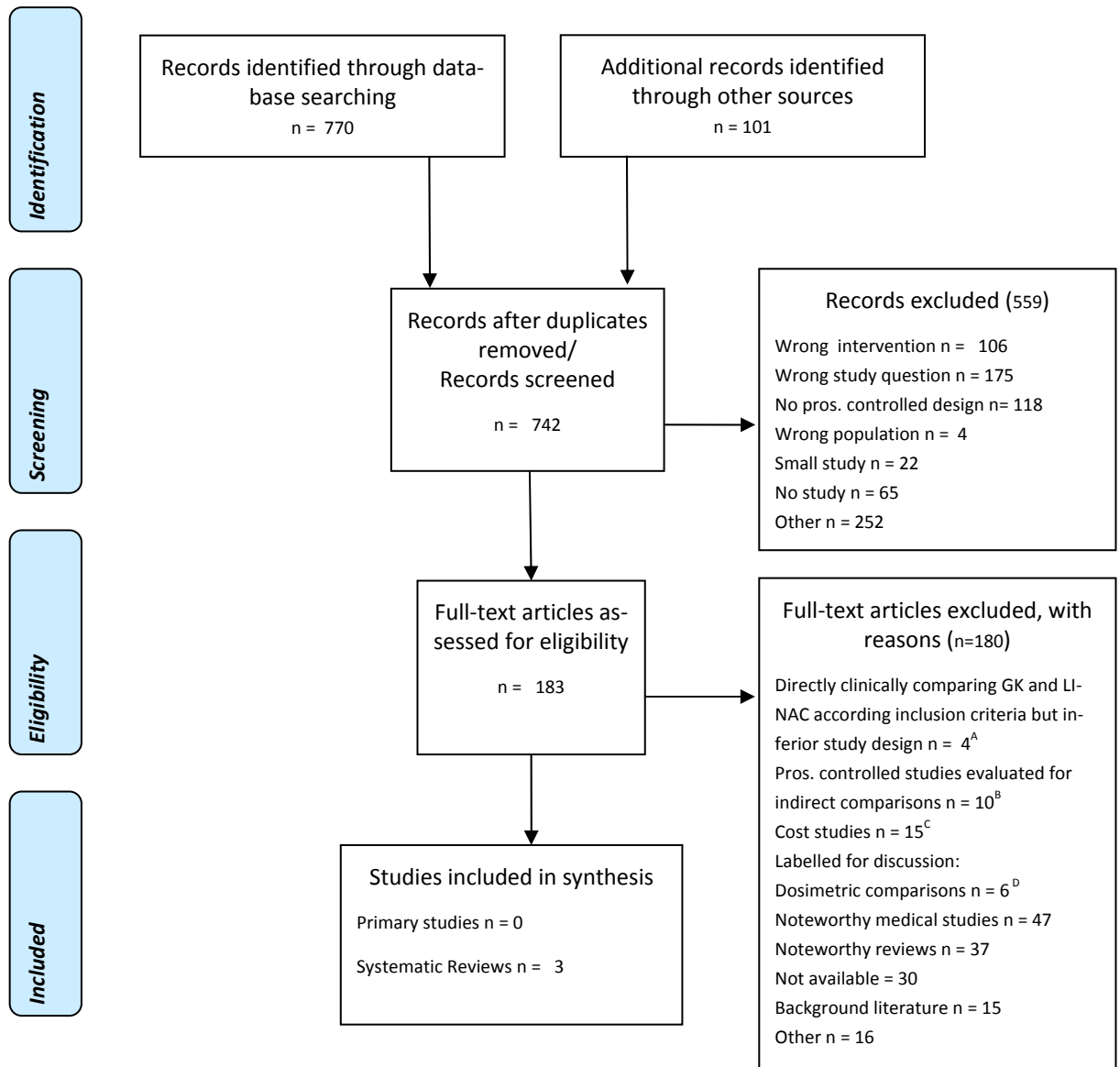


Abbildung 4.3-1, PRISMA flow diagram

Legende der Ausschlüsse bei der Bewertung des medizinischen Effekts

A	Vergleiche anhand klinischer Endpunkte - Studienqualität sehr niedrig	[54-57]
B	Prospektive Vergleichsstudien auf vergleichbare Komparatoren geprüft	[26, 34, 58-65]
C	Ökonomische Studien	[10, 11, 31, 66-75]
D	Studien mit dosimetrischen Vergleichen	[47, 76-79]

Die Gruppe A umfasst Studien, die zwar klinische Vergleiche zwischen Gamma Knife und radiochirurgisch eingesetzten Linearbeschleunigern bieten, deren Studiendesign jedoch nur eine sehr niedrige Evidenzstufe bildet.

Gruppe B sind prospektive Vergleichsstudien, die auf das Vorhandensein eines gemeinsamen Komparators geprüft wurden, um einen indirekten nicht-adjustierten Vergleich durchzuführen. Die Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich wurden jedoch nicht erfüllt.

Die Gruppe C umfasst Kostenstudien

In der Gruppe D sind Studien, die zwar dosimetrische Vergleiche durchführten, aber keine klinischen Endpunkte miteinander verglichen.

6 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der systematischen Literatursuche zum Vergleich von Gamma Knife-Behandlungen und linearbeschleunigerbasierter Radiochirurgie zusammengefasst. Insgesamt konnten nur drei systematische Übersichtsarbeiten und *keine* weiteren prospektiv vergleichende Primärstudien, die sich direkt mit der Frage beschäftigen, identifiziert werden.

Die 3 Übersichtsarbeiten sind alle aus Deutschland:

- ✦ Zu Meningeomen: Schmieder 2010 [2]
- ✦ Zu Gehirnmetastasen: Müller-Riemenschuster [36] und Schüller 2009 (unveröffentlicht) für den Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen [48]

Für jede Indikation werden im ersten Unterabschnitt - falls vorhanden - Übersichtsarbeiten mit derselben Fragestellung (GK vs. LINAC) wie in diesem vorliegenden Assessment dargestellt. Darüber hinaus werden Ergebnisse von rezenten systematischen Übersichtsarbeiten oder Leitlinien dargestellt, wenn diese eine potentielle Relevanz für die Fragestellung dieses Assessments bieten. Im zweiten Unterabschnitt werden jeweils Primärstudien beschrieben, die beide Radiochirurgieverfahren klinisch oder anhand der Dosisverteilung miteinander vergleichen. Zusätzlich werden auch prospektive Vergleichsstudien angeführt, die auf das Vorhandensein eines gemeinsamen Komparators für einen indirekten Vergleich geprüft wurden.

6.1 Meningeome

6.1.1 Übersichtsarbeiten

Im Jahr 2010 wurde ein umfassender HTA-Bericht – Schmieder 2010 [2] der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA am DIMDI) veröffentlicht, in dem die Rolle stereotaktischer Verfahren im Vergleich zu Therapiealternativen eingehend analysiert wurde. Unter anderem wurde auch der Frage nachgegangen, inwieweit LINAC-basierte Radiochirurgieverfahren und die Gamma Knife Technologie vergleichbar sind. Eine Übersicht der Basisdaten und Ergebnisse dieses HTA-Berichts findet sich in Tabelle 6.1-1, auf der folgenden Seite. Der HTA liefert keine studienbasierten Nachweise zu einem Unterschied oder Gleichwertigkeit der beiden Stereotaxieverfahren und bestätigt somit die vorliegende Analyse in der Hinsicht, dass nur wenig Evidenz zu dieser Fragestellung existiert. Die im HTA eingeschlossenen Studien mit höchster Evidenz finden sich in Tabelle 6.1-1.

Anhand der identifizierten Publikationen zeigt der HTA, dass auch für Aussagen zum Vergleich von alternativen Behandlungsformen von Meningeomen kaum Studien mit ausreichender Evidenzstärke vorhanden sind. Es werden daher nur für einzelne Subgruppen (schwache) Therapieempfehlungen abgegeben.

je Indikation:

Darstellung von relevanten Übersichtsarbeiten und Primärstudien mit potentieller Relevanz für die medizinische Fragestellung

umfassender Bericht der deutschen Agentur für Health Technology Assessment

keine Studien mit ausreichender Evidenzstärke zu alternativen Radiochirurgieformen

vorsichtige Empfehlungen zu Behandlungsstrategien abhängig von der Lokalisation

Tabelle 6.1-1: HTA: Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen Operation

Autor, Jahr, Referenz	Schmieder 2010 [2]
Land	Deutschland
Sponsor	Öffentlicher Auftrag durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)
Studiendesign	HTA mit systematischer Literaturrecherche
Indikation/Population	PatientInnen mit Meningeomen
Intervention	Mikrochirurgie Radiotherapie (einschließlich Radiochirurgie)
Outcomes	Medizinische Parameter Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Forschungsfragen	<p>Medizinische Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie könnte anhand der zur Verfügung stehenden Literatur aufgrund medizinischer Parameter und gesundheitsbezogener Lebensqualität eine Empfehlung für eine Behandlungsstrategie lauten? 2. Bei welcher Tumorlokalisation sollte der Patient eher operativ behandelt werden? 3. Bei welchen Meningeomen sollte primär eine Radiotherapie erfolgen? 4. Worin bestünde der Vorteil, ein flächendeckendes Angebot für die Bevölkerung mit radiochirurgischen Einheiten anzubieten? <p>Gesundheitsökonomische Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Welche Behandlungskosten aus Sicht der Leistungserbringer, Patienten und der Solidargemeinschaft bestehen im Vergleich der einzelnen Verfahren? 2. Wie unterscheiden sich Patienten der verschiedenen Therapieformen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität? 3. Welche Vorteile entstehen durch eine Aufnahme der SRS in den Leistungskatalogen der stationären und ambulanten Versorgung?
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	2197 Medizinische Titel 149 Sozioökonomische Titel
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	Höchster Evidenzlevel der Studien: Level III – keine prospektiven Vergleichsstudien inkludiert: 9 Studien, siehe Tabelle 6.1-2
Gepoolte Outcomes	Keine Daten für Pooling
Schlussfolgerungen der AutorInnen	<p>Aus den vorliegenden Arbeiten kann lediglich zu einzelnen Lokalisationen von Tumoren ein Behandlungsvorschlag abgeleitet werden, da die Evidenzkategorie III nicht überschritten wird. In den meisten Fällen wird es somit eine Einzelfallentscheidung bleiben, die ausgehend von den Beschwerden des Patienten, die operative Expertise der Neurochirurgen, die strahlentherapeutischen Möglichkeiten und letztlich den Patientenwunsch einbezieht.</p> <p>Dabei lässt sich eine primär chirurgische Therapie lediglich bei spinalen Tumoren und bei kortikal gelegenen Tumoren der Histologie WHO 1 vorschlagen. Alle übrigen Lokalisationen sind grundsätzlich auf mehrere Arten therapierbar und die vorliegende Literatur lässt bei dem existierenden Evidenzniveau keine eindeutigen Aussagen für oder gegen eine Therapie zu.</p> <p>Eine besondere Bedeutung kommt hierbei im Patientenmanagement dem Hausarzt, dem Neurologen und vor allem dem Neurochirurgen zu, die den Erstkontakt mit dem Patienten haben. Selten wird ein Patient primär einem Strahlentherapeuten vorgestellt. So ergibt sich aus der ersten Vorstellung bereits eine gegebenenfalls richtungsweisende Tendenz in der Behandlung.</p> <p>Es gibt in jedem Fall wissenschaftlichen Untersuchungsbedarf, um die anstehenden Fragen zu klären und um das Evidenzniveau hinsichtlich dieses Fragenkomplexes zu verbessern.</p>

Tabelle 6.1-2, Best verfügbare Evidenz in Schmieder 2010 [2]

Autor, Jahr	Titel	Studiendesign	Vergleich	n	Land
Aghi 2006	Benign adult brain tumors: an evidence-based medicine review	Review	-	-	Schweiz
Franzin 2007	Neuroophthalmological evaluation after Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningiomas	Fallserie	-	123	USA
Henzel 2006	Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study	Vorher-Nachher-Studie	-	84	Deutschland
Maruyama 2004	Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study	Prospektive Kohortenstudie	RS vs. RS&Mikrochirurgie	17 vs. 23	Japan
Mattozo 2007	Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas	Fallserie	-	25	USA
Metellus 2005	Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy	Prospektive Kohortenstudie	FR vs. GK	38 vs. 36	Frankreich
Nakamura 2006	Medial sphenoid wing meningiomas: clinical outcome and recurrence rate	Retrospektive Auswertung	-	108	USA
Pamir 2005	Changing treatment strategy of cavernous sinus meningiomas: experience of a single institution	Historischer Vergleich	-	22	Türkei
Reinert 2006	Morbidity in 201 patients with small sized meningioma treated by microsurgery	Retrospektive Auswertung	-	201	Schweiz

Legende

RS ... Radiochirurgie; FR ... Fraktionierte Radiotherapie; GK ... Gamma Knife

6.1.2 Primärstudien

In der Literatursuche für die vorliegende Arbeit wurden 2 prospektive Vergleichsstudien (Metellus 2005 [80], Maruyama 2004 [81]) identifiziert, die auch im zuvor genannten deutschen HTA eingeschlossen sind. Die Studien verfügen jedoch über keinen gemeinsamen Komparator und konnten daher nicht für die Beantwortung der Fragestellung eingeschlossen werden.

In einer weiteren identifizierten Studie (Zamorano 1997 [54]) wird das Untersuchungskollektiv mit beiden Technologien (Stereotaktisch eingesetzter LINAC und Gamma Knife) behandelt. Über gerätespezifische klinische Unterschiede wird jedoch nicht berichtet.

prospektive Vergleichsstudien für indirekte Vergleiche nicht geeignet

keine weiteren Primärstudien eingeschlossen

6.2 Vestibuläre Schwannome

6.2.1 Übersichtsarbeiten

Nikolopoulos 2002:
Management von
vestibulären
Schwannomen

2001: Britische
Guideline zum
Vestibulären
Schwannom

Aussage: unzureichende
Studienlage für
Vergleich

Die rezenteste Übersichtsarbeit, die alle Behandlungsformen für Vestibuläre Schwannome einschließt (und damit potentiell auch Studien, die LINAC-basierte Systeme und Gamma Knife vergleichen), war der systematische Review von Nikolopoulos 2002 [82]. Die AutorInnen stellen fest, dass nur Studien mit niedriger Evidenzstufe existieren. Fundierte Vergleichsstudien zwischen Behandlungsalternativen existieren nicht und daher wird die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien angeraten. Für Aussagen im Bezug zur Unterschiedlichkeit von GK und radiochirurgisch eingesetztem LINAC liefert diese Arbeit die Information, dass keine prospektiven Vergleichsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit existieren und somit auch keine, die GK und LINAC-basierte Radiochirurgie miteinander vergleichen.

Im Jahr zuvor wurde in Großbritannien die umfassende evidenzbasierte Leitlinie (BAR-NHS) herausgegeben [83]. Hier wird die unzureichende Studienlage ebenfalls berichtet.

Tabelle 6.2-1, Übersichtsarbeit Nikolopoulos 2002

Autor, Jahr, Referenz	Nikolopoulos 2002 [82]
Land	Großbritannien
Sponsor	-
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Indikation/Population	PatientInnen mit Vestibulärem Schwannom
Intervention	Alle Behandlungsformen
Outcomes	-
Forschungsfragen	“The aim of the current study was to evaluate the quality of published evidence on acoustic neuroma management to inform opinion about how best to manage these tumors.”
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	245
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	4 Studien mit Vergleichen von unterschiedlichen Behandlungsstrategien (2 davon Studien zur Radiochirurgie, siehe Tabelle 6.2-2)
Gepoolte Outcomes	Kein Pooling
Schlussfolgerungen der Autoren	“The present study found that the evidence supporting the various methods of acoustic neuroma management is of low quality (Type III or Type IV evidence). Well designed comparisons between treatment methods do not exist, and therefore any claims by clinicians in favor of a particular treatment are unfounded. Better quality of evidence from large, well-designed, randomized clinical trials should now be undertaken at the points of clinical equipoise to address the true merits of each modality of treatment of what is the most common skull base tumor of the posterior fossa.”

Tabelle 6.2-2, Eingeschlossene Vergleichsstudien der Radiochirurgie in Nikolopoulos 2002

Autor, Jahr	Titel	Studiendesign	Vergleich	n	Land
Pollock 1995 [84]	Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery	Vorher-Nachher-Vergleich zweier Fallserien	Mikrochirurgie vs. GK	87	USA
van Roijen 1997	Costs and effects of microsurgery versus radiosurgery in treating acoustic neuroma	Retrospektiver Vergleich	Mikrochirurgie vs. GK	145	Niederlande

Später durchgeführte Reviews betrachten ausgewählte Therapiealternativen. Anlässlich ihrer eigenen Studie vergleichen (in Form von einer Metaanalyse) Battaglia et al. 2006 [85] radiochirurgische Verfahren mit in Studien berichtetem natürlichem Tumorwachstum. Pollock et al. veröffentlichen 2006 eine systematische Übersichtsarbeit [86] zum Vergleich von mikrochirurgischen Verfahren mit radiochirurgischen Verfahren.

Beide Übersichtsarbeiten liefern keine Hinweise auf durch Studien belegte Vor- oder Nachteile von verschiedenen Applikationsformen der Radiochirurgie.

Battaglia 2006: von Radiochirurgie vs. kontrolliertes Zuwarten
Pollock 2006: Mikrochirurgie vs. Radiochirurgie
 keine Hinweise auf Vor- oder Nachteile verschiedener Applikationen

6.2.2 Primärstudien

In der Analyse der Ergebnisse der systematischen Suche wurden 4 prospektive Vergleichsstudien identifiziert. Zwei der Studien (Myrseth 2009 [87], Pollock 2006 [88] mit Vergleichen von GK-Radiochirurgie mit Mikrochirurgie) enthalten keine gemeinsamen Komparatoren für einen indirekten nicht-adjustierten Vergleich von LINAC- bzw. GK-Radiochirurgie. Zwei weitere Studien (Meijer 2003 [89], Andrews 2001 [59]) teilen sich als gemeinsamen Komparator die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie. Die Studienpopulation und das Fraktionierungsschema unterscheiden sich jedoch erheblich, sodass ein indirekter Vergleich in dieser Konstellation nicht angebracht erscheint.

Die Studie von Perks et al. 2003 [78] vergleicht Planungsbilder der Dosisverteilung von realen PatientInnen, die entweder durch Gamma Knife- oder durch LINAC-basierte Planungstechnologien generiert wurden. Die Studie zeigt geringfügige Unterschiede in der Dosisverteilung und bestätigt einen besseren Konformitätsindex für das Gamma Knife. Eine spätere Studie von Perks et al. von 2005 [90] vergleicht ebenfalls dosimetrische Effekte von beiden radiochirurgischen Verfahren. Wie in der zwei Jahre älteren Studie wird eine höhere Konformität insbesondere bei kleinen Zielvolumina beim Gamma Knife beschrieben.

keine Studien für indirekte Vergleiche

Vergleich von Bestrahlungsplänen, aber nicht von klinischen Endpunkten

6.3 Hypophysenadenome

6.3.1 Übersichtsarbeiten

**nur indirekte Vergleiche
 aus Fallserien**

Die Autorengruppe Minniti et al. und Brada et al. publizierten 2007-2009 3 Arbeiten [21, 91, 92] zur Rolle verschiedener Bestrahlungsformen (konventionelle Bestrahlung, Radiochirurgie, fraktionierte konformale Bestrahlung) beim Hypophysenadenom. Nach deren Literaturrecherche liegen keine prospektiven Vergleichsstudien vor. Aus indirekten Vergleichen von (vorwiegend) Fallserien ergeben sich aus Sicht der Autoren Hinweise auf Vorteile der fraktionierten konformalen Bestrahlung.

Tabelle 6.3-1, Übersichtsarbeit Minniti et al. 2009 zu Hypophysentumoren

Autor, Jahr, Referenz	Minniti 2009 [92]
Land	Großbritannien
Sponsor	Regierungsfonds
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Indikation/Population	PatientInnen mit sezernierenden oder nicht sezernierenden Hypophysentumoren
Intervention	Radiotherapeutische Behandlungsformen (konventionell, radiochirurgisch, konformal, fraktioniert)
Outcomes	Überleben, Tumorkontrolle, Lebensqualität
Forschungsfragen	-
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	-
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	Radiochirurgie: Nicht sezernierende Tumore: 15 Fallserien Wachstumshormon produzierende Tumore: 22 Fallserien ACTH-sezernierende Tumore: 22 Fallserien Prolaktin-sezernierende Tumore: 17 Fallserien
Gepoolte Outcomes	keine
Schlussfolgerungen der Autoren	In Bezug auf Radiochirurgie: "Single fraction SRS can only be safely delivered to small tumours away from critical structures. There is no evidence that it produces faster decline of elevated hormone levels than fractionated treatment and is not associated with lesser morbidity."

6.3.2 Primärstudien

Es wurden in der eigenen systematischen Literaturrecherche keine prospektiven Kohortenstudien oder andere prospektive Studien mit gesicherter Strukturgleichheit (RCTs) identifiziert.

6.4 Trigeminalneuralgie

6.4.1 Übersichtsarbeiten

In den letzten 2 Jahren sind zwei Guidelines erschienen, die anhand einer umfassenden systematischen Literatursuche die Behandlung der Trigeminalneuralgie thematisieren. Eine Arbeit entstammt der Zusammenarbeit der Amerikanischen Akademie für Neurologie und des Europäischen Dachverbandes Neurochirurgischer Gesellschaften. In der europäischen Publikation Cruccu et al. 2008 [24] werden Ergebnisse der Literaturübersicht zur Diagnostik und zur Therapie der Trigeminalneuralgie berichtet.

**amerikanisch-
europäische Guideline**

Tabelle 6.4-1, Guideline zur Trigeminalneuralgie - Europäische Publikation durch Cruccu et al.

Autor, Jahr, Referenz	Cruccu 2008 [24]
Land	International
Sponsor	Einzelne Autoren sind mit Pharmafirmen assoziiert
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Indikation/Population	PatientInnen mit Trigeminalneuralgie
Intervention	Medikamentöse Therapie, Chirurgie (einschließlich Radiochirurgie)
Outcomes	-
Forschungsfragen	Mehrere Einzelfragen zur Diagnostik und zur Therapie
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	Nicht beschrieben
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	1 RCT, 3 Fallserien
Gepoolte Outcomes	Kein Pooling
Schlussfolgerungen der Autoren	Im Bezug auf Chirurgie: "For patients with TN refractory to medical therapy early surgical therapy may be considered (Level C). Percutaneous procedures on the Gasserian ganglion, gamma knife and microvascular decompression may be considered (Level C). Microvascular decompression may be considered over other surgical techniques to provide the longest duration of pain freedom (Level C). Although the evidence regarding the surgical management of TN in patients with MS is insufficient, we recommend that before surgical intervention pharmacological avenues be thoroughly explored (Clinical good practice point)."

Ein RCT und 3 Fallserien bilden die Basis für die Einschätzung der Rolle der Radiochirurgie. Auch die Initiative „Praxisleitlinien der Radiochirurgie“ veröffentlichte 2009 eine Guideline [25] zur Rolle der Radiochirurgie bei der Trigeminalneuralgiebehandlung. Die Informationen der eingeschlossenen Fallserien und des RCT (Vergleich von 1-Punkt versus 2-Punkt-Bestrahlung) liefert keine Evidenz für die Fragestellung dieses Assessments (LINAC vs. GK).

**Evidenz zur
Radiochirurgie – RCT zu
unterschiedlicher
Aufteilung von Gamma
Knife Bestrahlung, sonst
nur Fallserien**

Zuvor durchgeführte Übersichtsarbeiten (Pollock 2006 [86], NICE 2004 [93], Lopez 2004 [94]) können aufgrund mangelnder Evidenz nur vorsichtige Aussagen zum vergleichenden Effekt von Therapiealternativen – nicht jedoch zu unterschiedlichen Applikationsformen von Radiochirurgie – treffen.

6.4.2 Primärstudien

**Kostenvergleich
zwischen Radiochirurgie
und zwei
Therapiealternativen**

In der vorliegenden systematischen Recherche wurde eine prospektive Vergleichsstudie (Mikrovaskuläre Dekompression, Rhizotomie, Radiochirurgie) im Rahmen einer Kostenanalyse identifiziert (Pollock 2005 [95]). Die Studienarme bieten keinen Vergleich unterschiedlicher Radiochirurgieverfahren im Sinne der Fragestellung dieses Assessments.

**zwei technische
Vergleichsstudien**

Eine technische Studie Gerbi et al. 2004 [47] vergleicht auf der Basis von mechanischer Genauigkeit, von Genauigkeit der Bildgebung und von dosimetrischen Aspekten Gamma Knife-Technologie mit einem LINAC-basierten Stereotaxieverfahren. Eine weitere technische Studie – Ma et al. 2004 [76] liefert ebenso Informationen zu technischen Unterschieden.

**vergleichbare
Dosisverteilung, jedoch
längerer Prozess bei der
Linearbeschleuniger-
basierten Radiochirurgie**

In beiden Studien wurden durch einen 5 mm Ringkollimator geformte Bestrahlungsbögen für die LINAC-Berechnungen eingesetzt. Während die berechnete Dosisverteilung im Vergleich nahezu identisch ist, benötigt das eingesetzte LINAC-System (mit 200 MU) drei Mal länger. Laut der Autoren [47] sind jedoch Geräte mit 400 MU/min in der Lage, die selbe Geschwindigkeit zu erreichen.

6.5 Gliome

6.5.1 Übersichtsarbeiten

**Übersichtsarbeit
inkludiert RCT mit
Subgruppenvergleich:
GK vs. LINAC-RC**

Die Autoren Tsao et al. [96] fassten 2005 systematisch die Evidenz zur radiochirurgischen Gliombehandlung zusammen. Bis auf einen RCT [26] sind die eingeschlossenen Studien von niedrig-gradiger Evidenz über alle gewählten Outcomes (Überleben, Lebensqualität, Tumorkontrolle, Toxizität) hinweg. Die Studie Souhami 2004 [26] enthielt nach direkter persönlicher Mitteilung an den Autor May N. Tsao auch einen Subgruppenvergleich verschiedener Radiochirurgie-Technologien. Hier zeigte sich demnach kein signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebensrate.

Tabelle 6.5-1, Übersichtsarbeit zu Gliomen - Tsao 2005

Autor, Jahr, Referenz	Tsao 2005
Land	Kanada
Sponsor	-
Studiendesign	Systematischer Review
Indikation/Population	PatientInnen mit malignen Gliomen
Intervention	Radiochirurgie oder fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
Outcomes	Gesamtüberleben, Lebensqualität oder Kontrolle der Symptomatik, Tumorkontrolle, Tumor-Response und Toxizität
Forschungsfragen	Fragen zur Radiochirurgie: 1. Überlebensvorteil durch radiochirurgischen Boost? 2. Verbesserung der Lebensqualität oder der Symptome durch radiochirurgischen Boost? 3. Verbesserung von Tumorkontrolle durch radiochirurgischen Boost? 4. Toxizität durch radiochirurgischen Boost?
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	Nicht berichtet
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	Radiochirurgie: 1 RCT [26]
Gepoolte Outcomes	Kein Pooling
Schlussfolgerungen der Autoren	“There is one randomized controlled trial that provides evidence that the use of radiosurgery boost followed by external beam radiotherapy and BCNU as compared with external beam radiotherapy and BCNU does not confer benefit in terms of overall survival, quality of life, or patterns of failure. There appears to be a slight increased risk of late Grade 3 toxicity with the approach of radiosurgery”

6.5.2 Primärstudien

Souhami et al. [26] berichten in der Publikation ihres RCTs, dass zusätzlich (zu Ganzhirnbestrahlung plus Chemotherapie) durchgeführte Radiochirurgie keinen Überlebensvorteil bringt.

Eine Studie von Shaw et al. [56] von 2000 berichtet im Rahmen einer Analyse von prognostischen Faktoren, dass mit Gamma Knife behandelte PatientInnen eine bessere lokale Tumorkontrolle aufweisen. Dies kann allerdings darauf zurückgeführt werden, dass die Verteilung von Indikationen (Gehirnmetastasen, primäre Gehirntumore) in beiden Vergleichsgruppen sehr unterschiedlich war.

Einzelhinweis auf Überlegenheit von Gamma Knife-Behandlungen

6.6 Gehirnetastasen

6.6.1 Übersichtsarbeiten

2 deutsche Assessments
2009:
Hinweise auf
Gleichwertigkeit,
Äquivalenz aber nicht
bewiesen

Von deutschen Institutionen wurden 2009 zwei HTAs nahezu parallel finalisiert. Der Bericht der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA am DIMDI) wurde 2009 veröffentlicht [36], das Grundsatzgutachten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen MDS [48] wurde ebenso 2009 finalisiert (nicht veröffentlicht). Beide Assessments umfassen auch die Fragestellung, welche Aussagen zum Vergleich unterschiedlicher radiochirurgischer Verfahren getroffen werden können. Müller-Riemenschneider et al. [36] kommen zu dem Schluss, dass zwar Hinweise auf die Gleichwertigkeit vorliegen, betonen jedoch, dass die Äquivalenz dadurch nicht als bewiesen betrachtet werden kann. Die Autoren Schüller et al. [48] finden in ihrer Evidenzbasis keine Hinweise auf Unterschiede in den beiden Applikationsformen.

Die Literaturrecherchen schlossen mit den Jahren 2007 [36] bzw. 2008 [48] ab. Da für diese Zeitperiode die Evidenz hinsichtlich der Fragestellung umfassend durch die beiden Berichte erschlossen ist, konzentriert sich die Analyse in diesem Assessment auf die Einschlussperiode 2008-2010.

Tabelle 6.6-1, HTA des DIMDI

Autor, Jahr, Referenz	Müller-Riemenschneider 2009 [36]	Schüller 2009 [48]
Land	Deutschland	Deutschland
Sponsor	-	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen
Studiendesign	HTA mit systematischer Literaturrecherche	Grundsatzgutachten mit systematischer Literaturrecherche
Indikation/Population	PatientInnen mit Gehirnetastasen	PatientInnen mit Gehirnetastasen
Intervention	Radiochirurgie und alternative Behandlungsformen	Radiochirurgie (in Kombination oder alleinig) im Vergleich zu Therapiealternativen
Outcomes	Mittlere Überlebenszeit (oder andere Darstellung des Überlebens) Lokale Tumorkontrolle	Lokale Kontrolle Zerebrale Kontrolle Gesamtüberleben Symptomkontrolle/Allgemeinzustand Toxizität Assoziierte Faktoren
Forschungsfragen	* Radiochirurgie alleine oder im Vergleich mit Alternativen (in abh. von prognostischen Faktoren) * Radiochirurgische Systeme im Vergleich	Hauptfragen: Vorteile einer zusätzlichen (zu Ganzhirnbestrahlung) Radiochirurgiebehandlung? Vorteil einer alleinigen Radiochirurgiebehandlung? Überlegenheit Radiochirurgie vs. Mikrochirurgie? Weitere Fragen: Begünstigte Subgruppen? Reihenfolge? Optimale Durchführung ³ ? Lage bei Sondersituationen?

³ Wie sollte die Hochpräzisions-Einzeitbestrahlung technisch durchgeführt werden?

Autor, Jahr, Referenz	Müller-Riemenschneider 2009 [36]	Schüller 2009 [48]
Anzahl der Fundstellen in systematischer Literatursuche	1495 medizinische Artikel 320 ökonomische Artikel	878 (Pubmed), weitere Fundstellen in anderen Literaturdatenbanken
Anzahl an Studien mit höchstem Evidenzlevel	15 Studien (medizinischer Teil) , davon 2 RCTs (siehe Tabelle 6.6-2) 4 Studien (ökonomischer Teil)	Evidenzlevel I und II: 8 Studien (siehe Tabelle 6.6-2)
Gepoolte Outcomes	Kein Pooling	Kein Pooling
Schlussfolgerungen der Autorinnen	Zur Fragestellung der alternativen Radiochirurgieverfahren: Hinweise auf Gleichwertigkeit, neue Studien jedoch notwendig	Zur Fragestellung ‚Optimale Durchführung‘: „Gamma Knife versus Linac: Wie in der Einleitung ausgeführt, gehen die Fachgesellschaften DEGRO und DGNC von einer Äquivalenz der beiden Geräte aus. Randomisierte Studien mit dieser Fragestellung gibt es nicht. Jedoch wurde in einigen Studien der Einfluss der Art des Bestrahlungsgerätes auf lokale Kontrolle oder Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt getestet.“ „Insgesamt fand sich in den von uns analysierten Studien kein Unterschied in den Behandlungsergebnissen zwischen Linac und Gamma Knife.“ Anmerkung: Die im zitierten Konsenspapier [97] genannten Fachgesellschaften sind die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Im Jahr 2010 erschien im Journal of Neurooncology eine Serie von 4 Artikeln, mit Leitlinien zur Therapie von Gehirnmetastasen ([37], [38], [39],[40]). Die Arbeit von Linskey et al. 2010 [37] konzentriert sich dabei auf die stereotaktische Radiochirurgiebehandlung von neu diagnostizierten Gehirnmetastasen. Die Evidenz zu den Therapiealternativen der stereotaktischen Radiotherapie wird dabei aufgeschlüsselt nach dem Level der Evidenz zusammengefasst. Ein Vergleich einzelner Radiochirurgiemethoden wird nicht thematisiert.

Eine weitere Übersichtsarbeit zur Behandlung von Gehirnmetastasen ist die Arbeit von Serizawa et al. 2009 [41]. Es wird hier nur Literatur inkludiert, die bereits in den Deutschen Assessments zitiert ist. Thematisch setzt sich die Arbeit mit dem Vergleich von Ganzhirnbestrahlung mit stereotaktischer Radiochirurgie auseinander. Aspekte unterschiedlicher Applikationsformen der Radiochirurgie werden nicht thematisiert.

6.6.2 Primärstudien

Zwei RCTs (und keine weiteren prospektiven Vergleichsstudien) sind nach der Einschlussperiode der beiden deutschen Assessments erschienen. Muavecic et al. [60] veröffentlichten 2008 ihre Studie, die eine Gamma Knife-Behandlung mit Mikrochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung vergleichen. Aufgrund der nicht erreichten Fallzahlen wurde die Studie frühzeitig beendet. Auch die Studie von Chang et al. [98] wurde frühzeitig gestoppt. Hier

Leitlinien mit systematischen Übersichtsarbeiten und Berücksichtigung der Evidenzstärken: Unterschiedliche SRS-Applikationsformen nicht thematisiert

Serizawa 2009: Unterschiedliche Applikationsformen nicht thematisiert

rezente RCTs bieten keine Komparatoren für indirekte Vergleiche

war der Grund allerdings, dass die Annahme, die Addition von Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Radiochirurgie (mittels Linearbeschleuniger) führe zu einer deutlichen Einschränkung von Lernen und Gedächtnis, schon in der Interimsanalyse mit großer Wahrscheinlichkeit bestätigt schien. Beide Studien liefern keine neuen Hinweise auf eine Überlegenheit von Gamma Knife oder Linearbeschleuniger. Eine Reihe von weiteren Studien sind derzeit im Gange (ClinicalTrials.gov):

**9 laufende oder noch
unpublizierte Studien**

(1) NCT00002899 (Adjuvant Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases), (2) NCT00003320 (Radiation Therapy Following Surgery to Remove Brain Metastases; abgeschlossen), (3) NCT00004659 (Phase II Randomized Study of Stereotactic Radiosurgery Plus Fractionated Whole-Brain Radiotherapy Vs Fractionated Whole-Brain Radiotherapy Alone for Multiple Primary or Metastatic Brain Tumors), (4) NCT00030628 (Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases), (5) NCT00096265 (Radiation Therapy and Stereotactic Radiosurgery With or Without Temozolomide or Erlotinib in Treating Patients With Brain Metastases Secondary to Non-Small Cell Lung Cancer), (6) NCT00124761 (A Trial Comparing Radiosurgery With Surgery for Solitary Brain Metastases), (7) NCT00280475 (A Trial Comparing Radiosurgery With Surgery for Solitary Brain Metastases), (8) NCT00377156 (Stereotactic Radiation Therapy With or Without Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases), (9) NCT00548756 (Randomized Trial Comparing Radiosurgery With vs Without Whole Brain Radiotherapy).

**aus den vorhandenen
proVIS Studien ergeben
sich keine
Konstellationen für
indirekte Vergleiche**

Ein indirekter Vergleich mittels gemeinsamen Komparator wurde – basierend auf den beiden rezenten RCTs sowie allen früheren prospektiven Vergleichsstudien - geprüft. Tabelle 6.6-2 gibt eine Übersicht über die in Frage kommenden Studien. Aus der Tabelle geht hervor, dass die vorgefundenen Studien keinen gemeinsamen Komparator für einen indirekten Vergleich bieten.

**klinische Ergebnisse im
Rahmen einer
Subgruppenanalyse
unterscheiden sich nicht**

In ihrer RCT-Studie führen Andrews et al. [65] eine Subgruppenanalyse durch, die radiochirurgische Behandlungen mit dem LINAC und Gamma Knife-Behandlungen vergleichen. Die Überlebenskurven lassen auf keine Unterschiede der Therapieformen schließen.

Die Studie Shaw 2000 [56] wird im Kapitel der Gliome angeführt.

Tabelle 6.6-2, Suche nach gemeinsamem Komparator

Autor Jahr Referenz	Study design	Intervention	Beste Evidenz in [36]	Beste Evidenz in [48]
Chang 2009 [9]	RCT	LINAC-RS vs. LINAC-RS+WBRT		
Muacevic 2008 [60]	RCT	GK-RS vs. Mikrochirurgie +WHRT		x
Davey 2007 [99]	PCT	1fSRS vs. 2fSRS		x
Aoyama 2006 [64]	RCT	SRS vs. SRS+WBRT	x	x
Andrews 2004 [65]	RCT	SRS+WBRT vs. WBRT	x	x
Chougule 2000 [61]	RCT	GK-RS vs. Mikrochirurgie		x
Kondziolka 1999 [100]	RCT	LINAC-RS + WBRT vs. WBRT		x
Shaw 2000 [56]	PCT	GK vs. LINAC		x
Li 2000 [101]	PCT	SRS vs. WBRT vs. SRS+WBRT		X

Legende

1fSR ... Einzeldosis-Radiochirurgie; 2fSR ... „Radiochirurgie“ auf 2 Fraktionen verteilt; GK-RS ... Radiochirurgie mittels Gamma Knife; LINAC-RS ... Radiochirurgie mittels Linearbeschleuniger; PCS ... prospektive Vergleichsstudie; RCT ... randomisierte kontrollierte Studie; WBRT ... Ganzhirnbestrahlung;

6.7 Arteriovenöse Malformationen

6.7.1 Übersichtsarbeiten

Al-Shahi et al. führten 2006 [102] im Rahmen eines Cochrane-Reviews eine systematische Literaturübersicht zu Behandlungsalternativen des AVM durch. Das letzte Update dazu wurde 2008 durchgeführt. Die AutorInnen konnten keine relevanten RCTs identifizieren.

**Cochrane-Review
2006/2008**

In der Beschreibung der ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) Studie [43] wird die fehlende Evidenz in Form von prospektiven kontrollierten Studien bestätigt.

6.7.2 Primärstudien

Es wurden keine RCTs, andere prospektive klinische Vergleichsstudien mit strukturgleichen Armen oder prospektive Kohortenstudien identifiziert.

**keine weiteren proVIS
Studien**

Die retrospektive Studie von Orio et al. 2006 [57] vergleicht klinische Ergebnisse von radiochirurgischen Behandlungen mit Gamma Knife mit jenen von stereotaktisch ausgestatteten Linearbeschleunigern. Die AutorInnen finden keine signifikanten Unterschiede in klinischen Ergebnissen. In der Studie Raza 2007 [103] wurden PatientInnen vor 2003 mit LINAC-basierter Radiochirurgie, danach mit dem Gamma Knife behandelt. Unterschiedliche klinische Effekte der Therapiealternativen wurden nicht thematisiert. Nakamura et al. [79] berechneten 2001 für eine große Fallzahl radiochirurgische Kennzahlen (Targetabdeckung/„target coverage“, Konformationsindex/„conformity index“) und vergleicht diese mit Zahlen von Studien mit

**Orio 2006: In klinischem
Ergebnis keine
Unterschiede beider
Applikationsformen**

**Nakamura 2001:
Ähnliche Konformität
mit leichtem Vorteil
beim Gamma Knife**

Linearbeschleunigern (für vergleichbar große Läsionen). Im Vergleich mit (neueren) Multileaf-Systemen ist die Konformität ähnlich wie beim Gamma Knife (Gamma Knife: 1,4; LINAC mit Multileaf-Kollimator: 1,8). Eine Assoziation der abweichenden Konformität mit klinischen Outcomes konnte aber nicht gezeigt werden.

6.8 Aderhautmelanome

keine Evidenz

In Studien mit experimentellem Charakter wird die stereotaktische Behandlung von Aderhautmelanomen untersucht (Z.B.: [45]). Es wurden keine Studien mit Vergleichen unterschiedlicher radiochirurgischer Anwendungsformen identifiziert.

6.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

**drei Übersichtsarbeiten
(HTAs) mit analoger
Fragestellung
eingeschlossen**

Es wurden drei Arbeiten mit inkludierter systematischer Literaturrecherche eingeschlossen, da diese in ihrem jeweiligen Indikationsgebiet eine analog zum vorliegenden Assessment geführte Fragestellung betrachten. Zwei der Arbeiten ([2], [36]) sind Health Technology Assessments der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA am DIMDI), eine weitere Arbeit [48] aus Deutschland ist ein Grundsatzgutachten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen/ MDS.

ähnliche Aussagen

Während die DAHTA-Berichte Hinweise auf Gleichwertigkeit resümieren, berichten die AutorInnen des Grundsatzgutachtens, dass keine Hinweise auf Unterschiede in Form von Studien vorliegen.

**keine prospektiven
Vergleichsstudien mit
gesicherter
Strukturgleichheit zur
medizinischen
Fragestellung
Hinweise auf
Gleichwertigkeit**

In der Durchsicht von potentiell relevanten Studien in der eigenen Literaturanalyse wurden keine weiteren Einzelstudien mit ausreichendem Evidenzniveau zur eindeutigen und schlüssigen Beantwortung der Fragestellung dieses Assessments identifiziert. Hinweise aus Studien, die die Einschlusskriterien aufgrund der mangelnden Evidenzstärke oder fehlender klinischer Effektmessungen nicht erfüllen, deuten dahin, dass beide Technologien als gleichwertig betrachtet werden können.

7 Ökonomische Aspekte

Im Rahmen einer klassischen ökonomischen Evaluation werden Technologien immer hinsichtlich ihrer Kosten und Effekte verglichen. Die ökonomische Literatur zu den hier untersuchten Technologien geht hingegen von der Gleichwertigkeit der Technologien hinsichtlich Wirksamkeit aus und beschränkt sich daher primär auf Kostenvergleiche (Kosten-Minimierungsanalysen). Auf die Unsicherheit dieser Annahme wird regelmäßig hingewiesen ([31, 36, 104]).

Unsicherheit in der Grundannahme „Gleichwertigkeit der medizinischen Effektivität“

Im folgenden Kapitel sollen zunächst die Kostenkomponenten für Anschaffung und Betrieb der untersuchten Technologien beschrieben werden und anschließend Gesamtkosten(vergleiche) anhand vorhandener Fallbeispiele präsentiert werden.

Auf Währungskonversionen wurde verzichtet, da es primär um die Darstellung der Größenordnung einzelner Kostenkomponenten geht. Die historischen Wechselkurse sind aber in Tabelle angeführt.

Tabelle 7-1, Historische Wechselkurse

1 Euro =	CAD	USD	AUD
1999	0,63	0,94	0,61
2000	0,73	1,08	0,63
2001	0,72	1,12	0,58
2002	0,67	1,06	0,58
2003	0,63	0,88	0,58
2004	0,62	0,80	0,59
2005	0,66	0,80	0,61
2006	0,70	0,80	0,60
2007	0,68	0,73	0,61
2008	0,64	0,68	0,57
2009	0,63	0,72	0,56

7.1 Kosten

7.1.1 Anschaffungskosten und Service

Gamma Knife

In einem unveröffentlichten Bericht an das Gesundheitsministerium von Quebec (Quebec Ministry of Health and Social Services) berichtet die HTA-Abteilung des Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke unter anderem über die Kosten des regionalen Gamma Knife Programms. Die Anschaffungskosten betragen dem Bericht zufolge 5,270.000 kanadische Dollar (erstes Berichtsjahr: 2004). Es wird mit einem Amortisationszeitraum von 20 Jahren gerechnet. Für Quebec war zuvor im Jahr 2002 ein HTA-Bericht herausgegeben worden (Englische Fassung 2004 [105]). In diesem Bericht wurden die Kosten des Instruments (ohne Installation) mit 7,050.000 CAD

Gerätepreise aus Kanada, den USA und aus Australien

bezieht. Ein HTA-Bericht von 2003 für die kanadische Region Alberta [31] gibt für das Gamma Knife Kosten in Höhe von 5,5 Millionen CAD an.

Betriebsdauer und Service

Ein amerikanischer Beitrag von 2008 [106] bezieht die Kosten für ein Gamma Knife mit 3,2 Mio USD (Betriebsdauer: 15 Jahre) und im australischen HTA-Bericht [104] kalkulieren die Autoren mit einem Gerätepreis von 5,3 Millionen AUD. Die Angabe der Betriebsdauer schwankt in den Angaben von Studien zw. 15 und 20 Jahren.

derzeitiger (geschätzter) Marktpreis in Österreich: 4.000.000 € ~ (ohne MWST)

In einer Anfrage durch einen unter anderem mit dem Einkauf von Bestrahlungsgeräten betrauten Experten würde sich ein Gamma Knife der neusten Generation in Österreich auf 4 Mio € (ohne MwSt.) belaufen. Ein Quellentausch für das Gamma Knife kostet ~ 560.000 € (persönliche Mitteilungen Dietmar Georg). Zusätzliche Kosten entstehen durch den notwendigen Quellentausch. Ein Servicevertrag kostet für ein Jahr beim GK 20.000 € (Persönl. Mitteilung Uwe Wolff)

LINAC

unterschiedliche Linearbeschleuniger-Systeme für Radiochirurgie

Bei Linearbeschleunigern wird in der Literatur oft unterschieden in ausschließlich für Radiochirurgie eingesetzte Anlagen („Dedicated“ LINAC) sowie Geräte, die Linearbeschleuniger wahlweise für radiochirurgische oder für weitere Gebiete (Konformationsbestrahlungen, fraktionierte Bestrahlungen, extrakranielle Bestrahlungen [107]) einsetzen. Da Linearbeschleuniger in vielen Zentren bereits für die herkömmliche Strahlentherapie eingesetzt werden, stellt die Möglichkeit der Adaptierung eines vorhandenen Gerätes die (von der Anschaffung her) günstigste Variante dar. Tabelle 7.1-1 zeigt in der Literatur berichtete Anschaffungskosten verschiedener Varianten.

Betriebsdauer und Service

Als jährliche Wartungskosten (in Form eines Wartungsvertrags) werden 164.000 CAD angegeben. Im kanadischen HTA von 2002 [105] wurde mit 171.429 CAD Wartungskosten und einer Betriebsdauer von 10 Jahren gerechnet.

Marktpreis Österreich ~ 3.000.000 €

In Österreich wird der Marktpreis für eine Linearbeschleunigeranlage mit Stereotaxiezusatz auf ~ 3.000.000 € geschätzt. Ein Servicevertrag kostet 100.000 € pro Jahr (Persönl. Mitteilung Dietmar Georg).

Tabelle 7.1-1 Anschaffungskosten für radiochirurgische Anlagen, Literaturangaben

	Modifizierter LINAC	Stereotaxiezusatz für bestehenden LINAC	Gamma Knife
Chin 2008 [106]	2,5 – 3,2 USD	0,7 Mio USD	3,2 Mio USD
Griffith 2007 [104]	3,3 Mio AUD	0,89 Mio AUD	5,3 Mio AUD
Ohinmaa 2003 [31]	4,32 Mio CAD	Keine Angabe	4,5 Mio CAD

7.1.2 Verbrauchsmaterial und Betrieb

Anhand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Prozessanalysen (siehe Tabelle 10.2-1 und Tabelle 10.3-1 im Anhang), welche mithilfe von Interviews medizinischer Physiker erstellt wurden, die mit dem Betrieb von Radiochirurgieanlagen betraut sind, ergeben sich Hinweise auf geringfügig unterschiedliche Materialkosten in beiden Varianten. Die Kosten hängen zum Teil mit den Vorgaben zur Qualitätssicherung zusammen. So wirkt sich eine komplexere Qualitätssicherung beim LINAC beispielsweise in Form von Kosten für die filmische Dokumentation der Feldprojektionen oder in Form zusätzlicher Softwarekosten aus (Bestrahlungssimulator bei LINAC vorgeschrieben). Im Betrieb fallen beim LINAC (im Gegensatz zum Gamma Knife) höhere Stromkosten an. Die genannten Unterschiede machen im Verhältnis zu anderen Kostenkomponenten jedoch einen geringen Anteil aus.

In der Praxis unterscheiden sich außerdem die Fixierungstechniken. Während beim Gamma Knife einzig die Fixierungskontakte sterilisiert werden müssen, sind bei Fixierungen, die vorwiegend beim Linerbeschleuniger eingesetzt werden, Einwegbestandteile (z.B.: Thermoplastische Masken) nötig. Die Masken können allerdings im Rahmen der fraktionierten Bestrahlung an den selben PatientInnen mehrfach verwendet werden. Hier fallen je nach Maskentypen relevante Kosten (bis zu 250 € pro Maske) an. Prinzipiell sind jedoch beide Fixierungstechnologien bei beiden Radiochirurgieverfahren wahlweise einsetzbar.

in Relation zu Anschaffungskosten geringe Material- und Betriebskosten

einige zusätzliche Kostenkomponenten beim adaptierten Linearbeschleuniger

unterschiedliche Kosten bei Fixierungssystemen

7.1.3 Kapitalkosten für Finanzierung

Abbildung 7.1-1 zeigt die Jahreskosten in Abhängigkeit des Anschaffungspreises für drei verschiedene Amortisationszeiträume (10 Jahre, 15 Jahre und 20 Jahre) bei einem Jahreszins von 5%.

Es zeigt sich, dass die Jahreskosten in etwa gleich sind, wenn eine teurere Investition eine längere Lebensdauer besitzt. So liegen die Jahreskosten bei zirka 400.000 Einheiten, wenn eine 3 Mio Einheiten teure Investition mit 10 Jahren berechnet wird. Ähnliche Jahreskosten treten auf, wenn bei einer 5 Mio Investition mit 20 Jahren Betrieb gerechnet wird.

vergleichbare Jahreskosten bei höherem Anschaffungsbetrag durch längere Amortisationszeit

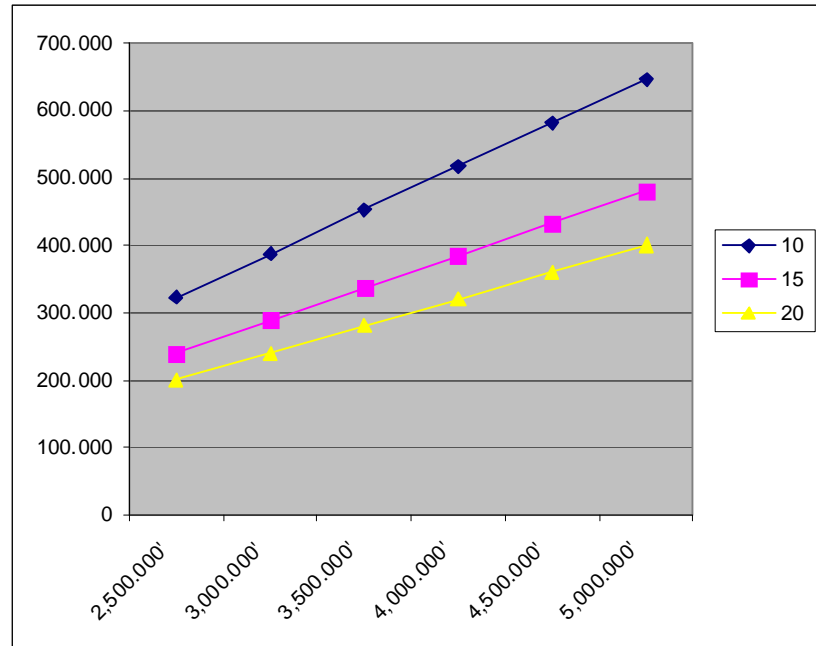


Abbildung 7.1-1, Annuitätenrechnung

7.1.4 Diagnostik, Positionierung

bei Gamma Knife in der Regel nur MRI

Gamma Knife-Anlagen sind üblicherweise mit einem MRI ausgestattet, das fest in den Behandlungsprozess integriert ist. Aus dem in der Praxis üblichen Ablauf (siehe Anhang) ergibt sich ein Vorteil für das Gamma Knife, da hier nur das MRI eingesetzt wird (nur fallweise durch CT ergänzt) und auch die Planung im Behandlungsablauf dadurch rascher erfolgt.

zwei Bildmodalitäten beim LINAC

Beim LINAC hingegen werden zwei Bildmodalitäten (CT und MRI) eingesetzt. Um beide Bildmodalitäten für die Planung verfügbar zu machen, ist zusätzlich ein Schritt der Fusionierung nötig. Insgesamt zeigt sich somit in der Praxis beim LINAC eine aufwendigere Bildgebung und Bilddatenverwaltung. Für die Situation, in der die Befragung stattgefunden hat, muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass Behandlungen selektiv (unter Nutzung der gerätespezifischen Vor- und Nachteile) eingesetzt werden und sich zum Teil auch dadurch die angesprochenen Unterschiede im Ablauf ergeben können.

7.1.5 Qualitätssicherung/Dokumentation

aufwendigere Qualitätssicherung bei LINAC-Systemen

Aus dem Behandlungsablauf heraus zeigt sich, dass die Qualitätssicherung in der LINAC-basierten Radiochirurgie den Gesamtablauf verlängert. Es sind insbesondere Tests, die vor der eigentlichen Bestrahlung durchgeführt werden müssen, welche zusätzliche Zeit benötigen. Dazu gehört der Winson-Lutz-Test („Kugeltest“) sowie ein zweiter Test, bei dem die gesamte Bestrahlung zunächst simuliert wird. Im Rahmen der Qualitätssicherung kann

es auch zu einer unterschiedlichen Vorgabe für das vorgeschriebene Personal und die räumliche Beschaffenheit geben (ÖNORM S 5290 und S 5291).

7.1.6 Personalaufwand

In einer Befragung an 2 österreichischen Radiochirurgie/Strahlentherapie-Zentren wurden die Befragten gebeten, das Ausmaß an Stunden für einen typischen radiochirurgischen Behandlungsfall in ihrem Zentrum grob zu schätzen. Die Stundenangaben aus Bellemare 2008 [108] dienten dabei als Ausgangspunkt.

Tabelle 7.1-2, Stunden pro Fall im Vergleich

	Neurochirurg	Radiologe	Physiker	Radio-techniker	Pflege-personal	Admini-stration
Gamma Knife Bellemare 2008 [108]	Fallpauschale	Fallpauschale	5,9h	10,9h	3,6h	1,3
Gamma Knife (Graz)	Keine Angabe	Keine Angabe	„Etwa gleich“(6h)	„Keine Radiotechniker benötigt“	„5-6h“	Keine Angabe
GK (Wien)	Keine Angabe	Keine Angabe	Ca. 3,5 h Physiker muss anwesend sein (Österreich. Gesetz)	3,5 h (1 RT für 3 Fälle pro Tag)	3,5h	Keine Angabe
LINAC für Radiochirurgie (Wien)	Keine Angabe	Keine Angabe	7 - 8 h „Beim LINAC werden 2 Physiker eingesetzt“	9,5 h „1 RT beim LINAC und zusätzliche 3 h pro Bildgebungsmodalität“	Kein Pflegepersonal eingesetzt	Keine Angabe

Aus den groben Stundenangaben und den Abschätzungen der Experten kann abgeleitet werden, dass im LINAC-Prozess mehr Personalstunden benötigt werden. Dies steht in Einklang mit Angaben aus der Literatur (zum Beispiel: [106]).

7.2 Kostenmodelle anhand von drei Beispielen

In der Kostenmodellierung der Fragestellung Gamma Knife oder Linearbeschleuniger basierte Radiochirurgie spielen drei Faktoren eine Rolle.

- ⇒ Grundannahmen der Autoren
- ⇒ Faktoren, die wesentlich vom Kontext abhängen
- ⇒ Faktoren, die weniger stark vom Kontext abhängen

berücksichtigte Komponenten

Bedeutende Grundannahmen sind, welche Ressourcenkomponenten berücksichtigt werden (in relativen Vergleichen radiochirurgischer Verfahren beispielsweise nur jene, die sich unterscheiden; bei absoluten Kosten auch die Bildgebung, Belegungskosten, Reisekosten, ...) sowie verschiedene Berechnungskonstanten (Amortisationszeit der Geräte, Diskontierung, Kapitalkosten).

örtliche Faktoren wie Auslastung

Wesentlich kontextabhängig sind Fragen der Auslastung. Sie hängen davon ab, ob das Zentrum ein großes oder geringeres Einzugsgebiet besitzt (Geographie, Bevölkerungsdichte, Kooperationen mit Nachbarzentren, Bekanntheit/Bewerbungsstrategie), wie stark der Ablauf optimiert ist, oder ob das Gerät alternativ genutzt werden kann/soll. Ein weiterer Aspekt ist die bestehende Ausstattung. Dazu gehören die verbleibenden Laufzeiten vorhandener Geräte, aber auch die räumliche Ausstattung.

kontextunabhängige Faktoren

Weniger vom Kontext abhängig sind jene Kosten, die mit Anschaffung, Betrieb und Personal zu tun haben. Dennoch können sich auch Personalkosten (Personalvorgaben zur Qualitätssicherung und zum Betrieb von Großgeräten, Fallpauschale oder stundenbasierte Honorarberechnung), Anschaffungskosten (Marktsituation/Preispolitik der Hersteller, Verhandlungsergebnisse) und Betriebsform (Zentralisierung, Dezentralisierung, ambulant, stationär) je nach Kontext unterscheiden.

Die folgenden drei Kostenmodelle zeigen Vergleiche unter verschiedenen Grundannahmen.

7.2.1 Fallbeispiel 1: Jahreskosten und Fallkosten für das Gamma Knife

Absolute Kosten Gamma Knife

In Bellemare 2008 [108] wurden die Kosten für 3 Jahre Gamma Knife Betrieb für jedes Jahr anhand der administrativen Daten berechnet. In dieser Rechnung ergeben sich die Behandlungskosten pro Fall aus den Kosten, die jährlich anfallen, geteilt durch die Anzahl der Fälle.

Jahreskosten (CAD):
(1) Gehälter: 375.000

Die Jahreskosten (2006/2007) bestehen aus 4 Komponenten: Die jährlich anfallenden (1) Gehälter betragen 375.000 CAD. Zirka 40 % davon sind ÄrztInnengehälter, 30 % sind Gehälter für technisches Personal, 25 % macht das Gehalt der Strahlenphysiker aus, der Rest fällt der Administration und dem Reinigungspersonal zu. Eine zweite Komponente bilden die jährlichen Kosten des (2) Gerätes. Diese umfassen im Wesentlichen den für das Jahr berechneten Anteil der Anschaffungskosten (1/20 des Gerätepreises, ~250.000 CAD), den Jahresanteil der Kobalt-Quellen (1/5 des Preises der

(2) Investition: 665.000

Quellen, ~200.000 CAD) und die Kosten für den Wartungsvertrag (~150.000 CAD). Medikamente und andere Ausgaben fallen weniger ins Gewicht (40.000 CAD). Schließlich wird auch die diagnostische bzw. positionsbestimmende (3) Bildgebung (vorwiegend MRI) einbezogen (~150.000). Zuletzt werden (4) Gebäudekosten berücksichtigt (~40.000). In Summe ergeben sich die Kosten von ~ 1.240.000 CAD jährlich. Bei einer PatientInnenfallzahl von 277 ergeben sich Fallkosten von 4.470 CAD.

(3) Bildgebung:
160.000
(4) Anlagentechnik:
40.000
Summe: 1,240.000

In diesem Modell ist keine Diskontierung berücksichtigt.

7.2.2 Fallbeispiel 2: Kostenvergleich Gamma Knife versus LINAC in Griffiths 2007

In der Publikation Griffiths et al. 2007 [104] werden nur Anschaffungs- und Wartungskosten eines Gamma Knifes und LINAC-Systems als Kostenkomponenten miteinander verglichen. Unterschiede in der Bildgebung, Vorbereitungszeit, im Ablauf oder im Personalaufwand sind hier somit nicht berücksichtigt. Es werden zwei Modellvarianten berechnet.

Die erste Variante zeigt einen Vergleich, bei dem nur radiochirurgische Indikationen in Betracht gezogen werden. Die zweite Variante berücksichtigt aber auch eine Nutzung des LINACs für andere (extrakranielle und fraktionierte) Indikationen, wenn die Auslastung mit radiochirurgischen PatientInnen nicht gelingt. Bei den Anschaffungskosten wird für das Gamma Knife 5,301.370 AUD berechnet, für einen adaptierten Linearbeschleuniger wird mit 3,290.411 AUD gerechnet. Es wird eine Diskontierungsrate von 5% verwendet. Jährliche Servicekosten betragen beim Gamma Knife 157,534 AUD, der Quellenwechsel kostet in der Berechnung 1,027.397 AUD und die Betriebszeit wird mit 15 Jahren angegeben. Beim LINAC sind die Servicekosten jährlich 8% des Anschaffungspreises und es wird mit einer Betriebsdauer von 10 Jahren gerechnet.

Modellvariante 1: Nur stereotaktische Nutzung

In Summe ergeben sich Jahreskosten beim Gamma Knife von 563,600 AUD und 532,303 AUD beim LINAC. Der Unterschied in den Jahreskosten (31.297 AUD) macht in der ersten Berechnungsvariante bei 250 Fällen pro Jahr 125 AUD (incremental cost per patient) aus (GK: 2,254 AUD vs. LINAC 2,129 AUD). Um diesen Betrag ist somit das Gamma Knife pro Fall teurer. Die Sensitivitätsanalyse zeigt für jeden geprüften Parameter (GK-Betriebsdauer 12-20 Jahre, LINAC 8-12 Jahre), Ressourcenverbrauch, LINAC-Servicekosten (6-10%), Quellentausch (1 oder 2), Anschaffungspreis LINAC (plus 0,5 Mio AUD) Empfindlichkeiten. Das bedeutet, dass Änderungen der Grundannahmen die Bilanz umkehren kann und dass in dieser Modellvariante beide Applikationsformen nahe beieinander liegen.

Jahreskosten Gamma Knife (Anschaffung, Diskontierung, Quellenwechsel und Service):

563,600 AUD

Jahreskosten adapt. LINAC (Anschaffung, Diskontierung, Service):

532,303 AUD

bei niedriger Auslastung klarer Vorteil durch breiteres Nutzungsspektrum beim LINAC

In der zweiten Modellvariante, in der (bei geringer Auslastung durch stereotaktische Indikationen) der LINAC auch in anderen Bereichen eingesetzt wird, ist die Kostendifferenz zu Gunsten des LINACs deutlich größer. So unterscheiden sich die Fallkosten bei 150 Fällen (mit nur 62%iger Nutzung für Stereotaxie) um 1.182 AUD.

7.2.3 Fallbeispiel 3: Kostenvergleich Gamma Knife versus LINAC 2003

Gamma Knife

- (1) Gehälter: 614.000 CAD
(464.000 CAD)
- (2) Investitionskosten: 600.800 CAD
- (3) Instandhaltung: 470.800 CAD
- Summe: 1,685.600 CAD

Die Fallkosten werden in Ohinmaa 2003 [31] ähnlich wie im ersten Fallbeispiel berechnet und betragen für (angenommene) 275 Fälle pro Jahr 6.129 CAD. Die jährlichen (1) Gehälter betragen allerdings in dieser Kostenrechnung für das Gamma Knife in Summe ~ 614.000 CAD (50% davon zugunsten der NeurochirurgInnen). Hier wurde eine zweite Zahl (für den Fall einer geringen Auslastung des Gamma Knifes) angegeben, in der nur die Hälfte des Gehalts für den Neurochirurgen eingerechnet wurde: 464.000 CAD. Als (2) Investitionskosten werden 600.800 CAD für das Jahr gerechnet (Gerätepreis und 2-maliger Austausch der Strahlenquellen; Jahreszinssatz 5%, Lebensdauer 15 Jahre) und für die (3) Instandhaltung der Anlage (der Servicevertrag ist auch in dieser Kategorie enthalten) 470.800 CAD. Diagnostische Maßnahmen sind nicht inkludiert. In Summe betragen die jährlichen Kosten somit 1,685.600 CAD. Höhere Personalkosten und die veranschlagte Lebenszeit des Gamma Knifes von nur 15 Jahren lassen die Fallkosten von 6.130 CAD in dieser Berechnung höher erscheinen als in Bellemare 2008 [108], obwohl hier die Bildgebung nicht berücksichtigt wurde.

Linearbeschleuniger

- (1) Gehälter: 700.900 CAD
(550.900 CAD)
- (2) Investitionskosten: 570.100 CAD
- (3) Instandhaltung: 350.000 CAD
- Summe: 1,620.000 CAD

Beim Linearbeschleuniger ergibt sich folgende Kostenrechnung: Personalkosten für ein LINAC-basiertes System werden mit 700.900 CAD jährlich geschätzt. Die Investitionskosten betragen für das Novalis-System 570.100 CAD im Jahr (Gerätepreis; Jahreszinssatz 5%, Lebensdauer: 10 Jahre). Für Betrieb und Instandhaltung wird vom selben Betrag für den Servicevertrag ausgegangen, wie beim Gamma Knife. Hinzu kommt noch ein zusätzlicher Betrag für die technische Wartung – beides in Summe 350.000 CAD. Verbrauchsmaterial, Strom und Wasser machen nur einen geringen Teil der Kosten aus. Bei 275 Fällen pro Jahr errechnen sich Fallkosten von 5.894 CAD.

In dieser zweiten Modellrechnung betragen die Fallkosten für LINAC-basierte Radiotherapie somit geringfügig weniger, als jene beim Gamma Knife.

Tabelle 7.2-1, Jahreskosten in unterschiedlichen Modellen

	Bellemare 2008 [108]	Griffiths 2007 [104]	Griffiths 2007 [104]	Ohinmaa 2003 [31]	Ohinmaa 2003 [31]
Jahreskosten	Fallbeispiel 1 Gamma Knife (20 Jahre Betriebsdauer)	Fallbeispiel 2 Gamma Knife (15 Jahre Betriebsdauer)	Fallbeispiel 2 LINAC (10 Jahre Betriebsdauer)	Fallbeispiel 3 Gamma Knife (15 Jahre Lebensdauer)	Fallbeispiel 3 LINAC (10 Jahre Lebensdauer)
Gehälter	375.000 CAD	-	-	614.000 CAD	700.900 CAD
Investitionskosten	665.000 CAD (inklusive Wartung, ohne Diskontierung)	563.600 AUD (inklusive Service, ein Quellenwechsel, 5% Diskontierung)	532.303 AUD (inklusive Service, 5% Diskontierung)	600.800 CAD (mit 5% Diskontierung)	570.100 CAD (mit 5% Diskontierung)
Bildgebung	160.000 CAD	-	-	Nicht berechnet	Nicht berechnet
Instandhaltung	-	-	-	470.800 CAD (inklusive Wartung und Anlagetechnik)	350.000 CAD (inklusive Wartung und Anlagetechnik)
Anlagetechnik	40.000 CAD	-	-	-	-
Summe	1,240.000 CAD	563.600 AUD	532.303 AUD	1,685.600 CAD	1,620.000 CAD

8 Diskussion

8.1 Direkte klinische Evidenz zur Unterschiedlichkeit oder Äquivalenz von Gamma Knife vs. LINAC-basierter Radiochirurgie

Drei rezente Assessments befassten sich mit der Fragestellung des Vergleichs von Gamma Knife und linarbeschleunigter Radiochirurgie anhand von patientenrelevanten klinischen Endpunkten und kommen zu dem Schluss:

- ✦ Es liegen bei Meningeom-PatientInnen keine studienbasierten Nachweise zu einem Unterschied oder Gleichwertigkeit der beiden Stereotaxieverfahren vor (Schmieder 2010 [2]),
- ✦ bei PatientInnen mit Gehirnmetastasen kommen die AutorInnen (Müller-Riemenschneider et al. [36]) zum Schluss, dass zwar Hinweise auf die Gleichwertigkeit vorliegen, jedoch die Äquivalenz dadurch nicht als bewiesen betrachtet werden kann.
- ✦ Ebenfalls bei PatientInnen mit Gehirnmetastasen finden die AutorInnen (Schüller et al. [48]), dass in der vorliegenden Evidenz keine Hinweise auf Unterschiede in den beiden Applikationsformen vorliegen.

Vier Studien [54-57] mit eingeschränkter Aussagekraft vergleichen beide Radiochirurgie-Verfahren zu patientenrelevanten klinischen Ergebnissen. Die Studien haben ein sehr niedriges Evidenzniveau oder die Aussagen kommen nicht durch die Hauptfragestellungen, sondern durch Sekundärauswertungen (Subgruppenanalysen; Analysen prognostischer Faktoren) zustande. Bis auf Shaw et al. [56], die Hinweise auf einen Vorteil des Gamma Knifes geben, zeigen die anderen Studien keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit der verglichenen radiochirurgischen Behandlungsformen.

Zusammenfassend heißt dies, dass weder ein Nachweis für Gleichwertigkeit noch für Unterschiedlichkeit vorliegt.

Bedeutsam ist auch, dass bei vielen Indikationen Unsicherheit (in Form externer Evidenz) darüber besteht, inwieweit bzw. unter welchen Voraussetzungen eine radiochirurgische Behandlung generell den alternativen Behandlungsmöglichkeiten (oder der kontrollierten Beobachtung) vorgezogen werden soll. Eine gesicherte primäre Indikationsstellung scheint nur bei Gehirnmetastasierung unter bestimmten Voraussetzungen gegeben zu sein. Die Entscheidung ist in den meisten anderen Indikationsstellungen vorwiegend von bereits ausgeschöpften Behandlungsmöglichkeiten, den verfügbaren Optionen im Behandlungszentrum, der Erfahrung/Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen und den Präferenzen der PatientInnen geprägt. Ein wissenschaftlicher Nachweis ist in zahlreichen in dieser Arbeit betrachteten Indikationen jedoch in Form von prospektiven Vergleichstudien mit gesicherter Strukturgleichheit nicht gegeben. Für die Indikationen „funktio-

wenig klinische Studien zum direkten Vergleich

wenige klinische Studien zum direkten Vergleich kommen zu gleichen/ähnlichen Schlussfolgerungen: Kein Unterschied oder Hinweise auf Gleichwertigkeit

breiter Übergang von gesicherten Indikationen bis hin zu fragwürdigem Einsatz von Radiochirurgie

oniell nicht aktive Hypophysenadenom“ [21, 109] und Gliom [26] wird sogar vom Einsatz abgeraten.

8.2 Indikationen für Radiochirurgie

Kritik an mangelnder Evidenz

Die radiochirurgische Behandlung erscheint in der klinischen Praxis als etabliertes Verfahren in ausgewählten Situationen. Dennoch basiert in vielen Indikationen die Therapieentscheidung auf Studien mit Designs, die keinen ursächlichen Zusammenhang von Therapie und Effekt nachweisen können. Schon 1999 haben Brada et al. [110] die Tatsache kritisiert, dass zwar schon viele durch Fallserien dokumentierte Anwendungen mit dem Gamma Knife erfolgt sind, jedoch Vergleiche zu Alternativen fehlen („The statement that about 80.000 people have been treated with the gamma knife world wide reflects uncontrolled spread of an unproved technique and the power of marketing“; „Despite many years of experience, there is no single randomised trial or robust casecontrol study testing the efficacy and safety of radiosurgery in comparison with other established treatments“ [110]).

mehrere aktuell laufende RCT-Studien

Argumenten, dass randomisierte klinische Studien nicht möglich sind, stehen aktuell laufende Phase III Studien (z.B. bei Gehirnmetastasen und bei arteriovenösen Malformationen) gegenüber. Aktuelle Vergleiche mit alternativen Therapien sind insbesondere deswegen wichtig, da sich die Therapiealternativen in den letzten Jahren deutlich verändert haben. So werden beispielsweise in der Mikrochirurgie Operationsmikroskop, stereotaktische Instrumentenführung und Nervenimpulsmessungen eingesetzt.

Für eine Bedarfsplanung sind Anwendungsfrequenzen und der wissenschaftliche Einsatz radiochirurgischer Verfahren aber notwendig. Eine grobe Abschätzung des Stands des Wissens – ohne zugrundeliegende systematische Evidenzanalysen – wird im folgenden Abschnitt versucht.

8.2.1 Meningeome

Radiochirurgie als Option

Bei Meningeomen hängt die Wahl der geeigneten Therapie in besonderem Maße von der Lokalisation und vom histopathologischen Charakter ab. [2] Während bei gutem Zugang und gutem Allgemeinzustand ein chirurgischer Eingriff an erster Stelle indiziert ist, bietet bei kleinen Läsionen, die schwer zugänglich sind (dazu gehören auch Tumorreste nach der Operation), die Radiochirurgie eine Option.

Alternative: fraktionierte stereotaktische Bestrahlung?

Die Option einer fraktionierten Anwendung von Hochpräzisionsbestrahlung wurde in den letzten Jahren in mehreren Studien untersucht [111], [112], [80]. Ziel ist es, durch die Fraktionierung auch großvolumigere Tumoren (als bei der einzeitigen Hochdosisbestrahlung) behandeln zu können.

verbesserte Verlaufskontrolle mittels MRI?

Radiochirurgie scheint in der Meningeombehandlung eine wichtige Option darzustellen. Die definitive Rolle ist aber durch prospektive kontrollierte Studien nicht untermauert. Eine wichtige Rolle für zukünftige Studien kann die verbesserte (Verlaufs-)Kontrolle des Tumorumfanges durch volumetrische Auswertung von MRI-3D-Scans bieten [113].

8.2.2 Vestibuläre Schwannome

Die nicht randomisierte Studie von Myrseth et al. [87] zeigt einen Vorteil der Gamma Knife-Behandlung gegenüber der Mikrochirurgie im Überleben und der Lebensqualität. Die Studie wurde allerdings kritisiert, da die Gruppen verschieden groß sind, das Follow-Up kurz ist und, weil die Art des mikrochirurgischen Eingriffs nicht dem Standard entspreche. Somit ergibt sich eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der Studie. Die Studie Timmer 2009 [13] (Vorher-Nachher-Studie) kann keine deutlichen Verbesserungen der Lebensqualität nach Gamma Knife-Behandlung zeigen.

Mehrere Studien untersuchen die Option des kontrollierten Zuwartens im Vergleich zur Mikro- bzw. Radiochirurgie [11, 114]. Battaglia et al. [85] weisen ferner auf die Problematik unterschiedlich definierter Outcomes und fehlender Standards bei der Beurteilung der verfügbaren Evidenz hin. Die Studie von Coelho 2008 [115] weist darauf hin, dass bei tauben PatientInnen nach radiochirurgischer Behandlung ein erhöhtes Risiko für Gleichgewichtsstörungen besteht.

Radiochirurgie statt Mikrochirurgie in kleinen Zentren?

Alternativen und Risiken der Radiochirurgie

Probleme der systematischen Evidenzauswertung

8.2.3 Hypophysenadenome

In den Übersichtsarbeiten Minniti 2007 [91], Brada 2008 [21] und Minniti 2009 [92] wird für nicht-sezernierende Hypophysenadenome die Radiochirurgie nicht empfohlen. Bei Mikroadenomen, die weit genug entfernt von der Sehbahn sind, kann den AutorInnen zufolge in bestimmten Situationen radiochirurgisch behandelt werden.

Radiochirurgie eingeschränkt indiziert

8.2.4 Trigeminusneuralgie

Die Lage der Evidenz ist auf Fallserien oder Vergleichsstudien mit heterogenen Vergleichsgruppen (beispielsweise [58]) beschränkt. In der Leitlinie der Amerikanischen Akademie für Neurologie und des Europäischen Dachverbandes Neurochirurgischer Gesellschaften [24] werden Radiochirurgie und andere Therapieoptionen bei Versagen einer medikamentösen Therapie (basierend auf niedrig eingestufte Evidenz) als Option angeführt. Die Studie Dhoupale 2009 [116] berichtet retrospektiv über Langzeitoutcomes von Gamma Knife-Behandlungen. Ergänzend fassen die AutorInnen die Ergebnisse verschiedener anderer Fallserien zusammen. Sie zeigen die Problematik auf, dass viele radiochirurgische Studien die Schmerzstillung anders definieren und daher systematische Zusammenfassungen kaum möglich sind. Der Mangel an kompatiblen Outcome-Definitionen ist auch bei anderen Therapiealternativen (vaskuläre Dekompression) zu beobachten und lässt die Lage der Evidenz unsicher erscheinen. Die AutorInnen fordern RCTs, für die die Ergebnisse der retrospektiven Analyse als Basis dienen kann.

Radiochirurgie als Option

Outcome Schmerzliinderung als methodische Herausforderung

8.2.5 Gliome

Von Souhami et al. [26] wurde ein RCT durchgeführt, der untersuchte, ob zusätzlich zu Chemo- und Strahlentherapie ein radiochirurgischer Eingriff einen klinischen Vorteil bringt. Dies wurde nicht bestätigt und aufgrund des größeren Toxizitätsprofils wird von der Radiochirurgie abgeraten.

kein Vorteil für Radiochirurgie in Studie mit hohem Evidenzlevel

8.2.6 Gehirnetastasen

**bestimmte PatientInnen
mit Gehirnetastasen
können von einem
radiochirurgischen
Eingriff profitieren**

In der Indikation Metastase hat die Radiochirurgie ihre bedeutendste Rolle. So wird von mehreren Übersichtsarbeiten der Vorteil einer radiochirurgischen Bestrahlung ergänzend zur Ganzhirnbestrahlung statt dieser allein in bestimmten Situationen anhand Studien mit hohem Evidenzlevel resümiert [37, 48]. Die Frage der Überlegenheit einer alleinigen (ohne Ganzhirnbestrahlung) radiochirurgischen Behandlung ist jedoch umstritten. Zu einer definitiven Einschätzung sind die Studienergebnisse aus laufenden Phase III Studien von großer Bedeutung.

8.2.7 Arteriovenöse Malformationen

**konservative
Behandlung bei
asymptomatischen AVM
als akzeptierte
Therapieoption
für eine
radiochirurgische
Behandlung ist AVM
eine bedingte Indikation**

Die Beobachtung aus Registern, dass AVM, die noch nicht bluteten, ein geringeres Risiko der Blutung besitzen, als behandelte AVM, führte zur Initiation der ARUBA Studie [43]. Dieser RCT soll klären, ob Menschen mit AVM, aber ohne Symptomatik überhaupt interventionell behandelt werden sollen. In der Praxis gilt eine konservative Behandlung durchaus als akzeptierte Therapieform. Bei PatientInnen, die bereits Symptome zeigten, stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Es existieren zwar Hinweise, dass Radiochirurgie das Blutungsrisiko verringert [81], das Studiendesign (Vorher-Nacher-Studiendesign) hat allerdings Limitationen. Nachteile bei einer radiochirurgischen Behandlung bestehen darin, dass die Wirkung (vollständige Obliteration) erst nach mehr als einem Jahr zu erwarten ist und der Einsatz für größere (>3cm) AVMs nicht generell empfohlen wird. Eine neue alternative radiochirurgische Behandlungsoption ist die Protonentherapie. Im HTA [44] „Protonentherapie“ für den GB-A wurde mangelnde Evidenz festgestellt und es werden Register empfohlen.

8.2.8 Aderhautmelanome

**die radiochirurgische
Behandlung scheint
noch nicht etabliert**

Noch nicht so lange, wie die bisher genannten Indikationen, wird die radiochirurgische Behandlung von Aderhautneoplasien erforscht. Die Studien befinden sich noch im Stadium der Dosisfindung. Während in ersten Versuchen die Radiochirurgie mit hohen Dosen (40-80 Gray) scheiterten [117], werden bei der Anwendung niedrigeren Dosen aussichtsvollere Ergebnisse berichtet [45].

8.3 Weitere Vergleiche der gegenübergestellten Radiochirurgieverfahren

8.3.1 Vergleiche von Targetabdeckung, Konformität und Homogenität

In folgenden Studien wurden Dosisverteilungen in Bestrahlungsplanungssystemen miteinander verglichen [47, 76-79]. In diesen Simulationen lässt sich berechnen, wie gut die durch die Strahlenführung unterschiedlichen Applikationsformen der Radiochirurgie das Ziel zur Gänze treffen (Targetabdeckung), wie groß das „Risiko für Verwackelungen“ ist (Konformität, gemessen anhand des nötigen Sicherheitsraumes) und ob das Zielvolumen möglichst gleichmäßig bestrahlt wird (Homogenität). Die Aussagen sind im Wesentlichen, dass die Genauigkeit in beiden Geräten weitgehend äquivalent ist, sodass für die bestehenden Abweichungen keine klinisch relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Allerdings zeichnet sich für das Gamma Knife eine geringfügig bessere Konformität (insbesondere bei kleinen Volumina) ab. Die Homogenität ist hingegen bei LINAC-Systemen (bei größeren Volumina) tendenziell besser.

Diese Aussage muss allerdings Ausnahmen berücksichtigen, bei denen auch geringe Abweichungen eine Rolle spielen können. Dies gilt insbesondere für *unerwünschte* Therapieeffekte in einzelnen Situationen. Ein Beispiel dafür ist die Behandlung eines kleinvolumigen Vestibulären Schwannoms. Hier kann eine geringere Konformität (die dann mit einem Sicherheitsraum abgefangen werden muss) zur Fehlbestrahlung von Risikostrukturen führen. Die Folgen sind beispielsweise Taubheit, Blindheit oder Lähmungen des Gesichtsnerven (die auch erst in mehrjähriger Latenzzeit auftreten können).

bessere Konformität bei kleinen Volumina beim Gamma Knife

homogenere Dosisverteilung bei größeren Volumina bei Linearbeschleunigersystemen mit Multileaf-Kollimatoren

hohe Konformität bei kleinen Zielvolumina mit Nähe zu Risikostrukturen wichtig

8.3.2 Unterschiede im Behandlungsablauf

Eine Befragung zum Ablauf einer LINAC-basierten stereotaktischen Behandlung, sowie einer Behandlung mit dem Gamma Knife zeigen die Tabellen im Anhang (Tabelle 10.2-1; Tabelle 10.3-1). Die Beispiele zeigen für den LINAC einen komplexeren Ablauf. Ein Grund dafür ist eine größere mechanische Komplexität und eine damit einhergehende umfassendere Bedienung (insbesondere Feineinstellungen und Qualitätskontrolle) als beim GK.

Die Belegsdauer ist im LINAC-Ablauf mit 2-3 Tagen länger als beim Gamma Knife (1-2 Tage). Neben dem komplexeren technischen Ablauf kommt als Erklärung allerdings auch ein unterschiedlicher Case-Mix (mit zum Beispiel höherer Morbidität und Pflege- bzw. Beobachtungsbedürftigkeit) bei LINAC-PatientInnen in Frage.

Die Dauer der eigentlichen Bestrahlung hängt beim Gamma Knife stark davon ab, ob nur ein Zielpunkt oder mehrere Zielpunkte angesteuert werden. Während sich die Dauer für einen einzelnen Punkt im Vergleich unwesentlich unterscheiden dürfte, bieten dynamische Bestrahlungen mit Multileaf-Kollimatoren Vorteile bei Volumina, in denen mit Gamma Knife mehrere Rasterpunkte benötigt würden.

komplexerer Ablauf bei der LINAC-Radiochirurgie

Hinweise auf längere Belegsdauer bei LINAC-Radiochirurgie

Behandlungsdauer beim Gamma Knife abhängig von der Zahl der Zielpunkte

8.3.3 Unterschiede in der diagnostischen bzw. positionsgebenden Bildgebung

MRI und CT Bildgebung bei LINAC-basierten Systemen

Da für die Positionsbestimmung bzw. bei der Dosisplanung in LINAC-basierten Systemen ein CT Bild benötigt wird, jedoch bei vielen Erkrankungen auch das MRI diagnostischer Standard ist, werden beim LINAC zumeist 2 bildgebende Verfahren eingesetzt. Allerdings ist zum Teil auch bei Gamma Knife-Behandlungen eine CT-Aufnahme erforderlich, da Knochenstrukturen zu MRI-Artefakten [118] (in Form von Verzerrungen) führen können.

Planungsvorteile durch CT-Bildinformationen

Die regelmäßige Einbeziehung der CT-Daten kann zu einem Vorteil für PatientInnen führen, da anhand der Kenntnisse über die Strahlendichte die Planung exakter wird (und z.B. Risikoorgane besser geschont werden können).

8.3.4 Risiko von Stehzeiten

aufgrund der Konstruktion geringes Risiko für Stehzeiten beim Gamma Knife

Auf Grund der mechanischen Konstruktion besteht bei Kobalt 60-basierten Geräten ein geringeres Risiko für Stehzeiten im Vergleich zu Linearbeschleuniger-basierten Systemen [119]. Das Gamma Knife ist weitgehend ohne mechanisch beanspruchte Teile ausgestattet. Die Strahlungsquellen und die Komponenten der Strahlenausrichtung (Kollimatoren) sind fix ausgerichtet und massiv verankert. Auch die PatientInnencouch ist in den basalen Gamma Knife Modellen durch eine schwere Sockelung fix. In moderneren Ausführungen wird lediglich eine translationale Positionierung der PatientInnencouch durchgeführt.

mechanische Komplexität führt zu höherem Ausfallsrisiko bei LINAC-basierten Systemen

Linearbeschleuniger-basierte Systemen besitzen eine komplexe Mechanik, weil die Strahlungsquelle – der Strahlerkopf – einerseits schwer ist, andererseits sich jedoch häufig die Position in einem weit messenden Hebelbereich ändern muss. Weiters wird in modernen Anlagen die PatientInnencouch translational und rotatorisch bewegt. Wie auch aus dem Ablauf im Anhang ersichtlich ist, muss daher bei Linearbeschleuniger-basierten Systemen eine Feinadjustierung erfolgen, so bald sich der/die Patient/in auf der Couch befindet. Die Stehzeiten betragen bei einem Linearbeschleuniger-basiertem System ca. 5 Wochen (3 Wochen geplant und 2 Wochen ungeplant) pro Jahr (persönliche Mitteilung Wilhelm Eisner). Beim Gamma Knife sind keine Stehzeiten zu erwarten.

8.3.5 Fixierungssystem

Fixierungssysteme nicht (mehr) kennzeichnend für Radio- chirurgiesystem

Das klassische Fixierungssystem des Gamma Knife (knöcherne Fixierung) gilt als präziser als die meisten Maskensysteme. Nachteilig ist jedoch die Invasivität. Zwar sind die Fixierungssysteme wahlweise in beiden Systemen einsetzbar. Die Positionsbestimmung durch Bildsteuerung (Image Guided Radio Therapy) ist allerdings aus Konstruktionsgründen nur bei Linearbeschleuniger-basierten Systemen möglich.

8.3.6 Unterschiede in der Entwicklung der radiochirurgischen Technologien

Gamma Knife Technologie

Die grundlegende Technologie änderte sich beim Gamma Knife nur unwesentlich. Die wesentlichen Verbesserungen betreffen eine präzisere Kollimierung und einen robotergesteuerten PatientInnentisch zur Positionierung.

bessere Kollimierung und computergesteuerte PatientInnencouch

Weiterentwicklung von radiochirurgisch eingesetzten Linearbeschleunigern

Im Zuge der technischen Entwicklung sind beim Linearbeschleuniger eine Reihe von Funktionen hinzugekommen. Das betrifft vor allem die Kollimierung. Es sind hier verschiedene, unter anderem computergesteuerte Tertiärkollimatoren entwickelt worden. Während die Multileaf-Kollimatoren insbesondere im Rahmen der Konformationsbestrahlung zur Anwendung kommen (Intensity Modulated Radio Therapy), werden diese auch für die radiochirurgische Bestrahlung eingesetzt.

computergesteuerte Multileaf-Kollimierung

Eine deutliche Entwicklung betrifft die Dosisleistung der Geräte. In modernen Geräten wird eine Dosisleistung von 1.000 Monitoreinheiten pro Minute erreicht.

höhere Dosisleistung

Eine Besonderheit bildet die Positionskontrolle durch Bildsteuerung. Während dadurch im Schädelbereich eine invasive Fixierung entfällt, ermöglicht diese Technologie auch präzise Hochdosisbestrahlungen außerhalb des Kopfes. Dies bedeutet eine potentielle Indikationserweiterung des Nutzspektrums des Linearbeschleunigers, das Einfluss auf die Berechnung der Auslastung hat.

bildgesteuerte Positionskontrolle

Ob diese technologischen Weiterentwicklungen auch klinisch relevante Effekte mit sich bringen, ist noch vielfach Thema von Studien.

8.3.7 Historische Studienlage des Gamma Knifes

Der Einsatz von Gamma Knife ist anhand von zahlreichen großen Fallserien und Zeitreihen dokumentiert. Die Qualität der Evidenz dieser Studientypen wird allerdings der Anforderung einer ursächlichen Darstellung von Wirkamkeitszusammenhängen oft nicht gerecht. Insbesondere fehlen Vergleichsstudien zu aktuellen Therapiealternativen, wo sich zum Teil bedeutende Entwicklungen abgespielt haben (Mikrochirurgie: Operationsmikroskop: Echtzeit-Einspielung von perspektivisch angepassten Bildern aus der 3-D-Bildgebung einschl. der Konturen des Tumors, Neuronavigation (stereotaktische Positionsortung der Operationsinstrumente), intraoperatives elektrophysiologisches Neuromonitoring, Funktionelle Bildgebung, Diffusions-Tensor-Bildgebung (Rekonstruktion von Nervenbahnen), Fibertracking, Wach-OP mit z.B. Sprachmonitoring). Nicht zuletzt wird in einzelnen Indikationsbereichen der Mangel an Standards und Definitionen (Tumorkontrolle, therapeutische Dosis) kritisiert, die Vergleiche erschweren.

fehlende Vergleiche zu aktuellen Therapiealternativen

Einschränkend für die Aussagekraft vieler weiter zurück liegenden Studien mit Gamma Knife-Behandlungen ist unter anderem die sich verändernde

Bildgebung durch MRI erst seit 1998

Situation der Bildgebung (Diagnostik und Outcome-Kontrolle). Da die Qualität der Bildgebung sich kontinuierlich verbessert hat (insbesondere aber mit Einführung der Kernspintomographie ab ~ 1998) büßen Aussagen in der Literatur vor 1998 an Schärfe ein [120].

**weit zurückreichende
Erfahrungsgeschichte
der Radiochirurgie**

Allerdings hat sich am Gamma Knife nunmehr über ein halbes Jahrhundert ein Erfahrungsschatz angesammelt der der Community um die Gründer-technologie (des Gamma Knifes) zugeordnet werden kann. Diese Erfahrungen können einen bedeutenden Impact auf die bisherige und weitere Forschung darstellen.

8.3.8 Nutzungsspektrum und Auslastung

**extrakranielle
Behandlung nur mit
LINAC-basierten
Systemen möglich**

Im Vergleich des Behandlungsspektrums zeigt das Linearbeschleunigerbasierte System eine deutliche flexiblere Nutzungsvielfalt als das Gamma Knife. Beim Gamma Knife ist der Einsatz auf intrakranielle Lokalisationen und auf das Mindestvolumen von ~ 3 cm im Durchmesser der Läsion beschränkt. Gründe dafür sind die technische Konstruktion und die limitierte Größe des Brennpunktes (Volumina über 1-2 cm können nur mittels Rasterverfahren bestrahlt werden, aber ein weiterer Rasterpunkt verdoppelt die Bestrahlungszeit). Anders ist die Situation beim Linearbeschleunigerbasierten System. Hier können mit selber radiochirurgischer (bzw. „stereotaktischer“) Genauigkeit wie im Kopfbereich auch andere Körperbereiche behandelt werden. Zwar sind die Fixierungsmöglichkeiten dieser Körperbereiche noch weniger gut standardisiert wie die Techniken zu Schädelfixierung, dennoch sind die Ansätze der extrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung insgesamt vielversprechend.

**auch fraktionierte
Bestrahlung nur mit
LINAC**

Das Behandlungsvolumen betreffend zeigen linearbeschleunigerbasierte Systeme ebenfalls flexiblere Einsatzmöglichkeiten. Während sich bei Volumina über 3 cm im Durchmesser zwar prinzipiell Grenzen der Hochdosisbestrahlungen zeigen, da hier die Nachbarstrukturen über ihre Toleranzgrenze hinaus bestrahlt hinaus werden müssten, bieten die automatischen Kollimatoren-systeme in adaptierten Linearbeschleunigern die Möglichkeit einer schnelleren Applikation der Gesamtdosis. Abseits davon bieten Linearbeschleunigerbasierte Systeme bessere Voraussetzung für eine fraktionierte Bestrahlung. Bei der fraktionierten Bestrahlung (die nicht mehr in die Definition der Radiochirurgie fällt) wird die Gesamtdosis auf mehrere Sitzungen verteilt. Durch die Pausen können sich die bestrahlten Nachbargebiete erholen, während durch die Akkumulation im Bestrahlungsziel dennoch tumorwirksame Konzentrationen auftreten. In der Praxis werden keine fraktionierten Bestrahlungen mit dem Gamma Knife durchgeführt.

**Möglichkeiten der
Auslastung beim LINAC
umfangreicher**

Chin et al. [106] nennen Mindestanzahlen (break-even volume) von behandelten PatientInnen, die für eine adäquate Auslastung notwendig sind. Beim Gamma Knife liegt die Zahl bei 86 PatientInnen pro Jahr. Aus der selben Quelle kommt eine Zahl für ausschließlich radiochirurgisch eingesetzte Linearbeschleuniger: Hier werden 122 PatientInnen pro Jahr angegeben. Allerdings könnte hier Mangel an Auslastung durch das erweiterte Indikationsspektrum (extrakranielle oder fraktionierte Behandlungen) abgefangen werden.

8.4 Kostenunterschiede

Ein per se bestehender Kostenvorteil kann aus den Kostenstudien weder für das Gamma Knife, noch für einen stereotaktisch eingesetzten Linearbeschleuniger abgeleitet werden. Mehr oder weniger klare Aussagen aus Kostenstudien sind stark im Kontext der jeweiligen Studie zu sehen und sind aufgrund unterschiedlicher Grundannahmen und unterschiedlicher Umfeldvariablen nur eingeschränkt übertragbar.

Während für die Amortisation eine lange Lebensdauer von Vorteil ist, könnte eine kurze Lebensdauer ein taktischer Vorteil sein, wenn in der Behandlungstechnik ein rasches technologisches Fortschreiten zu beobachten ist.

Bei den Investitionskosten halten sich Unterschiede bei den Anschaffungskosten und die unterschiedliche Lebensdauer ungefähr die Waage. Falls eine Kapitalfinanzierung nötig ist, kann – je nach den Möglichkeiten der Finanzierung – eine bestimmte Variante vorteilhafter sein.

Für den Betrieb sind beim GK die Quellenwechsel bedeutend, während beim LINAC mit höheren Service- und Personalkosten zu rechnen ist. Diese hängen jedoch stark von lokalen Qualitätssicherungsbestimmungen, Refundierungsmechanismen und PatientInnenpfaden (Behandlungsablauf, ambulant/stationär) ab.

Ein Nachteil kann mit dem Gamma Knife entstehen, wenn eine gute Auslastung nicht gelingt. Vorteil der Gamma Knife Therapie kann dann möglicherweise ein effizienterer Ablauf von Behandlung sein. Beim Linearbeschleuniger bieten sich dagegen umfassendere Einsatzmöglichkeiten an. Für kleinere Zentren besteht somit eine ungünstigere Konstellation für den Einsatz des Gamma Knifes.

Eine gute Schätzung der zu erwartenden Fallzahlen ist ein wichtiger Faktor für die Berechnung der Kosten. Die Fallzahl hängt dabei stark von dem hausintern gepflegten Indikationsspektrum ab. Das Indikationsspektrum der Radiochirurgie weist neben der zum Teil unsicheren Evidenzlage weitere Besonderheiten auf.

Einige Indikationen der Radiochirurgie sind selten und bieten einen Spielraum für den Zeitpunkt und Ort der Behandlung (Elektivität). Bei dieser Konstellation bietet sich aus Effizienzgründen eine überregional (bzw. -national) koordinierte Lösung an. Der Vorteil besteht für PatientInnen darin, dass sie in einem größeren Spezialzentrum eine bessere Behandlung erwarten können. Grund dafür ist, dass im spezialisierten Zentrum eine ausreichend große Zahl an Behandlungen erreicht werden kann, die für die Erfahrung der Spezialisten notwendig ist. In der englischen Leitlinie 2001 wird beschrieben, dass die Lernkurve nach 20-60 Neurinomoperationen ein Plateau erreicht [83].

Andere Indikationen (Gehirnmetastasen) sind häufig und betreffen zum Teil schwer morbid PatientInnen. In dieser Situation liegt der Schwerpunkt bei einer guten lokalen Versorgung, da längere Transporte hier unzumutbar sind. Die Fallzahl hängt somit davon ab, welches Einzugsgebiet und inwieweit Kooperationen mit anderen Zentren beabsichtigt werden.

In Anbetracht einer deutlichen in Österreich zu beobachtenden gesteigerten Inanspruchnahme von stationären Gamma Knife und LINAC Behandlungen sollten von der verfügbaren Evidenz ausgehende und in der Folge eine

**Kostenvergleiche
abhängig von
Grundannahmen**

Lebensdauer

Investitionskosten

laufender Betrieb

Auslastung

**Fallzahlenabschätzung
abhängig vom
Indikationsspektrum**

**bei seltenen
Indikationen
Spezialisierung
anzustreben**

**gut ausgebaute lokale
Versorgung für schwer
morbid PatientInnen
indiziert**

**klare Festlegung der
Indikationsstellungen**

im interdisziplinären Konsens akzeptierte klare Definition und/oder definierte Vorgehensweise bei der Indikationsstellung angestrebt werden, um einer Überversorgung oder Unterversorgung entgegen zu wirken. Den Rahmen können beispielsweise Tumorkonferenzen (Tumorboards) bilden.

**kontingente
Widmung zur
Aufrechterhaltung der
Qualität**

Eine andere Herausforderung bietet die Tatsache, dass moderne Linearbeschleuniger Nutzungsmöglichkeiten über Fachdisziplinen hinweg besitzen (Neurochirurgie, Strahlentherapie, HNO, Augenheilkunde). Dadurch besteht die Notwendigkeit einer interdisziplinären Organisation (z.B. durch Nutzungsgarantien oder ausgewogene Refundierungen). So kann eine (radiochirurgische) Nutzung analog zum Gamma Knife beispielsweise durch eine konzertierte Widmung des Gerätes im Rahmen eines festgelegten Kontingentes erfolgen, nicht zuletzt um ein geschultes und erfahrenes Personal für den Betrieb sicherzustellen.

9 Schlussfolgerungen

- ❖ Die auf klinischen Studien basierende Evidenz gibt Hinweise auf die Gleichwertigkeit gemessen an patienten-relevanten klinischen Endpunkten einer Gamma Knife-Behandlung und einer radiochirurgischen Linearbeschleunigerbehandlung.
- ❖ Es liegen aber nur wenige Studien mit jeweils niedriger Evidenzstufe vor.
- ❖ Die *Hinweise* auf Gleichwertigkeit bedeuten nicht den *Nachweis* für Äquivalenz, aber auch nicht für Unterschiedlichkeit.
- ❖ Die Vergleiche aus *physikalischen* Studien deuten darauf hin, dass eine Aufteilung: Gamma Knife für Einpunktbestrahlungen (kleine Volumina) - LINAC-Systeme für größere Volumina im Rahmen der radiochirurgischen Behandlung Sinn machen kann.
- ❖ Die Kosten beider Geräte im Vergleich sind durch eine längere Lebensdauer des Gamma Knifes, aber die geringeren Anschaffungskosten des Linearbeschleunigers ähnlich. Daher spielen örtlichen Variablen (vorhandene Ausstattung, erzielbare Fallzahlen, Finanzierungsoptionen, Erstattungsmechanismen) die entscheidende Rolle.
- ❖ Für die erzielbaren Fallzahlen spielt das beabsichtigte Profil des Zentrums eine Rolle (Einzugsgebiet, transregionale Kooperationen), von Bedeutung sind jedoch auch die intendierten Indikationen.
- ❖ Die beobachtete Zunahme der Inanspruchnahme von radiochirurgischen Leistungen sollte nicht automatisch mit Bedarf gleichgesetzt werden, sondern auf wissenschaftliche Nachweise des Patientinnennutzens hinterfragt werden.
- ❖ Zum Nachweis des Patientinnennutzens sind multinationale Studien dringend zu finanzieren und eine umfassende Registrierung aller radiochirurgischer Fälle hinsichtlich des Nutzens und des Schadenspotentials ist anzustreben. Hier sollten EU-Mittel oder andere übernationale Finanzierungsoptionen in Betracht gezogen werden.
- ❖ Ein Vorteil ergibt sich für Linearbeschleuniger-basierte Systeme aufgrund des breiteren potentiellen Indikationsspektrums (LINACs sind auch extrakranial stereotaktisch und im Rahmen fraktionierter Bestrahlungen einsetzbar) der kürzeren Gebundenheit an eine bestimmte Technologie durch die kürzere Lebensdauer.

10 Anhang

10.1 Definitionen

Gray:

Maßeinheit für die Strahlendosis, die von einem Gewebe aufgenommen wird

Konventionelle Bestrahlung:

Bestrahlung, die auf der Annahme basiert, dass Tumorzellen (bedingt durch deren schnelleres Wachstum) strahlungsempfindlicher sind als normale Zellen. Die Bestrahlung erfolgt zumeist in Form von mehreren zeitlich auseinander liegenden Sitzungen („konventionell fraktioniert“) mit 2 Gray, wobei die gesamte Region (ohne Unterscheidung von Zielgewebe und umliegendem Gewebe) gleichermaßen bestrahlt wird.

Stereotaktische Konformationsbestrahlung (Syn. Stereotactic radiotherapy)

Weiterentwicklung der konventionellen Strahlentherapie, bei der Bestrahlungsfelder eines Linearbeschleunigers aus jeder Richtung durch variabel einstellbare Tertiärkollimatoren an die Form des Bestrahlungsziels angepasst werden. Die Bestrahlung wird zumeist fraktioniert (aufgeteilt in mehrere Sitzungen) oder einzeitig durchgeführt (wobei sich dann die Definition mit jener der Radiochirurgie überlappt [121]).

Radiochirurgie (Syn.: „Stereotaktische Hochpräzisions-Einzeitkonvergenzbestrahlung“ oder kurz „Stereotaktische Radiochirurgie), engl. stereotactic radiosurgery (SRS)):

Die - am geschlossenen Schädel durchgeführte – präzise Destruktion oder biologische Inaktivierung eines dreidimensionalen Ziels durch ionisierende Strahlung, die im Rahmen einer einzeitigen Behandlungssitzung durchgeführt wird [122].

10.2 Ablauf einer radiochirurgischen LINAC- Behandlung

Die folgende Tabelle zeigt den Ablauf einer radiochirurgischen Behandlung am Linearbeschleuniger anhand einer Expertenbefragung am 04.08.2010, Wien

Tabelle 10.2-1, Ablauf einer LINAC-basierten radiochirurgischen Behandlung

Eingesetztes LINAC-System	Elekta Synergy bzw. Synergy S		
Eingesetzte Tertiärkollimatoren	Variante 1: 2x40 –Kollimator 1cm im Isozentrum plus Ad on Multileaf Kollimator (Brainlab) Lamellenbreite: zw. 3,5 und 5 mm Maximale Feldgröße: 10x10 Variante 2: Beam modulator 2x40 Lamellen Im Isozentrum 4mm breit Maximale Feldgröße 16x20		
Belegsdauer	Behandlung erfolgt im Rahmen einer stationären Behandlung Belegsdauer: 2-3 Tage im Durchschnitt		
Ablauf	Details des Ablaufes	Kommentare	Dauer (min)
Fixierung	Anfertigen der thermoplastischen Maske Adaptersystem: Registrierungswürfel („Localiser“)		20
Diagnostische Bildgebung und Bildgebung zur 3D-Positionsbestimmung	1. CT: 2mm Schichtdicke mit Kontrastmittel und 2. MRI mit KM (T1 gewichtet)	Bildgebung 1-2 Tage vor Behandlung	30-45 30-45
	Aufbereiten der Bilddaten		15
	Fusion von CT und MRI-Bildern durch Physiker (Kontrolle durch Radioonkologen / Neurochirurgen)		15
Bestimmung des Zielvolumens	Konturierung des Zielvolumens im Planungssystem durch Radioonkologen / Neurochirurgen Bestimmung des „Cross tumor volume“, des „Clinical target volume“ (am Bild nicht sichtbare Tumoranteile) und des „Planning target volume“	Am Gamma Knife nicht nötig	90
Bestrahlungsplan	Erstellen des Bestrahlungsplans durch den Physiker: Unterschiedliche Feldgewichtungen		Annahme: Aderhautm elanom 40 – 60 (variiert je nach Erkrankung sbild)
	Begutachtung/Planfreigabe durch Radioonkologen / Neurochirurgen Schicken, Dokumentation Ausdrucken der Folien für Qualitätssicherung Vorbereitung der Verifikation am Gerät		15

Testbestrahlungen (ohne PatientInnen)	Erste Testbestrahlung: Geometrische Kontrolle, Standard Test: Winston-Lutz-Test; 1mm Bleikugel im Zentrum Zweite Testbestrahlung: Unter Verwendung des Lokalisers; Feldprojektionen werden auf Filmfolien abgelichtet; Vergleich mit Planungsbildern	Anwesenheit des Physikers bei beiden Tests erforderlich	30 Je nach Anzahl der Felder ~20
PatientInnenbehandlung	Verbinden der Maske mit dem Lokalisier Feinjustierung, wenn Patient/in auf dem Behandlungstisch liegt (Anwesenheit von Facharzt, Physiker und Radiotechniker erforderlich)		5-10
	Bestrahlung	Bestrahlungsdauer pro Isozentrum: ca. 20 min)	15

10.3 Ablauf einer Behandlung mit dem Gamma Knife

Die folgende Tabelle zeigt den Ablauf einer Behandlung am Gamma Knife anhand einer Expertenbefragung am 25.06.2010, Steiermark

Tabelle 10.3-1, Ablauf einer Gamma Knife-Behandlung

Gamma Knife Modell	Model B/C type
Schritte	Zeit
Patient wird zumeist am Vortag aufgenommen (stationär)	Ein bis 2 Behandlungen pro Tag sind möglich. [Siehe auch Königsmaier1998]
Am nächsten Tag beginnt die Gamma Knife-Behandlung mit dem Aufsetzen des Rings	30-45
Dann erfolgt die MRI-Aufnahme zur Bestimmung des Ziels relativ zum Ring.	30-45?
Planung der Bestrahlung	30 - 120
Die Vorbereitungen am Gerät	30
Die Behandlungsdauer variiert je nach Erkrankung bzw. in abh. der Anzahl der Rasterpunkte	15 - 75 Minuten abh. von Dosis und Zahl der Bestrahlungspunkte
Die Entfernung des Rahmens	ca. 2 min
Kommentare:	Zur Fixierung werden u.a. auch thermoplastische Masken verwendet

11 Literatur

- [1] Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1355-64.
- [2] Schmieder K, Engelhardt M, Wawrzyniak S, Börger S, Becker K, Zimolong A. Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen Operation. 2010 [cited 2010-04-14]; Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta229_bericht_de.pdf
- [3] Hassler M, Marosi C, Reni M, Roessler K, Sant M, Vecht C. Meningioma. 2010 2010-04-01 [cited 2010-08-05]; Available from: http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=78%3Ameningioma&catid=37%3Abrain-cancer-cat&Itemid=53&lang=en
- [4] Thilmann C, Schulz-Ertner D, Unterberg A, Wannemacher M, Debus J. Stereotaktische Strahlenbehandlung schädelbasisnaher Meningeome und Schwannome. *Dtsch Arztebl*. 2004;101(15):1022-.
- [5] Regis J. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study - Commentary. *Neurosurgery*. 2009;64(4):663.
- [6] Lunsford LD. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study - Commentary. *Neurosurgery*. 2009;64(4):661-2.
- [7] Gerganov V, Samii M. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study - Commentary. *Neurosurgery*. 2009;64(4):662-3.
- [8] Fayad JN, Brackmann DE. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study - Commentary. *Neurosurgery*. 2009;64(4):662.
- [9] Chang SD. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study - Commentary. *Neurosurgery*. 2009;64(4):661.
- [10] Banerjee R, Moriarty JP, Foote RL, Pollock BE. Comparison of the surgical and follow-up costs associated with microsurgical resection and stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma (Brief record). *Journal of Neurosurgery* 2008;1220-4.
- [11] Verma S, Anthony R, Tsai V, Taplin M, Rutka J. Evaluation of cost effectiveness for conservative and active management strategies for acoustic neuroma. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):438-46.
- [12] Park JK, Black PM, Vernick DM, Ramakrishna N. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). *UpToDate*. 2010.
- [13] Timmer FCA, van Haren AEP, Mulder JJS, Hanssens PEJ, van Overbeeke JJ, Cremers CWRJ, et al. Quality of life after gamma knife radiosurgery treatment in patients with a vestibular schwannoma: the patient's perspective. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009:1-7.
- [14] IRSA. Vestibular Schwannoma Management. 2006 [cited 2010-08-20] Available from: www.irsa.org/AN%20Guideline.pdf
- [15] British Association of Otorhinolaryngists, Surgeons HaN. Clinical Effectiveness Guidelines - Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma). 2002 [cited 2010-08-20]; Available from: www.entuk.org/members/publications/ceg_acousticneuroma.pdf

- [16] Snyder PJ. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. UpToDate. 2009.
- [17] Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Dec;26(4):725-40.
- [18] Engenhardt-Cabillic R, Kocher M, Muller RP, Voges J, Sturm V, Jockenhovel F, et al. [Guidelines for radiotherapy of pituitary adenomas. German Society of Endocrinology.]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1999 Oct 1;124(39):1148-52.
- [19] IRSA. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Pituitary Adenomas. 2004 [cited 2010-08-20]; Available from: <http://www.irsa.org/Pituitary%20Guideline.pdf>
- [20] Schaffler A. [Treatment of pituitary gland hyperfunction: from acromegaly to prolactinoma]. *Der Internist*. 2006 Dec;47(12):1215-6, 8-20, 22.
- [21] Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008;37(1):263-75.
- [22] Wowra B. Gamma Knife Radiochirurgie bei Hypophysenadenomen. 2002 [cited 2010-07-20]; Available from: <http://www.hypophyse-muenchen.de/brennpunkt/archiv/hypophysenadenome.htm>
- [23] Bajwa ZH, Ho CC, Khan SA. Trigeminal neuralgia. UpToDate 2009 [cited 2010-07-20]; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=neuropat/7382&selectedTitle=1~150&source=search_result
- [24] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1013-28.
- [25] IRSA RPLI. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intractable Typical Trigeminal Neuralgia Who Have Failed Medical Management. 2009 [cited 2010-08-22]; Available from: <http://www.irsa.org>
- [26] Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;853-60.
- [27] Batchelor T, Louis DN. Pathogenesis and biology of malignant gliomas. 2010.
- [28] Olson JJ, Ryken T. Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: introduction. *J Neurooncol*. 2008 Sep;89(3):255-8.
- [29] Giralt JL, Gonzalez J, Del Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamiás J, et al. Brain metastases in patients with no known primary tumor: The role of stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2000;89(5):1095-101.
- [30] Wen PY, Loeffler JS. Overview of the clinical manifestations, diagnosis, and management of patients with brain metastases. UpToDate. 2009.
- [31] Ohinmaa A. Cost estimation of stereotactic radiosurgery: application to Alberta. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2003.
- [32] Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *The New England journal of medicine*. 2010 Mar 25;362(12):1119-27.
- [33] Vallow LA, Vallow LA. Stereotactic radiosurgery alone to treat brain metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009 Jul;6(7):377-8.
- [34] Marko NF, Weil RJ. Radiotherapy: Neurocognitive considerations in the treatment of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Apr;7(4):185-6.
- [35] IRSA. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Brain Tumors. 2008 [cited 2010-08-24]; Available from: www.irsa.org/Metastatic%20Guideline.pdf

- [36] Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 2009 Apr;91(1):67-74.
- [37] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, 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. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010 Jan;96(1):45-68.
- [38] Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010 Jan;96(1):33-43.
- [39] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010 Jan;96(1):17-32.
- [40] Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010 Jan;96(1):85-96.
- [41] Serizawa T, Serizawa T. Radiosurgery for metastatic brain tumors. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009 Aug;14(4):289-98.
- [42] Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N, Mintz A, et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Current Oncology*. 2007 Aug;14(4):131-43.
- [43] Mohr JP. A Randomized Multicenter Clinical Trial of Unruptured Brain AVMs (ARUBA). 2010 [cited 2010-08-10; Available from: <http://www.arubastudy.org/frameSetBkgrndRation.html>
- [44] GBA. Protonentherapie. 2010 [cited 2010-04-16; Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/content/gesundheitspartner/bund/krankenhaus/qualitaetsicherung/abschluss_gba_protonen_avm.pdf
- [45] Schirmer CM, Chan M, Mignano J, Duker J, Melhus CS, Williams LB, et al. Dose de-escalation with gamma knife radiosurgery in the treatment of choroidal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009 Sep 1;75(1):170-6.
- [46] Schönbach S. Klinische Ergebnisse nach stereotaktischer Präzisionsbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife. 2006 [cited 2010-08-03]; Available from: http://edoc.ub.uni-muenchen.de/5148/1/Schonbach_Sabine.pdf
- [47] Gerbi BJ, Higgins PD, Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, et al. Linac-based stereotactic radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2004;5(3):80-92.
- [48] Schüller P, Thiele K-P, Heyll A. Grundsatzgutachten - G3 - Hochpräzisions-Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie, SRS) von Hirnmetastasen. 2009.
- [49] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Strukturplan Gesundheit 2006. 2006 [cited 2008-09-15]; Available from: http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/0/1/CH0716/CMS1136983382893/oegs2006_280606.pdf

- [50] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Strukturplan Gesundheit – ÖSG 2008. 2008 [cited 2010-08-16]; Available from:
http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/1/0/1/CH0716/CMS1136983382893/oesg_2008_versorgungsmatrix.xls
- [51] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2009 [cited 2010-09-01]; Available from:
http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO_2009-12-17.pdf
- [52] Windeler. Begriffsdefinitionen und Einführung. 2007 [cited 2010-08-30]; Available from:
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/DLR_Nutzenbewert_07-11-22_Druckversion.pdf
- [53] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. 2009 [cited 2010-07-26]; Available from:
portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf
- [54] Zamorano L, Saenz A, Matter A, Buciu R, Gaspar L, Fontanesi J, et al. Radiosurgical treatment of meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69(1-4 Pt 2):156-61.
- [55] Yu C, Luxton G, Jozsef G, Apuzzo MLJ, Petrovich Z. Dosimetric comparison of three photon radiosurgery techniques for an elongated ellipsoid target. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1999;45(3):817-26.
- [56] Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000 May 1;47(2):291-8.
- [57] Orio P, Stelzer KJ, Goodkin R, Douglas JG. Treatment of arteriovenous malformations with linear accelerator-based radiosurgery compared with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2006 Dec;105 Suppl:58-63.
- [58] Pollock BE, Ecker RD. A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clinical Journal of Pain.* 2005;21(4):317-22.
- [59] Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, Downes MB, Bednarz G, Corn BW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2001 Aug 1;50(5):1265-78.
- [60] Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW, 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. *Journal of Neuro-Oncology.* 2008 May;87(3):299-307.
- [61] Chogule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both [abstract]. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000:114.
- [62] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1037-44.
- [63] Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2007 Aug 1;68(5):1388-95.

- [64] Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
- [65] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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 May 22;363(9422):1665-72.
- [66] Becker G, Kortmann RD, Kaulich TW, Duffner F, Bamberg M. [Treatment with gamma knife versus stereotactic linear accelerator: clinical results and the cost-effectiveness]. *Der Radiologe*. 1996;36(4):345-53.
- [67] van Roijen L, Nijs HG, Avezaat CJ, Karlsson G, Linqvist C, Pauw KH, et al. Costs and effects of microsurgery versus radiosurgery in treating acoustic neuroma (Structured abstract). *Acta Neurochirurgica* 1997:942-8.
- [68] Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter (Brief record). *Acta Neurochirurgica* 2003:249-55.
- [69] Wellis G, Nagel R, Vollmar C, H-J S. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter *Acta Neurochirurgica*. 2003;145(4):249-55.
- [70] Rutigliano MJ, Lunsford LD, Kondziolka D, Strauss MJ, Khanna V, Green M, et al. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery*. 1995 Sep;37(3):445-53; discussion 53-5.
- [71] Miller CE, Quayyum Z, McNamee P, Al-Shahi Salman R. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1973-9.
- [72] Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, Kavanagh BD, Zwicker RD, Amir C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;47(3):603-8.
- [73] Lee WY, Cho DY, Lee HC, Chuang HC, Chen CC, Liu JL, et al. Outcomes and cost-effectiveness of gamma knife radiosurgery and whole brain radiotherapy for multiple metastatic brain tumors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16(5):630-4.
- [74] Konigsmair H, de Pauli-Ferch B, Hackl A, Pendl G. The costs of radiosurgical treatment: comparison between gamma knife and linear accelerator. *Acta Neurochirurgica*. 1998;140(11):1101-11.
- [75] Bennett CL, Tigue CC, Fitzner KA. The economics of brain metastases (Brief record). *Cancer Treatment and Research* 2007:23-9.
- [76] Ma L, Kwok Y, Chin LS, Yu C, Regine WF. Comparative analyses of linac and Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia treatments. *Phys Med Biol*. 2005 Nov 21;50(22):5217-27.
- [77] Ma L, Sahgal A, Descovich M, Cho YB, Chuang C, Huang K, et al. Equivalence in dose fall-off for isocentric and nonisocentric intracranial treatment modalities and its impact on dose fractionation schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):943-8.

- [78] Perks JR, St George EJ, El Hamri K, Blackburn P, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XVI: Isodosimetric comparison of photon stereotactic radiosurgery techniques (gamma knife vs. micromultileaf collimator linear accelerator) for acoustic neuroma--and potential clinical importance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Dec 1;57(5):1450-9.
- [79] Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1313-9.
- [80] Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I, et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery.* 2005 Nov;57(5):873-86; discussion -86.
- [81] Maruyama K, Kawahara Nobutaka, Shin Masahiro, Tago Masao, Kishimoto Junji, Kurita Hiroki, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *The New England journal of medicine,* 352, 2, 146-53, 2005. 2005.
- [82] Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Acoustic neuroma management: an evidence-based medicine approach. *Otology & Neurotology.* 2002 Jul;23(4):534-41.
- [83] BAO-NHS. Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma). 2001 [cited 2010-08-09]; Available from: http://www.entuk.org/members/publications/ceg_acousticneuroma.pdf
- [84] Pollock BE, Lunsford L. D., Kondziolka D., Flickinger J. C., Bissonette D. J., Kelsey S. F., et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery,* 36, 1, 215-24, 1995. 1995.
- [85] Battaglia A, Mastrodimos B, Cueva R, Battaglia A, Mastrodimos B, Cueva R. Comparison of growth patterns of acoustic neuromas with and without radiosurgery. *Otology & Neurotology.* 2006 Aug;27(5):705-12.
- [86] Pollock BE, Pollock BE. An evidence-based medicine review of stereotactic radiosurgery. *Progress in Neurological Surgery.* 2006;19:152-70.
- [87] Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, non-randomized study. *Neurosurgery.* 2009;64(4):654-61.
- [88] Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006 Jul;59(1):77-85; discussion 77-85.
- [89] Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Aug 1;56(5):1390-6.
- [90] Perks JR, El-Hamri K, Blackburn TP, Plowman PN, Perks JR, El-Hamri K, et al. Comparison of radiosurgery planning modalities for acoustic neuroma with regard to conformity and mean target dose. *Stereotactic & Functional Neurosurgery.* 2005;83(4):165-71.
- [91] Minniti G, Brada M, Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2007 Nov;51(8):1373-80.
- [92] Minniti G, Gilbert DC, Brada M, Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2009 Jun;10(2):135-44.
- [93] NICE. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia using the gamma knife. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004.

- [94] Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM, Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2004 Apr;54(4):973-82; discussion 82-3.
- [95] Pollock BE, D. ER. A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clinical Journal of Pain*, 21, 4, 317-322, 2005. 2005.
- [96] Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005 Sep 1;63(1):47-55.
- [97] Herrmann H-D, Bamberg M, Müller R-P. Consensus der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie zur Qualitätssicherung bei der stereotaktischen Radiochirurgie. 1996 [cited 2010-08-02]; Available from: http://www.dgnc.de/htm/02/text02_2.html
- [98] Chang E. Phase III randomized clinical trial of radiosurgery with or without whole brain irradiation in patients newly diagnosed with 1-3 brain metastases. (clinicaltrials.gov: NCT0030628). Fiftieth Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008.
- [99] Davey P, Schwartz ML, Scora D, Gardner S, O'Brien PF. Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: Implications for survival. *British Journal of Neurosurgery*. 2007;21(5):491-5.
- [100] Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999 Sep 1;45(2):427-34.
- [101] Li B, Yu J, Suntharalingam M., Kennedy A. S., Amin P. P., Chen Z., et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*, 90, 1, 37-45, 2000. 2000.
- [102] Al-Shahi Salman Rustam AUWCP. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2006;Issue 1.
- [103] Raza SM, Jabbour S, Thai QA, Pradilla G, Kleinberg LR, Wharam M, et al. Repeat stereotactic radiosurgery for high-grade and large intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol*. 2007 Jul;68(1):24-34; discussion
- [104] Griffiths A, Marinovich L, Barton MB, Lord SJ. Cost analysis of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *International journal of technology assessment in health care*. 2007 Fall;23(4):488-94.
- [105] Hassen-Khodja R. Gamma knife and linear accelerator stereotactic radiosurgery. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2002.
- [106] Chin LS, Regine WF, Litofsky NS, D'Agostino-Demers A. Building a Radiosurgery Program. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*: Springer New York 2008:691-8.
- [107] Wurm R, Okunieff P. Intracranial and extracranial stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;66(4 SUPPL.):S1-S2.
- [108] Bellemare C. SERVICE PROVINCIAL LE SCALPEL GAMMA AU CHUS. 2008.

- [109] Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM, Minniti G, Esposito V, et al. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurgical Review*. 2009 Apr;32(2):125-32; discussion 32.
- [110] Brada M, Cruickshank G, Brada M, Cruickshank G. Radiosurgery for brain tumours. *BMJ*. 1999 Feb 13;318(7181):411-2.
- [111] Girvigian MR, Chen JC, Rahimian J, Miller MJ, Tome M. Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Neurosurgery*. 2008 May;62(5 Suppl):A19-27; discussion A-8.
- [112] Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, et al. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2006 Dec;59(6):1188-94; discussion 94.
- [113] Feigl GC, Samii M, Horstmann GA. Volumetric follow-up of meningiomas: A quantitative method to evaluate treatment outcome of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2007;61(2):281-6.
- [114] Bakkouri WE, Kania RE, Guichard JP, Lot G, Herman P, Huy PT. Conservative management of 386 cases of unilateral vestibular schwannoma: tumor growth and consequences for treatment. *J Neurosurg*. 2009 Apr;110(4):662-9.
- [115] Coelho DH, Roland JT, Jr., Rush SA, Narayana A, St Clair E, Chung W, et al. Small vestibular schwannomas with no hearing: comparison of functional outcomes in stereotactic radiosurgery and microsurgery. *Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):1909-16.
- [116] Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y, et al. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. *Clinical article. Journal of Neurosurgery*. 2009 Aug;111(2):351-8.
- [117] Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, Weger M, Berghold A, Schrottner O, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):909-13.
- [118] Ertl A, Saringer W, Heimberger K, Kindl P. Quality assurance for the Leksell gamma unit: considering magnetic resonance image-distortion and delineation failure in the targeting of the internal auditory canal. *Med Phys*. 1999 Feb;26(2):166-70.
- [119] Adams EJ, Warrington AP. A comparison between cobalt and linear accelerator-based treatment plans for conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol*. 2008 Apr;81(964):304-10.
- [120] Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Maitz A, Voynov G, Lunsford LD. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;60(1):225-30.
- [121] Mehta MP. The physical, biologic, and clinical basis of radiosurgery. *Current problems in cancer*. 1995;19(5):265-329.
- [122] Linskey ME. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma: a Leksell Gamma Knife Society 2000 debate. *J Neurosurg*. 2000 Dec;93 Suppl 3:90-5.

Danksagung

Dietmar Georg, Uwe Wolff, Peter Winkler und Ali Reza Homayuni wird für ihre umfassenden Vor-Ort-Auskünfte gedankt. Ebenso gilt der Dank Stephan Mildschuh für die Auskünfte zu den Daten des ÖSG, Christian Rous für die Datenauszüge der KAGES und Markus Narath für die zur Verfügung gestellte Literatur. Weiters wird Frau Imke Schall für die lekorische Durchsicht der Arbeit gedankt. Herzlichen Dank an alle anderen Mitwirkenden im Projekt.