



Tumortherapiefelder in der Behandlung des Glioblastoma multiforme

Ein Rapid Assessment nach Methoden der EUnetHTA

Jänner 2017

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1031 Wien, Kundmanngasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@ sozialversicherung.at

1	Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung.....	5
1.1.1	Indikation und therapeutisches Ziel	5
1.1.2	Beschreibung der Technologie	5
1.2	Methoden.....	5
1.3	Ergebnisse.....	5
1.3.1	Verfügbare Evidenz.....	6
1.3.2	Klinische Wirksamkeit	6
1.3.3	Sicherheit	6
1.3.4	Kostenerstattung	7
1.4	Diskussion	7
1.5	Schlussfolgerung	7
2	Abkürzungsverzeichnis.....	9
3	Scoping Prozess	10
4	Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention	11
4.1	Ergebnisse.....	11
5	Beschreibung und technische Merkmale der Intervention	14
5.1	Ergebnisse.....	14
6	Klinische Wirksamkeit	18
6.1	Methodik	18
6.2	Ergebnisse.....	18
6.3	Diskussion	20
7	Sicherheit.....	22
7.1	Methodik	22
7.2	Ergebnisse.....	22
7.3	Diskussion	23
8	Qualität der Evidenz.....	25
9	Referenzen.....	27
	Anhang 1: Methodik und Beschreibung der Evidenz.....	31
1.	METHODIK.....	31
1.1	Generelle Methodenbeschreibung	31
1.1.1	Dokumentation der Suchstrategie.....	32

1.1.2	Flow chart der Studiauswahl	34
2.	Beschreibung der Evidenz	35
2.1.1	Evidenztabellen der inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit.....	36
2.1.2	Liste der laufenden oder geplanten Studien	39
2.1.3	Risk of Bias Tabellen	41
2.1.4	Anwendungstabellen.....	43
	Anhang 2: Tabellen	44
	Anhang 3: Exkludierte Studien	48
	Anhang 4: Graphik	49

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam

Autor(in)	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
Co-Autor(in)	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
Reviewer	Dr. Gottfried Endel	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger

Kontakt

Autorin: irmgard.schiller-fruehwirth@sozialversicherung.at

1 Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das Glioblastom, von der WHO als Astrozytom Grade IV kategorisiert, ist der aggressivste und häufigste der primären malignen Hirntumoren. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 12 und 18 Monaten bei maximaler Therapie. Ohne Intervention versterben die PatientInnen bald nach Diagnosestellung. Trotz initialer maximaler chirurgischer Resektion und multimodaler Therapie kommt es in 70% innerhalb eines Jahres zu einer Progression mit weniger als 5% Überlebenschance nach 5 Jahren.

1.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Das Behandlungsmanagement eines Glioblastoms umfasst die neurochirurgische Intervention, Bestrahlung und Chemotherapie. Zusätzlich ist die Tumorfeldtherapie als vierte Therapiemodalität verfügbar mit dem Ziel der Lebensverlängerung und einer besseren Lebensqualität.

1.1.2 Beschreibung der Technologie

Der therapeutische Ansatz von alternierenden elektrischen Feldern (Tumortheraiefelder) basiert auf der Überlegung, dass Wechselstromfelder während der Zellteilung mit der Orientierung des Spindelapparates interferieren. Somit soll spezifisch die Zellteilung verhindert werden, während sich nicht teilende Zellen unbeeinträchtigt bleiben. Bei Optune® handelt es sich um eine neuartige Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit einem Glioblastom. Optune® ist ein tragbares, batteriebetriebenes Gerät, das schwache, alternierende elektrische Felder mit intermediärer Frequenz abgibt. Die Therapieentscheidung und Therapieplanung mittels des „Transducer Array Mapping“ erfolgt intramural, die Anwendung der TTF Therapie erfolgt zu Hause beim Patienten.

1.2 Methoden

Die systematische Suche erfolgte am 23.9. in 2 Datenbanken, PubMed und Cochrane Library. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache oder des Suchzeitraums. Für die Wirksamkeit wurden RCTs eingeschlossen, für die Sicherheit wurden RCTs, Fallserien mit 10 oder mehr eingeschlossenen PatientInnen und einem Beobachtungszeitraum von zumindest 6 Monaten und Registerdaten mit 100 oder mehr eingeschlossenen PatientInnen eingeschlossen.

1.3 Ergebnisse

Insgesamt standen 110 Quellen für die Literaturlauswahl zur Verfügung. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3 dargestellt. In die qualitative Synthese wurden 2 RCTs und 3 Fallserien eingeschlossen.

1.3.1 Verfügbare Evidenz

2 RCTs wurden in der Domäne Wirksamkeit eingeschlossen, 1 RCT berichtete Daten zur Sicherheit und wurde in der Domäne Sicherheit eingeschlossen, sowie 3 Fallserien, wobei 1 Fallserie mit 20 PatientInnen von 10 PatientInnen berichtete, die bereits in der Fallserie von Kirson 2007 inkludiert waren. Die Studienqualität der RCTs und die der Fallserien wurde mit dem Risk of Bias Tool beurteilt. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE beurteilt.

1.3.2 Klinische Wirksamkeit

Bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv zeigt die TTF Therapie eine zumindest gleiche Wirkung auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu Chemotherapie. Die generelle Überlebenszeit betrug in der TTF Gruppe 6,6 Monate im Median und 6,0 Monate in der Gruppe mit Chemotherapie der jeweils besten Wahl, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,2 Monate für die TTF Therapie bzw. 2,1 Monate für die Chemotherapie der jeweils besten Wahl. Die Einjahres-Überlebensrate betrug 20% in beiden Gruppen. Die Erhebung der Lebensqualität zeigt, dass Patienten, die die TTF Therapie erhielten, tendenziell bessere kognitive und emotionale Funktionen behalten als jene, die mit Chemotherapie behandelt werden. In Bezug auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität fand sich jedoch kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom zeigt die TTF Therapie plus Temozolomid eine statistisch signifikant höhere generelle Überlebenszeit von 19,6 Monaten gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie mit 16,6 Monaten (per-protocol Analyse 20,5 Monate vs. 15,6 Monate). Die TTF Therapie plus Temozolomid zeigt mit 7,1 Monate in Bezug auf die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie von 4 Monaten. In diesem Patientenkollektiv wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität berichtet.

1.3.3 Sicherheit

Die häufigste dermatologische Nebenwirkung der TTF Therapie ist eine Kontaktdermatitis Grad 1 bis 2 mit einer Bandbreite von 16% bis 43% in den randomisiert klinischen Studien und der Studie mit Registerdaten. 2 Fallserien berichten lokale unerwünschte Ereignisse von 90%. Schwere Hautreaktionen Grad 3 traten in 2% der PatientInnen auf, Hitzegefühl wird in 11% berichtet.

PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv, die alleinige Chemotherapie erhielten, hatten signifikant mehr gastrointestinale, hämatologische und infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur TTF Monotherapie.

Bei PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom waren die Inzidenz, Verteilung und Schwere systemischer unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen gleich. Angstgefühle, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen war häufiger in der Gruppe mit TTF Therapie plus Temozolomid.

Kontraindikationen für den Gebrauch des Geräts sind implantierte Geräte wie Gehirn- oder Herzschrittmacher, Defibrillatoren und programmierbare Shunts, Schädelknochendefekte und Überempfindlichkeit gegenüber Hydrogel.

1.3.4 Kostenerstattung

Derzeit gibt es keine Regelung für eine Kostenerstattung in den Ländern Deutschland, Norwegen und Medicare und Medicaid, für die eine Recherche durchgeführt wurde.

1.4 Diskussion

Bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv war die TTF Therapie der Chemotherapie nicht überlegen. Weder die Gesamtmortalität noch die progressionsfreie Überlebenszeit zeigte einen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Evidenz erlaubt keine hinreichende Beurteilung der Lebensqualität zwischen PatientInnen mit TTF Therapie und PatientInnen mit Chemotherapie, da ungenügende Informationen zur Verfügung stehen um Schlussfolgerungen daraus ziehen zu können.

Bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom zeigt die TTF Therapie plus Temozolomid eine statistisch signifikant höhere generelle Überlebenszeit gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie, ebenso wie die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit.

Therapieadhärenz dürfte ein wichtiger Prädiktor für ein verbessertes Überleben sein. Der Gebrauch des Gerätes von mehr als 18 Stunden pro Tag führte in einer post-hoc Analyse bei Glioblastom Rezidiv PatientInnen zu einem signifikant längeren Überleben.

Häufigste Nebenwirkung der TTF Therapie ist eine allergische oder irritative Kontaktdermatitis. Die Raten der unerwünschten Ereignisse Grad 1 bis 2 zeigten eine große Bandbreite; die vorliegende Evidenz zur Sicherheit der TTF Therapie der randomisiert kontrollierten Studien mit Raten von 16% und 43% ist als moderat einzuschätzen. Jedoch ist das in den Studien verwendete Bewertungssystem wenig geeignet die Charakteristika von TTF therapieinduzierten unerwünschten Ereignisse zu erfassen.

Die Behandlungskosten liegen bei ca. 20.000 Euro pro Monat. Eine Kosteneffektivitätsanalyse untersuchte die inkrementelle Kosteneffektivität der TTF Therapie in der Behandlung von neu diagnostiziertem Glioblastom zusätzlich zur Standardbehandlung [1]. TTF Therapie in der Behandlung von neu diagnostiziertem Glioblastom zusätzlich zur Standardbehandlung führt in dem Modell zu einer Erhöhung der Lebenserwartung von 4,08 Monaten und zu Kosten von 185.476 Euro pro Patient. Die inkrementelle Kosteneffektivität beträgt 549.909 Euro pro gewonnenes Lebensjahr. Parameter mit dem größten Einfluss auf die inkrementelle Kosteneffektivität waren die Kosten der TTF Therapie gefolgt vom Gesamtüberleben und dem progressionsfreiem Überleben. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse zeigt, dass für einen Schwellenwert von 100.000 Euro pro gewonnenes Lebensjahr niemals Kosteneffektivität gegeben ist.

1.5 Schlussfolgerung

Optune® ist von der FDA sowohl für PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv als auch neu diagnostiziertem Glioblastom bei Erwachsenen zugelassen.

Eine randomisiert klinische Studie zeigt für PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv eine zumindest gleiche Wirkung auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu Chemotherapie, die TTF Therapie war der Chemotherapie jedoch nicht überlegen.

Bei neu diagnostiziertem Glioblastom zeigt eine randomisiert klinische Studie eine statistisch signifikant höhere Überlebenszeit und progressionsfreie Überlebenszeit (4,9 bzw. 3 Monate) der TTF Therapie plus Temozolomid gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie.

Aussagen zur Lebensqualität sowohl für PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv als auch mit neu diagnostiziertem Glioblastom sind anhand der Studienlage nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse der TTF Therapie sind hauptsächlich milde bis moderate Hautirritationen, nicht erfasst wurden in den Studien unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung oder Abbruch der TTF Therapie führten.

2 Abkürzungsverzeichnis

GBM	Glioblastoma multiforme
ICD	International Classification of Diseases
MeSH	Medical Subject Headings
REA	Relative Effectiveness Assessment
TTF	Tumor treating fields (Tumortheraiefelder)
FDA	US Food and Drug Administration
PMA	Premarket Approval (Genehmigung vor der Markteinführung)
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PFS6	Progression free survival at 6 months
QoL	Quality of life
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
AEs	Adverse events
RCT	Randomised controlled trial
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
QLQ	Quality of Life Questionnaire
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

3 Scoping Prozess

Beschreibung	Projekt Thematik
Population	Adult patients with Glioblastoma, ICD10 C71 Second line treatment
Intervention	Electric Stimulation Therapy (tumor treating fields, Novocure NovoTTF-100A System, Optune®) Pathology Head and Neck Neoplasms C04.588.443 Technology Electrical Equipment and Supplies E07.305
Comparison/Control	Current treatment of glioblastoma „state of the art“
Outcomes	
	Overall survival/ mortality Progression-free survival Quality of life
	Adverse events (AE)
Study design	
	Efficacy Randomised controlled trials
	Safety RCTs Prospective case-series [with at least 10 patients, length of follow-up at least 6 months] Registries with more than 100 patients

4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

4.1 Ergebnisse

Übersicht über die Art der Erkrankung

A0002 Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?

Glioblastoma multiforme, maligner Gehirntumor, ICD10 C71.

Glioblastom, von der WHO als Astrozytom Grade IV kategorisiert, ist der aggressivste und der häufigste der primären malignen Hirntumoren [2] [3].

A0003 Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?

Risikofaktoren für Glioblastom, wie auch für andere Hirntumore sind weitgehend unbekannt. Es werden eine Reihe von möglichen Risikofaktoren berichtet (siehe Tabelle 9), allerdings generell für Hirntumore und nicht speziell für bestimmte histologische Typen [4]. Eine Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Glioblastomen assoziiert [5], während eine Assoziation mit dem Gebrauch von Mobiltelefonen in großen epidemiologischen Studien nicht gezeigt werden konnte [6] [7] [8]. Seltene hereditäre Syndrome wie das Cowden-, Turcot-, Lynch-, Li-Fraumeni Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 haben ein erhöhtes Risiko für ein Glioblastom.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Inzidenzgipfel liegt zwischen dem 60. und 84. Lebensjahr. Die Inzidenz ist in der weissen Bevölkerung höher als in der schwarzen oder asiatischen Bevölkerung [9].

A0004 Wie ist der natürliche Krankheitsverlauf?

Ohne Intervention versterben die PatientInnen bald nach Diagnosestellung. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 12 und 18 Monaten [10] bzw. 1,5 Jahre [11] bei maximaler Therapie. Eine supportive Therapie (hochdosiertes Dexamethason für tumorbedingtes Ödem) führt zu einer geringen Verlängerung des Überlebens auf 3 bis 4 Monate, aber nicht mehr als 6 Monate [6]. Chirurgische Resektion führt zu zusätzlichen 6 Monaten mittleres Überleben [12]. Chirurgische Resektion und Strahlentherapie verlängert das mediane Überleben auf ungefähr 12 Monate [13]. Die zusätzliche Chemotherapie mit Temozolomid verbessert geringfügig das Überleben auf 14,6 Monate im Durchschnitt und erhöht die Überlebensrate nach 2 Jahren von 10,4% auf 26,5 % [13]. Eine Heilung oder Langzeitüberleben wird nur in wenigen Fällen berichtet [14] [15] [16] [17] [18] [19].

Auswirkungen der Erkrankung auf Individuum und Gesellschaft

A0005 Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?

Es bestehen typischerweise subakute und progressive neurologische Symptome, die in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung variieren. Das Symptomenspektrum des Glioblastoms, berichtet anhand von 565 Patienten (147 Grade III und 418 Grade IV) im „Glioma Outcomes Project“ [20] umfasste in 53% bis 57% Kopfschmerzen, in 56% Krampfanfälle bei Grade III und 23% in Grade IV Tumoren; andere Symptome waren in 20% oder mehr Fällen Gedächtnisverlust, motorische Schwäche, Sprachdefizite,

kognitive- und Persönlichkeitsveränderungen sowie Einschränkungen des Sehvermögens.

Trotz initialer maximaler chirurgischer Resektion und multimodaler Therapie kommt es in 70% innerhalb eines Jahres zu einer Progression mit weniger als 5% Überlebenschance nach 5 Jahren [21].

Zielpopulation

A0023 Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation?

Die jährliche Inzidenz des Glioblastoms liegt bei ~ 3–5/100 000 Personen [22] [6], demnach wären ca. 240-400 Personen in Österreich betroffen. Zahlen zur Zielpopulation für die Tumorfeldtherapie in Österreich liegen nicht vor.

Statistik Austria veröffentlicht keine detaillierten Daten zur Inzidenz des Glioblastoms. Die im Jahr 2014 dokumentierten Aufenthalte aufgrund von C71 (Bösartige Neubildung des Gehirns als Hauptdiagnose) in öffentlich finanzierten Krankenanstalten lassen ebenfalls keine Rückschlüsse auf das erstmalige Auftreten (Inzidenz) eines Glioblastoms zu.

Die Krebsinzidenz (Tabelle 10), die Krebsmortalität (Tabelle 11) und das relative Überleben (Tabelle 12) der Statistik Austria schließt sowohl bösartige Neubildung der Meningen (C70), bösartige Neubildung des Gehirns (C71) als auch bösartige Neubildung des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des Zentralnervensystems (C72) ein.

Die höchste dokumentierte Einjahres - Überlebenszeit nach Diagnose C70-C72 beträgt in Österreich 7%, die höchste dokumentierte Dreijahresüberlebenszeit beträgt knapp 4%, die höchste dokumentierte Fünfjahresüberlebenszeit beträgt 3%.

In Österreich wurden im Jahr 2014 5.775 Aufenthalte aufgrund von C71 (Bösartige Neubildung des Gehirns als Hauptdiagnose) in öffentlich finanzierten Krankenanstalten registriert. Die regionale Verteilung zeigt die Graphik 1 im Anhang 4.

Derzeitiges Management der Erkrankung

A0024 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Die üblicherweise verwendete World Health Organization (WHO) Klassifikation unterscheidet Tumoren entsprechend der Herkunftszellen (Astrozyten oder Oligodendrozyten), und stuft sie Grade I bis IV ein [23]. Grade III Tumore (auch anaplastische Gliome) sind anaplastische Astrozytome, gemischte anaplastische Oligoastrozytome und anaplastische Oligodendrogliome, während Glioblastome (GBM) WHO Grade IV Tumore darstellen. Eine histologische Diagnose ist obligatorisch, die Gewebeentnahme erfolgt normalerweise anhand einer stereotaktischen Biopsie oder nach Tumorresektion [22].

A0025 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Das Behandlungsmanagement eines Glioblastoms umfasst neurochirurgische Intervention, Bestrahlung und Chemotherapie. Zusätzlich ist TTF als vierte Therapiemodalität verfügbar. Für neu diagnostizierte Glioblastome ist die erste Therapiewahl immer noch die maximal neurochirurgische Entfernung, um eine entsprechende Zellreduktion und histologische Diagnostik zu erzielen. Der beste Nachweis für einen Nutzen der

Zellreduktion stammt aus einer retrospektiven Studie aus 2001 (RCT hierzu ethisch nicht möglich), die eine 4,2 Monate längere Überlebenszeit für jene Patienten zeigt, die mindestens 98% Resektion erfahren haben, versus jenen, bei denen weniger als 98% reseziert werden konnte [11] [12].

Wenn die sichere Entfernung nicht möglich ist, aber eine histologische Diagnose besteht, wird die weitere Standardtherapie aus Radiotherapie und täglichem Temozolomid gefolgt von sechs Zyklen zusätzlichem Temozolomid empfohlen [24] [11].

Patienten mit einem Karnofsky Index [25] von 70 oder höher können auch mit einem Single-Agent Bevacizumab oder TTF behandelt werden, beides wurde von der FDA für Glioblastom - Rezidive 2009 und 2011 zugelassen. Der Nutzen von Bevacizumab wurde in zwei Single-Arm-Phase II Studien gezeigt, die eine radiologische Ansprechrate von 30-40% berichten [26] [27] [11]. Nach Versagen von Bevacizumab führt eine Salvage - Chemotherapie nur zu einem mittleren Überleben von 5,2 Monaten, bzw. einem progressionsfreien Überleben von 2 Monaten [28] [11].

5 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

5.1 Ergebnisse

Details der Intervention und der Alternativen

B0001 Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

Der therapeutische Ansatz von alternierenden elektrischen Feldern (Tumortheraiefelder) basiert auf der Überlegung, dass Wechselstromfelder während der Zellteilung mit der Orientierung des Spindelapparates interferieren. Somit soll spezifisch die Zellteilung verhindert werden, während sich nicht teilende Zellen unbeeinträchtigt bleiben. Da die Orientierung der Wechselstromfelder der Zellteilungsachse folgen muss, ist ein Wechsel der Feldorientierung während der Behandlung notwendig, um den unterschiedlichen Zellteilungsachsen eines Tumors gerecht zu werden. Eine solche Behandlung führt in Zellkulturen zu einer Hemmung der Proliferation von Gliomzellen [29] [30].

Bei Optune® handelt es sich um eine neuartige Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit einem Glioblastom. Optune® ist ein tragbares, batteriebetriebenes Gerät, das sogenannte Tumortheraiefelder (TTF) erzeugt. Das Gerät gibt schwache, alternierende elektrische Felder (200 kHz) mit intermediärer Frequenz (elektrische Wechselfelder) ab, um die Teilung der Krebszellen zu verlangsamen oder aufzuhalten. Optune® lässt sich in das Alltagsleben des Patienten integrieren (Zitat) ¹

B0002 Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

Indikation für die TTF Therapie sind das neu diagnostizierte Glioblastoma multiforme und Glioblastom Rezidiv. Der intendierte Nutzen ist die Hemmung des Tumorwachstums mit weniger therapiessoziierten Nebenwirkungen und verbesserter Lebensqualität.

B0003 In welcher Entwicklungsphase befindet sich die Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen?

TTF Therapie ist in einem relativ frühen Stadium der Verbreitung.

TTF Therapie wurde in 2 RCTs untersucht, an Patienten mit einem Glioblastom Rezidiv als Monotherapie (NCT00379470) und an Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom und mit zusätzlichem Temozolomid in beiden Gruppen nach Ende der initialen Behandlung mit Chirurgie und Strahlentherapie (NCT00916409). Diese Studie wurde nach einer geplanten Interim-Analyse vorzeitig beendet, da der primäre Endpunkt - das Gesamtüberleben - der vorgegebenen per-protocol Population ein signifikantes Ergebnis erreichte.

Derzeit laufen auch Studien zu TTF mit Bevacizumab (NCT01894061) und Bevacizumab mit hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung (NCT01925573).

¹ <https://www.optune.com/deutsch/therapie>

TTF wird auch bei Patienten mit anderen malignen Erkrankungen des Zentralnervensystems getestet, wie beispielsweise Meningeomen (NCT01892397) oder Hirnmetastasen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NCT01755624) [11].

TTF wird auch bei systemischen malignen Erkrankungen getestet, in Kombination mit Gemcitabin beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (NCT01971281), in Kombination mit Paclitaxel beim wiederkehrenden Ovarialkarzinom (NCT02244502), und in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für maligne Pleuramesotheliome (NCT02397928) [11].

Administration, Investments, Personal und notwendige Mittel zur Nutzung der Intervention und der Alternativen

B0004 Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an?

Optune®, früher NovoTTF-100A wird von der Firma Novocure² angeboten.

B0005 In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?

Die Therapieentscheidung, Therapieplanung und das „Transducer Array Mapping“ erfolgt intramural in einem zertifizierten Referenzzentrum, die Anwendung der TTF Therapie erfolgt zu Hause beim Patienten.

B0008 Welche speziellen Voraussetzungen sind für die Anwendung der Intervention und deren Alternativen zu beachten?

Schwache, alternierende elektrische Felder werden über Einweg-Elektroden, sog. Transducer Arrays, an der Kopfhaut mittels eines leitfähigen Hydrogels zum Tumor weitergeleitet. Das Ziel ist eine möglichst gleichförmige Verteilung der Feldstärke im gesamten Hirnvolumen. Zu einer relevanten Temperaturänderung soll es dabei nicht kommen, sodass die Behandlung prinzipiell kontinuierlich erfolgen kann und soll [29]. Die Elektroden sind temperaturkontrolliert, sodass eine Temperatur von 41°C nicht überschritten wird. Durch eine Isolierung wird verhindert, dass elektrischer Strom auf die Kopfhaut übertragen wird, die biologische Aktivität soll alleine durch die elektrischen Felder entfaltet werden. Die Dauer der Elektrodenaktivierung soll dabei für mindestens 18 Stunden pro Tag gewährleistet sein [29]. Die Anordnung der Elektroden, das sog. „Transducer Array Mapping“, wird mittels einer speziellen Software anhand des jeweiligen MRT berechnet.

Kontraindikationen für den Gebrauch des Geräts sind implantierte Geräte wie Gehirn- oder Herzschrittmacher, Defibrillatoren und programmierbare Shunts, Schädeldefekte und Überempfindlichkeit gegenüber Hydrogel [31].

B0009 Welche Art der Ausstattung und Unterstützung ist nötig für die Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen?

Das System besteht aus folgenden Komponenten: tragbarer elektrischer Feldgenerator, ein Verbindungskabel und Kabelanschlusskasten, Batterien, Ladegerät, Netzstecker (siehe Abbildung 1) und ein Set von sog. „Transducer Arrays“ (siehe Abbildung 2)

Vor Anbringen der „Transducer Arrays“ muss die gesamte Kopfhaut glatt rasiert werden und mit 70% medizinischem Alkohol gereinigt sein. Im Falle einer Hautirritation der Kopfhaut wird eine Kortisoncreme empfohlen [31].

² <https://www.optune.com/>

Ein Gerätespezialist der Firma prüft monatlich das technische Equipment, lädt die Daten der täglichen Anwendung aus dem Gerät und erstellt einen monatlichen Compliance-Report.

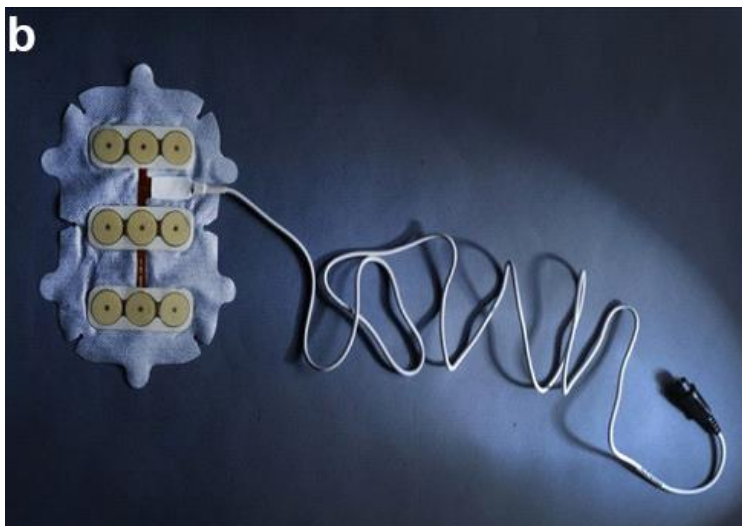
Das von der Firma angebotene Behandlungspaket beinhaltet einerseits Training und Zertifizierung der Referenzzentren (intramural), Therapieplanung und ggf. Neuplanung während der Behandlung, Training des Patienten und seiner Angehörigen zu Hause, persönliche technische Betreuung beim Patienten zu Hause, an 365 Tagen im Jahr telefonische technische Unterstützung, monatliche Visiten, Compliance Report und Ausstattung inklusive Verbrauchsmaterial.

Abbildung 1: Optune® System



<https://www.optune.com/deutsch/therapie/lernen-sie-die-therapie-kennen>

Abbildung 2: Transducer arrays



aus Omar 2014 [31]

B0010 Welche Art von Daten und Aufzeichnungen sind erforderlich, um die Intervention zu monitoren?

Daten zur täglichen Anwendung des Gerätes und ein monatlicher Report zur Compliance des Patienten.

Regulierung & Erstattungsstatus

A0020 Wie ist der Status der Zulassung der Intervention?

NovoTTF-100A (Optune®) hat seit 2009 ein CE Zeichen ³.

Das FDA PMA (Premarket Approval) für Optune® erfolgte am 8. April 2011, das FDA Approval erfolgte am 5. Oktober 2015 ⁴.

Optune® hat ein FDA Zertifikat für die Behandlung erwachsener PatientInnen (22 Jahre oder älter) mit histologisch bestätigtem, neu diagnostizierten supratentorialem Glioblastom nach maximal möglicher chirurgischer Entfernung und nach Ende der Bestrahlungstherapie, in Kombination mit Temozolomid.

Für die Behandlung des wiederkehrenden Glioblastoms (Rezidiv) ist Optune® indiziert nach histologisch oder radiologisch bestätigtem Rezidiv in der supratentorialen Region des Gehirns nach Chemotherapie. Das Gerät kann als Monotherapie genutzt werden und als Alternative zur üblichen Chemotherapie nachdem die Behandlung mit Operation und Bestrahlung ausgeschöpft ist.

A0021 Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

Tabelle: Erstattung

Land	Erstattung	Andere relevante Information
Norwegen	Ongoing	In POP Db gelistet als ongoing assessment
Deutschland	Ongoing	Lt. Auskunft der Firma beim GBA eingereicht
USA	Medicare & Medicaid Services (CMS) no national coverage	Coverage decisions are left to the discretion of local Medicare carriers [32]

Abbreviations: Y – yes, N – no

³ NovoCure Ltd. Summary of safety and effectiveness data (SSED) for NovoTTF-100A system. P100034. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2011 Apr 8. 39 p. Also available: <http://www.fda.gov>.

⁴ http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100034s013b.pdf

6 Klinische Wirksamkeit

6.1 Methodik

Forschungsfragen

Clinical Effectiveness	
Element ID	Research question
D0001	Welcher Nutzen auf die Gesamtmortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0002	Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0003	Welchen Effekt hat die Intervention auf die Mortalität der Zielkrankheit?
D0005	Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?
D0006	Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?
D0011	Welchen Effekt hat die Intervention auf die körperlichen Funktionen des PatientInnen?
D0016	Wie beeinflusst die Anwendung der Intervention die Aktivitäten des täglichen Lebens?
D0012	Welchen Effekt hat die Intervention auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität?
D0017	Wie zufrieden waren PatientInnen mit der Intervention

Suchstrategie

Details der Suche findet sich in Anhang 1.

Analyse

Zur Beurteilung der Qualität der RCTs wurden die Risk of Bias Beurteilungskriterien [33] verwendet. Die entsprechenden Tabellen finden sich in 2.1.3 Anhang 1.

Synthese

Die Ergebnisse der RCTs werden in Anhang 1 berichtet, die Datenextraktion findet sich in der Evidenztabelle Tabelle 3.

6.2 Ergebnisse

Inkludierte Studien

Es wurden 2 Studien inkludiert, beides sind randomisiert klinische Studien, es erfolgte keine Verblindung. Eine Studie [34] untersuchte die Intervention bei PatientInnen mit rezidivierenden Glioblastom mit einer 1:1 Randomisierung. Die Studie war als Überlegenheitsstudie konzipiert, das heißt, es sollte die Überlegenheit der TTF Therapie im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt werden. Es wurden 237 PatientInnen randomisiert, die Interventionsgruppe (120 PatientInnen) erhielt eine TTF Monotherapie, die Kontrollgruppe (117 PatientInnen) erhielt die Chemotherapie der jeweils besten Wahl. Der Beobachtungszeitraum wurde nicht berichtet, betrug jedoch zumindest 48 Monate.

Die 2. Studie [35], eine multizentrische Phase III, nicht verblindete Studie inkludierte Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom mit einer 2:1 Randomisierung. Von 700 geplanten PatientInnen wurden zwischen Juli 2009 und November 2014 695 PatientInnen in die Studie aufgenommen, 466 PatientInnen in die Interventionsgruppe mit einer TTF Therapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid, 229 in die Kontrollgruppe mit Temozolomid alleine. Die Studie wurde basierend auf einer geplanten Interimanalyse vorzeitig beendet. Die Ergebnisse von 315 inkludierten PatientInnen mit einer Beobachtungszeit im Median von 38 Monaten und einer Bandbreite von 18 bis 60 Monaten werden berichtet.

Mortalität

D0001 Welcher Nutzen auf die Gesamtmortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv zeigt die TTF Therapie eine zumindest gleiche Wirkung auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu Chemotherapie [34], die TTF Therapie war der Chemotherapie nicht überlegen. Die generelle Überlebenszeit betrug in der TTF Gruppe 6,6 Monaten im Median und 6,0 Monaten in der Gruppe mit Chemotherapie der jeweils besten Wahl, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 39 Monaten waren 220 PatientInnen (93%) verstorben.

Bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom zeigt die TTF Therapie plus Temozolomid eine statistisch signifikant höhere generelle Überlebenszeit von 19,6 Monaten gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie mit 16,6 Monaten (per protocol Analyse 20,5 Monate vs. 15,6 Monate) [35].

D0002 Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Die krankheitsspezifische Mortalität entspricht beim Glioblastom der Gesamtmortalität. Siehe dazu D0001.

D0003 Welchen Effekt hat die Intervention auf die Mortalität der Zielkrankheit?

Bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv zeigt die TTF Therapie in Bezug auf die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit keine Überlegenheit gegenüber der Chemotherapie der jeweils besten Wahl [34]. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,2 Monate für die TTF Therapie bzw. 2,1 Monate für die Chemotherapie der jeweils besten Wahl [34]. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 21,4% für die TTF Therapie und 15,1% für die Chemotherapie der jeweils besten Wahl, statistisch nicht signifikant. Die Einjahres-Überlebensrate betrug 20% in beiden Gruppen.

Bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom zeigt die TTF Therapie plus Temozolomid in Bezug auf die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit ein statistisch signifikantes Ergebnis [35]. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die TTF Therapie plus Temozolomid 7,1 Monate gegenüber Temozolomid alleine von 4 Monaten.

Morbidität

D0005 Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?

Symptome und Beschwerden von PatientInnen mit Glioblastom werden maßgeblich von der Progression der Grunderkrankung beeinflusst (siehe dazu D0003). Beide Studien berichten nur das progressionsfreie Überleben [34] [35].

D0006 Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?

Siehe dazu D0003.

Funktion

D0011 Welchen Effekt hat die Intervention auf die körperlichen Funktionen des Patienten?

Eine Studie [34] berichtet bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv, dass die TTF Therapie gegenüber Chemotherapie tendenziell einen negativen Effekt auf die körperlichen Funktionen hatte.

D0016 Wie beeinflusst die Anwendung der Intervention die Aktivitäten des täglichen Lebens?

Keine Studie berichtet über Effekte der Intervention auf die Aktivitäten des täglichen Lebens.

Health-related quality of life/ Lebensqualität

D0012 Welchen Effekt hat die Intervention auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität?

Die Erhebung der Lebensqualität in einer Studie bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv zeigt [34], dass Patienten, die die TTF Therapie erhielten, tendenziell bessere kognitive und emotionale Funktionen behalten als jene, die mit Chemotherapie behandelt werden, während bei Patienten mit Chemotherapie häufiger Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen auftreten. Es fand sich jedoch kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Patientenzufriedenheit

D0017 Ist die Intervention ihren Einsatz wert?

Keine Studie untersuchte die Patientenzufriedenheit.

6.3 Diskussion

Bei PatientInnen mit einem Glioblastom Rezidiv zeigt die TTF Therapie eine zumindest gleiche Wirkung auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu Chemotherapie [1], die TTF Therapie war der Chemotherapie jedoch nicht überlegen.

Bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom zeigt die TTF Therapie plus Temozolomid eine statistisch signifikant höhere generelle Überlebenszeit von 19,6 Monaten gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie mit 16,6 Monaten [35]. Auch in Bezug auf die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis [35]. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die TTF Therapie plus Temozolomid 7,1 Monate gegenüber alleiniger Temozolomid Therapie von 4 Monaten.

Therapieadhärenz dürfte ein wichtiger Prädiktor für ein verbessertes Überleben sein. 75% der PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom, die eine Tumorfeldtherapie erhielten, trugen das Gerät mehr als 18 Stunden pro Tag im Durchschnitt während der ersten 3

Behandlungsmonate, der durchschnittliche Gebrauch bei PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv betrug 20,6 Stunden pro Tag. In einer post hoc Analyse [36] dieser Studie [34] lebten Glioblastom Rezidiv PatientInnen mit mehr als 18 Stunden TTF Therapie deutlich länger als PatientInnen mit TTF Therapie unter 18 Stunden [37]. Compliance Probleme sind aber häufig [38], wie der RCT [34] zeigt. Mehr als 20% (27 von 120) der PatientInnen, die ursprünglich der TTF Gruppe zugeteilt waren, beendeten die Behandlung früher, aufgrund fehlender Compliance oder Unvermögen in der Handhabung des Gerätes. 79 der 120 PatientInnen, laut dem Flußdiagramm der Studie, vollendeten einen vollen Zyklus von 4 Wochen, die als die minimal erforderliche Behandlungsdauer für die TTF Therapie angesehen wird um das Tumorwachstum zu hemmen [39].

Die Lebensqualität als wichtiger patientenrelevanter Studienendpunkt wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (Fragebogen zur Lebensqualität von Krebspatienten) zu Beginn und alle 3 Monate in beiden Studien erhoben. Allerdings wurden nur in einer Studie [34] Ergebnisse von 63 (27%) PatientInnen berichtet. Es fand sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität. Einschränkend ist die sehr niedrige Stärke der Evidenz, sodass keine belastbaren Schlussfolgerungen daraus gezogen werden können.

7 Sicherheit

7.1 Methodik

Forschungsfragen

Safety	
Element ID	Research question
C0001	Welche Art von Schaden kann die Anwendung der Intervention den Patienten mit welcher Inzidenz, Schwere und Dauer zufügen?
C0005	Gibt es besonders gefährdete PatientInnengruppen für Schäden durch die Intervention?
C0008	Wie sicher ist die Intervention im Vergleich zu ihren Alternativen?

Suchstrategie

Details der Suche findet sich in Anhang 1.

Analyse

Zur Beurteilung der Qualität der RCTs wurden die Risk of Bias Beurteilungskriterien [33] verwendet. Die entsprechenden Tabellen finden sich in 2.1.3 Anhang 1. Zur Beurteilung der Qualität der Fallserien wurden die Beurteilungskriterien nach Guo herangezogen [40].

Synthese

Die Ergebnisse der RCTs und der Fallserien werden in Anhang 1 berichtet, die Datenextraktion findet sich in der Evidenztabelle Tabelle 3 und Tabelle 4.

7.2 Ergebnisse

Inkludierte Studien

Es wurden 2 randomisierte klinische Studien inkludiert, es erfolgte keine Verblindung der Intervention [1] [35]. Eine Studie [34] untersuchte die Intervention bei PatientInnen mit rezidivierenden Glioblastom mit einer 1:1 Randomisierung. Die Studie war als Überlegenheitsstudie konzipiert, das heißt, es sollte die Überlegenheit der TTF Therapie im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt werden. Es wurden 237 PatientInnen randomisiert, die Interventionsgruppe (120 PatientInnen) erhielt eine TTF Monotherapie, die Kontrollgruppe (117 PatientInnen) erhielt die Chemotherapie der jeweils besten Wahl. Der Beobachtungszeitraum wurde nicht berichtet, betrug jedoch zumindest 48 Monate. Die 2. Studie [35], eine multizentrische Phase III Studie inkludierte Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom mit einer 2:1 Randomisierung. Von 700 geplanten PatientInnen wurden zwischen Juli 2009 und November 2014 695 PatientInnen in die Studie aufgenommen, 466 PatientInnen in die Interventionsgruppe mit einer TTF Therapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid, 229 in die Kontrollgruppe mit Temozolomid alleine. Die Studie wurde basierend auf einer geplanten Interimanalyse vorzeitig beendet. Die Ergebnisse von 315 inkludierten PatientInnen mit einer Beobachtungszeit im Median von 38 Monaten und einer Bandbreite von 18 bis 60 Monaten werden berichtet.

Es wurden 2 Fallserien [41] [42] und eine Registerstudie [43] inkludiert. Die Fallserie aus 2009 [42] inkludierte PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv, deren Ergebnisse bereits in der Fallserie aus 2007 berichtet wurden und PatientInnen mit einem neu diagnostiziertem Glioblastom. In beiden Fallserien wurden 10 PatientInnen inkludiert. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate, für die Fallserie aus 2007 wurde der Beobachtungszeitraum nicht explizit berichtet, betrug aber zumindest 31 Monate. Eine Studie [43] berichtet von 457 PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv in einem Patientenregister, die zwischen Oktober 2011 und November 2013 in 91 onkologischen Zentren eine TTF Therapie erhielten. Der Beobachtungszeitraum wurde nicht berichtet.

Patientensicherheit

C0001 Welche Art von Schaden kann die Anwendung der Intervention den Patienten mit welcher Inzidenz, Schwere und Dauer zufügen?

Die häufigste dermatologische Nebenwirkung der TTF Therapie ist eine Kontaktdermatitis Grad 1 bis 2 entsprechend der CTCAE Version 3.0 in 16% [34], 43% [35], 24% [43] bzw. 90% [42], Grad 3 in 2% [35]. Hitzegefühl wird in 11% berichtet [43].

C0005 Gibt es besonders gefährdete Patientengruppen für Schäden durch die Intervention?

Keine Studie untersuchte diese Fragestellung.

C0008 Wie sicher ist die Intervention im Vergleich zu ihren Alternativen?

PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv, die Chemotherapie erhielten, hatten signifikant mehr gastrointestinale, hämatologische und infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse (Grad 3 und 4 in 3% der PatientInnen) im Vergleich zur TTF Monotherapie [34].

Bei PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom waren die Inzidenz, Verteilung und Schwere systemischer unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen gleich. Krampfanfälle traten in 7% der TTF Therapie plus Temozolomid und in 8% der Therapie mit Temozolomid alleine auf. Angstgefühl, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen war häufiger in der TTF Therapie plus Temozolomid [35].

7.3 Diskussion

Häufigste Nebenwirkung der TTF Therapie ist eine Kontaktdermatitis, allergisch oder irritativ. Allerdings sind die in den Studien verwendeten Kriterien zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen des National Cancer Institute [44] [45] wenig geeignet die Charakteristika von TTF therapieinduzierten unerwünschten Ereignisse zu erfassen [34] [37] [46] [47]. Ein Bewertungssystem wäre erforderlich, das auch Unterbrechungen oder Abbruch der TTF Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder die Notwendigkeit von lokaler oder systemischer Therapie zur Behandlung unerwünschter Ereignisse ermöglicht. Ein vorgeschlagenes Bewertungssystem aus der Publikation von Lacouture [37] findet sich in Tabelle 13.

Im Vergleich zu einer Behandlung mit Chemotherapie traten bei Patienten mit Glioblastom Rezidiv mit TTF Therapie weniger hämatologische oder gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Bei PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom erhielten beide Gruppen eine Temozolomid Therapie, wobei die Inzidenz, Verteilung und Schwere unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen gleich war, nur Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen war

häufiger in der TTF Therapie plus Temozolomid als unter der alleinigen Temozolomid Therapie. Die Raten der unerwünschten Ereignisse Grad 1 bis 2 zeigten eine große Bandbreite; die vorliegende Evidenz zur Sicherheit der TTF Therapie der randomisiert kontrollierten Studien mit Raten von 16% [34] und 43% [35] ist als moderat einzuschätzen.

Trotz der fehlenden systemischen Toxizität wird eine TTF Therapie bei bestimmten Personengruppen nicht empfohlen [48]. Keine Studien haben bisher das Sicherheitsprofil der TTF Therapie bei PatientInnen mit implantierten Schrittmachern, Defibrillatoren oder Hirnschrittmacher untersucht, da bei dieser Patientengruppe die Möglichkeit einer elektrischen Interferenz bestehen könnte.

8 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [49] für jeden Endpunkt durch zwei Reviewer, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist den Empfehlungen der GRADE Working Group [49] zu entnehmen. Die Anwendung des GRADE Schemas für die vorliegende Fragestellung sind im Evidenzprofil in der Tabelle 1 dargestellt.

GRADE benutzt folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Stärke der Evidenz für die Effektivität der Tumorfeldtherapie des Glioblastom Rezidivs im Vergleich zu Chemotherapie und der Tumorfeldtherapie plus Temozolomid im Vergleich zu alleiniger Temozolomid Therapie ist als moderat einzuschätzen. Die Stärke der Evidenz für die Lebensqualität der Tumorfeldtherapie des Glioblastom Rezidivs im Vergleich zu Chemotherapie ist als sehr niedrig einzuschätzen. Die Stärke der Evidenz für die Sicherheit ist als moderat einzuschätzen.

Qualität der Evidenz nach GRADE

Tabelle 1: GRADE Wirksamkeit und Sicherheit von TTF in der Behandlung des Glioblastoms

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy							
Median overall survival of new diagnosed glioblastoma							
1/315	RCT	HR,0.74 (95%CI,0.56-0.98; p = .03)	No	NA (only one trial)	Direct	No	moderate
Median overall survival of recurrent glioblastoma							
1/237	RCT	HR 0.86 (95%CI 0.66–1.12; p=0.27)	No	NA (only one trial)	Direct	No	moderate
Median progression-free survival of new diagnosed glioblastoma							
1/315	RCT	HR, 0.62 (98.7% CI, 0.43-0.89; p = .001)	No	NA (only one trial)	Direct	No	moderate
Median progression-free survival of recurrent glioblastoma							
1/237	RCT	HR 0.81 (95 % CI 0.60–1.09; p=0.16)	No	NA (only one trial)	Direct	No	moderate
Quality of life (QLQ C30)							
1/237	RCT	Global health, social functioning: no differences Cognitive and emotional functioning favoured TTF therapy Physical functioning slightly worse with TTF therapy Role functioning favoured TTF therapy	No	NA (only one trial)	Direct	Imprecise data (-1) ¹	very low
Safety							
TTF device-related AEs (%)							
2/315552	RCT	grade 1 and 2 skin reaction 16%- 43%, skin rash 2%, skin site reaction grade 3 in 2%	No	No	Direct	Imprecise data (-1) ²	moderate
2/20	Case series	grade 1 and 2 skin reaction 90%	No	No	Direct	Imprecise data (-1) ¹	very low
1/457	Patient Registry	Skin reaction 24.3%, heat sensation 11.3%,	No	No	Direct	No	low
¹ Small sample size (27% of included pts)							
² Unclear reporting whether early discontinuation of treatment due to noncompliance or inability to handle the device is included in AEs							

9 Referenzen

- [1] Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2016;18(8):1129-36.
- [2] World Health Organization (WHO) Classification of Adult Primary CNS Tumors: National Cancer Institute 2012 [Accessed 20.9.2016]. Available from: https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq#section/_5.
- [3] Mehta M, Vogelbaum M, Chang S. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1700-49.
- [4] Davis F, Preston-Martin S. Epidemiology. In: Bigner DD, McLendon RE, JM B, editors. *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. 6th ed. London: Arnold; 1988.
- [5] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*. 2007;25(4):867-90, vii.
- [6] Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):492-507.
- [7] Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *International journal of cancer*. 2007;120(8):1769-75.
- [8] Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *The New England journal of medicine*. 2001;344(2):79-86.
- [9] Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica*. 2005;109(1):93-108.
- [10] Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(1):1-10.
- [11] Wong ET, Lok E, Swanson KD. An Evidence-Based Review of Alternating Electric Fields Therapy for Malignant Gliomas. *Current treatment options in oncology*. 2015;16(8):40.
- [12] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
- [13] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
- [14] McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer*. 2003;98(8):1745-8.
- [15] Salvati M, Cervoni L, Artico M, Caruso R, Gagliardi FM. Long-term survival in patients with supratentorial glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 1998;36(1):61-4.
- [16] Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, et al. Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1998;25(3):197-201.
- [17] Yoshida T, Kawano N, Oka H, Fujii K, Nakazato Y. Clinical cure of glioblastoma--two case reports. *Neurologia medico-chirurgica*. 2000;40(4):224-9.
- [18] Yamada S, Endo Y, Hirose T, Takada K, Usui M, Hara M. Autopsy findings in a long-term survivor with glioblastoma multiforme--case report. *Neurologia medico-chirurgica*. 1998;38(2):95-9.
- [19] Delgado-Lopez PD, Corrales-Garcia EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2016.
- [20] Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *Jama*. 2005;293(5):557-64.

- [21] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology*. 2014;16(7):896-913.
- [22] Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
- [23] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
- [24] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
- [25] Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984;53(9):2002-7.
- [26] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
- [27] Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):740-5.
- [28] Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2009;73(15):1200-6.
- [29] Platten M, Wick W. [Treatment of brain tumor patients: hyperthermia, hyperbaric oxygenation, electric fields or nanoparticles]. *Der Nervenarzt*. 2012;83(8):982-7.
- [30] Kirson ED, Gurchich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer research*. 2004;64(9):3288-95.
- [31] Omar AI. Tumor treating field therapy in combination with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2014(92):e51638.
- [32] ECRI Institute. Tumor Treating Fields Therapy (Optune) for Recurrent Glioblastoma November 2015 [Accessed 23.9.2016]. Available from: https://www.ecri.org/Resources/AHCJ/2016_Resources/Tumor_Treating_Fields_Therapy_Optune_for_Recurrent_Glioblastoma.pdf.
- [33] EUnetHTA Joint Action 2. Levels of evidence: Internal validity of randomized controlled trials. Adapted version (2015) based on "LEVELS OF EVIDENCE: Internal validity of randomised controlled trials. 2015 [Accessed 8.6.2016]. Available from: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/16_WP7-SG3-GL-int_val_RCTs_amend2015.pdf.
- [34] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(14):2192-202.
- [35] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(23):2535-43.
- [36] Kanner AA, Wong ET, Villano JL, Ram Z. Post Hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A system versus best physician's choice chemotherapy. *Seminars in oncology*. 2014;41 Suppl 6:S25-34.
- [37] Lacouture ME, Davis ME, Elzinga G, Butowski N, Tran D, Villano JL, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma. *Seminars in oncology*. 2014;41 Suppl 4:S1-14.

- [38] Rehman AA, Elmore KB, Mattei TA. The effects of alternating electric fields in glioblastoma: current evidence on therapeutic mechanisms and clinical outcomes. *Neurosurgical focus*. 2015;38(3):E14.
- [39] Kirson E, Wasserman Y, Izhaki A, Mordechovich D, Gurvich Z, Dbaly V. Modeling tumor growth kinetics and its implications for TTFIELDS treatment planning. In *The 2010 Society of Neuro-Oncology Scientific Meeting and Education Day, Montreal, Canada*. Neuro-oncology. 2010;12(Suppl. 4):1-148 [Abstract NO-54].
- [40] Guo B, Moga C, Harstall C, Schopflocher D. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;69:199-207.e2.
- [41] Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(24):10152-7.
- [42] Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Itzhaki A, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFIELDS). *BMC medical physics*. 2009;9:1.
- [43] Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Seminars in oncology*. 2014;41 Suppl 6:S4-s13.
- [44] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 2006 [Accessed 4.10.2016]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- [45] NCI CTCVersion 4.03 2010 [Accessed 4.10.2016]. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [46] Edgerly M, Fojo T. Is there room for improvement in adverse event reporting in the era of targeted therapies? *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(4):240-2.
- [47] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):1025-39.
- [48] Fonkem E, Wong ET. NovoTTF-100A: a new treatment modality for recurrent glioblastoma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(8):895-9.
- [49] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
- [50] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1277-80.
- [51] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
- [52] Taphoorn MJ, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, Osoba D, et al. An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(6):1033-40.
- [53] Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3):467-73.
- [54] Trusheim J, Dunbar E, Battiste J, Iwamoto F, Mohile N, Damek D, et al. A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma. *CNS oncology*. 2016.
- [55] Wong ET, Lok E, Swanson KD. Clinical benefit in recurrent glioblastoma from adjuvant NovoTTF-100A and TCCC after temozolomide and bevacizumab failure: a preliminary observation. *Cancer medicine*. 2015;4(3):383-91.
- [56] Vymazal J, Wong ET. Response patterns of recurrent glioblastomas treated with tumor-treating fields. *Seminars in oncology*. 2014;41 Suppl 6:S14-24.

-
- [57] Villano JL, Williams LE, Watson KS, Ignatius N, Wilson MT, Valyi-Nagy T, et al. Delayed response and survival from NovoTTF-100A in recurrent GBM. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2013;30(1):338.
- [58] Rulseh AM, Keller J, Klener J, Sroubek J, Dbaly V, Syrucek M, et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:220.
- [59] Wong ET, Lok E, Swanson KD, Gautam S, Engelhard HH, Lieberman F, et al. Response assessment of NovoTTF-100A versus best physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma. *Cancer medicine*. 2014;3(3):592-602.
- [60] Elzinga G, Chung A, Wong E. Safety analysis of bevacizumab plus NovoTTF-100A in patients with recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol* 31. 2013(suppl; abstr 2082).

Anhang 1: Methodik und Beschreibung der Evidenz

1. METHODIK

1.1 Generelle Methodenbeschreibung

Quellen

Beschreibung der Technologie

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche
- Website des Herstellers

Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche
- Handsuche nach Leitlinien (AWMF, ESMO Clinical Practice Guidelines)

Systematische Literatursuche

Die systematische Suche erfolgte am 23.9.2016 in 2 Datenbanken, PubMed und Cochrane Library. Suchworte und Suchstrategie finden sich unter 1.1.1. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache oder des Suchzeitraums. Für die Wirksamkeit wurden RCTs eingeschlossen, für die Sicherheit wurden RCTs, Fallserien mit 10 oder mehr eingeschlossenen PatientInnen und einem Beobachtungszeitraum von zumindest 6 Monaten und Registerdaten mit 100 oder mehr eingeschlossenen PatientInnen eingeschlossen.

Insgesamt standen 110 Quellen für die Literaturoauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3 dargestellt.

2 RCTs [34] [35] wurden in der Domäne Wirksamkeit eingeschlossen, 1 RCT [34] berichtete Daten zur Sicherheit und wurde in der Domäne Sicherheit eingeschlossen, sowie 3 Fallserien [41] [42] [43], wobei 1 Fallserie [42] mit 20 PatientInnen von 10 PatientInnen berichtete, die bereits in der Fallserie von Kirson 2007 [41] inkludiert waren. Die Studienqualität der RCTs und die der Fallserien wurde mit dem Risk of Bias Tool [33] [40] beurteilt. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE beurteilt [49].

1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie

PubMed Suche vom 23.9.2016

1. Electrical Stimulation Therapy[mh] OR Electromagnetic Fields[mh] OR (ttfield*[tiab] or tumor treating field*[tiab] OR electrochemotherapy[tiab] OR "electric field"[tiab] OR "electric fields"[tiab])
2. Glioblastoma[mh] OR (gbm[tiab] OR glioblastoma*[tiab] OR (malignan*[tiab] AND glioma*[tiab]) OR (anaplastic[tiab] AND astrocytoma[tiab]))
3. (novocure*[tiab] OR novottf*[tiab] OR novo-ttf*[tiab])
4. (1 OR 3) AND 2
5. 4 NOT (letter [pt] OR editorial[pt] OR comment[pt])

Tabelle 2: PubMed Suche

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#45	Add	Search (((((((novocure*[Title/Abstract]) OR novottf*[Title/Abstract]) OR novocure[Title/Abstract]) OR (((("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Electromagnetic Fields"[Mesh]) OR tumor treating fields[Title/Abstract]) OR electric fields[Title/Abstract]) OR electric field[Title/Abstract]) OR ttfield*[Title/Abstract]))) AND (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR gbm[Title/Abstract]) OR glioblastoma*[Title/Abstract]) OR ((malignan*[Title/Abstract] AND glioma*[Title/Abstract]) OR (((anaplastic[Title/Abstract]) OR anaplastic)) AND ((astrocytoma) OR astrocytom) OR astrocytom[Title/Abstract]))) NOT (((comment[Publication Type]) OR editorial[Publication Type]) OR letter[Publication Type])	109	07:18:01
#44	Add	Search (((case reports[Title/Abstract]) OR comment[Publication Type]) OR editorial[Publication Type]) OR letter[Publication Type]	1578102	07:17:37
#42	Add	Search comment[Publication Type]	671442	07:16:54
#41	Add	Search editorial[Publication Type]	410940	07:16:32
#40	Add	Search letter[Publication Type]	929882	07:16:06
#39	Add	Search (((((((novocure*[Title/Abstract]) OR novottf*[Title/Abstract]) OR novocure[Title/Abstract]) OR (((("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Electromagnetic Fields"[Mesh]) OR tumor treating fields[Title/Abstract]) OR electric fields[Title/Abstract]) OR electric field[Title/Abstract]) OR ttfield*[Title/Abstract]))) AND (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR gbm[Title/Abstract]) OR glioblastoma*[Title/Abstract]) OR ((malignan*[Title/Abstract] AND glioma*[Title/Abstract]) OR (((anaplastic[Title/Abstract]) OR anaplastic)) AND ((astrocytoma) OR astrocytom) OR astrocytom[Title/Abstract])))	115	07:14:39
#38	Add	Search (((novocure*[Title/Abstract]) OR novottf*[Title/Abstract]) OR novocure[Title/Abstract]) OR (((("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Electromagnetic Fields"[Mesh]) OR tumor treating fields[Title/Abstract]) OR electric fields[Title/Abstract]) OR electric field[Title/Abstract]) OR ttfield*[Title/Abstract])	102382	07:14:18
#37	Add	Search ((novocure*[Title/Abstract]) OR novottf*[Title/Abstract]) OR novocure[Title/Abstract]	28	07:13:34
#36	Add	Search novo-ttf*[Title/Abstract]	2	07:12:51
#35	Add	Search novottf*[Title/Abstract]	23	07:12:14
#34	Add	Search novocure[Title/Abstract]	8	07:11:30
#33	Add	Search (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR gbm[Title/Abstract]) OR glioblastoma*[Title/Abstract]) OR ((malignan*[Title/Abstract] AND glioma*[Title/Abstract]) OR (((anaplastic[Title/Abstract]) OR anaplastic)) AND ((astrocytoma) OR astrocytom) OR astrocytom[Title/Abstract])))	42147	07:10:20
#32	Add	Search (malignan*[Title/Abstract] AND glioma*[Title/Abstract])	13075	07:09:23
#31	Add	Search (((anaplastic[Title/Abstract]) OR anaplastic)) AND ((astrocytoma) OR astrocytom) OR astrocytom[Title/Abstract])	2941	07:08:49

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#30	Add	Search (anaplastic[Title/Abstract]) OR anaplastic	17081	07:08:10
#29	Add	Search ((astrocytoma) OR astrocytom) OR astrocytom[Title/Abstract]	32825	07:07:42
#28	Add	Search "Glioblastoma"[Mesh]	18565	07:06:48
#26	Add	Search astrocytoma	32825	07:04:58
#25	Add	Search astrocytom	2	07:04:58
#24	Add	Search astrocytom[Title/Abstract]	2	07:04:36
#23	Add	Search anaplastic[Title/Abstract]	16295	07:04:19
#22	Add	Search anaplastic	17081	07:03:54
#21	Add	Search glioma*[Title/Abstract]	43921	06:57:10
#20	Add	Search malignan*[Title/Abstract]	467461	06:56:30
#19	Add	Search glioblastoma*[Title/Abstract]	26087	06:55:41
#18	Add	Search gbm[Title/Abstract]	9360	06:54:55
#17	Add	Search (((((("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Electromagnetic Fields"[Mesh]) OR tumor treating fields[Title/Abstract]) OR electric fields[Title/Abstract]) OR electric field[Title/Abstract]) OR ttfld*[Title/Abstract]	102376	06:53:48
#16	Add	Search ttfld*[Title/Abstract]	41	06:52:42
#15	Add	Search electric field[Title/Abstract]	20476	06:50:15
#14	Add	Search electric fields[Title/Abstract]	6057	06:49:37
#13	Add	Search tumor treating fields[Title/Abstract]	43	06:48:14
#12	Add	Search tumor treating fields Schema: title	27	06:46:39
#4	Add	Search "Electromagnetic Fields"[Mesh]	15601	06:32:06
#2	Add	Search "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]	65654	06:31:33

Cochrane Suche vom 23.9.2016

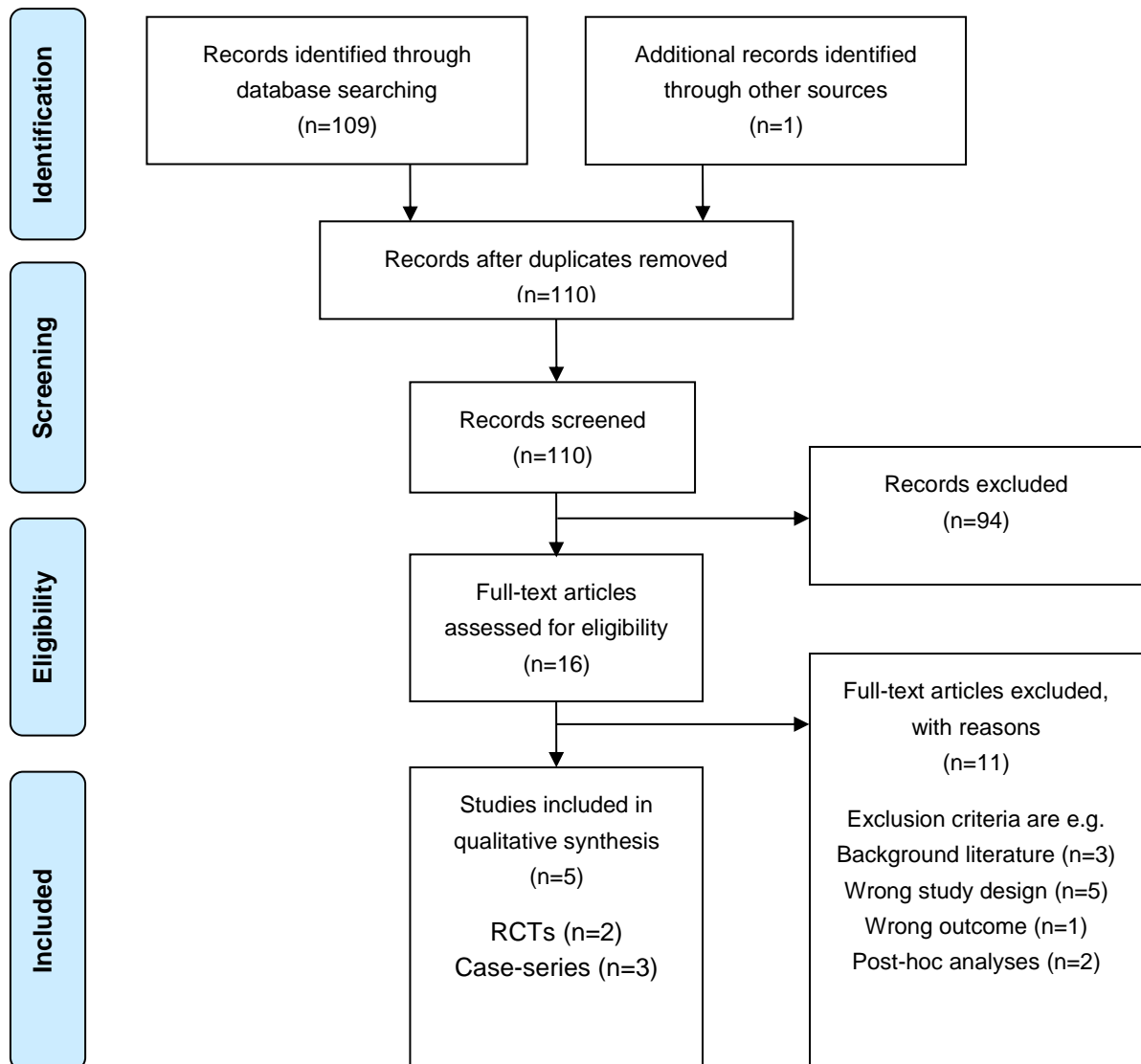
Keine Ergebnisse

POP Database vom 12.9. 2016

One hit (Norway)

1.1.2 Flow chart der Studienauswahl

Abbildung 3: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)



2. Beschreibung der Evidenz

In die Domäne Wirksamkeit wurden 2 Studien inkludiert, beides sind randomisiert klinische Studien, es erfolgte keine Verblindung. Eine Studie [34] untersuchte die Intervention bei PatientInnen mit rezidivierenden Glioblastom mit einer 1:1 Randomisierung. Die Studie war als Überlegenheitsstudie konzipiert, das heißt, es sollte die Überlegenheit der TTF Therapie im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt werden. Es wurden 237 PatientInnen randomisiert, die Interventionsgruppe (120 PatientInnen) erhielt eine TTF Monotherapie, die Kontrollgruppe (117 PatientInnen) erhielt die Chemotherapie der jeweils besten Wahl. Der Beobachtungszeitraum wurde nicht berichtet, betrug jedoch zumindest 48 Monate.

Die 2. Studie [35], eine multizentrische Phase III, nicht verblindete Studie inkludierte Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom mit einer 2:1 Randomisierung. Von 700 geplanten PatientInnen wurden zwischen Juli 2009 und November 2014 695 PatientInnen in die Studie aufgenommen, 466 PatientInnen in die Interventionsgruppe mit einer TTF Therapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid, 229 in die Kontrollgruppe mit Temozolomid alleine. Die Studie wurde basierend auf einer geplanten Interimanalyse vorzeitig beendet. Die Ergebnisse von 315 inkludierten PatientInnen mit einer Beobachtungszeit im Median von 38 Monaten und einer Bandbreite von 18 bis 60 Monaten werden berichtet.

In die Domäne Sicherheit wurden 2 randomisierte klinische Studien inkludiert. [1] [35] sowie 2 Fallserien [41] [42] und eine Registerstudie [43]. Die Fallserie aus 2009 [42] inkludierte PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv, deren Ergebnisse bereits in der Fallserie aus 2007 berichtet wurden und PatientInnen mit einem neu diagnostiziertem Glioblastom. In beiden Fallserien wurden 10 PatientInnen inkludiert. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate, für die Fallserie aus 2007 wurde der Beobachtungszeitraum nicht explizit berichtet, betrug aber zumindest 31 Monate. Eine Studie [43] berichtet von 457 PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv in einem Patientenregister, die zwischen Oktober 2011 und November 2013 in 91 onkologischen Zentren eine TTF Therapie erhielten. Der Beobachtungszeitraum wurde nicht berichtet.

2.1.1 Evidenztabelle der inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit

Tabelle 3: Results from randomised controlled trials of TTF therapy for glioblastoma (recurrent or newly diagnosed)

Author, year	Stupp 2012 [34]	Stupp 2015 [35]
Country	Switzerland, United States, Israel, Germany, France, Czech Republic, Austria	United States, Canada, Europe (Germany, Switzerland, Sweden, Spain, Italy, France, Czech Republic, Austria), Israel, South Korea
Study ID	NCT00379470 (EF-11 Trial)	NCT00916409
Sponsor	NovoCure Ltd.	Novocure Ltd.
Intervention/Product	Treatment of NovoTTF (20–24 h/day) without chemotherapy	TTF therapy plus temozolomide chemotherapy
Comparator	Active chemotherapy	Temozolomide chemotherapy
Study design	Multicenter RCT (1:1 randomisation)	Multicenter, open-label, randomized phase 3 trial (2:1 randomisation)
Number of pts	237	695 (315 included in interim primary analysis)
Inclusion criteria	>18 years Histologically confirmed glioblastoma (WHO grade IV astrocytoma), supratentorial tumor location Radiologically confirmed disease progression (Macdonald criteria [50]) Karnofsky performance status $\geq 70\%$ Adequate haematologic, renal and hepatic function Prior therapy must have included radiotherapy (with and without concomitant and/or adjuvant temozolomide) No limit on number or type of prior therapies or recurrences Without implanted electronic medical devices	>18 years Histologically confirmed supratentorial glioblastoma (World Health Organization grade IV astrocytoma) Progression-free after maximal safe debulking surgery or biopsy, and completed standard concomitant chemoradiotherapy with temozolomide Karnofsky performance status $\geq 70\%$ No severe comorbidities
Age of patients (yrs), Median (range)	TTF therapy 54 (24–80); active chemotherapy 54 (29–74)	TTFFields Plus Temozolomide 57 (20-83); Temozolomide Alone 58 (21-80)
Sex	TTF therapy 92 male, 28 female; active chemotherapy 73 male, 44 female	TTFFields Plus Temozolomide 140 male, 70 female Temozolomide Alone 67 male, 38 female
Follow-up (months)	Not reported, at least 48	Interim analysis at least 18-months, 38 months (range 18-60 months)
Loss to follow-up, n (%)	TTF therapy lost to survival follow-up 4 (3) TTF therapy lost to safety follow-up 4 (3) Active chemotherapy lost to survival follow-up 5 (4) Active chemotherapy lost to safety follow-up 26 (22)	TTFFields Plus Temozolomide 9 (2) lost to follow-up Temozolomide Alone 4 (1.7) lost to follow-up
Outcomes		

Author, year		Stupp 2012 [34]	Stupp 2015 [35]
Efficacy (TTF vs no TTF)			
Overall survival (OS), median (months)		TTF therapy 6.6 months Active chemotherapy 6.0 months HR for death 0.86; [95% CI 0.66–1.12]; p= n.s.	TTFields Plus Temozolomide 19.6 months (95% CI, 16.6-24.4 months) Temozolomide Alone 16.6 months (95%CI, 13.6-19.2months) HR,0.74 [95%CI,0.56-0.98]; p = 0.03; Per-protocol analysis TTFields Plus Temozolomide 20.5 months (95%CI, 16.7-25.0 months) (n = 196) Temozolomide alone 15.6 months (95%CI, 13.3-19.1 months) (n = 84) HR, 0.64 [99.4%CI, 0.42-0.98]; p = .004
Survival rate (%)	1 year	TTF therapy 20 Active chemotherapy 20	Not reported
	2 year	TTF therapy 8 (95%CI 4, 13) Active chemotherapy 5 (95%CI 3, 10)	
	3 year	TTF therapy 4(95%CI 1, 8) Active chemotherapy 1(95%CI 0, 3)	
Progression free survival (PFS), median (months)		TTF therapy 2.2 months Active chemotherapy 2.1 months	TTFields Plus Temozolomide 7.1 months (95%CI, 5.9-8.2) Temozolomide Alone 4.0 months (95% CI, 3.3-5.2) HR, 0.62 [98.7% CI, 0.43-0.89]; p = 0.001;
Progression free survival at 6 months (PFS6) %		TTF therapy 21.4 (95% CI 13.5–29.3) Active chemotherapy 15.1 (95% CI 7.8–22.3) (p = 0.13)	Not reported
Quality of life		QLQ C30 ⁵ [51]Change from baseline to 3 months Global health, social functioning: no meaningful differences Cognitive and emotional functioning favoured TTF therapy Physical functioning slightly worse with TTF therapy Role functioning favoured TTF therapy	QLQ C30 (BN-20) ⁶ [51] [52] results not reported
Safety			
Adverse Events⁷		TTF therapy grade 1 and 2 contact dermatitis in 16% of pts, skin rash 2% Active chemotherapy significantly more gastrointestinal, hematological and infectious adverse events, grades 3 and 4 toxicity in 3% of pts	TTFields Plus Temozolomide grade 1 and 2 skin irritation in 43% of pts, grade 3 in 2% Overall incidence, distribution, and severity of adverse events similar in both groups. Anxiety, confusion, insomnia, and headaches more frequently in TTF therapy plus temozolomide. Seizures 7% in the TTFields plus temozolomide group vs 8% in temozolomide alone group.

⁵ <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>

⁶ brain-specific module (BN-20) developed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups

⁷ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE V3.0)

Tabelle 4: Results from single-arm studies of TTF therapy for glioblastoma

Author, year, Reference	Kirson 2007 [41]	Kirson 2009 [42]	Mrugala 2014 [43]
Study ID	-	-	-
Country	Czech Republic	Czech Republic	United States (91 oncology centers)
Sponsor	Novocure Ltd.	NovoCure Ltd.	
Intervention/Product	TTFIELDS Treatment	First 10 pts with recurrent GBM treated with TTFIELDS reported in Kirson 2007 [41] second 10 pts with newly diagnosed GBM (4 weeks post radiation therapy) treated with TTFIELDS combined with maintenance Temozolomide.	recurrent GBM patients who received NovoTTF Therapy in the United States between October 2011 and November 2013
Comparator	literature based historical control group	Second 10 pts matched with historical control pts with maintenance Temozolomide alone	-
Study design	Single arm pilot study	Single arm pilot trial	Patient Registry Dataset (PRiDe)
Number of pts	10	10	457
Inclusion criteria	>18 years Patients with recurrent GBM based on Macdonald criteria Histologically proven glioblastoma multiforme (World Health Organization grade IV) Karnofsky performance status $\geq 70\%$	>18 years Newly diagnosed GBM (10 pts) Histologically proven glioblastoma multiforme (GBM) Karnofsky performance status $\geq 70\%$	≥ 18 years Recurrent, histologically confirmed, supratentorial GBM (World Health Organization grade IV astrocytoma) with radiologically confirmed disease progression (Macdonald criteria) following treatment with radiotherapy with or without concomitant and/or adjuvant chemotherapy
Age of patients (yrs), Median (range)	53 (28 – 68)	Not reported	55 (18–86)
Sex	7 male, 3 female	Not reported	67.6% male, 32.4% female
Follow-up (months)	Not reported, at least 31 months	12 months	Not reported
Loss to follow-up, n (%)	-	-	-
Safety-related Outcomes			
Adverse Events (%)	Grade 1 and 2 contact dermatitis in 90% of pts	Not reported for second 10 pts	Skin reaction 24.3%, Heat sensation 11.3%, Neurological disorder 10.4%, Seizure 8.9%, Electric sensation 7.7%, Headache 5.7%, Pain/discomfort 4.7%, Fall 3.9%, Psychiatric disorder 2.9%, Gastrointestinal disorder 2.9%, Fatigue 2.5%, Vascular disorder 1.6%, Weakness 1.4%, Infections 1.4%, Eye disorder 1.3
	Contact dermatitis in 18 of 20 pts (90%)		
Pts= patients, n.s.= not significant			

2.1.2 Liste der laufenden oder geplanten Studien

Tabelle 5: Liste der laufenden Studien (tumor treating fields in glioblastoma)

Study Identifier	Estimated enrollement	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Estimated Study Completion Date	Sponsor
NCT00916409	700	NovoTTF-100A device	Temozolomide	Progression Free Survival (PFS) time, time Frame: 5 years	July 2016	NovoCure Ltd
NCT02893137	15	Device: Optune Procedure: Craniectomy	-	Frequency of serious adverse events, time Frame average of 18 months	October 2019	Aarhus University Hospital Collaborator: NovoCure Ltd.
NCT02743078	85	Drug: Bevacizumab Device: TTFIELDS	-	Overall Survival (OS) at 6 months	April 2018	RTOG Foundation, Inc. Collaborator: NovoCure Ltd.
NCT01925573	27	Optune(NOVOTTF-100A)	-	Number of Adverse Events with a grade 3 or high toxicity	December 2020	University of Maryland Collaborator: NovoCure Ltd.
NCT01954576	9	Electric field therapy Procedure: quality-of-life assessment Genetic: laboratory biomarker analysis	-	ORR (CR + PR + SD) (bevacizumab-naive)	November 2018	Washington University School of Medicine
NCT02348255	20	Procedure: Electric Field Therapy Biological: Bevacizumab Drug: Carmustine Other: Quality-of-Life Assessment	-	Incidence of adverse events, assessed by National Cancer Institute-Common Terminology Criteria 4.0 toxicity criteria	December 2019	University of California, Davis Collaborators: National Cancer Institute (NCI) NovoCure Ltd.

Study Identifier	Estimated enrollement	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Estimated Study Completion Date	Sponsor
NCT02663271	25	Drug: Bevacizumab Device: Optune Other: Brain MRI Other: Quality of Life Questionnaires	historical controls treated with continuous bevacizumab alone or in combination with other chemotherapy	Progression-free survival between the groups	May 2018	University of Florida Collaborator: NovoCure Ltd.
NCT00379470	236	NovoTTF-100A	Best Standard of Care	Overall Survival	January 2011	NovoCure Ltd.
NCT01894061	40	Biological: Bevacizumab Device: NovoTTF-100A Other: Quality of Life Assessment	-	Progression Free Survival (PFS)	December 2017	Case Comprehensive Cancer Center Collaborators: NovoCure Ltd., National Cancer Institute (NCI)
NCT01756729	13	NovoTTF-100A System in patients with recurrent GBM	-	Overall Survival (Time Frame: 5 years from initiation of accrual)	January 2018	NovoCure Ltd

2.1.3 Risk of Bias Tabellen

Tabelle 6: Risk of bias – Study Level (randomised studies) [33]

Trial	Adequate generation of randomisation sequence	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias - study level
			Patient	Treating physician			
Stupp 2012 [34]	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Low
Stupp 2015 [35]	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Low

Tabelle 7: Risk of bias – study level (case series) [40]

Study reference/ID	Kirson 2007 [41]	Kirson 2009 [42]	Mrugala 2014 [43]
Study objective			
1. Is the hypothesis/aim/objective of the study stated clearly in the abstract, introduction, or methods section?	Yes	Yes	Yes
Study population			
2. Are the characteristics of the participants included in the study described?	Yes	No	Yes
3. Were the cases collected in more than one centre?	Unclear	Unclear	Yes
4. Are the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) for entry into the study explicit and appropriate?	Yes	Yes	Yes
5. Were participants recruited consecutively?	Unclear	Unclear	No
6. Did participants enter the study at similar point in the disease?	No	Unclear	No

Study reference/ID	Kirson 2007 [41]	Kirson 2009 [42]	Mrugala 2014 [43]
Intervention and co-intervention			
7. Was the intervention clearly described in the study?	Yes	Yes	Yes
8. Were additional interventions (co-interventions) clearly reported in the study?	No	No	No
Outcome measures			
9. Are the outcome measures clearly defined in the introduction or methods section?	No	No	Yes
10. Were relevant outcomes appropriately measured with objective and/or subjective methods?	Unclear	Unclear	Yes
11. Were outcomes measured before and after intervention?	No	No	No
Statistical Analysis			
12. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Yes	Yes	Yes
Results and Conclusions			
13. Was the length of follow-up reported?	No	No	Yes
14. Was the loss to follow-up reported?	Yes	Yes	n.a.
15. Does the study provide estimates of the random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Yes	Yes	Yes
16. Are adverse events reported?	Yes	Yes	Yes
17. Are the conclusions of the study supported by results?	Yes	Yes	Yes
Competing interest and source of support			
18. Are both competing interest and source of support for the study reported?	Yes	Yes	Yes
Overall Risk of bias	High	High	Moderate

2.1.4 Anwendungstabellen

Tabelle 8: Summentabelle der verfügbaren Studien

Domain	Beschreibung der Evidenz
Population	In die Studien eingeschlossene PatientInnen hatten ein medianes Alter von 53 bis 58 Jahren, mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von 2:1, Karnofsky Index ≥ 70 . Ein höherer Karnofsky Index ist neben dem (jüngeren) Alter und bestimmten Tumorcharakteristika ein prognostischer Faktor für besseres Überleben [19] [12] [53]. Die in die Studien eingeschlossenen PatientInnen waren jünger als der in der Literatur angegebene Inzidenzgipfel zwischen dem 60. und 84. Lebensjahr
Intervention	TTF Therapie bei PatientInnen mit Glioblastom Rezidiv, TTF Therapie plus Temozolomid bei PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom, nach chirurgischer und Radiotherapie
Comparators	Chemotherapie der besten Wahl, alleinige Temozolomid Therapie
Outcomes	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, unerwünschte Ereignisse (TTF Therapie; Chemotherapie),
Setting	Studien wurden sowohl in den Vereinigten Staaten, Kanada, Israel, Südkorea und Europe durchgeführt.

Anhang 2: Tabellen

Tabelle 9: Factors studied in relationship to risk of primary brain tumors of neuroepithelial tissue or meninges

Hereditary syndromes*: tuberous sclerosis, neurofibromatosis types 1 and 2, nevoid basal cell carcinoma syndrome, and adenomatous polyposis syndromes, Li-Fraumeni cancer family syndrome (inherited p53 mutations).
Family history of brain tumors
Constitutive polymorphisms in glutathione transferases, cytochrome p450 2D6 and 1A1, N-acetyltransferase, ERCC1 and ERCC2, other carcinogen metabolizing, DNA repair, and immune function genes.
Lymphocyte mutagen sensitivity to gamma radiation
Prior cancers
Infectious agents or immunologic response: viruses (common colds, influenza, varicellazoster virus, BK virus, JC virus, others), Toxoplasma gondii
Allergies
Head trauma
Epilepsy, seizures, or convulsions
Drugs and medications
Diet and vitamins: nitrosamine/nitrosamide/nitrate/nitrite consumption, cured foods, calcium, food frequency
Tobacco smoke exposures
Alcohol
Hair dyes and hairsprays
Traffic-related air pollution
Occupations and industries: synthetic rubber manufacturing, vinyl chloride, petroleum refining/production work, licensed pesticide applicators, agricultural work, others (see text), parental workplace exposures
Ionizing radiation: therapeutic*; diagnostic and other sources
Cellular telephones
Other radiofrequency exposures
Lower frequency electromagnetic field

Übernommen von Uptodate 2016

http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F69121&topicKey=ONC%2F5214&source=see_link&utdPopup=true

Tabelle 10: Krebsinzidenz (C70 – C 72)

Gehirn und Zentralnervensystem (C70-C72) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983									
Jahr	absolute Zahlen ¹⁾			altersstandardisierte Raten ²⁾			kumulative Raten ³⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	355	178	177	4,1	4,6	3,7	0,4	0,5	0,4
1984	418	222	196	4,7	5,6	3,9	0,5	0,6	0,4
1985	400	213	187	4,4	5,3	3,6	0,4	0,6	0,4
1986	386	203	183	4,3	5,1	3,8	0,4	0,5	0,4
1987	431	230	201	4,7	5,7	3,9	0,5	0,6	0,4
1988	447	226	221	4,9	5,8	4,2	0,5	0,6	0,4
1989	536	268	268	5,7	6,4	5,2	0,5	0,6	0,5
1990	525	261	264	5,6	6,4	5,0	0,6	0,6	0,5
1991	547	262	285	5,8	6,2	5,4	0,6	0,7	0,5
1992	579	290	289	6,0	6,7	5,4	0,6	0,7	0,5
1993	544	269	275	5,8	6,4	5,2	0,6	0,6	0,5
1994	557	264	293	5,8	6,2	5,4	0,6	0,6	0,5
1995	540	276	264	5,4	6,2	4,7	0,5	0,6	0,4
1996	592	316	276	5,8	7,0	4,7	0,6	0,7	0,5
1997	579	303	276	5,7	6,6	5,0	0,6	0,7	0,5
1998	578	296	282	5,6	6,5	4,8	0,5	0,6	0,5
1999	659	341	318	6,5	7,5	5,7	0,6	0,7	0,6
2000	642	346	296	6,4	7,5	5,4	0,6	0,7	0,5
2001	673	355	318	6,4	7,6	5,5	0,6	0,7	0,5
2002	642	344	298	6,0	7,1	5,0	0,6	0,7	0,5
2003	724	367	357	6,7	7,4	6,1	0,7	0,7	0,6
2004	673	379	294	6,2	7,6	4,9	0,6	0,7	0,5
2005	750	394	356	6,8	7,6	6,2	0,6	0,7	0,6
2006	663	351	312	6,0	6,8	5,3	0,6	0,7	0,5
2007	661	350	311	5,8	6,7	5,0	0,6	0,7	0,5
2008	714	367	347	6,3	6,9	5,9	0,6	0,6	0,6
2009	684	356	328	5,9	6,6	5,3	0,6	0,6	0,5
2010	620	322	298	5,4	5,7	5,1	0,5	0,6	0,4
2011	677	343	334	5,7	6,2	5,3	0,6	0,6	0,5
2012	627	347	280	5,6	6,3	5,0	0,5	0,6	0,4

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 02.10.2015). Erstellt am 14.10.2015. 1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Tabelle 11: Krebsmortalität (C70-C72)

Gehirn und Zentralnervensystem (C70-C72) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983									
Jahr	absolute Zahlen			altersstandardisierte Raten ¹⁾			kumulative Raten ²⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	260	136	124	3,0	3,5	2,6	0,3	0,4	0,3
1984	358	193	165	4,0	4,9	3,2	0,4	0,5	0,3
1985	325	178	147	3,5	4,3	2,8	0,4	0,5	0,3
1986	275	149	126	2,9	3,7	2,4	0,3	0,4	0,2
1987	328	177	151	3,4	4,2	2,8	0,4	0,4	0,3
1988	311	149	162	3,3	3,7	3,1	0,3	0,4	0,3
1989	380	205	175	3,9	4,8	3,3	0,4	0,5	0,3
1990	360	187	173	3,6	4,3	3,1	0,4	0,5	0,3
1991	346	183	163	3,5	4,2	2,9	0,4	0,5	0,3
1992	395	200	195	4,0	4,6	3,5	0,4	0,5	0,4
1993	370	183	187	3,8	4,2	3,4	0,4	0,4	0,4
1994	410	200	210	4,0	4,5	3,7	0,4	0,5	0,4
1995	355	182	173	3,3	3,9	2,7	0,3	0,4	0,3
1996	451	241	210	4,2	5,3	3,3	0,4	0,5	0,3
1997	423	239	184	3,9	5,0	3,0	0,4	0,5	0,3
1998	444	246	198	4,0	5,1	3,1	0,4	0,5	0,3
1999	414	231	183	3,7	4,6	2,9	0,4	0,5	0,3
2000	441	244	197	3,8	4,9	2,8	0,4	0,5	0,3
2001	458	256	202	3,9	5,0	3,1	0,4	0,5	0,3
2002	479	247	232	4,0	4,7	3,4	0,4	0,5	0,3
2003	491	268	223	4,1	5,1	3,2	0,4	0,5	0,3
2004	503	268	235	4,1	5,0	3,4	0,4	0,5	0,3
2005	491	268	223	4,0	4,9	3,3	0,4	0,5	0,3
2006	452	248	204	3,6	4,4	3,0	0,4	0,4	0,3
2007	478	250	228	3,7	4,4	3,1	0,4	0,5	0,3
2008	458	244	214	3,5	4,0	3,1	0,4	0,4	0,3
2009	505	279	226	3,7	4,6	3,0	0,4	0,5	0,3
2010	490	257	233	3,6	4,2	3,1	0,4	0,4	0,3
2011	484	248	236	3,7	4,0	3,4	0,4	0,4	0,3
2012	536	300	236	3,9	4,7	3,0	0,4	0,5	0,3

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am 14.10.2015. 1) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 2) Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Tabelle 12: Relatives Überleben (C70 – C 72)

Gehirn und Zentralnervensystem (C70-C72) - Relative Überlebensraten in Österreich nach Geschlecht (1985-2012)					
Diagnoseperiode ¹⁾	Risikopopulation ²⁾	Überleben nach Diagnose (in Jahren)			
	N	1	3	5	10
Insgesamt					
1985-1989	1.457	47,7	30,0	26,5	21,6
1990-1994	2.039	55,4	38,4	34,7	29,9
1995-1999	2.436	51,1	33,5	29,3	24,1
2000-2004	2.995	55,3	37,3	33,5	29,1
2005-2009	3.224	59,1	36,5	31,2	-
2010-2012	1.771	58,1	32,7	-	-
Männer					
1985-1989	767	48,4	28,3	25,1	19,6
1990-1994	1.013	55,5	36,1	31,2	25,9
1995-1999	1.276	50,6	30,6	26,1	20,6
2000-2004	1.618	54,5	35,2	31,1	26,1
2005-2009	1.719	60,1	34,3	29,2	-
2010-2012	934	57,8	28,4	-	-
Frauen					
1985-1989	690	46,9	32,0	28,0	23,9
1990-1994	1.026	55,4	40,6	38,1	33,9
1995-1999	1.160	51,6	36,6	32,8	28,0
2000-2004	1.377	56,3	39,7	36,4	32,6
2005-2009	1.505	57,8	39,0	33,4	-
2010-2012	837	58,4	37,5	-	-

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 02.10.2015). Erstellt am 11.11.2015. 1) Ende des Follow-up 31.12.2014. - 2) Maligne invasive Fälle, exkl. DCO-Fälle.

Tabelle 13: Proposed Grading for Device-Related Dermatologic Adverse Events [37]

Grade	Description*
1	Asymptomatic or mild symptoms; topical therapy indicated (e.g. antibiotic, corticosteroid)
2	Moderate symptoms AND topical and systemic therapy indicated (e.g. antibiotic, corticosteroid); device application interruption; temporary relocation of device to avoid affected skin areas; or isolation by dressings of affected areas indicated
3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening AND topical and systemic therapy indicated (e.g. antibiotic, corticosteroid); operative intervention indicated; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; device application interruption indicated.
4	Life-threatening consequences: urgent intervention indicated; device discontinuation indicated.

* A cutaneous device-related dermatologic event is defined as a disorder characterized by dermatitis, skin infection, erosion, or ulcer related to the noninvasive use of a medical device.

Anhang 3: Exkludierte Studien

Tabelle 14: Exkludierte Studien

	Author/ Year/ Reference Number	Reason for Exclusion
1	Trusheim 2016 [54]	Background literature
2	Wong 2015 [11]	Background literature
3	Rehman 2015 [38]	Background literature
4	Wong 2015 [55]	Wrong study design, retrospective chart review
5	Omar 2014 [31]	Wrong study design, narrative review
6	Kanner 2014 [36]	Post Hoc Analyses of Stupp 2012 [34]
7	Vymazal 2015 [56]	Post Hoc Analyses of Villano 2013 [57] and Kirson 2007 & Rulseh 2012 [41] [58]
8	Wong 2014 [59]	Wrong outcome, results of Stupp 2012 [34], not relevant for review (response rate, responder characteristics)
9	Rulseh 2012 [58]	Wrong study design, pilot study of 20 individuals, only results of long-term survivors reported
10	Elzinga 2013 [60]	Wrong study design, retrospective case study
11	Lacouture 2014[37]	Wrong study design, narrative review

Anhang 4: Graphik

Graphik 1: Krankenhausaufenthalte 2014

BIG-Modul: DeltaInsight

Hauptverband der öster. SV-Träger

12.09.2016 15:22

Regionaler Vergleich von Hauptdiagnosen in Österreich im Jahr 2014

Hauptdiagnosen

Alter: Alters- und geschlechtsstandardisiert
 Geschlecht: Alters- und geschlechtsstandardisiert
 Entlassungsart: Gesamt
 Belagstagegruppe: Gesamt

→ (C71) Bösartige Neubildung des Gehirns

Achtung: Basisdatenmaterial! Zur Interpretation sind statistische u. medizinische Grundsätze zu berücksichtigen. Die Daten dienen ausschließlich am Steuerungsprozess beteiligten Akteuren zur internen Verwendung.

BIG.



Quelle: MBDS Daten des BMG, Bevölkerungsdaten der Statistik Austria, BIG Datenbank EPIKASC