

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)

und

dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting)

Systematischer Review zu interventionellen Verfahren bei ossären Komplikationen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.) für das Fachgebiet Humanmedizin

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Moritz Diers

geboren am 15.02.1993 in Goslar

Betreuerinnen: Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan

Frau PD Dr. med. Susanne Unverzagt

Gutachter: Prof. Dr. Karin Jordan

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Prof. Dr. Dirk Vordermark

02.05.2017

19.09.2018

Referat

Ossäre Manifestationen sind eine relevante Begleiterscheinung von Tumoren, da sie die Grundlage für Komplikationen bilden. Dadurch ist mit Einbußen in der Lebensqualität zu rechnen und sowohl die Morbidität als auch die Mortalität kann gesteigert sein. Die hier vorgelegte Arbeit entstand im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ und gibt eine in Metaanalysen zusammengefasste Übersicht der vorhandenen Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zu interventionellen Verfahren (außer medikamentöse Intervention) bei ossären Komplikationen. Um alle bis 03/2016 veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche in vier elektronischen Datenbanken und eine Handsuche vollzogen. Dabei wurden nur Texte in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Insgesamt ließen sich 3564 Studien finden, welche anschließend mit Hilfe der Einschlusskriterien weiter sortiert wurden.

Im Fall von ossären Metastasen der Wirbelsäule zeigte sich, dass die Einmalbestrahlung mit 8 Gy und eine fraktionierte Radiotherapie eine vergleichbare Reduktion der Schmerzen bewirken, jedoch besteht nach singulärer Anwendung häufiger die Notwendigkeit einer Re-Bestrahlung (20,23% vs. 7,73%) (Level of Evidence 1b). Dabei sollte die Gesamtprognose des Patienten bei der Wahl des Bestrahlungsschemas berücksichtigt werden, so sollte bei guter Prognose ein fraktioniertes Schema bevorzugt werden (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a). Weiterhin kann eine Re-Bestrahlung erfolgen und erreicht bei in etwa der Hälfte der Patienten ein gutes Schmerzansprechen (0, 1b). Auch wird eine Bestrahlung nach chirurgischer Dekompression einer Rückenmarkskompression empfohlen (B, 1b). Bei noch nicht eingetretener Kompression des Spinalkanals, aber Frakturgefährdung, oder bereits vorhandener Fraktur oder therapieresistenten Schmerzen kann eine Kyphoplastie erfolgen (0, 1b). Die Radionuklidtherapie kann bei multifokalen Metastasen eine Schmerzreduktion erreichen (0, 1b). Darüber hinaus konnte Radium-223 eine Verlängerung der Lebenszeit beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigen (11,3 Monate vs. 14,9 Monate). Außerdem wird in einigen Studien ein positiver Effekt durch die Kombination von Nuklidtherapie und Chirurgie auf die Schmerzen und die Lebensqualität beschrieben. Die Kombination von Isotopen und Bestrahlung konnte hingegen keinen Nutzen offenlegen.

Viele der erstellten Empfehlungen/ Statements sind nur konsensbasiert (EK), da die Evidenz oft nicht ausreichend war. Daher wären weitere randomisierte Studien zur Bestätigung notwendig.

Diers, Moritz: Systematische Übersichtsarbeit zu interventionellen Verfahren bei ossären Komplikationen
Halle (Saale), Univ., Med.Fak., Diss., 139 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Definition der ossären Komplikationen.....	2
1.2.	Pathophysiologie der Knochenmetastasen.....	4
1.3.	Inzidenz von Knochenmetastasen/ ossären Manifestationen.....	6
1.4.	Übersicht der Interventionen.....	7
2.	Zielstellung	9
3.	Methodik.....	10
3.1.	Einschlusskriterien	12
3.2.	Ausschlusskriterien	14
3.3.	Literaturrecherche	15
3.3.1.	Elektronische Literaturrecherche	15
3.3.2.	Suche nach weiteren publizierten Studien	15
3.3.3.	Identifikation relevanter Studien.....	15
3.4.	Informationsbewertung.....	16
3.4.1.	Datenextraktion und Studienanalyse	16
3.5.	Informationsanalyse und –synthese.....	17
3.5.1.	Behandlungseffekte	17
3.5.2.	Umgang mit fehlenden Daten	17
3.5.3.	Metaanalyse	18
3.5.4.	Untersuchungen zur statistischen Heterogenität	19
3.5.5.	Untersuchungen zum Publikationsbias.....	19
4.	Ergebnisse.....	20
4.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	20
4.1.1.	Eingeschlossene Studien.....	21
4.1.2.	Ausgeschlossene Studien.....	23
4.2.	Ergebnisdarstellung	24
4.2.1.	Radiotherapie	24
4.2.2.	Chirurgie.....	35
4.2.3.	Radionuklidtherapie	38
4.2.4.	Radiotherapie und Chirurgie.....	41
4.2.5.	Radionuklidtherapie und Chirurgie	42
4.2.6.	Radionuklidtherapie und Chirurgie vs. Radiotherapie	43
4.2.7.	Radiotherapie und Radionuklidtherapie	44
5.	Diskussion.....	47

5.1.	Diskussion der Methodik.....	47
5.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	48
5.2.1.	Radiotherapie.....	48
5.2.2.	Chirurgische Intervention.....	52
5.2.3.	Radionuklidtherapie und AlsymPCA.....	52
5.2.4.	Radiotherapie und Chirurgie.....	54
5.2.5.	Radionuklidtherapie, Chirurgie und Radiotherapie.....	55
5.2.6.	Radionuklid- und Radiotherapie.....	56
5.3.	Schlussfolgerung und Ausblick.....	57
6.	Zusammenfassung.....	59
	Literaturverzeichnis.....	61
	Thesen.....	69
	Anhang.....	70
Anhang 1	Suchstrategien.....	70
Anhang 2	Evidenztabelle zur radiotherapeutischen Intervention.....	73
Anhang 3	Evidenztabelle zu chirurgischen Interventionen.....	99
Anhang 4	Evidenztabelle zur Radionuklidtherapie.....	104
Anhang 5	Evidenztabelle zur ALSYMPCA- Studie.....	113
Anhang 6	Evidenztabelle zur Kombination der interventionellen Verfahren.....	117
Anhang 6.1	Radiotherapie und Chirurgie.....	117
Anhang 6.2	Radionuklidtherapie und Chirurgie.....	124
Anhang 6.3	Radionuklidtherapie und Chirurgie vs. Radiotherapie.....	128
Anhang 6.4	Radiotherapie und Radionuklidtherapie.....	131
Anhang 7	Evidenzklassifizierung nach Oxford.....	137
Anhang 8	Evidenzklassifizierung nach SIGN.....	139
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Lebenslauf	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AG	Arbeitsgemeinschaft
ASIA	American Spinal Injury Association
ASIC 3	Acid-Sensing Ion Channel 3
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft
AVBHR	Anterior Vertebral Body Height ratio (vorderes Wirbelkörperhöhenverhältnis)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BED	Biologically Effective Dose (biologisch wirksame Dosis)
BID	Bis in Die (zweimal täglich)
Bk/ BK	Balloonkypholasty (Ballonkyphoplastie)
BMP	Bone Morphogenetic Protein
Bq (MBq)	Becquerel (Megabecquerel)
C	Kontrollgruppe
CA	Karzinom
CEBM	Centre of Evidence-Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Centre Register of Controlled Trials
Ci (mCi)	Curie (Millicurie)
CR	Complete Response (Komplettansprechen)
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CS	Categorical scale
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
d	Tag
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTMP	Ethylenediamine tetra(methylene phosphonic acid)
e.g.	For example (Zum Beispiel)
EORTC QLQ-C30 (-BM22)	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Bone Metastases 22)
f	Female (weiblich)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
G (mg, ng)	Gramm (Milligramm, Nanogramm)
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Working Group
Gy (cGy)	Gray (Zentigray)
h	Hour (Stunde)
HR	Hazard Ratio (Hazard Rate)
I	Interventionsgruppe
IGF-1/2	Insulin-like Growth Factor -1/2 (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor -1/2)
IgG	Immunglobulin G
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KI (CI)	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky performance status/ index
L (ml, dl)	Liter (Milliliter, Deziliter)
Lu	Lutetium (mit Massenzahl)
M (mm ³ , cm ²)	Meter (Kubikmillimeter, Quadratzentimeter)
m	Male (männlich)
MD	Mittlere Differenz
Medline	MEDLARS (Medical Literature Analysis and Retrieval System) online
MM	Multiples Myelom

MR	Minimal Response (minimales Ansprechen)
MRC	Medical Research Council
MRT/ MRI	Magnetresonanztomographie/ Magnetic Resonance Imaging
MSCC	Metastatic Spinal Cord Compression (metastatische Rückenmarkskompression)
MVBHr	Middle Vertebral Body Height ratio (mittleres Wirbelkörperhöhenverhältnis)
N	Fallzahl
NCI-CTC(AE)	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (for Grading Adverse Events)
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
NNT	Number Needed to Treat
NRS	Numerische Rating Skala
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
NSM	Non Surgical Management (nicht chirurgische Therapie)
ODI	Oswestry Disability Index
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
OR(R)	Overall Response (Rate) (Gesamtansprechen)
P	Phosphorus (mit Massenzahl)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PMMA	Polymethylmethacrylat
p.o.	Per os
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTHrP	Parathyroid Hormone-Related Protein (Parathormon-ähnliches Protein)
PVBHr	Posterior Vertebral Body Height ratio (hinteres Wirbelkörperhöhenverhältnis)

PVP	Percutaneous Vertebroplasty (perkutane Vertebroplastie)
QoL	Quality of Life
Ra	Radium (mit Massenzahl)
RANK (-L)	Receptor Activator of NF- κ B (- Ligand)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert kontrollierte Studie)
RDQ	Roland-Morris Disability Questionnaire
Re	Rhenium (mit Massenzahl)
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiochemotherapy
SCC	Spinal Cord Compression (Rückenmarkskompression)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SF-36	Short Form 36 (Gesundheitsfragebogen)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Sm	Samarium (mit Massenzahl)
Sr	Strontium (mit Massenzahl)
SRE	Skeletal Related Event
Substanz P	Substanz „Powder“ (alt) oder „Pain“ (neu)
TD	Toleranzdosis
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TRPV 1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VAS	Visuelle Analogskala
VCF	Vertebral compression fracture (Wirbelkompressionsfraktur)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Yrs.	Years
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Ossäre Komplikationen sind für die klinische Praxis von überragender Bedeutung, da häufige Tumorentitäten wie das Mamma- und das Prostatakarzinom betroffen sind und die Wahrscheinlichkeit einer ossären Manifestation nicht zu unterschätzen ist. Insbesondere können durch Knochenmetastasen onkologische Notfälle wie eine akute Rückenmarkskompression auftreten, welche eine schnellstmögliche und geeignete Therapie unter Beachtung der Risiken und des Allgemeinzustandes erfordern. Weiterhin ist eine ossäre Komplikation allein schon ein sehr belastendes Ereignis, zumal meist Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung betroffen sind. Auch die Lebensqualität, die in diesem palliativen Setting einen besonderen Stellenwert einnimmt, wird durch ossäre Komplikationen stark beeinträchtigt [1-6]. Es gibt sogar Hinweise auf eine erhöhte Sterblichkeit nach Auftreten von pathologischen Frakturen [7]. Folglich ist eine effektive Therapie absolut notwendig. Zur Auswahl stehen hier chirurgische, radiotherapeutische, nuklearmedizinische und medikamentöse Interventionen. In dieser Arbeit wurde die medikamentöse Therapie (Bisphosphonate und Denosumab) außer Acht gelassen, da diese im Rahmen des S3-Leitlinienprozesses durch die Cochrane Group Köln bearbeitet wurde

Der Begriff der ossären Komplikation wird im Kapitel 1.1 näher beschrieben. Die Ursache dieser sind meist Knochenmetastasen von soliden Tumoren oder ossäre Manifestationen von hämatologischen Neoplasien, wie zum Beispiel dem Multiplen Myelom. Auch eine Tumorthherapie kann ein Auslöser sein, so zum Beispiel für die therapieassoziierte Osteoporose, die nicht Inhalt dieser Arbeit ist.

Für jede der oben genannten Therapieoptionen gibt es Vor- und Nachteile und daraus resultierend auch spezielle Indikationen. Um eine möglichst gute Versorgung der betroffenen Patienten zu gewährleisten, wurde das Thema in die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ aufgenommen. Ziel war ein Überblick über die zur Verfügung stehenden Verfahren mit ihrer Wirksamkeit und Sicherheit. Schlussfolgernd sollte eine Empfehlung entstehen, wann welche Intervention am besten geeignet ist. Die Leitlinie wurde im Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2016 an der Universitätsklinik Halle, Klinik für Innere Medizin IV durchgeführt und unterlag dabei der Koordination von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn. Der Hintergrund von Leitlinien ist eine Entscheidungshilfe für die klinische Praxis auf Grundlage der wissenschaftlich fundierten Empfehlungen. Die in S3-Leitlinien getroffenen Aussagen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche und einer genauen Auswertung der zugrundeliegenden Evidenz, daher ist sie hinsichtlich der methodischen Qualität am höchsten einzuschätzen [8]. Dieses Prozedere wurde auch für die hier vorgelegte Arbeit durchgeführt, weil sie im Zuge der S3-Leitlinie entstanden ist. In dieser Arbeit werden die Evidenz und die daraus folgenden Empfehlungen der Leitliniengruppe zusammengefasst.

1.1. Definition der ossären Komplikationen

Da der Begriff sehr weit und nicht eindeutig gefasst ist, folgt zunächst eine genauere Erklärung. So verbergen sich dahinter die sogenannten „Skeletal related events“ oder auch SREs. Diese wiederum haben eine Vielzahl von Definitionen. Einige sind in Tabelle 1, so wie sie gefunden wurden, aufgeführt. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass Pathologische Frakturen, Spinale Kompressionssyndrome, Knochenschmerzen (und/ oder deswegen ein erhöhter Analgetika Verbrauch), Hyperkalzämie, die Notwendigkeit einer Radiotherapie wegen Knochenschmerzen und die Notwendigkeit einer Operation aufgrund einer Frakturgefährdung gemeint sind. Weiterhin wird in einigen Studien die spinale Instabilität oder auch die Anämie mit eingeschlossen, dies sind aber Einzelfälle. Allgemein lässt sich hinzufügen, dass viele Autoren sich auf mehrere Definitionen berufen, welche wiederum Verbindungen untereinander aufweisen. Dadurch ist der Vergleich der Studien erschwert [7, 9-25].

	Beeinträchtigte Mobilität	Chirurgischer Eingriff (am Knochen)	Hyperkalzämie	Knochenmarksinfiltration	Knochen-schmerzen	Pathologische Frakturen	Radiotherapie	Rückenmarkskompression (oder Nervenwurzelkompression*)	Veränderung der antineoplastischen Therapie auf Grund von Knochen-schmerzen
Coleman 1997 [9]	X		X	X	X	X		X*	
Coleman 2001 [10]	X		X	X	X	X		X*	
Hortobagyi 1996 [14]		X	X			X	X	X	
Lipton 2000 [18]		X	X			X	X	X	
Rosen 2004 [20]		X				X	X	X	
Saad 2002 [21]		X				X	X	X	X
Saad 2004 [22]		X				X	X	X	X
Saad 2007 [7]		X				X	X	X	X
Theriault 1999 [24]		X	X			X	X	X	

1.2. Pathophysiologie der Knochenmetastasen

Eine weitere wichtige Grundlage für die Diskussion der Therapiemöglichkeiten ist ein kurzer Einblick in die Entstehung und die Morphologie der Knochenmetastasen, sowie die Beschreibung des Wirkmechanismus der Schmerzentstehung. Für die Knochenmetastasierung spielt das umgebende Milieu und auch die Charakteristik der Tumorzellen eine Rolle. So sind im Knochen Wachstumsfaktoren und Zytokine gespeichert und die Tumorzellen besitzen eine spezielle Ausstattung an Rezeptoren, wodurch es zur Interaktion kommen kann. Man unterscheidet osteolytische von osteoplastischen Metastasen, wobei dies die beiden Endpunkte eines Kontinuums sind und ein gemeinsames Vorkommen häufig zu beobachten ist. Beide bewirken, dass die mechanische Stabilität des Knochens durch sie abnimmt und somit die Gefahr von Frakturen steigt [26].

Im gesunden Knochen herrscht ein ständiger Auf- und Abbau, um auf Be- und Entlastungen zu reagieren und somit die Festigkeit zu gewährleisten. Dieser wird unter anderem durch das RANKL-RANK-OPG-System gesteuert. RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) führt bei seiner Bindung an den RANK, der auf Osteoklasten und Osteoklastenvorläufern zu finden ist, zur Aktivierung und Differenzierung dieser. Darüber hinaus wird die Apoptose gehemmt. Dadurch kommt es zum Knochenabbau. OPG (Osteoprotegerin) bildet in diesem System den Gegenspieler. Bei der Bindung an den RANKL wird die Aktivierung von Osteoklasten verhindert und der Knochenabbau somit gestoppt. RANKL wird vor allem von Osteoblasten und Osteozyten gebildet, aber auch von anderen Zellen, OPG hingegen wird in vielen Zellarten hergestellt [27-30]. Die Tumorzellen greifen nun in diesen Regelkreis ein, indem sie durch Veränderung des RANKL-OPG-Verhältnisses zu einer vermehrten Aktivierung der Osteoklasten führen. Dadurch wird der Knochenabbau vorangetrieben und im Knochen gespeicherte Wachstumsfaktoren werden freigesetzt, darunter z.B. TGF- β (Transforming Growth Factor Beta), IGF-1/2 (Insulin-like Growth Factor 1/2), FGF's (Fibroblast Growth Factor) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Diese wirken proliferationssteigernd auf die Tumorzellen und schlussendlich wird wiederum die Osteoklastenaktivierung gefördert. So verstärken Tumorzellen und Osteoklasten sich gegenseitig. Als Grund für die Verschiebung des Verhältnisses wird beim Brustkrebs eine Verstärkung der RANKL Expression auf Stromazellen durch von den Tumorzellen produziertes PTHrP (Parathyroid Hormone-Related Protein) diskutiert (Abb. 1) [31-33]. Außerdem scheint RANKL eine Steigerung der Tumorzellmigration in den Knochen zu bewirken [34, 35]. Weitere Faktoren, die eine ossäre Metastasierung begünstigen, sind die hohe Durchblutung des Knochenmarks und die Produktion von Angiogenesefaktoren durch die Tumorzellen [33, 36].

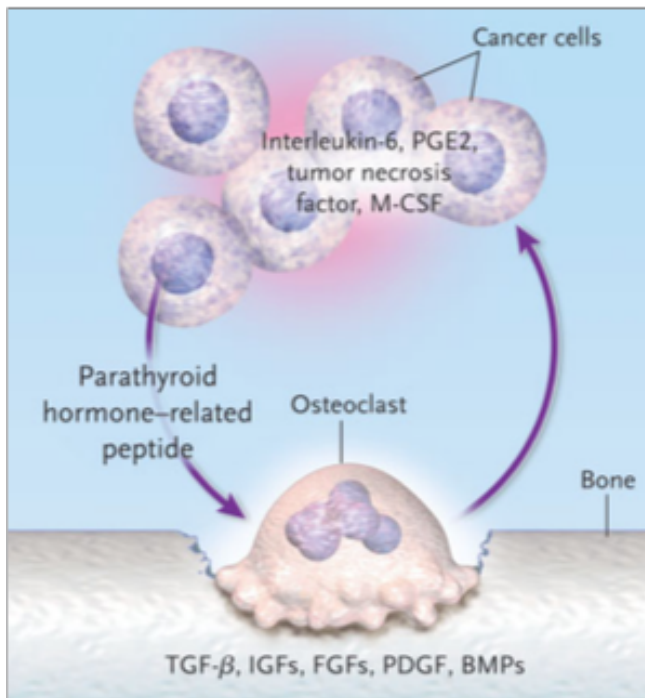


Abbildung 1: Regelkreis osteolytischer Metastasen (Roodman [33])

Bei den osteoplastischen Metastasen hingegen ist der Mechanismus noch weitgehend ungeklärt. Wahrscheinlich besteht ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So hat Endothelin-1, dessen Spiegel bei Prostatakarzinompatienten teilweise erhöht ist, eine proliferationsfördernde Wirkung auf Osteoblasten [37, 38]. Weiterhin könnte beim Prostatakarzinom das von den Tumorzellen gebildete PSA (Prostata-spezifisches Antigen) eine Rolle spielen, da dieses das PTHrP spalten kann. Folglich könnte die Knochenresorption verringert werden [39]. Darüber hinaus ist eine Beteiligung von BMP (Bone Morphogenetic Protein) an dem Prozess denkbar: Denn auch dieses Molekül führt zu einer Aktivierung der Osteoblasten und eine Expression durch Prostatakarzinomzellen wurde nachgewiesen [40]. Auf der anderen Seite scheint auch in osteoplastischen Metastasen eine gesteigerte Knochenresorption vorzuliegen [41]. Schlussendlich aber, kann keine Aussage über den genauen Mechanismus getroffen werden und außerdem besteht eine Interaktion mit einer Reihe weiterer Stoffe [33].

Die Schmerzen durch Knochenmetastasen werden als dumpf und konstant beschrieben und oft verstärken sie sich mit der Zeit. Bei Voranschreiten der Knochenveränderungen kann ein spontaner, starker Schmerz auftreten. Zusätzlich wird ein Durchbruchsschmerz beschrieben, welcher sehr schmerzhaft ist und spontan oder bei Belastung des betroffenen Areals vorkommt [26]. Für die Entstehung der Schmerzen gibt es einige Hypothesen. Einerseits könnte eine Reizung der Nerven über TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) oder ASIC3 (Acid-Sensing Ion Channel 3) Kanäle, welche durch das von den Osteoklasten geschaffene saure Milieu und eventuell weitere sezernierte Stoffe aktiviert werden, ein möglicher Grund sein [42]. Weiterhin wird diskutiert, ob vom Tumor selbst oder von den umgebenden Stromazellen

produzierte Moleküle (z.B. Zytokine und Wachstumsfaktoren) zur Aktivierung und auch Sensitivierung von Nervenfasern führen können. Unter diesen ist auch der NGF (Nerve Growth Factor), der für die gesteigerte Synthese von Substanz P und einer Vielzahl anderer Faktoren der Schmerzübertragung in den Neuronen verantwortlich sein könnte. Außerdem ist eine mechanische Komponente durch Tumorwachstum und daraus resultierenden Druck auf das gut innervierte Periost denkbar. Auch könnten Nerven durch den Tumor eingeklemmt sein oder durch einen Bruch beschädigt werden. Andere Studien halten eine Zerstörung der Nervenenden durch den Tumor und dadurch entstehende neuropathische Schmerzen für möglich. Eine Sensitivierung des ZNS wird diskutiert. Eine Reizung von Mechanorezeptoren des Periosts aufgrund des Knochenverlusts wurde in Studien gezeigt. Schlussendlich ist der genaue Mechanismus nicht geklärt, aber ein Zusammenspiel der genannten Abläufe ist wahrscheinlich [26, 43, 44].

1.3. Inzidenz von Knochenmetastasen/ ossären Manifestationen

Die Relevanz einer ossären Metastasierung ist nicht zu unterschätzen, da bei den weit verbreiteten Malignomen der Mamma und Prostata die Wahrscheinlichkeit, eine Knochenbeteiligung zu entwickeln, sehr hoch ist. So liegt sie bei diesen beiden Entitäten bei circa 50-85%. Eine weitere zu beachtende Art ist das Bronchialkarzinom, denn auch hier kommt es in 23-50% der Fälle zur Ausbildung von ossären Metastasen. Vor allem betroffen sind Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom [45]. Weiterhin findet man bei 25-50% der primären Nierentumore und 30-50% der Blasenmalignome eine Knochenmanifestation [46]. Bei Patienten mit malignen Neoplasien der Schilddrüse liegt die Wahrscheinlichkeit, Skelettmetastasen zu erleiden, bei 20-50% [47]. Etwas geringer ist die Gefahr bei Darmtumoren und dem malignen Melanom (10-30%) [48, 49]. Beim multiplen Myelom als hämatologische Erkrankung zeigen circa 80% der Betroffenen eine ossäre Manifestation, oft im Sinne einer Osteolyse oder osteoporotischen Veränderung [50]. Außerdem kann eine Verteilung auf bestimmte Areale beobachtet werden. Aufgrund des Metastasierungswegs sind vor allem Knochen betroffen, die einen hohen Anteil an hämatopoetischem Knochenmark haben. Folglich zeigen sich ossäre Beteiligungen häufig in der Wirbelsäule, im Becken und dem proximalen Teil der langen Röhrenknochen. Teilweise werden sie auch im Schädelknochen und den Rippen gefunden [48, 49]. Die vorrangig zu beobachtende Morphologie der Metastasen bei verschiedenen Primärtumoren ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Vorrangige Metastasenmorphologie bei Primärtumoren (nach [48, 49])

Primärtumor	Metastasenmorphologie	Häufigkeit (ca. in %)
Mamma	Gemischt	50-85
Prostata	Osteoplastisch	50-85
Lunge	SCLC: Osteoplastisch NSCLC: Osteolytisch	23-50
Niere	Osteolytisch	25-50
Blase	Variabel	30-50
Schilddrüse	Osteolytisch	20-50
Darm	Osteolytisch	10-30
Malignes Melanom	Osteolytisch	10-30

1.4. Übersicht der Interventionen

Zur Therapie von ossären Komplikationen können Medikamente wie Bisphosphonate und RANKL-Inhibitoren zum Einsatz kommen. Erstere sind in ihrer Struktur den Pyrophosphaten ähnlich und haben abhängig von ihren Seitenketten eine unterschiedliche Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens. Sie hemmen die Osteoklasten und induzieren so deren Apoptose. Der RANKL-Inhibitor hingegen, ist ein humaner monoklonaler IgG2 (Immunglobulin G 2) Antikörper, welcher über eine Bindung an den RANK-Liganden dessen Bindung an den zugehörigen Rezeptor RANK verhindert. Dadurch wird die Osteoklasten-Differenzierung gehemmt und es stehen nur sehr wenige Osteoklasten zum Knochenabbau zur Verfügung. Diese Medikamente sind der Vollständigkeit halber aufgeführt und werden im Folgenden nicht weiter thematisiert.

Eine weitere Möglichkeit ist die Radiotherapie. Sie arbeitet mit ionisierender Strahlung. Diese wird meist durch einen außerhalb des Körpers liegenden Linearbeschleuniger erzeugt und freigegeben, um anschließend den Körper zu durchtreten. Zur Schonung des umliegenden Gewebes werden je nach zu bestrahlender Region einzelne oder mehrere Felder benutzt. Die eingesetzte Dosis, sowie auch die Aufteilung in mehrere Fraktionen, variiert je nach Studie. Dabei reicht das Spektrum von 4 Gy in einer Fraktion bis zu 40 Gy in 20 Fraktionen.

Als chirurgische Verfahren stehen die Laminektomie, die Kyphoplastie bzw. Ballonkyphoplastie und ein neuartiges KIVA System zur Verfügung. Je nach Intervention ist ein Stabilitätsgewinn

oder eine Dekompression des Spinalkanals im Vordergrund. Zusätzlich wird bei diesen Operationen oft PMMA (Polymethylmethacrylat) Knochenzement verwendet.

Auch Radionuklide können zur Therapie von ossären Komplikationen genutzt werden. Hierbei reicht das Spektrum von den β -Strahlern wie Lutetium, Samarium, Rhenium, Strontium und Iod bis zu den α -Strahlern wie Radium. Dabei geben erstere bei ihrem Zerfall Elektronen frei, wohingegen beim Zerfall von Radium Heliumkerne frei werden [51, 52].

2. Zielstellung

Die vorgelegte Dissertation hat das Ziel, eine systematische Analyse aller deutschen und englischen, veröffentlichten, randomisierten Studien zu interventionellen Verfahren bei ossären Komplikationen zu bieten. Dabei bildet die strukturierte Darstellung und Bewertung der Evidenz das Fundament für die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“. Dazu wurden die zuvor im Kick-off Meeting durch 50 Mandatsträger und Experten beschlossenen Schlüsselfragen zur Therapie ossärer Komplikationen beantwortet. Diese sind nachfolgend aufgeführt:

1. Wann ist bei Patienten mit spinalem Kompressionssyndrom der operative Eingriff oder die strahlentherapeutische Maßnahme im Hinblick auf die Symptomkontrolle besser geeignet?
2. Welche Strahlendosis und Fraktionierung sollte in Abhängigkeit von der Indikation appliziert werden?
3. Welche Indikationen erfordern eine Radionuklidtherapie ossärer Metastasen bei Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung?

3. Methodik

Die vorgelegte Arbeit wurde im Rahmen der Ausarbeitung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, welche im Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2016 am Universitätsklinikum Halle (Klinik für Innere Medizin IV) von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn koordiniert wurde, angefertigt. In der Entstehung dieser internationalen Querschnittsleitlinie waren Vertreter aller relevanten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen einbezogen (Tabelle 3). Das Projekt ist Teil des Leitlinienprogramms Onkologie [53] und entstand unter Mandatierung der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO).

Der systematische Review wurde unter Beachtung der Kriterien zur Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten von Shea et al. und Moher et al. erarbeitet [54, 55].

Tabelle 3: Partizipierende Fachgesellschaften, AG, Organisationen und Verbände

Fachgesellschaften
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO)

Deutsche Osteonkologische Gesellschaft (DOG)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO)

Schweizerische Gesellschaft für Onkologie (SGMO)

Arbeitsgemeinschaften/ Verbände/ Organisationen

Haus der Krebselbsthilfe

Bundesverband niedergelassener Hämatologen und Onkologen (BNHO)

Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)

Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRIO)

AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)

Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

Zentralverband der Physiotherapeuten / Krankengymnasten

Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)

Arbeitsgemeinschaften/ Verbände/ Organisationen

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)

AG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)

Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie-Viszeralchirurgie (CAO-V)

Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)

Arbeitsgemeinschaft für onkologische Pharmazie (OPH)

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA)

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNebM)

3.1. Einschlusskriterien

Studiendesign

Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien mit oder ohne Verblindung (RCTs) und systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Diese mussten den Effekt von Bestrahlung, chirurgischen Verfahren oder Radionukliden zur Therapie von tumorinduzierten ossären Komplikationen untersuchen. Verglichen wird gegen einen Placebo, eine andere Behandlung oder keine Behandlung. Die Studien mussten an Menschen durchgeführt werden und entweder in englischer oder deutscher Sprache verfasst sein. Auch wurden nur Volltextartikel berücksichtigt.

Studienteilnehmer

Studien, die erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit malignen Neoplasien und Knochenbeteiligung untersuchten, wurden ungeachtet der Tumorentität und des Krankheitsstadiums eingeschlossen.

Eine Chemotherapie war kein Kriterium für einen Ein- oder Ausschluss. Bei bereits durchgeführter Radiotherapie wurden die Studien separat betrachtet.

Interventionen

Interventionen waren supportive Maßnahmen bei Komplikationen von ossären Manifestationen (SREs), wobei die medikamentösen Maßnahmen in dieser Arbeit außer Acht gelassen wurden. Dieses Thema wurde in der S3-Leitlinie von der Cochrane Group Köln erarbeitet.

Outcomes

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die untersuchten Endpunkte sortiert nach den verwendeten Messinstrumenten.

Einige Studien verwendeten die von Chow et al. (2002) empfohlenen Endpunkte und Bewertungsmaßstäbe, welche erstellt wurden, damit eine bessere Vergleichbarkeit der Studien erreicht wird (Tabelle 4) [56]:

- Schmerzskala von 0-10 (vom Patienten eingeschätzt)
- Ansprechraten nach einem, zwei und drei Monaten

Tabelle 4: Empfohlene Definition der Ansprechraten (nach Chow et al. [56])

	Schmerzskala (0-10)	Analgetikaeinnahme
Komplettansprechen	Wert von 0	Kein Anstieg (stabile oder reduzierte Menge)
Partielles Ansprechen	Abnahme um 2 oder mehr Punkte	Stabil
	Stabil	Reduktion um mindestens 25%
Schmerzprogression	Zunahme um 2 oder mehr Punkte	Stabil
	Stabil oder um 1 erhöht	Anstieg um mindestens 25%

Tabelle 5: Gemessene Endpunkte

Outcome	Analysis tool/ Questionnaire			
Pain	Pain relief/ response	VAS (Visual Analog Scale)	NRS (Numeric Rating Scale)	Analgesic use (reduction)
Ability to walk/ Motor performance	Ability to walk	Motor performance		
Sphincter function	Sphincter function	Maintenance of continence	Need for catheterization	
Retreatment rate	Retreatment rate	Reirradiation rate	In-field recurrence	
Pathological fracture rate	Pathological fracture rate	SREs		
SCC (Spinal Cord Compression)	SCC			
Quality of life	SF-36	EORTC QLQ- C30, -BM22	QoL*	FACT-P

* Einige Studien beschrieben nur allgemein Quality of Life (QoL)

3.2. Ausschlusskriterien

Jegliche nicht randomisierten Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und Beobachtungsstudien wurden ausgeschlossen. Dies geschah auch mit pädiatrischen und Tierstudien. Außerdem wurden Studien, die Patienten aufgrund ihrer Osteoporose mit einhergehenden ossären Komplikationen therapierten, exkludiert.

3.3. Literaturrecherche

3.3.1. Elektronische Literaturrecherche

Die systematische Suche wurde nach Identifikation von Begriffen und Schlagworten bezüglich des Krankheitsbildes, aufgetretenen Komplikationen, Prävention und Therapie mit der anschließenden Erstellung einer Suchstrategie durchgeführt. Erarbeitet wurde diese Strategie von Medizinerinnen (Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn), einer Methodikerin (Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt) und dem Doktoranden unter Mitwirkung der Arbeitsgruppe ossäre Komplikationen der S3-Leitlinie Supportive Therapie. Sie ist im Anhang komplett dargestellt (Anhang 1). Hierfür wurden die nachfolgend aufgeführten Datenbanken durchsucht:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Library bis 03/2016 (durchsucht am 24.02.2015 und Update-Suche am 23.03.2016, Frau. PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)
- Cochrane Database of Systematic Reviews bis 03/2016 (durchsucht am 25.02.2015 und Update-Suche am 09.03.2016 durch den Doktoranden Moritz Diers)
- MEDLINE über PubMed bis 03/2016 (durchsucht am 25.02.2015, Update-Suche am 09.03.2016 von dem Doktoranden Moritz Diers)
- MEDLINE über Ovid bis 03/2016 (durchsucht am 24.02.2015 und Update-Suche am 23.03.2016, Frau. PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)

3.3.2. Suche nach weiteren publizierten Studien

Um die oben aufgeführte Suche zu ergänzen und bisher nicht enthaltene Studien einzuschließen, wurden die Referenzlisten von inkludierten Studien und wichtige Übersichtsarbeiten überprüft. Zusätzlich wurden die folgenden Journals auf relevante Veröffentlichungen innerhalb der Zeit von 2010-2015 durchgesehen: *The Lancet Oncology*, *Journal of the National Cancer Institute*, *Annals of Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* und *Supportive Care in Cancer*.

3.3.3. Identifikation relevanter Studien

Zunächst wurde eine Vorauswahl von bedeutenden Studien getroffen, indem die gefundenen Arbeiten unter Zuhilfenahme des Titels sortiert wurden. Es schloss sich eine genauere Überprüfung der ausgewählten Studien anhand des Abstracts beziehungsweise des Volltextes an.

Die Selektion erfolgte dabei unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien durch Frau Dr. med. Franziska Jahn und Moritz Diers. Falls Uneinigkeiten auftraten, fand eine Diskussion im Team über den Einschluss statt. Die Abläufe der Studiauswahl lassen sich im PRISMA Flow Chart nachvollziehen (Kapitel 4.1, Abb.2) [54]. Jegliche Studien wurden nach Therapie und eventuell verabreichter Substanz sortiert.

3.4. Informationsbewertung

3.4.1. Datenextraktion und Studienanalyse

Nachdem alle Daten aus den eingeschlossenen Studien in Evidenztabelle übernommen wurden, fand eine Kontrolle dieser durch zwei Mitglieder der Arbeitsgruppe (Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan, Frau Dr. med. Franziska Jahn) statt. Die Tabellen wurden nach folgenden Punkten gegliedert:

- Referenz (Autor, Erscheinungsjahr, Journal)
- Studientyp (mono- vs. multizentrisch, Randomisierung, Verblindung, Studienarme, Fallzahl n, Land/Länder, Zeitraum)
- Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht, Angaben zu Chemo- oder Radiotherapie)
- Intervention (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Kontrolle (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Zielgrößen, Nachbeobachtungszeit
- Primärer Endpunkt (Hauptergebnis, Wirksamkeit)
- Sekundäre Endpunkte (Nebenwirkungen, SRE, QoL)
- Finanzierung
- Evidenzstufe (CEBM levels, SIGN, bei Abwertung Angabe von Gründen, Bewertung des Autors)

Die primäre Bewertung der Qualität der Studien wurde von Herrn Moritz Diers durchgeführt. Dafür wurden die CEBM levels [57] und SIGN [58] zur Hilfe genommen. Anschließend wurde die Einteilung von Frau PD Dr. Susanne Unverzagt kontrolliert. Bei abweichenden Bewertungen fand eine Diskussion für den Einzelfall statt. Im Anhang in den Tabellen 7 und 8 sind die beiden Bewertungsmethoden dargestellt (Anhang 8,9).

3.5. Informationsanalyse und –synthese

3.5.1. Behandlungseffekte

Bei dichotomen Endpunkten kam die Odds Ratio (OR), bei kontinuierlichen die Mean Difference (MD) zum Einsatz. Es wurde immer ein 95%iges Konfidenzintervall angegeben. Ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Intervention vs. Kontrolle) liegt vor, wenn das 95% Konfidenzintervall eines ORs die 1 und der MD einen Wert von 0 nicht enthält. Die 1 (bzw. 0) ist im Forest Plot als vertikale Achse zu sehen („line of no effect“). Dabei müssen die Werte immer in Zusammenschau mit dem betrachteten Endpunkt gesehen werden, denn ein $OR < 1$ beschreibt einen protektiven Effekt der Intervention, wenn ein negatives Ereignis, wie eine Nebenwirkung, verhindert werden konnte. Auf der anderen Seite jedoch, würde es bei einem positiven Ereignis (z.B. einer Ansprechrates) eine Überlegenheit der Kontrollintervention darstellen. Bei der MD verhält es sich ähnlich, so würde eine $MD < 0$ bei Betrachtung der Schmerzen (VAS) für eine stärkere Abnahme in der Interventionsgruppe stehen, wenn aber der SF-36 beispielsweise verwendet wird, würde es eine bessere Lebensqualität in der Kontrollgruppe beschreiben.

3.5.2. Umgang mit fehlenden Daten

Falls Daten fehlten, wurde zunächst versucht, Kontakt zu einem der Autoren herzustellen. Dies blieb jedoch erfolglos. Danach wurde eine Berechnung der fehlenden Größen durchgeführt, wenn dies möglich war. In dem Fall, dass beide Methoden nicht möglich waren, konnte die Auswertung nicht vollständig abgeschlossen werden.

Um einen Forest Plot mit dem Programm RevMan zu erzeugen, mussten für metrisch erfasste Endpunkte Mittelwert und Standardabweichung angegeben werden. Bei fehlenden Angaben konnte diese unter Zuhilfenahme der Formeln von Hozo et al. aus dem Median und der Range (bei einer Fallzahl < 25) berechnet werden (Formel 1 und 2; m = Median, a = minimaler Wert, b = maximaler Wert) [59].

$$\bar{x} = \frac{a + 2m + b}{4}$$

Formel 1: Berechnung des Mittelwerts (x)

$$s^2 = \frac{1}{12} \left(\frac{(a - 2m + b)^2}{4} + (b - a^2) \right)$$

Formel 2: Berechnung der Standardabweichung (s^2)

3.5.3. Metaanalyse

Die Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, bei dem die Behandlungseffekte mehrerer Studien mit statistischen Mitteln zusammengefasst werden. Folglich konnten Studien mit gleicher Zielgröße gemeinsam betrachtet werden. Die Auswertung dieser Daten erfolgte mit dem Programm Review Manager Version 5.3 [60]. Zur Darstellung kamen die Ergebnisse als Forest Plot. Dieser ermöglicht Aussagen zu Behandlungseffekten der einzelnen Studien, zum gepoolten Effekt und zur statistischen Heterogenität. Darüber hinaus werden die Effekte graphisch dargestellt. Dabei werden die Behandlungseffekte der Einzelstudien als Quadrat auf einer horizontalen Achse abgezeichnet. Die Größe des Quadrats gibt dabei die Wichtung der einzelnen Arbeit innerhalb der Metaanalyse an. Bei kontinuierlichen Endpunkten wurde die Inverse-Varianz-Methode nach Birge und Cochran genutzt [61, 62]. Dabei ist die Gewichtung größer, je genauer eine Studie einen Therapieeffekt einschätzt. Ein kleines Konfidenzintervall repräsentiert eine hohe Genauigkeit des Effektschätzers. Bei dichotomen Endpunkten kam die Mantel-Haenszel-Methode zum Einsatz [63-65]. Diese wird bei kleinen Studienpopulationen und geringen Ereignisraten empfohlen, da sie in diesen Fällen bessere statistische Eigenschaften als die Inverse-Varianz-Methode hat. In anderen Situationen zeigen die beiden Methoden vergleichbare Ergebnisse. Hierbei wird die Gewichtung durch unterschiedliche Schemata je nach verwendetem Effektmaß (RR, OR) vorgenommen.

Die Horizontale Linie durch das Quadrat charakterisiert das Konfidenzintervall im Forest Plot. Im unteren Bereich wird das Gesamtergebnis bzw. das eventuell vorhandene Subgruppenresultat als Raute dargestellt. Die Begrenzungen der Raute spiegeln das errechnete 95%-Konfidenzintervall wider [66]. Die Effekte der Einzelstudien sowie der Gesamtanalyse sind auf der horizontalen Achse abzulesen. Aufgrund der erwarteten inhomogenen Studienlage wurde das „Random-Effects-Modell“ zur Auswertung verwendet. Dieses basiert auf der Annahme, dass der wahre Effekt in den Studien variieren kann [67]. Die präsentierten Forest Plots sind in englischer Sprache, da dies das Ausgabeformat des Review Managers ist.

3.5.4. Untersuchungen zur statistischen Heterogenität

Eine Überprüfung, ob die Möglichkeit des Zusammenfassens von Einzelstudien der Metaanalyse besteht, wurde mit Hilfe der statistischen Kennzahl I^2 vollzogen. Diese gibt die Abweichungen zwischen den Arbeiten, welche nicht durch zufällige Unterschiede zu begründen sind, als prozentuale Zahl an. Dabei kann der Wert zwischen 0% und 100% liegen, wobei ein I^2 von 0% für eine nicht vorhandene statistische Heterogenität spricht und höhere Werte folglich eine größere Heterogenität bedeuten [68]. Die Festlegung eines Grenzwertes ist nicht einfach, da keine einheitlichen Grenzwerte vorliegen. Er sollte in Hinblick auf die klinische Auswirkung getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der von der Arbeitsgruppe festgelegte Wert von $I^2 \geq 75\%$ als starke Heterogenität definiert und somit ab diesem I^2 die Zusammenfassung der Einzelstudien untersagt. Die Klassifizierung richtet sich nach dem Cochrane Handbuch, welches ein I^2 von 0-40% als gering, 30-60% als moderat, 50-90% als wesentlich und 75-100% als erheblich bezeichnet [65]. Mit diesem Vorgehen wird auch den GRADE-Empfehlungen bei inkonsistenter Studienlage Folge geleistet [69].

3.5.5. Untersuchungen zum Publikationsbias

Der Ausschluss eines Publikationsbias von Studien, die zu einer bestimmten Fragestellung gefunden wurden, erfolgt graphisch durch einen Funnel Plot. In diesem wird der Behandlungseffekt auf der x-Achse dargestellt und die Varianz der Studien auf der y-Achse. Da von einer gleichmäßigen, natürlichen statistischen Streuung um den wahren Effekt in beide Richtungen ausgegangen wird, müsste sich eine symmetrische Pyramide zeigen („inverted funnel“ oder auch „umgedrehter Trichter“). Die Grundlage ist, dass Arbeiten mit einer großen Fallzahl den Effekt genauer schätzen als Studien, die nur ein kleines Patientengut untersuchen. Denn die Fallzahl bestimmt normalerweise die Varianz mit und somit bedingt eine große Fallzahl eine kleine Varianz [70]. Wenn aber ein unsymmetrisches Bild zur Darstellung kommt, kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Der Grund dafür kann eine nicht-Veröffentlichung von Studien mit einem negativen oder gegenteiligen Effekt sein [71]. Funnel Plots wurden beim Einschluss von mindestens zehn Studien berechnet.

In der hier vorgelegten Arbeit wurde ein Funnel Plot für das Gesamtansprechen der Schmerzen nach einmaliger oder mehrzeitiger Bestrahlung erstellt. Auf weitere Plots wurde verzichtet, da nicht genügend Studien zu den einzelnen Fragestellungen gefunden wurden und deswegen eine möglicherweise vorhandene Asymmetrie im Funnel Plot problematisch zu erkennen gewesen wäre. Aufgrund dieser Tatsache kann ein Publikationsbias bei der erarbeiteten Metaanalyse nicht sicher ausgeschlossen werden.

4. Ergebnisse

Es folgt eine Darstellung der Ergebnisse der Literatursuche und die damit verbundene Zusammenfassung der relevanten Studien.

4.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Erfassung relevanter Studien fand im Februar 2015 statt und wurde im März 2016 aktualisiert. Dabei wurden vier elektronische Datenbanken durchsucht (siehe Anhang 1). Nach Entfernung der Duplikate verblieben 3449 von den anfangs gefundenen 3564 Titeln. Im Folgenden wurden diese Arbeiten mit Hilfe ihrer Titel sortiert, wodurch 2863 Treffer als für die Fragestellung nicht relevant eingeschätzt wurden. Bei den übriggebliebenen Studien wurde eine Selektion mittels der vorher erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien an Hand der Abstracts und Volltexte durchgeführt. Es verblieben 55 Studien, welche in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Das Vorgehen ist graphisch im PRISMA Diagramm festgehalten [54] (Abb. 2).

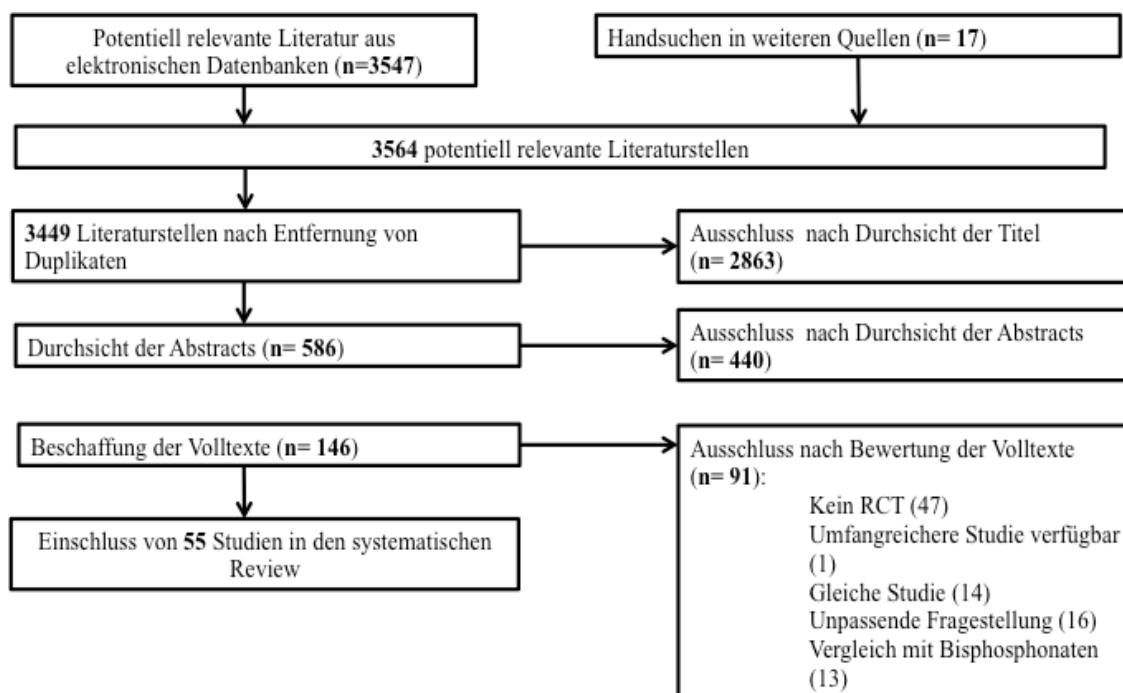


Abbildung 2: Arbeitsschritte der Literaturrecherche (PRISMA Diagramm)

4.1.1. Eingeschlossene Studien

Die Ergebnisse der 55 eingeschlossenen Studien werden nachfolgend dargestellt. Dabei wurde eine Aufteilung nach chirurgischen Maßnahmen (3 Studien), Radiotherapie (32 Studien) und Radionuklidtherapie (11 Studien), sowie die Kombination mehrerer Möglichkeiten und die Testung gegeneinander (9 Studien), berücksichtigt. Alle involvierten Studien sind auch der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Eingeschlossene Studien

Radiotherapie	Studien
Singuläre vs. Multiple RT	Abu-Hegazy 2011 [72]
	Amouzegar-Hashemi 2008 [73]
	Badzio 2003 [74]
	Chow 2007 [75]
	Chow 2012 [76]
	Cole 1989 [77]
	Foro Arnalot 2008 [78]
	Gaze 1997 [79]
	Gutiérrez Bayard 2014 [80]
	Hartsell 2005 [81]
	Kagei 1990 [82]
	Koswig 1999 [83]
	Linden 2002 [84]
	Maranzano 2009 [85]
	Nielsen 1998 [86]
	Ozsaran 2001 [87]
	Price 1986 [88]
	Roos 2005 [89]
	Sande 2009 [90]

Radiotherapie	Studien
Singuläre vs. Multiple RT	Sarkar 2002 [91]
	Steenland 1999 [92]
	Wu 2003 [93]
	Yarnold (BPTWP) 1999 [94]
Re-Bestrahlung	Chow 2014 [95]
	Maranzano 2011 [96]
Singuläre vs. Singuläre RT (Dosisvergleiche)	Hoskin 1992 [97]
	Hoskin 2015 [98]
	Jeremic 1998 [99]
Multiple vs. Multiple RT	Madsen 1983 [100]
	Maranzano 2005 [101]
	Niewald 1996 [102]
	Tong 1982 [103]
	(Wu 2003 s.o.) [93]
Chirurgie	
Ballonkyphoplastie	Berenson 2011 [1]
	Olafsson 2012 [6]
Kiva	Korovessis 2014 [52]
Radionuklidtherapie	
¹⁷⁷ Lu-EDTMP	Agarwal 2014 [104]
Gemischt	Roqué i Figuls 2011 [105]
Sm-153	Sartor 2004 [106]
	Serafini 1998 [107]
Re (188,186)	Han 2002 [108]
	Palmedo 2003 [109]

Radionuklidtherapie	Studien
Sr-89 vs. 186-Re-HEDP	Sciuto 2001 [110]
177Lu-EDTMP vs. Sm-153	Thapa 2015 [2]
Ra-223 chlorid	Nilsson 2007 [111]
Alsympca (Ra-223)	Parker 2013 [3]
	Sartor 2014 [25]
Radiotherapie und Chirurgie	
	Patchell 2005 [112]
	Young 1980 [113]
Radionuklidtherapie und Chirurgie	
Vertebroplastie und I-125	Yang 2009 [114]
Radionuklidtherapie und Chirurgie vs. Radiotherapie	
	Yang 2013 [4]
Radiotherapie und Radionuklidtherapie	
Sm-153 vs. Sm153 +RT	Baczyk 2013 [115]
RT + Ra-223 oder Placebo	Nilsson 2007 [111]
RT + Sr-89 oder Placebo	Porter 1993 [116]
	Smeland 2003 [5]
Radiotherapie vs. Radionuklidtherapie	
Sr-89 vs. RT	Oosterhof 2003 [117]

4.1.2. Ausgeschlossene Studien

Ein Ausschluss von 440 Studien war nach Durchsicht der Abstracts und unter Zuhilfenahme der Ein- und Ausschlusskriterien notwendig. Anschließend wurden weitere 91 Arbeiten auf Grundlage ihrer Volltexte exkludiert. Die Gründe hierfür sind im Folgenden sowie in Abbildung 2 aufgeführt.

- Kein RCT (n= 47)

- Inhaltliche Deckung mit aktuellerer und umfangreicherer Studie (n= 1)
- Sekundärauswertung von Studien (n= 14)
- Unpassende Fragestellung/ Endpunkt (n= 16)
- Vergleich mit Bisphosphonaten (n= 13)

4.2. Ergebnisdarstellung

Durch die systematische Literaturrecherche konnten viele Behandlungsmöglichkeiten der ossären Komplikationen gefunden werden, die als Therapie in den Studien zum Einsatz kamen. In der folgenden Darstellung der Ergebnisse sind die Forest Plots für die einzelnen Analysen und gepoolte Effektgrößen, falls dies möglich war, abgebildet. Das Design der Studien wird kurz beschrieben und nähere Informationen sind den Evidenztabelle zu entnehmen (Anhang 2-6).

4.2.1. Radiotherapie

Zur Radiotherapie bei ossären Komplikationen und Tumoren unterschiedlicher Genese (Prostatakarzinom, Brust-, Lungenkrebs, kolorektales Karzinom, etc.) wurden 28 randomisierte kontrollierte Studien, eine weiterführende Analysestudie, sowie zwei Metaanalysen gefunden [72-103]. Es wurden unterschiedliche Einzel- und Fraktionierungsschemata angewendet. Des Weiteren wurde in zwei Studien der Effekt der Re-Bestrahlung untersucht. Informationen zu den Studien, die nicht in der Auswertung aufgeführt sind, finden sich in den Evidenztabelle im Anhang. Die Metaanalyse von Chow et al. schließt 25 randomisierte Studien und 5617 Patienten mit unkomplizierten Knochenmetastasen ein. In der Interventionsgruppe erhielten die Teilnehmer eine Einmalbestrahlung mit einer Dosis zwischen 5 und 15 Gy, wobei am häufigsten 8 Gy verwendet wurden. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata bestrahlt (15-40 Gy/ 3-20 Fraktionen). Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1a (CEBM) und 1++ (SIGN) bewertet. Wu et al. präsentieren eine Metaanalyse, welche nicht nur singuläre Bestrahlung mit mehrzeitiger Bestrahlung vergleicht (N= 3260), sondern auch Fraktionierungsschemata (N= 1598) und verschiedene Dosen der Einmalbestrahlung gegeneinander (N= 587). Die Interventionsgruppe wurde je nach Vergleich mit Dosen zwischen 4 Gy in einer Fraktion und 40 Gy in 15 Fraktionen behandelt. Die Dosis in der Kontrollgruppe schwankte zwischen 8 Gy/1 und 40 Gy/15. Da ein Poolen der Daten nicht konstant möglich war, wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1a- (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Die 90 Patienten umfassende Studie von Gutiérrez Bayard vergleicht den Effekt einer 8 Gy Einmalbestrahlung mit dem einer Bestrahlung von 30 Gy in zehn Fraktionen. Sie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Maranzano et al. testen in ihrer Studie von 2005 eine Kurzzeitbestrahlung (8 Gy x 2) gegen intensiveres Fraktionierungsschema (5 Gy

x 3 und anschließend 3 Gy x 5) (N=300). In einer nachfolgenden Studie von Maranzano et al. (2009) wurde das oben erwähnte Kurzzeitschema in der Kontrollgruppe angewandt und die Interventionsgruppe erhielt eine Einmalbestrahlung mit 8 Gy (N=327). In diesen Arbeiten wurden Patienten mit Rückenmarkskompressionen (Metastatic Spinal Cord Compression, MSCC) untersucht. Die beiden Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Eine weitere Studie zu diesem Thema wurde 2011 von Abu-Hegazy et al. durchgeführt (N=286). In dieser drei-armigen Arbeit erhielt die Interventionsgruppe eine Einmalbestrahlung mit 8 Gy und die Kontrollgruppen entweder 30 Gy in zehn Fraktionen oder 40 Gy auf 20 Gaben verteilt. Sie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Zur Re-Bestrahlung wurden zwei Studien gefunden. Die Erste ist von Maranzano et al. (2011) und beinhaltet 12 Patienten, welche mit unterschiedlichen Dosen bestrahlt wurden. Sie verfügt über keine Kontrollgruppe und wurde daher mit dem Evidenzniveau 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet. Die zweite Studie von Chow et al. (2014) besteht aus 850 Patienten. In der Interventionsgruppe wurde eine 8 Gy Einmalbestrahlung durchgeführt. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden mit 20 Gy in fünf Fraktionen behandelt. Bewertet wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN).

In der Update-Suche konnte eine weitere Arbeit identifiziert werden, welche zwei verschiedene Dosen der Einmalbestrahlung vergleicht, dabei erhielt die Interventionsgruppe 4 Gy und die Kontrollgruppe wurde mit 8 Gy bestrahlt. Die 651 Patienten umfassende Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Die Studien haben eine Vielzahl an Endpunkten. Bis auf die Studie von Maranzano aus dem Jahr 2011 beschreiben alle Studien den Endpunkt Schmerzreduktion und verwenden dafür die Ansprechrate (CR, PR, OR). Dabei umfasst die Gesamtansprechrate (overall response, OR) alle Patienten mit einem kompletten (complete response, CR) und einem partiellen Ansprechen (partial response, PR) (OR= CR+PR). Das Komplettansprechen ist je nach Studie unterschiedlich definiert. So erreicht ein Patient dieses in einer Studie nur, wenn er keinen Schmerz hat, in einer anderen Arbeit genügt eine Verringerung des Schmerzes um zwei Kategorien auf einer Skala von eins bis vier. Ähnlich verhält es sich bei dem partiellen Ansprechen. In diesem Fall sind die Definitionen noch variabler. Während teilweise eine Verringerung um mehr als 50% auf der VAS gefordert wird, genügt mitunter eine Abnahme um 25%. Andere Studien bewerten eine Verbesserung um eine Kategorie auf einer Skala von eins bis vier als partielles Ansprechen, weitere Alternativen sind ein Rückgang um zwei Punkte auf der VAS oder auch ein stabiler Schmerz bei Verringerung der Analgesie. Die Definitionen sind im Einzelfall den Evidenztabelle zu entnehmen.

Die neurologische Beteiligung wurde anhand der motorischen Leistung in vier Studien (Maranzano et al. 2005, 2009, 2011, Abu-Hegazy et al. 2011) und mithilfe der Sphinkterfunktion in drei Studien (Maranzano et al. 2005, 2009, Abu-Hegazy et al. 2011) überprüft. In die Analyse

konnte die Arbeit von Maranzano 2011 nicht einbezogen werden, da sie keine Kontrollgruppe besitzt.

Die Inzidenz von pathologischen Frakturen wurde in zehn Studien als Endpunkt betrachtet (Chow 2007/2012, Wu, Gutiérrez Bayard), sowie in der Arbeit zur Re-Bestrahlung von Chow 2014. Auch die Rate an Rückenmarkskompressionen fand in Chow 2012 und 2014 Beachtung. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei letzterer Studie um Patienten handelt, welche nicht zum ersten Mal bestrahlt wurden.

Singuläre vs. mehrzeitige Radiotherapie

Insgesamt untersuchen 24 Studien die Gesamtansprechrates des Schmerzes zwischen einer Einmalbestrahlung (3441 Patienten) und einer mehrzeitigen Bestrahlung (3419 Patienten). Dabei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (1930/3441 [56,1%] vs. 1966/3419 [57,5%]; OR 0,94; 95% KI: 0,84-1,04) bei geringer Heterogenität der Behandlungseffekte ($I^2=0\%$). Die Studie von Chow et al. erfasst Patienten, welche ein zweites Mal bestrahlt wurden (Abb. 3). Die Arbeit von Abu-Hegazy et al. konnte nicht mit in die Auswertung aufgenommen werden, da nur die Patienten mit Schmerz bei Studienbeginn untersucht wurden und somit keine intention-to-treat Daten verfügbar sind. Es zeigte sich in dieser jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungsschemata.

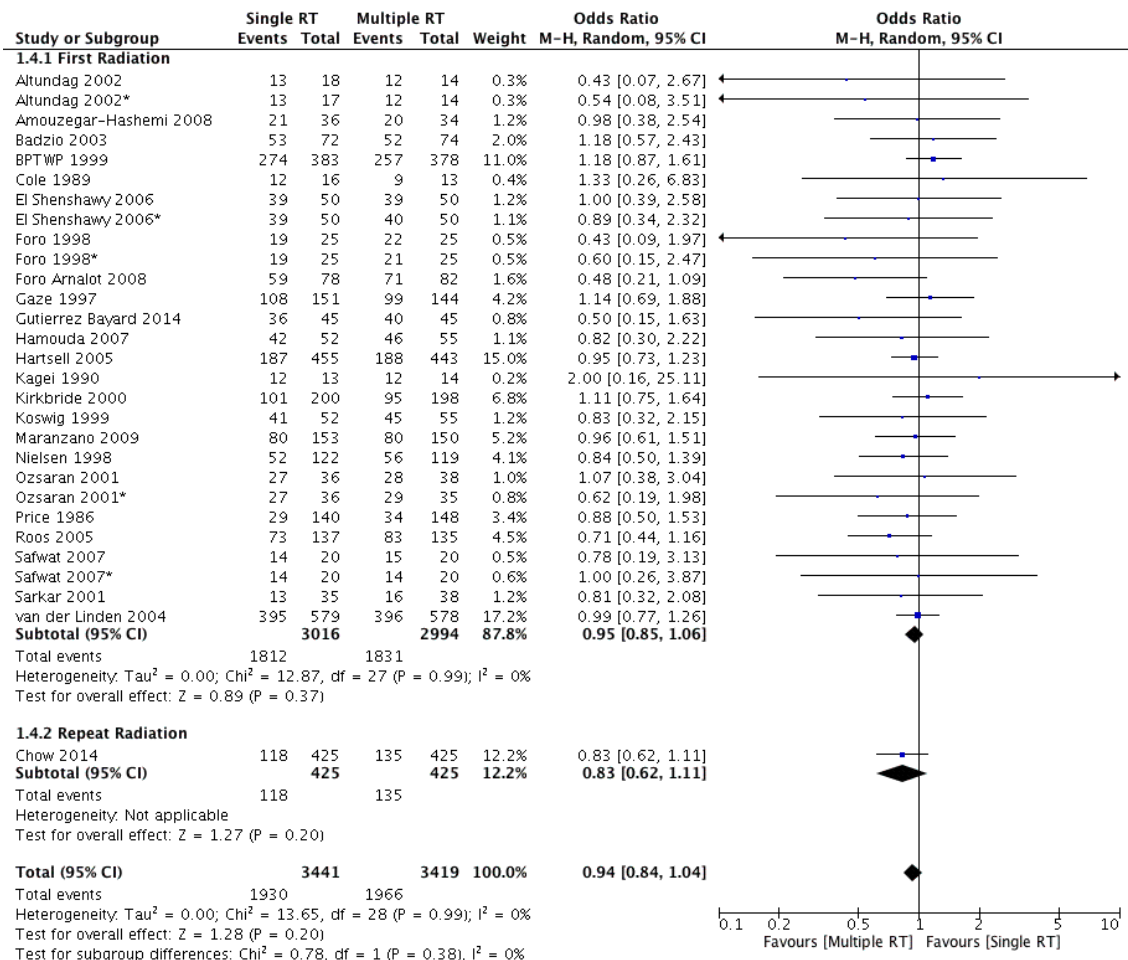


Abbildung 3: Gesamtansprechen, singuläre vs. mehrzeitige RT (*3-armige Studien)

Zu dieser Analyse wurde auch ein Funnel Plot erstellt. Es ist zu sehen, dass sich ein symmetrisches Bild um den anzunehmenden wahren Effekt abbildet (Abb. 4).

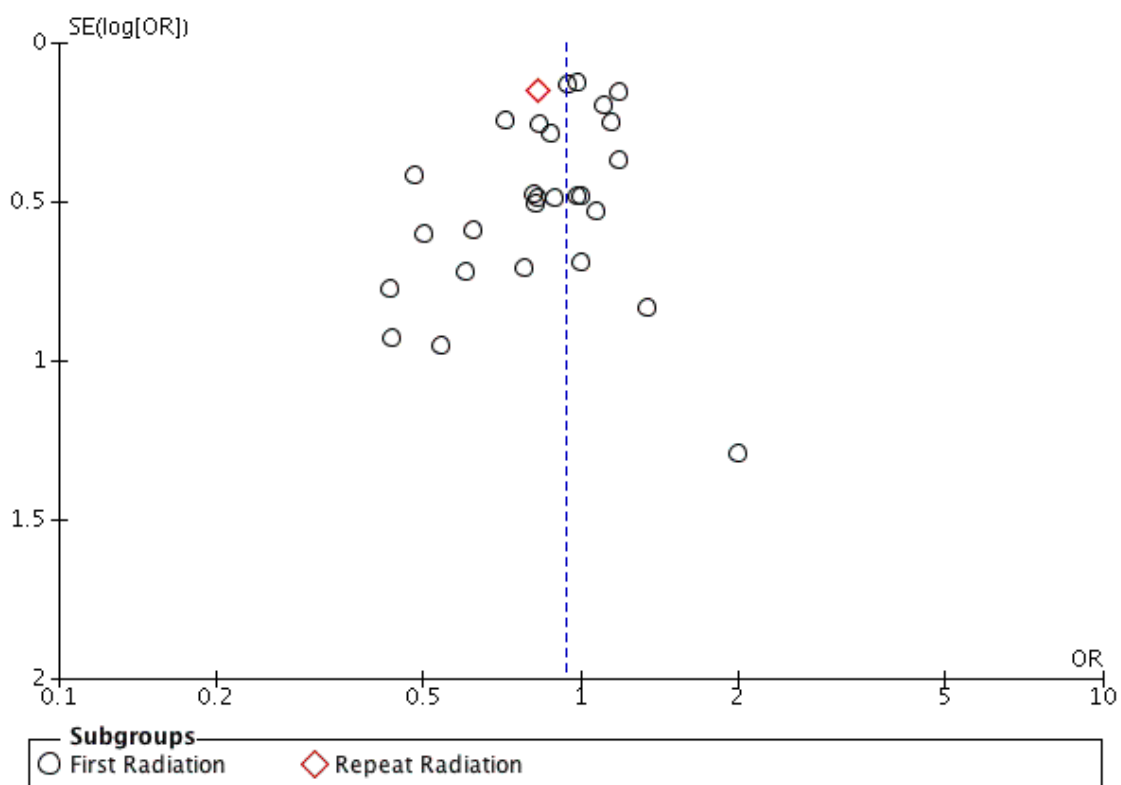


Abbildung 4: Funnel Plot, Gesamtansprechen, singuläre vs. mehrzeitige RT

Die Gehfähigkeit und Sphinkterfunktion wurde zwischen der Einmalbestrahlung mit 8 Gy und dem Fraktionierungsschema 2 x 8 Gy verglichen. Dabei fiel kein signifikanter Unterschied auf, jedoch ist eine leichte Tendenz zugunsten der höheren Dosis zu verzeichnen (95/153 [62,1%] vs. 104/150 [69,33%]; OR 0,72; 95% KI: 0,45-1,17) (Abb. 5). Die Studie mit drei Armen von Abu-Hegazy et al. zeigt bezüglich der motorischen Fähigkeiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (65,8% vs. 66,7% vs. 65,7%). Sie konnte nicht mit in der dargestellten Analyse aufgeführt werden, da nur die Rate an Patienten, die durch die Therapie wieder einen ambulanten Status erreichten, untersucht ist. Eine Definition dieses Zustandes fehlt.

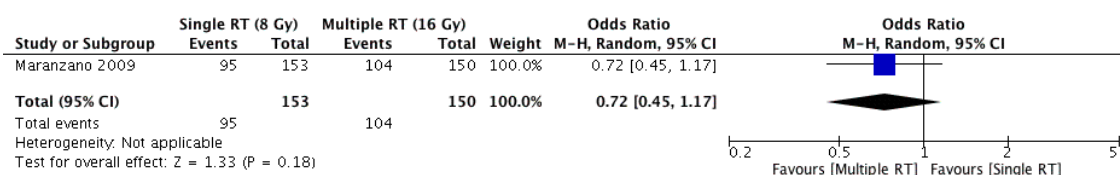


Abbildung 5: Gehfähigkeit, 8 Gy vs. 16 Gy

Patienten der beiden Gruppen (singuläre und mehrzeitige Bestrahlung) zeigten eine erhaltene beziehungsweise zurückerlangte Sphinkterfunktion (130/153 [84,97%] vs. 131/150 [87,33%];

OR 0,82; 95% KI: 0,43-1,58) (Abb. 6). Dieses Ergebnis wird auch in der Studie von Abu-Hegazy et al. bestätigt.

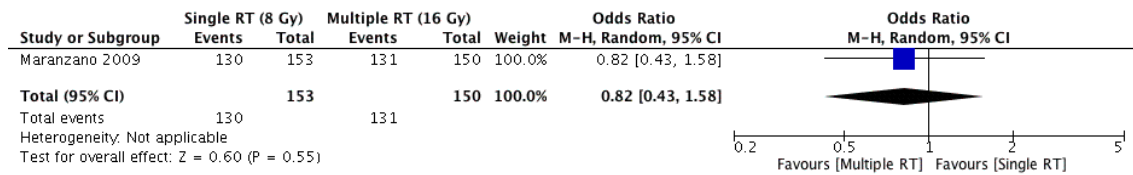


Abbildung 6: Sphinkterkontrolle, 8 Gy vs. 16 Gy

Die Inzidenz von pathologischen Frakturen ist beim Vergleich von Einmalbestrahlung und mehrzeitiger Bestrahlung nicht signifikant unterschiedlich (108/2590 [4,2%] vs. 87/2629 [3,3%]; OR 1,25; 95% KI: 0,80-1,97) bei moderater Heterogenität (I²= 44%). Es ist eine marginal geringere Anzahl von Frakturen in der Fraktionierungsgruppe zu sehen (Abb. 7).

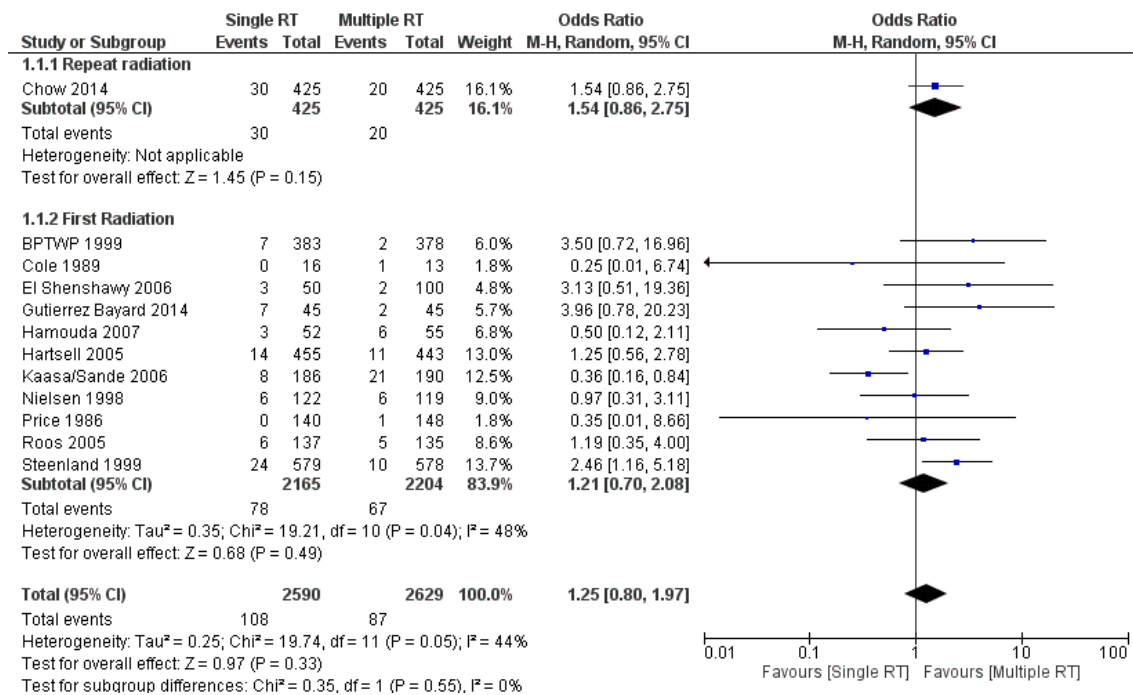


Abbildung 7: Anzahl pathologischer Frakturen, singuläre vs. mehrzeitige RT

Auch die Inzidenz von Rückenmarkskompressionen zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Einmalbestrahlungs- und der Fraktionierungsgruppe (48/1868 [2,6%] vs. 30/1868 [1,6%]; OR 1,57; 95% KI: 0,99-2,51). Die Heterogenität ist gering (I²=0%). Jedoch ist auch in diesem Vergleich ein Trend zugunsten der mehrzeitigen Bestrahlung zu verzeichnen (Abb. 8).

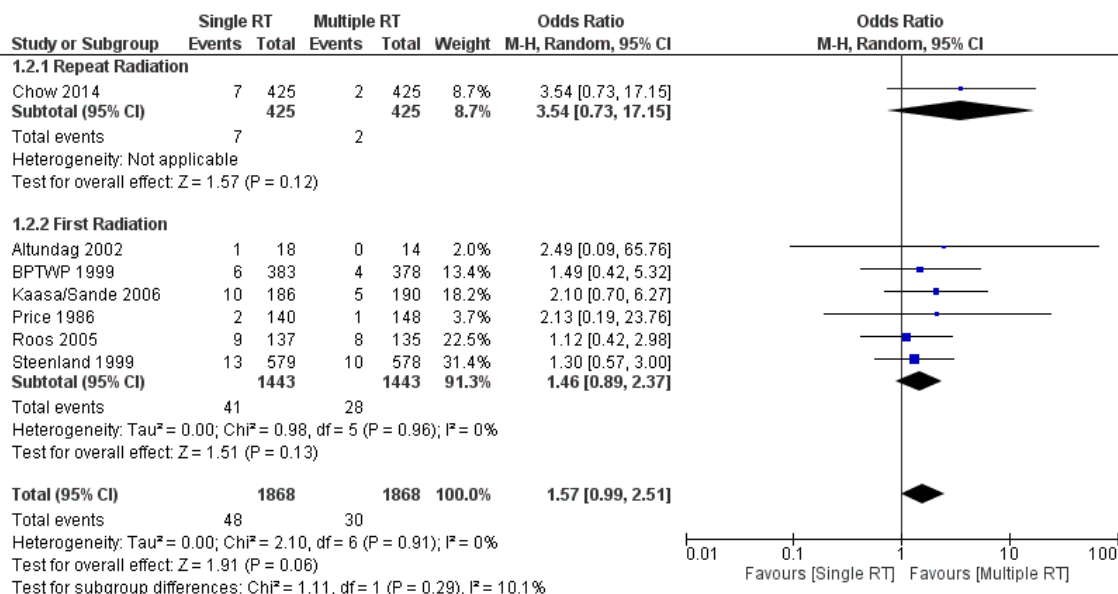


Abbildung 8: Anzahl an Rückenmarkskompressionen, singuläre vs. mehrzeitige RT

Die Notwendigkeit der Re-Bestrahlung, bei dem Vergleich singuläre gegen mehrzeitige Radiotherapie, wurde von 14 Studien erfasst, ein Teil von diesen ist in den Metaanalysen von Chow et al. und Wu et al. enthalten. Es mussten signifikant mehr Patienten aus der Einmalbestrahlungsgruppe erneut behandelt werden als Patienten der Kontrollgruppe (479/2368 [20,23%] vs. 182/2354 [7,73%]; OR 2,96; 95% KI: 2,20-4,00). Die Heterogenität ist in diesem Vergleich moderat (I²=43%) (Abb. 9).

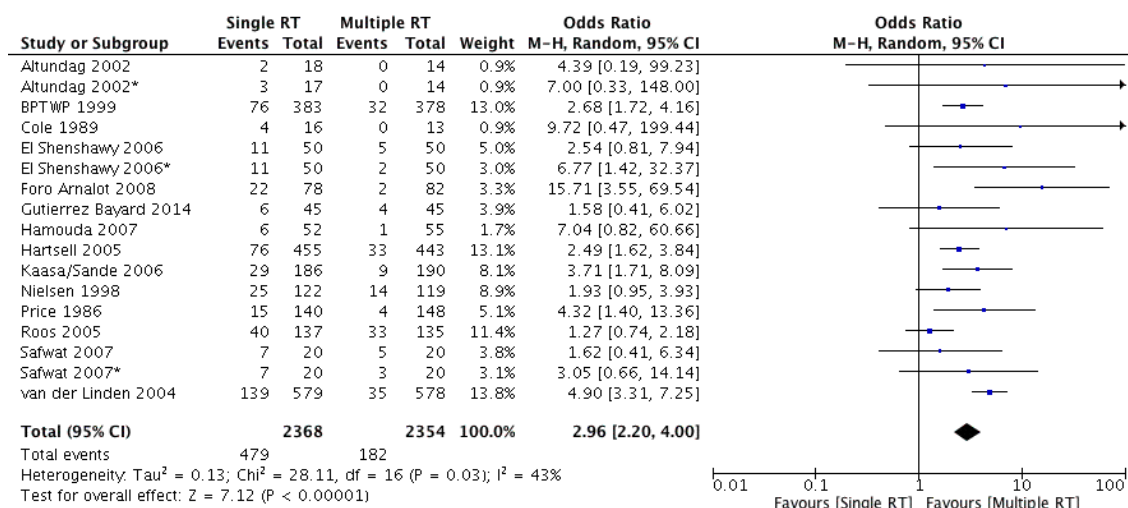


Abbildung 9: Re-Bestrahlungsrate, singuläre vs. mehrzeitige RT (*3-armige Studien)

In zwei weiteren Arbeiten zu Patienten mit Rückenmarkskompressionen wurde die Anzahl der Patienten mit wiederauftretenden Symptomen untersucht, ohne dabei eine Aussage über die Rate

an Re-Bestrahlungen zu treffen. Ein signifikanter Unterschied nach einmaliger oder mehrzeitiger Radiotherapie ist nicht feststellbar (21/248 [8,47%] vs. 13/250 [5,2%]; OR 1,72; 95% KI: 0,83-3,56) bei geringer Heterogenität ($I^2=0\%$). Auch hier ist eine Tendenz für die fraktionierte Bestrahlung zu sehen. Bei Abu-Hegazy et al. wurde in diesem Vergleich die Kontrollgruppe, welche 10 x 3 Gy erhielt, verwendet (Abb. 10).

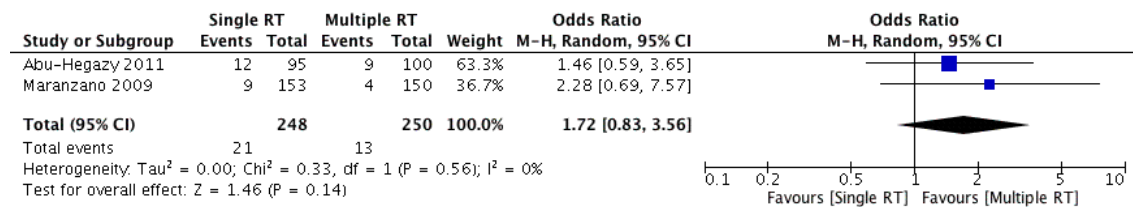


Abbildung 10: Rate an wiederaufgetretenen Symptomen, singuläre vs. mehrzeitige RT

Die Lebensqualität wird lediglich in einer Studie ausgewertet (Chow 2014) und in dieser selbst auch nur von Patienten, die durch das NCIC CTG, RTOG oder dem Netzwerk aus den Niederlanden randomisiert wurden. Dabei kam der Lebensqualitätsfragebogen (QLQ)-C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zum Einsatz [118]. Dieser besteht aus 30 Fragen, welche mit Punkten bewertet werden; ein hoher Score entspricht in diesem Fall einer hohen Lebensqualität. Jedoch kann ein hoher Score auch das Gegenteil bedeuten, zum Beispiel in Bezug auf Symptome. Denn es gibt Symptomskalen, welche bei einem hohen Wert eine große Belastung durch das Symptom widerspiegeln. Auf der anderen Seite zeigen große Werte in den Funktionsskalen eine höhere Leistungsfähigkeit. Chow et al. testeten, ob die Lebensqualität nach zwei Monaten gleichbleibend, besser oder schlechter im Vergleich zum Ausgangswert war. Eine Änderung von mindestens 10 Punkten wurde für eine Verbesserung oder Verschlechterung gefordert. Dies entspricht der minimalen klinisch bedeutsamen Differenz [119]. Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Besserung: 79/230 [34,3%] vs. 83/234 [35,5%]; OR 0,95; 95% KI: 0,65-1,39; Verschlechterung: 73/230 [31,7%] vs. 69/234 [29,5%]; OR 1,11; 95% KI: 0,75-1,65). Einzige Ausnahme ist die Fatigue, denn in diesem Fall waren Patienten der 20-Gy-Gruppe signifikant weniger betroffen als Probanden der Einmalbestrahlungsgruppe. Es handelt sich um rebestrahlte Patienten (Abb. 11).

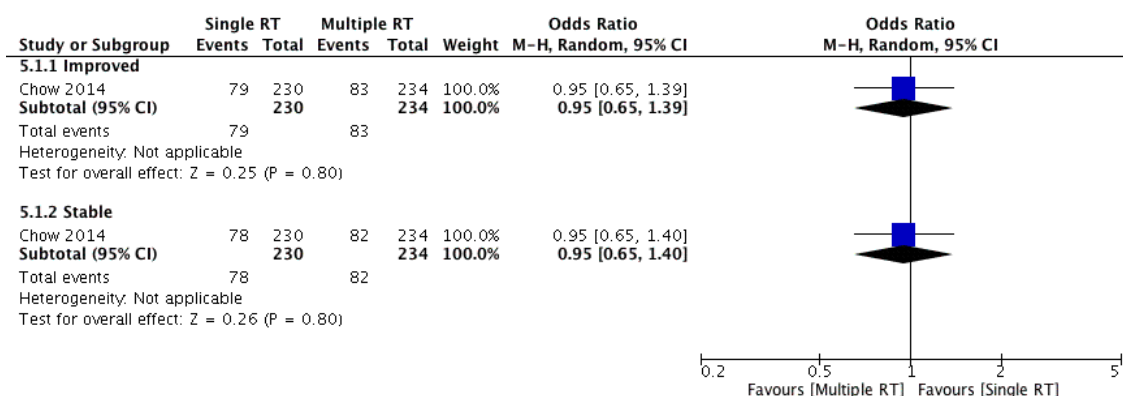


Abbildung 11: QLQ-C30, Anzahl an Patienten mit verbesserter/stabiler Lebensqualität

Singuläre vs. singuläre Radiotherapie

Drei Studien haben die Einmalbestrahlung mit unterschiedlicher Dosis verglichen (4 Gy vs. 8 Gy). Dabei fiel auf, dass die 8-Gy-Gruppe ein signifikant besseres Gesamtansprechen des Schmerzes als die 4-Gy-Gruppe hat (297/572 [51,9%] vs. 400/568 [70,4%]; OR 0,42; 95% KI: 0,28-0,63). Die Heterogenität ist moderat ($I^2=58\%$) (Abb. 12).

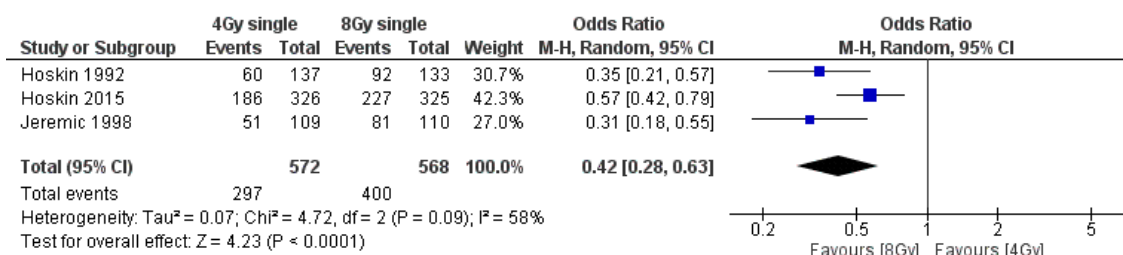


Abbildung 12: Gesamtansprechen nach 4 Wochen, Einmalbestrahlung 4 Gy vs. 8 Gy

Jedoch ist die Komplettansprechrate nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (128/572 [22,4%] vs. 145/568 [25,5%]; OR 0,83; 95% KI: 0,57-1,20) bei geringer Heterogenität ($I^2=35\%$) (Abb. 13).

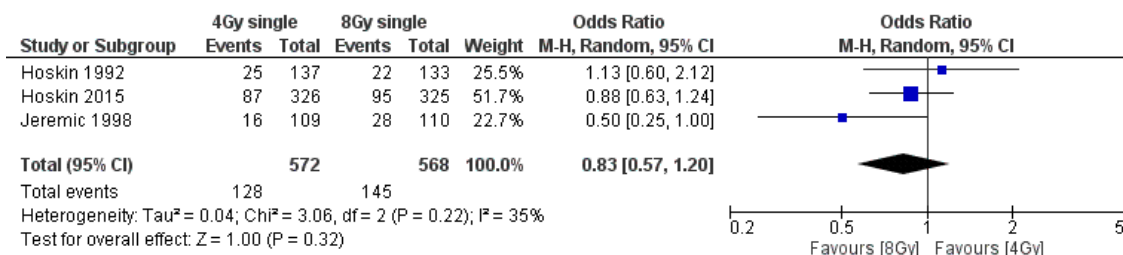


Abbildung 13: Komplettansprechen nach 4 Wochen, Einmalbestrahlung 4 Gy vs. 8 Gy

Jeremic et al. werten außerdem die Inzidenz von pathologischen Frakturen aus. Dabei ist kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Dosen zu verzeichnen (3/48 [6,3%] vs. 3/44 [6,8%]; OR 0,91; 95% KI: 0,17-4,77) (Abb. 14).

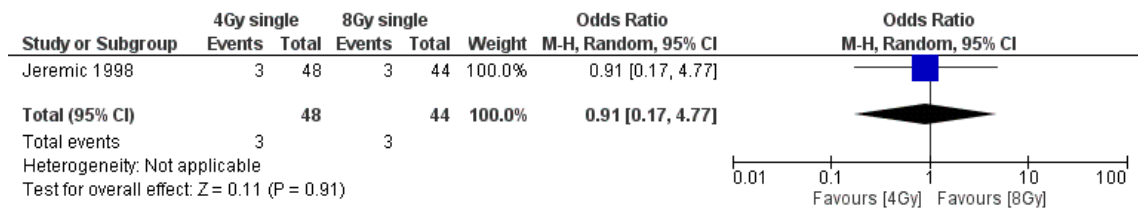


Abbildung 14: Inzidenz von pathologischen Frakturen, Einmalbestrahlung 4 Gy vs. 8 Gy

Auch wurde von dieser Arbeit die Inzidenz von Rückenmarkskompressionen betrachtet. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus (4/61 [6,6%] vs. 4/66 [6,1%]; OR 1,09; 95% KI: 0,26-4,55) (Abb. 15).

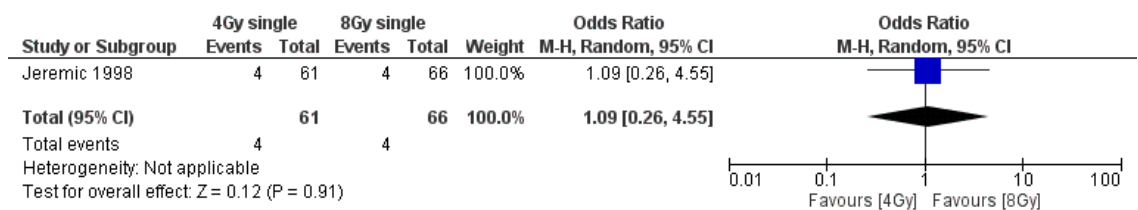


Abbildung 15: Inzidenz von Rückenmarkskompressionen, singuläre RT 4 Gy vs. 8 Gy

Die Re-Bestrahlungsrate ist von allen drei Studien erfasst und zeigt insgesamt einen signifikanten Unterschied zugunsten der 8-Gy-Gruppe, sprich weniger Re-Bestrahlungen in dieser (146/572 [25,5%] vs. 99/568 [17,4%]; OR 1,68; 95% KI: 1,15-2,47) bei geringer Heterogenität (I²= 34%) (Abb. 16).

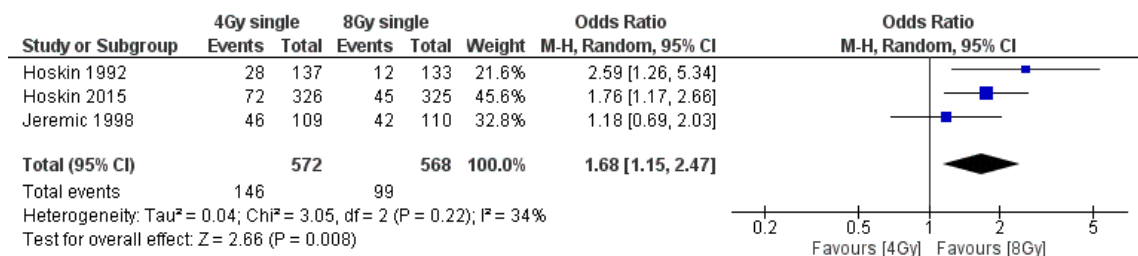


Abbildung 16: Anzahl Re-Bestrahlungen, Einmalbestrahlung 4 Gy vs. 8 Gy

Multiple vs. multiple Radiotherapie (Vergleich von Fraktionierungsschemata)

Darüber hinaus enthält die Metaanalyse von Wu et al. sechs Studien, die verschiedene Fraktionierungsschemata gegeneinander getestet haben. Auch die Arbeit von Maranzano et al. aus dem Jahr 2005 passt zu diesem Vergleich. Die Patienten erhielten Dosen von 15 Gy in drei Fraktionen bis zu 40 Gy in 15 Fraktionen. Die Gesamtansprechraten schwankten zwischen den Studien zwischen 47% und 87%, wobei der Unterschied innerhalb der einzelnen Studien nicht diesen Umfang hatte und daher auch keine Signifikanz erreichte.

Eine dieser Arbeiten führt die Inzidenz von pathologischen Frakturen auf. Ein signifikant häufigeres Auftreten ist in der 40-Gy-Gruppe bei singulären Metastasen im Vergleich zur 20-Gy-Gruppe zu sehen (3/72 [4,2%] vs. 13/74 [17,6%]; OR 0,20; 95% KI: 0,06-0,75) (Abb. 17). Bei Patienten mit multiplen Metastasen ist kein signifikanter Unterschied zu sehen.

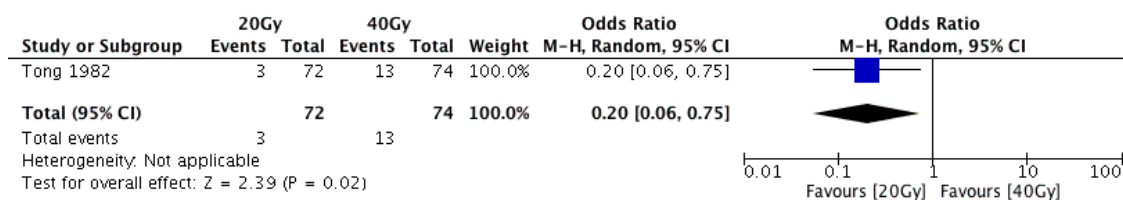


Abbildung 17: Inzidenz von pathologischen Frakturen, mehrzeitige RT 20 Gy vs. 40 Gy

Außerdem führen drei Studien die Anzahl von Re-Bestrahlungen auf, wobei diese nicht zusammengefasst werden können, da die Voraussetzungen für eine erneute Radiotherapie nicht einheitlich sind. In der ersten Studie (Niewald et al. [102]) war der Unterschied zwischen den Gruppen (30 Gy vs. 20 Gy) nicht signifikant (1/46 [2,2%] vs. 1/51 [2,0%]; OR 1,11; 95% KI: 0,07-18,29). Die Arbeit von Tong et al. zeigt einen Vorteil zugunsten der höheren Dosierung (24% vs. 11% solitäre Metastase; 23% vs. 12% multiple Metastasen). Maranzano et al. führen lediglich die Rate an wiederaufgetretener Symptomatik auf. Dabei wird von fünf Patienten berichtet, welche alle in der Behandlungsgruppe mit niedriger Dosis waren, jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant.

Weiterhin wird die neurologische Funktion durch diese Arbeit ausgewertet. Dabei wurden die Gehfähigkeit und die Sphinkterfunktion beachtet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (97/142 [68,3%] vs. 95/134 [70,9%]; OR 0,88; 95% KI: 0,53-1,48 und 128/142 [90,1%] vs. 119/134 [88,8%]; OR 1,15; 95% KI: 0,53-2,49) (Abb. 18).

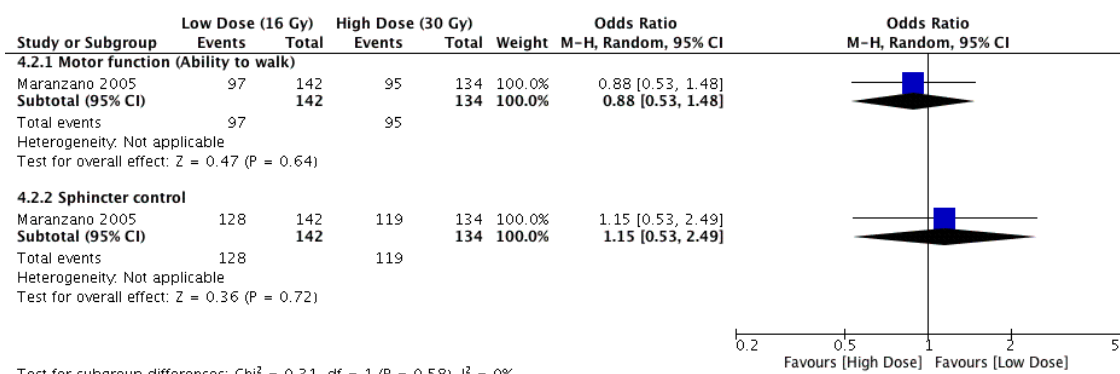


Abbildung 18: Gehfähigkeit und Sphinkterfunktion, mehrzeitige RT 16 Gy vs. 30 Gy

4.2.2. Chirurgie

Zur chirurgischen Intervention als alleinige Therapie bei Knochenmetastasen wurden zwei randomisierte Studien gefunden und eine ergänzende Arbeit [1, 6, 52]. Weiterführende Informationen zu den Studien sind in den Evidenztabelle im Anhang zu finden. In der Studie von Berenson et al. wurde der Effekt der Ballonkyphoplastie gegen ein nicht chirurgisches Vorgehen (non surgical management, NSM) bei schmerzhaften Wirbelkörperkompressionsfrakturen untersucht. Dabei kamen unter anderem Gehhilfen, Bettruhe und Radiotherapie zum Einsatz. Diese Behandlungen erhielten alle Patienten bei Bedarf. Die Tumoren der 134 Patienten waren unterschiedlicher Genese (z.B. MM, Brust- und Lungenkrebs, Prostatakarzinom). Patienten mit osteoplastischen Tumoren wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Korovessis et al. betrachteten 47 Patienten mit osteolytischen Wirbelkörpermetastasen aufgrund von kolorektalen Karzinomen, Brust- und Lungenkrebs. Die Interventionsgruppe wurde mit einem Kiva System (Kiva VCF Treatment System; Benvenue Medical, Santa Clara, CA) behandelt, wobei das Implantat über einen spulenförmigen Nitinolführungsdraht in den Wirbelkörper eingeführt wird. Anschließend wird Konchenzement (PMMA) injiziert. Die Kontrollgruppe wurde mit dem Verfahren der Ballonkyphoplastie behandelt. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet, da sie nur 47 Patienten enthält.

Ein gemeinsamer Endpunkt ist Schmerz, wobei jedoch unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe angewandt werden. Berenson et al. nutzen eine NRS (0-10), wohingegen Korovessis et al. die VAS (0-10) verwenden. Diese beiden Skalen sind sich sehr ähnlich, wodurch eine Vergleichbarkeit in einem gewissen Maß besteht. Die minimale klinisch relevante Differenz beträgt 1,2 Punkte bei Rückenschmerzen [52, 120].

Der Schmerz (VAS) zeigt einen signifikanten Rückgang nach der Operation, jedoch gibt es keinen signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied zwischen der Kiva-Therapie und der Ballonkyphoplastie (MD: 0,20; 95% KI: -1,09 bis 1,49) (Abb. 19).

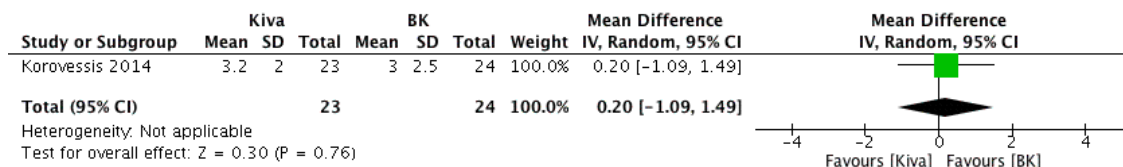


Abbildung 19: VAS, Kiva vs. Ballonkyphoplastie, post Op

In der Studie von Berenson et al. ist zu sehen, dass es zu einem signifikanten Rückgang der Schmerzen nach der Operation kommt. Der Anfangswert beider Gruppen lag bei 7,3 Punkten (NRS). Bereits sieben Tage nach der Ballonkyphoplastie hatte die Interventionsgruppe einen Mittelwert von 3,5 Punkten und die Kontrollgruppe hatte einen relativ stabilen Punktwert von 7,0. Dieser signifikante Unterschied war auch einen Monat nach dem Eingriff noch vorhanden (1 Monat post Op: -3,3 Punkte; 95% KI: -3,6 bis -3,0; $p < 0,0001$) (Abb. 20). Die Abnahme spiegelte sich auch im Analgetikaverbrauch wider, denn nach einem Monat benötigten signifikant weniger Patienten aus der Kyphoplastiegruppe diese ($p = 0,0018$).

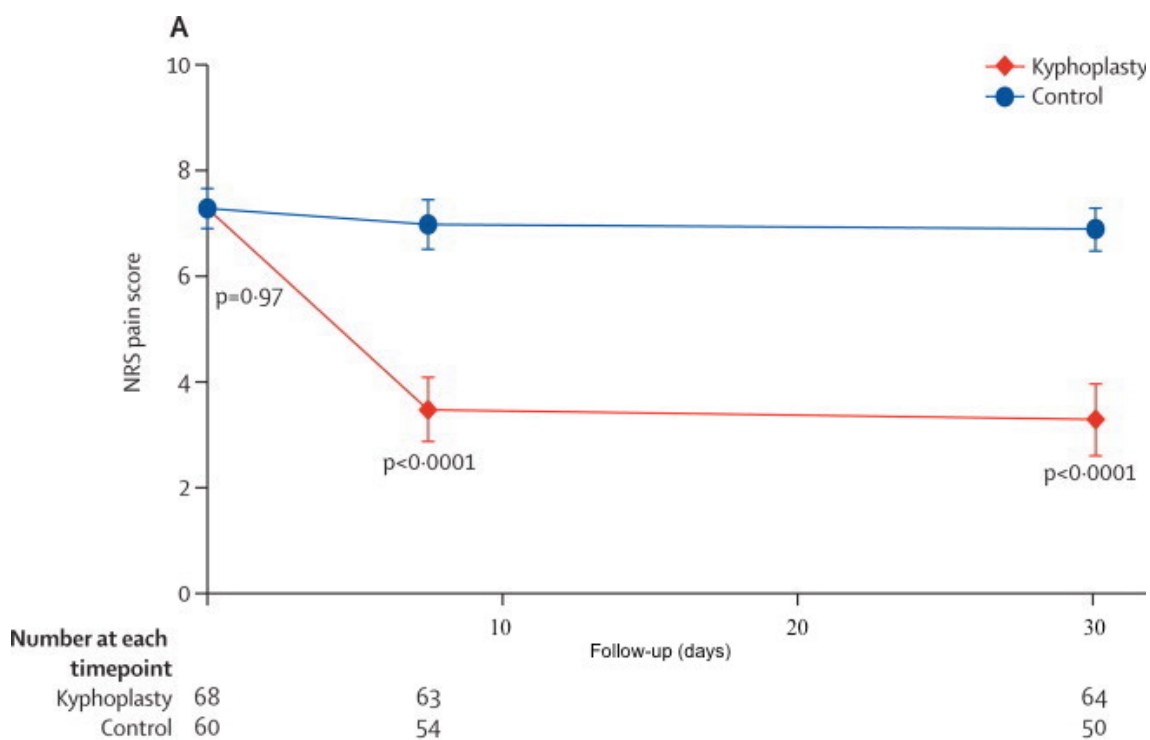


Abbildung 20: NRS, BK vs. nicht chirurgische Therapie, Berenson et al. [31]

Außerdem benötigten einen Monat nach der Operation signifikant weniger Patienten aus der Interventionsgruppe zusätzliche nicht chirurgische Hilfen oder Therapien, wie zum Beispiel Gehhilfen (16/65 [24,6%] vs. 23/50 [46,0%]; OR 0,38; 95% KI: 0,17-0,85) und Bettruhe (15/65 [23,1%] vs. 23/50 [46,0%]; OR 0,35; 95% KI: 0,16-0,78) (Abb. 21).

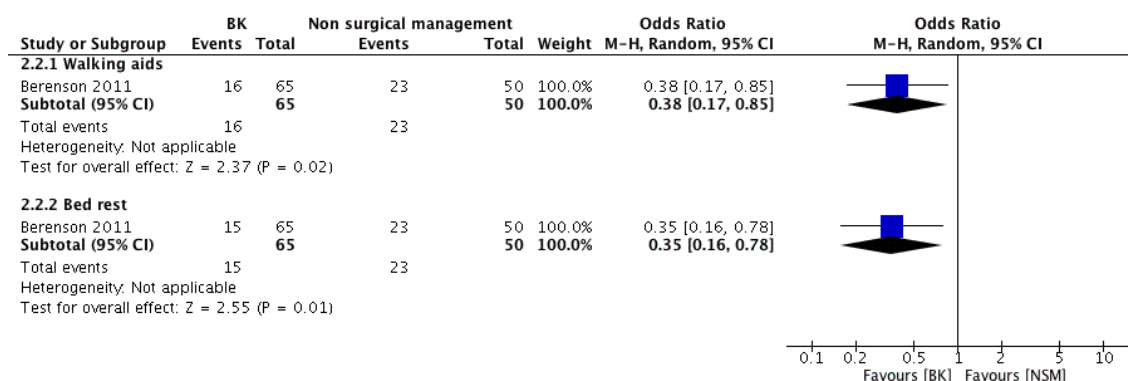


Abbildung 21: zusätzliche Hilfen/ Therapien, BK vs. NSM, 1 Monat post OP

Die Lebensqualität wurde in der Arbeit von Berenson et al. mithilfe des SF-36 Gesundheitsfragebogens gemessen, welcher sich aus acht Bereichen (Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) zusammensetzt [121]. Es ergibt sich ein Punktwert zwischen null und 100, wobei der normative Wert für die US Bevölkerung 50 ist. Der Eingriff führt zu einer signifikanten Verbesserung nach einem Monat im Vergleich zum Ausgangswert (Mittelwert 8,4 Punkte; 95% KI: 7,7-9,1 Punkte; p<0,0001). Auch der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist bei der Auswertung nach einem Monat signifikant (MD: 0,33; 95% KI: 0,32-0,34) (Abb. 22).

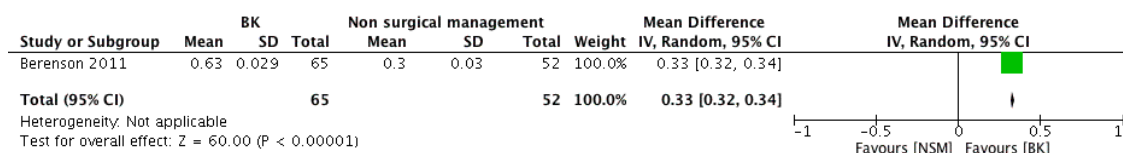


Abbildung 22: SF-36, 1 Monat post OP, BK vs. nicht chirurgische Therapie

Zusätzlich wurde in der Studie der RDQ-Score (Roland-Morris Disability Questionnaire score) erfasst. Dieser Test misst die Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen. Dabei kann er Werte zwischen null, also keine subjektive Beeinträchtigung, und 24 (maximale Beeinträchtigung) annehmen [122]. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Scores nach einem Monat.

Diese bestand sowohl im Vergleich mit den Ausgangswerten als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. (mittlere Veränderung vom Ausgangswert -8,3 Punkte; 95% KI: -6,4 bis -10,2; $p < 0,0001$; mittlerer Therapieeffekt -8,4 Punkte; 95% KI: -7,6 bis -9,2; $p < 0,0001$).

4.2.3. Radionuklidtherapie

Es wurde eine Metaanalyse mit 15 Studien und 1146 Patienten sowie zwei randomisierte Studien mit 76 Patienten zur Therapie des Knochenschmerzes gefunden [2, 104, 105]. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der untersuchten Patienten die Diagnose eines Prostatakarzinoms hatte. In der Arbeit von Agarwal et al. wurden darüber hinaus Brustkrebspatienten eingeschlossen. Die 44 Patienten umfassende Studie vergleicht den Effekt von ^{177}Lu -EDTMP in unterschiedlichen Dosen (1,295 MBq vs. 2,590 MBq). Die Studie von Thapa et al. hat ^{177}Lu -EDTMP gegen ^{153}Sm -EDTMP verglichen. Dabei erhielten die 32 Patienten vergleichbare Dosen von 37 MBq/kg Körpergewicht. Das Evidenzniveau beider Arbeiten ist wegen der geringen Fallzahl 2b (CEBM) und 1- (SIGN). Die Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. schließt 15 randomisierte Studien und 1146 Patienten mit jeglichem Primärtumor (hauptsächlich Prostata- und Mammakarzinom) ein [5, 106-111, 116]. Die Interventionsgruppen wurden mit unterschiedlichen Radioisotopen behandelt (^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re und ^{32}P). Die Kontrollgruppe erhielt je nach Vergleich einen Placebo, ein anderes Radioisotop oder das gleiche Radioisotop in veränderter Dosis. Außerdem testeten drei Studien den Effekt von zusätzlicher Bestrahlung. Die Metaanalyse wurde mit dem Evidenzniveau 1a- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet, da nur drei der enthaltenen Studien einen „low risk of bias“ zeigen. Nicht aufgeführte Informationen sind den Evidenztabelle im Anhang zu entnehmen.

Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien der Rückgang des Schmerzes erfasst. Agarwal et al. stellten fest, dass es sowohl bei geringer als auch höherer Dosis zu einem signifikanten Rückgang des Schmerzes kommt, aber der Unterschied zwischen den Gruppen nicht relevant ist. Der Rückgang war auch in der Arbeit von Thapa et al. dargestellt. Ein Unterschied zwischen den beiden eingesetzten Nukliden konnte jedoch nicht gezeigt werden. In der Studie von Roqué i Figuls et al. ist bezüglich des kompletten und partiellen Ansprechens des Schmerzes ein kleiner, aber signifikanter Unterschied zugunsten der Radionuklidgruppe im Vergleich zur Placebogruppe festzustellen. Die Ergebnisse für jegliches Ansprechen (Reduktion der Schmerzen) waren heterogen ($I^2=68\%$) und nicht signifikant. Auch eine Langzeitstudie konnte keinen relevanten Nutzen für Radioisotope zeigen. Die Vergleiche unterschiedlicher Nuklide, verschiedener Dosen einer Substanz und zweimalige statt einmalige Gabe eines Isotops konnten alle keinen signifikanten Unterschied offenlegen.

Thapa et al. untersuchten außerdem die Lebensqualität mit Hilfe des EORTC-BM22. Dieses aus 22 Fragen bestehende Modul ist speziell für Patienten mit Knochenmetastasen entwickelt worden und sollte möglichst als Ergänzung zum QLQ-C30 oder dem QLQ-C15-PAL verwendet werden [118, 123, 124]. Jede Frage wird mit ein bis vier Punkten bewertet. In dieser Arbeit bedeutete ein hoher Score eine schlechtere Lebensqualität als ein niedriger. Durch die Therapie verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Ein relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen Nukliden bestand nicht.

Alsympca

Die multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Sartor, Parker et al. untersucht den Effekt von Radium-223 bei 921 Prostatakarzinompatienten [3, 25]. Diese hatten zwei oder mehr szintigraphisch gesicherte Knochenmetastasen und eine Kastrationsresistenz. Informationen, die nicht in der Auswertung aufgeführt sind, finden sich in den Evidenztabelle im Anhang. Die Interventionsgruppe erhielt alle vier Wochen eine von insgesamt sechs intravenösen Injektionen Radium-223 (50 kBq/kg KG). In gleicher Periodik wurde den Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht. Die Arbeit wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Als relevanter Studienendpunkt wurden symptomatische SREs betrachtet. Darunter fällt auch die Notwendigkeit einer Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen. Unter der Therapie mit Radium-223 tritt dies seltener auf als in der Kontrollgruppe (186/614 [30%] vs. 105/307 [34%]; OR 0,84; 95% KI: 0,62-1,12). Der Unterschied ist jedoch nicht ausreichend, um signifikant zu sein. Darüber hinaus zählen zu den SREs auch pathologische Frakturen und Rückenmarkskompressionen. Erstere treten nicht signifikant seltener in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe auf (32/614 [5%] vs. 20/307 [7%]; OR 0,79; 95% KI: 0,44-1,40). Das gleiche ist bei der Anzahl an Rückenmarkskompressionen zu beobachten (25/614 [4%] vs. 21/307 [7%]; OR 0,58; 95% KI: 0,32-1,05). Insgesamt leiden nicht signifikant weniger Patienten in der Radium-223-Gruppe als in der Kontrollgruppe an einem oder mehreren SREs (202/614 [33%] vs. 116/307 [38%]; OR 0,81; 95% KI: 0,61-1,07). Der Trend zugunsten der Radium-223 Therapie ist in allen Analysen festzustellen (Abb. 23).

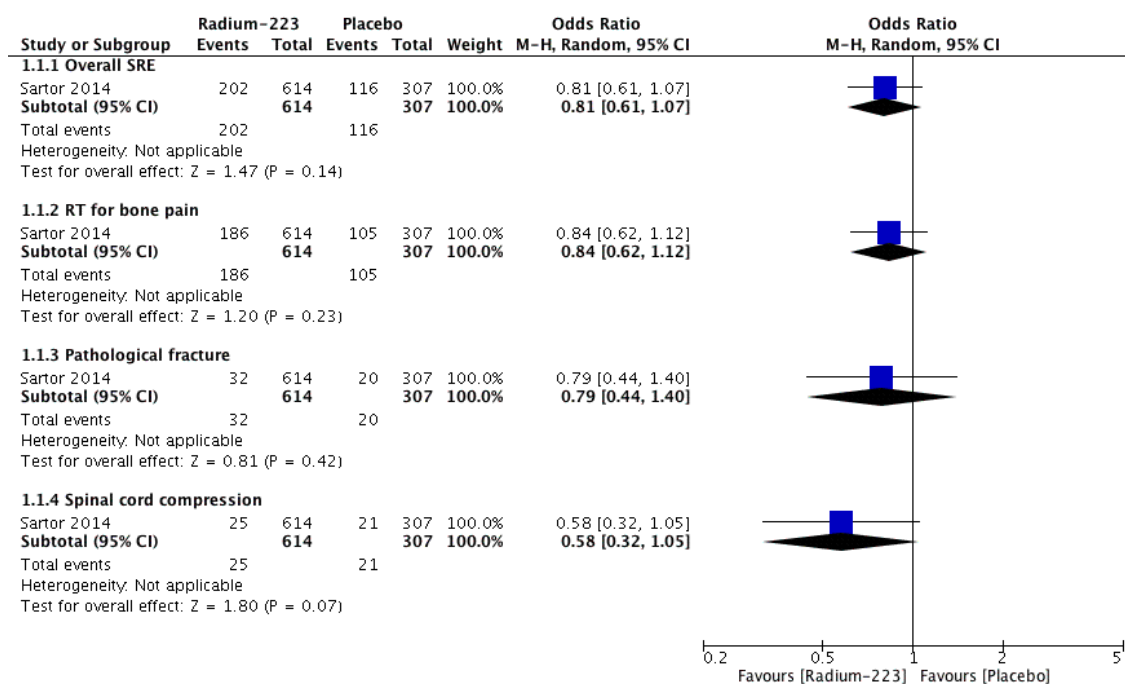


Abbildung 23: SRE, Radium-223 vs. Placebo

Ein weiterer Endpunkt ist die Lebensqualität, welche mit dem FACT-P gemessen wurde. Dies ist ein aus 27 allgemeinen und zwölf prostatakarzinomspezifischen Fragen bestehender Test. Aus den Antworten errechnet sich ein Punktwert; je höher dieser ist, desto besser ist die Lebensqualität (0-156 Punkte) [125]. Eine Verbesserung wurde erzielt, wenn der Score um mindestens zehn Punkte angestiegen ist. In der Studie war zu sehen, dass signifikant mehr Patienten aus der Interventionsgruppe eine Verbesserung hatten (154/614 [25%] vs. 49/307 [16%]; OR 1,76; 95% KI: 1,24-2,52) (Abb. 24). Außerdem wurde die mittlere Veränderung nach 16 Wochen beschrieben. Die Radium-223-Gruppe zeigt eine signifikant größere Abnahme als die Placebogruppe (-6,8 Punkte vs. -2,7 Punkte; p=0,006).

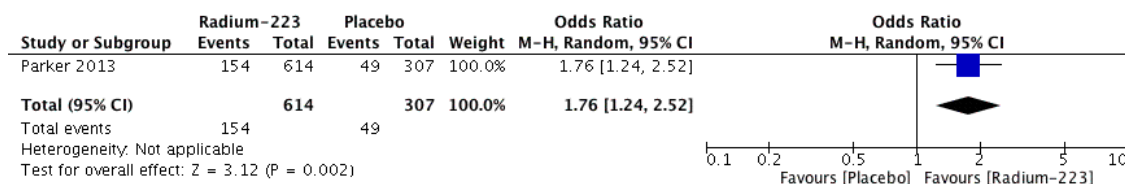


Abbildung 24: Patientenanzahl mit Verbesserung der Lebensqualität, Ra-223 vs. Placebo

Das mediane Gesamtüberleben konnte in der Radium-223-Gruppe auf 14,9 Monate, im Vergleich zur Placebogruppe mit 11,3 Monaten, gesteigert werden. Daher reduzierte sich das Todesrisiko um 30% (hazard ratio 0,7; 95% KI: 0,58-0,83; p<0,001).

4.2.4. Radiotherapie und Chirurgie

Zur Kombinationstherapie von Bestrahlung und chirurgischer Intervention bei ossären Komplikationen wurden zwei randomisierte Studien gefunden [112, 113]. Die eingeschlossenen Patienten hatten neurologische Symptome durch eine Rückenmarkskompression oder eine epidurale Tumormasse. In der Arbeit von Patchell et al. wurde eine operative Entlastung des Rückenmarks mit anschließender Bestrahlung gegen die Bestrahlung als alleinige Therapie getestet (N=101). Die Interventionsgruppe erhielt die Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen nach der Operation. Die angewandte Gesamtdosis war in beiden Gruppen 30 Gy, welche in zehn gleichen Fraktionen à 3 Gy verabreicht wurde. Außerdem wurden sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe mit Dexamethason behandelt; 100 mg sofort und danach 24 mg alle sechs Stunden bis zum Beginn der weiteren Therapie. Nachfolgend wurde es reduziert und bis zum Ende der Bestrahlung weitergegeben. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Die 29 Patienten in der Studie von Young et al. wurden entweder mit einer dekompressiven Laminektomie und Radiotherapie oder mit einer alleinigen Bestrahlung behandelt. Die Gesamtdosis war in beiden Gruppen 30 Gy, aber die Fraktionierung fiel unterschiedlich aus. Während die Interventionsgruppe zehn gleiche Dosen erhielt, wurde die Kontrollgruppe zunächst mit 4 Gy in den ersten drei Tagen bestrahlt und anschließend wurden die restlichen 18 Gy auf sieben Fraktionen verteilt. Auch in dieser Arbeit wurde Dexamethason verabreicht. Initial 12 mg und anschließend 4 mg alle sechs Stunden bis zum Ende der Radiotherapie. Das Evidenzniveau ist 2b (CEBM) und 1- (SIGN), aufgrund der geringen Patientenzahl. Nicht in der Auswertung enthaltene Informationen sind den Evidenztabelle im Anhang zu entnehmen.

Der Studienendpunkt Schmerz wurde von beiden Studien erfasst, jedoch in unterschiedlicher Weise. Patchell et al. nutzen die durchschnittliche, tägliche Schmerzmittelmenge. Bei dieser ist zu sehen, dass die Chirurgiegruppe einen signifikant geringeren Bedarf hat (0,4 mg [0-60] vs. 4,8 mg [0-200]; $p=0,002$). Ähnlich ist das Verfahren bei Young et al., in diesem Fall wird der erhebliche Schmerz am Gebrauch von Opioiden festgemacht. Es ist zu sehen, dass es zu einem Rückgang der Patienten, die diese benötigen, kommt. Der Abfall ist sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe zu sehen. Einen signifikanten Unterschied gibt es nicht. Vor der Behandlung benötigten 14 von 16 Patienten der Chirurgiegruppe diese Schmerzmittel und zwölf von 13 in der Bestrahlungsgruppe. Nach der Therapie sind es nur noch sechs von 16 und sechs von 13, also eine Verbesserung um 38% in der Interventionsgruppe und um 46% in der Kontrollgruppe.

Die motorischen Fähigkeiten wurden in beiden Analysen anhand der Möglichkeit des Gehens gemessen. In der Studie von Patchell et al. waren nach der operativen Therapie signifikant mehr Patienten gehfähig als nach alleiniger Bestrahlung (42/50 [84%] vs. 29/51 [57%]; OR 3,98; 95%

KI: 1,56-10,17). Dieser Effekt konnte in der Arbeit von Young et al. nicht gefunden werden, denn hier blieb der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (7/16 [45%] vs. 7/13 [54%]; OR 0,67; 95% KI: 0,15-2,90) (Abb. 25). Die beiden Arbeiten wurden nicht zusammengefasst, da die Effekte in unterschiedliche Richtungen weisen und die statistische Heterogenität hoch war ($I^2=75\%$).

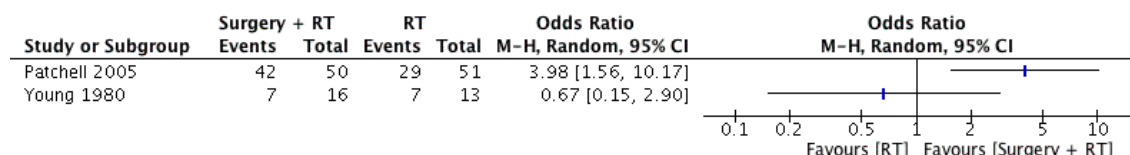


Abbildung 25: Gehfähigkeit, Chirurgie + RT vs. RT

Beide Studien untersuchen die Sphinkterfunktion, aber es wurden erneut verschiedene Verfahren zur Ermittlung angewandt. Patchell et al. bestimmten den Zeitraum des Erhalts der Kontinenz und das dazugehörige relative Risiko. Hierbei ist ein signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe gegenüber der Bestrahlungsgruppe zu verzeichnen (156 Tage vs. 17 Tage; RR 0,47; 95% KI: 0,25-0,87; $p=0,016$). In der Studie von Young et al. wurde die Notwendigkeit einer Katheterisierung verwendet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (10/16 [63%] vs. 6/13 [46%]; OR 1,94; 95% KI: 0,44-8,61).

4.2.5. Radionuklidtherapie und Chirurgie

Zur kombinierten Therapie von Radionukliden und einer chirurgischen Intervention konnte eine Studie von Yang et al. gefunden werden (N= 80) [114]. Informationen, die nicht in der Auswertung aufgeführt sind, befinden sich in den Evidenztabelle im Anhang. Bei den Patienten in der Interventionsgruppe wurde eine perkutane Vertebroplastie mit Injektion von ^{125}I -seeds durchgeführt. Die periphere Dosis entsprach 80-100 Gy. In der Kontrollgruppe wurde alleinig die Operation angewandt. Alle Patienten wurden nach dem Eingriff mit einer indizierten Chemotherapie behandelt. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Als relevante Endpunkte wurden die Ansprechrate und der Schmerz auf der VAS erfasst. Die Interventionsgruppe zeigt einen signifikant größeren klinischen Nutzen als die Kontrollgruppe (100% vs. 95%; $p<0,05$). Der klinische Nutzen wurde angenommen, wenn ein komplettes oder partielles Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung mindestens drei Monate zu beobachten war. Bezüglich des Schmerzes (VAS) war eine signifikante Abnahme sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe zu sehen, aber der Effekt in der kombinierten

Gruppe war größer, sodass es auch einen signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt ($2,26 \pm 1,05$ vs. $5,41 \pm 0,94$; MD -3,15; 95% KI: -3,59 bis -2,71) (Abb. 26).

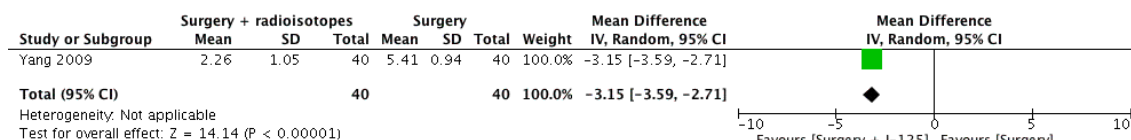


Abbildung 26: VAS, Chirurgie + Radionuklid vs. Chirurgie

4.2.6. Radionuklidtherapie und Chirurgie vs. Radiotherapie

Es wurde eine randomisierte Studie gefunden, welche den Effekt einer kombinierten Therapie von Radionukliden und einer Operation gegen eine Radiotherapie vergleicht [4]. In dieser Arbeit von Yang et al. wurden 100 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren (Brustkrebs, Lungen-, Prostata- und Kolonkarzinom) eingeschlossen. Die Interventionsgruppe wurde analog zur Interventionsgruppe in Yang et al. 2009 behandelt (s.o.). Die Kontrollgruppe erhielt eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 35-46 Gy. Diese wurde auf Fraktionen von 2-3 Gy fünf Mal die Woche aufgeteilt. Nur leicht betroffene Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 25-35 Gy, die auf Dosen von 2-3 Gy zweimal die Woche aufgeteilt waren, bestrahlt. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Weitere Informationen sind in den Evidenztabelle im Anhang zu finden.

Der primäre Studienendpunkt war Schmerz, welcher mithilfe der VAS erfasst wurde. Die Patienten der Interventionsgruppe hatten signifikant geringere Schmerzen (geringerer Punktwert auf der VAS) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($2,54 \pm 0,5$ vs. $5,46 \pm 0,72$; MD -2,92; 95% KI: -3,16 bis -2,68) (Abb. 27). Dieser Unterschied war auch klinisch relevant.

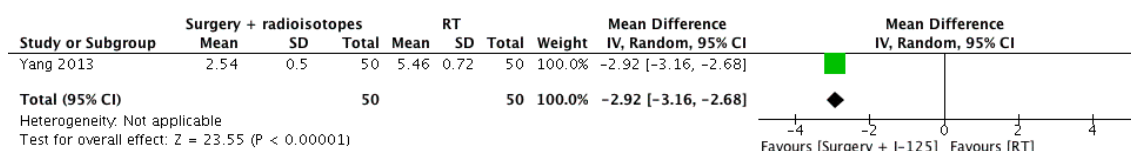


Abbildung 27: VAS, Chirurgie + Radionuklidtherapie vs. RT

Die Lebensqualität wurde mit dem oben bereits erwähnten QLQ-C30 Fragebogen (EORTC) ausgewertet [118]. Es zeigt sich nach einem Monat eine Abnahme des Scores, in diesem Fall also eine Verbesserung der Lebensqualität in beiden Gruppen. In der Interventionsgruppe ist diese auch schon eine Woche nach der Operation zu sehen. Zu jedem Messzeitpunkt (eine Woche, ein

Monat, sechs Monate, ein Jahr) gab es einen signifikant kleineren Punktwert in der kombinierten Behandlungsgruppe als in der Kontrollgruppe (ein Monat: 24.23 ± 2.45 vs. 32.57 ± 4.32 ; MD -8,34; 95% KI: -9,72 bis -6,96) (Abb. 28). Bis auf den Messzeitpunkt nach einem Monat besteht ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

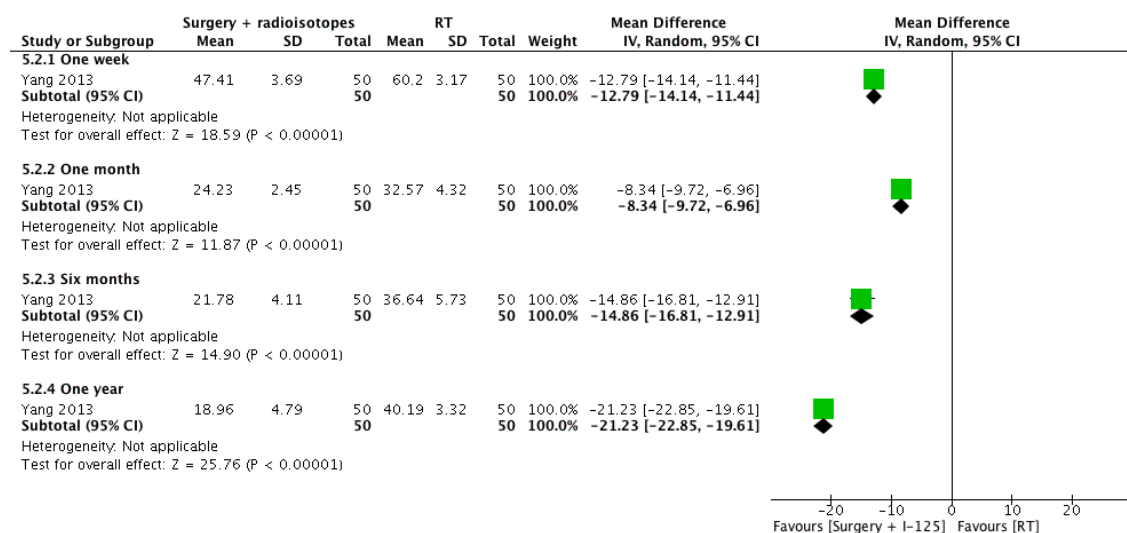


Abbildung 28: QLQ-C30, Messzeitpunkte nach Eingriff; Chirurgie + Nuklid vs. RT

4.2.7. Radiotherapie und Radionuklidtherapie

Es wurden drei randomisierte Studien gefunden, welche den Effekt von adjuvant zur Radiotherapie eingesetzten Radionukliden darstellen [5, 111, 116]. In einer weiteren Studie erhielten beide Gruppen das Nuklid und die Wirkung der in der Interventionsgruppe zusätzlich angewendeten Radiotherapie wurde geprüft [115]. Außerdem wurde eine Arbeit von Oosterhof et al. ausgewertet, die ein Radionuklid gegen die Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinom testet (N= 203) [117]. Die drei erstgenannten Studien sind bereits in der Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. (s.o.) enthalten. Zwei verwenden Strontium-89 und eine Radium-223. Nicht in die Auswertung aufgenommene Informationen befinden sich in den Evidenztabelle im Anhang. Die noch nicht näher beschriebene Studie von Baczyk et al. schließt 117 Prostatakarzinompatienten ein. Die Interventionsgruppe wurde mit dem Radioisotop Samarium-153 in der Dosis von 37 MBq/kg Körpergewicht und anschließender Bestrahlung (8 Gy x 1, 4 Gy x 5 oder 3 Gy x 10) therapiert. Die Kontrollgruppe hat nur das Radionuklid in gleicher Weise erhalten. Darüber hinaus wurde Pamidronat (90 mg i.v. alle vier Wochen) in beiden Gruppen angewandt.

Die Arbeit von Oosterhof et al. benutzt als radioaktives Isotop Strontium-89, welches in einer Dosis von 150 MBq verabreicht wurde. Die Kontrollgruppe wurde mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata bestrahlt (je nach Studiencenter). Die Dosierungen reichen von 4 Gy in

einer Fraktion bis zu 43 Gy in 24 Fraktionen. Beide Gruppen erhielten eine angemessene Schmerztherapie. Die Studien von Baczyk et al. und von Oosterhof et al. wurden mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Bis auf Nilsson et al., welche nur indirekt mit Hilfe der Rate an SREs die Schmerzen beurteilen, verwenden alle Autoren die Ansprechrate der Schmerzen, wenn auch in unterschiedlicher Form. Einerseits wird die komplette und partielle Ansprechrate eingesetzt, andererseits wird die subjektive Ansprechrate benutzt. Baczyk et al. definieren ein komplettes Ansprechen als einen Punktwert von maximal zwei auf der VAS. Wenn der Punktwert zwischen drei und fünf liegt, entspricht es einem partiellen Ansprechen. Das subjektive Ansprechen wird in den Studien von Oosterhof et al. und Smeland et al. als eine Reduktion des Schmerz-Scores um mindestens ein Level ohne eine Verschlechterung des Leistungsstatus, oder eine Verringerung der Schmerzmedikation um mindestens 25% bei gleichem Schmerzlevel, oder eine Verbesserung des Leistungsstatus um mindestens ein Level ohne Veränderung des Schmerzes oder der Schmerzmedikation definiert. Das Gesamtansprechen entspricht der Summe aus komplettem und partiellem Ansprechen.

Die Zugabe eines Radionuklids zur Radiotherapie konnte keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Schmerzansprechens zeigen. In allen drei Studien blieb der Unterschied zwischen den Gruppen unterhalb des Signifikanzniveaus, obwohl bei Porter et al. eine minimale Tendenz dargestellt ist. Auch für die Rate an SREs trifft dies zu, so haben 17 Patienten in der Radium-223-Gruppe 34 SREs und diesen gegenüber stehen 18 Betroffene mit 44 SREs in der Placebogruppe.

Die Lebensqualität wird von Porter et al. und Smeland et al. aufgeführt, wobei in letzterer Studie nach drei Monaten keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden.

Die erste Arbeit nutzt einen Fragebogen, der aus neun Kategorien besteht (Schmerz, körperliche Aktivität, Fatigue, Laune, soziale Beziehungen, Appetit, Obstipation, Übelkeit und allgemeines Wohlbefinden). Die Auswertung zeigte eine Überlegenheit des kombinierten Einsatzes von Radiotherapie und Strontium-89 ($p=0,006$) [116].

Es wurden signifikant mehr hämatologische Nebenwirkungen bei adjuvant zur Radiotherapie verwendetem Strontium-89 beobachtet als in der Placebogruppe. In der Studie von Nilsson et al., welche Radium-223 verwenden, kann dies nicht bestätigt werden. Jedoch tritt hier in der Interventionsgruppe die Obstipation deutlich häufiger auf (12/33 [36,4%] vs. 2/31 [6,5%]; OR 8,29; 95% KI: 1,67-40,99; $p=0,01$) [111].

Die Kombination aus Radionuklid- und Radiotherapie zeigt keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zur alleinigen Radionuklidtherapie in Bezug auf das Schmerzansprechen (78/88

[88,6%] vs. 76/89 [85,4%]; OR 1,33; 95% KI: 0,55-3,23). Man sieht jedoch einen minimalen Trend zugunsten der kombinierten Intervention (Abb. 29).

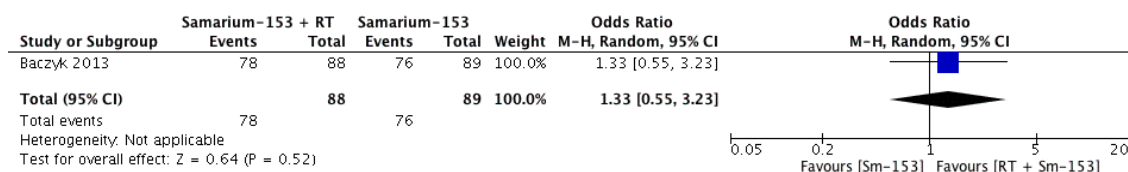


Abbildung 29: Gesamtansprechen, RT + Radionuklidtherapie vs. RT

Bei der direkten Gegenüberstellung der Radiotherapie und der Radionuklidtherapie konnte im subjektive Ansprechen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (35/101 [34,7%] vs. 34/102 [33,3%]; OR 1,06; 95% KI: 0,59-1,90) (Abb. 30).

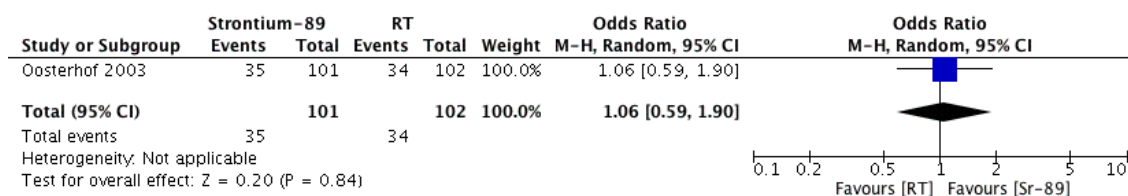


Abbildung 30: subjektives Ansprechen, Sr⁸⁹ vs. RT

Die mediane Überlebenszeit war, wenn auch grenzwertig, signifikant kürzer in der Radionuklidgruppe als in der Bestrahlungsgruppe (7,2 Monate vs. 11,0 Monate; p=0,0457).

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ durchgeführt. Diese ist Teil des von der Deutschen Krebshilfe unterstützten Leitlinienprogramms Onkologie. Die Dissertation verschafft einen Literaturüberblick über die Therapiemöglichkeiten bei ossären Komplikationen. Hierfür wurden die Studien aus der de novo Recherche zusammengefasst und bewertet.

5.1. Diskussion der Methodik

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist eine möglichst umfassende Darstellung der vorhandenen Evidenz und somit die Risikoreduktion des Publikationsbias. Um dies zu erreichen, wurde eine detaillierte Suchstrategie erarbeitet und die Suche wurde in vier Datenbanken durchgeführt. Die Vorauswahl der Studien wurde anhand ihrer Abstracts vollzogen, wodurch ein geringes Risiko besteht, dass eine relevante Studie mangels Informationen im Abstract nicht mit involviert wurde. Ein weiteres, eher generelles Problem ist, dass Studien ohne oder sogar mit einem negativen Effekt zu einem größeren Anteil möglicherweise nicht publiziert werden, was zu einem Publikationsbias führen kann. In dieser Arbeit wurden in Studienregistern angemeldete und nicht-veröffentlichte Studien nicht mit einbezogen. Ein eventuell vorhandener Publikationsbias konnte auch mit Hilfe von Funnel Plots nicht ausgeschlossen werden, da zur Erstellung dieser nicht genügend Studien für die meisten Therapieverfahren identifiziert wurden. Lediglich für das Gesamtansprechen des Schmerzes bei singularer gegen mehrzeitige Radiotherapie konnte ein Funnel Plot angefertigt werden. Dieser zeigt ein symmetrisches Bild wodurch das Risiko eines Publikationsbias für diese Analyse verringert ist. Bis auf eine Studie (Maranzano 2011 [96]) wurden nur randomisierte Studien eingeschlossen. In diesen kann davon ausgegangen werden, dass Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar sind. Die Auswertung der Daten und Bewertung der Evidenz erfolgte durch drei unabhängige Gutachter (Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, Frau Dr. med. Franziska Jahn und den Doktoranden Moritz Diers). Ein Interessenkonflikt bezüglich eines Produktes oder einer Substanz bestand nicht. Das Zusammenfassen der Daten war nur möglich, wenn die von der S3-Leitlinien-Arbeitsgruppe vorgegebene Grenze für eine „beträchtliche Heterogenität“ von $I^2 \leq 75\%$ eingehalten wurde. Dieser Wert ist konform mit den Empfehlungen des Cochrane Handbuchs [65]. Weiterhin bestand beim Poolen der Daten die Problematik, dass in den Studien viele verschiedene Endpunkte genutzt wurden, denen oft unterschiedliche Definitionen zugrunde lagen und es keine einheitlichen Erhebungszeitpunkte gab. Eine Diskussion mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe (Mandatsträger und Experten der Fachgesellschaften) über die Ergebnisse fand im Rahmen der Leitlinienarbeit statt. Die hierbei

erstellten Empfehlungen wurden in der abschließenden Konsensuskonferenz von allen Mandatsträgern nach erneuter Diskussion konsentiert. Dabei übernahmen Herr Dr. med. Markus Follmann (Leitlinienprogramm der DKG) und Frau Dr. med. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)) die methodische Moderation.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Zur Behandlung von ossären Komplikationen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, wobei die Studienlage nicht für jede Therapieoption gut ist. So gibt es nur wenige methodisch gute Studien zur chirurgischen Intervention und auf der anderen Seite eine Vielzahl an radiotherapeutischen Arbeiten. Daher kann nicht zu jedem Verfahren eine gleich gute evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Ein weiteres Problem ist, dass auch scheinbar gleichartige Studien teilweise kleine Abänderungen in der Durchführung oder Auswertung haben. Beispielsweise gibt es viele verschiedene Bestrahlungsschemata, welche sich nicht immer miteinander vergleichen lassen. Darüber hinaus gibt es eine große Heterogenität in den gewählten Outcome-Parametern, wodurch zum Beispiel vier verschiedene Scores zur Bewertung der Lebensqualität zum Einsatz kommen oder auch die Definition der Sphinkterfunktion, die in jeder Studie anders ausfällt. Konkret bedeutet dies, dass einerseits die Notwendigkeit einer Katheterisierung genutzt wird und andererseits die Erhaltung der Kontinenz gemessen wurde, wobei unklar bleibt was die genauen Kriterien für eine Katheterisierung sind. Folglich wurde die Zusammenfassung der Studien erschwert.

5.2.1. Radiotherapie

Der Großteil der gefundenen Studien behandelt den Vergleich zwischen Einmal- und mehrzeitiger Bestrahlung. Zu einem geringeren Anteil wurden Multifraktionierungsschemata und Einmalbestrahlungen jeweils untereinander getestet.

Eine Strahlentherapie wirkt über eine Inaktivierung der Tumorzellen und der anschließenden Wiederherstellung der Regelkreise, was zum Wiederaufbau der Knochensubstanz führt. Dabei tritt anstelle der toten Tumorzellen proliferierendes Bindegewebe, welches anschließend verkalkt um letztendlich zu ossifizieren [83]. Über eine Dosisabhängigkeit des Schmerzansprechens kann keine genaue Aussage getroffen werden, da die Studien diesbezüglich unterschiedliche Effekte erzielten. So wurde in einer Arbeit eine längere Schmerzreduktion bei höheren Dosen erzielt. In anderen Studien hingegen wird von keinem Zusammenhang ausgegangen [126, 127]. Ein viel wichtigerer Mechanismus könnte die Modulation der Mediatorfreisetzung sein. Denn scheinbar

führt der Tumor zur Aktivierung des RANK Signalwegs, wodurch die Osteoklastenaktivität gesteigert ist, welche für einen Großteil der Störungen der Regelkreise verantwortlich gemacht wird. Es besteht die Vermutung, dass eine geringe Dosis einer Bestrahlung diesen Pfad beeinflusst und somit zu einer Schmerzverringeringung führt [128-130]. Folglich ist eine weitere Hypothese zur Reduktion der Schmerzen die Inaktivierung der Osteoklasten [127].

Zu bedenken ist weiterhin die Rolle des Primärtumors, da auch Unterschiede in der Strahlensensibilität bestehen, wenngleich diese keinen zu starken Effekt haben. Auf der anderen Seite ist immer die Toleranz der umliegenden Gewebe und der gesunden Zellen zu beachten, wodurch die Dosis nicht unbegrenzt gesteigert werden kann. Hierzu betrachtet man die Toleranzdosis (TD 5/5), welche definiert ist als die Dosis, die fünf Jahre nach der Bestrahlung bei bis zu 5% der Patienten zu typischen organspezifischen Folgeschäden führt. Bei der TD 5/5 sind demnach bei bis zu 50% der Behandelten innerhalb von fünf Jahren Folgeschäden zu sehen [131]. So hat das Rückenmark eine Toleranzdosis von circa 50 Gy (TD 5/5= 50 Gy, TD 50/5= 70 Gy) und auch die gesunden Knochenzellen (Osteoblasten) vertragen eine Dosis von ungefähr 50 Gy (TD 5/5= 50 Gy, TD 50/5= 65 Gy) [132]. Wenn der Knochen aber metastatisch befallen ist, reduziert sich die Dosis wahrscheinlich auf rund 42 Gy (TD 5/5= 42Gy) [83, 103].

Einmalige- vs. mehrzeitige Radiotherapie

Für diese Fragestellung wurden insgesamt 23 Studien gefunden, wobei ein Teil dieser in den beiden systematischen Übersichtsarbeiten von Chow et al. und Wu et al. aufgeführt ist. Unter den oben Erwähnten befinden sich auch Arbeiten mit einer großen Patientenzahl. Es wurde festgestellt, dass eine Einmalbestrahlung vergleichbar effektiv wie eine mehrzeitige Radiotherapie ist, jedoch ist häufiger eine Re-Bestrahlung notwendig. Weiterhin ist die einmalige Bestrahlung kosteneffizient [75, 76].

Die optimale Dosis und Aufteilung dieser ist von einigen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel vom Gesamtzustand des Patienten oder dessen Lebenserwartung. Daher fällt es schwer, eine generelle Aussage zu treffen, wie die Radiotherapie gestaltet sein soll. Grundsätzlich lässt sich jedoch postulieren, dass Patienten mit einer kurzen Lebenserwartung auch eine Einmalbestrahlung angeboten werden sollte, da diese weniger Stress und teilweise weniger bestrahlungsassoziierte Nebenwirkungen bedeutet und vergleichbare Effekte erzielt. Der Hintergrund einer Fraktionierung ist die Reoxygenierung des Tumors in der Bestrahlungspause, wodurch die Zellen empfindlicher bei einer weiteren Bestrahlung sind. Weiterhin können durch eine mehrzeitige Bestrahlung Redistributionsprozesse genutzt werden. So könnten Zellen, die eine erste Bestrahlung überlebt haben, da sie eventuell in einer strahlenresistenten Zellzyklusphase waren, bei einer erneuten Anwendung in einer strahlensensibleren Phase sein [83, 131, 133, 134].

In der Metaanalyse von Chow et al. mit insgesamt 5617 Patienten wurde eine gleiche Ansprechrate der Schmerzen bei signifikant höherer Rate an Re-Bestrahlungen gezeigt. Zu beanstanden ist, dass die Dosen von 5-15 Gy in der Einmalbestrahlungsgruppe und von 15-40 Gy in der mehrzeitigen Bestrahlungsgruppe reichen. Auch haben nicht alle enthaltenen Studien die Notwendigkeit einer erneuten Radiotherapie ausgewertet. Somit besteht die Möglichkeit der Verzerrung des Ergebnisses. Auf der anderen Seite fehlen in der Auswertung der Re-Bestrahlungsrate 985 von 5617 (17,5%) Patienten und der Großteil ist erfasst. Vom nicht enthaltenen Anteil ist somit keine starke Veränderung des beobachteten Effektes zu erwarten. Weiterhin sagen Chow et al., dass die Einstellung der behandelnden Therapeuten, eine erneute Bestrahlung durchzuführen, nach einmaliger Radiotherapie tendenziell beeinflusst sein könnte [75, 76, 129].

Die zweite Übersichtsarbeit von Wu et al. beschreibt ein gleichartiges Ergebnis, was sich in der teilweisen Übereinstimmung der Studien begründen lässt. Die Re-Bestrahlungsrate wird hier nicht gepoolt und lässt keine Aussage zu. Koswig und Budach stellen eine signifikant höhere Knochendichte nach 30 Gy in zehn Fraktionen als nach 8 Gy Einmalbestrahlung fest. Dabei ist zu bedenken, dass es ungefähr 3 Monate dauert bis dieser Vorgang in Kraft tritt und deswegen die erwartete Lebenszeit zu beachten ist. Die Re-Mineralisation ist vermutlich dosisabhängig [83, 135].

Auch die Studie von Gutiérrez Bayard (2014) bestätigt die Erkenntnisse. Ein Unterschied in der Wiederbehandlungsrate kann nicht gezeigt werden. Dafür wird eine signifikant höhere Inzidenz von pathologischen Frakturen in der Einmalbestrahlungsgruppe gefunden. Eine mögliche Begründung ist die kleinere Fallzahl von 90 Patienten, wodurch die Effekte ungenauer geschätzt werden.

In der S3-Leitlinie wurde eine Empfehlung für die Verwendung einer Bestrahlung zur Schmerztherapie bei unkomplizierten Knochenmetastasen ausgesprochen. Die Indikation soll immer interdisziplinär erfolgen. Außerdem wurde festgehalten, dass eine Einmalbestrahlung vergleichbare Ergebnisse wie eine fraktionierte Radiotherapie bietet, aber die Rate an Re-Bestrahlungen höher ist. Auch sollte die Gesamtprognose beachtet werden.

Zur Bestrahlung von Patienten mit einer MSCC gibt es drei Studien von Maranzano et al. und Abu-Hegazy et al., die bezüglich der Effektivität vergleichbare Ergebnisse zeigen wie die oben aufgeführten Arbeiten. Dabei muss beachtet werden, dass in der Arbeit von Maranzano et al. aus dem Jahr 2005 zwei fraktionierte Schemata eingesetzt wurden. Bei diesem onkologischen Notfall ist besonders auf die motorische und Sphinkterfunktion zu achten, da die Gefahr eines Querschnittssyndroms besteht. Auch in dieser Hinsicht sind sowohl eine Kurzzeit- als auch eine Mehrzeitbestrahlung geeignet, denn es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die S3-Leitlinie trifft keine Aussage zur alleinigen Radiotherapie

bei Rückenmarkskompressionen, sondern empfiehlt die Kombination aus Bestrahlung und Operation (siehe auch Kap. 5.2.4.).

Das Thema der Re-Bestrahlung wurde von zwei Studien aufgegriffen, darunter nur ein RCT. In diesem (Chow et al. 2014) wird eine nicht signifikant unterschiedliche Ansprechrate der Schmerzen in der Einmalbestrahlungs- und Fraktionierungsgruppe gezeigt. Die Nebenwirkungen treten teilweise sogar signifikant seltener in der Interventions- und somit Einmalbestrahlungsgruppe auf. Dies ist über die niedrigere applizierte Gesamtdosis zu erklären (8 Gy vs. 20 Gy). Laut der S3-Leitlinie kann eine Re-Bestrahlung durchgeführt werden.

Singuläre vs. singuläre Radiotherapie

Drei Studien vergleichen Einmalbestrahlungen, um die optimale Dosis herauszufinden. Dabei kommen 4 Gy und 8 Gy zum Einsatz. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die 8 Gy Bestrahlung in Bezug auf ein Gesamtansprechen der Schmerzen. Das Komplettansprechen nach vier Wochen kann das Ergebnis nicht bestätigen, jedoch ist ein Trend vorhanden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stellen sich keine Unterschiede dar. Lediglich die Re-Bestrahlung wird in der 4-Gy-Gruppe häufiger notwendig. Die Bereitschaft der behandelnden Strahlentherapeuten, eine erneute Radiotherapie durchzuführen, könnte nach einer Primärbestrahlung mit 4 Gy erhöht sein [98]. Die S3-Leitlinie nennt bei Einmalbestrahlungen eine Dosis von 8 Gy.

Multiple vs. Multiple. Radiotherapie (Vergleich von Fraktionierungsschemata)

In sieben Studien wurden unterschiedliche Fraktionierungsschemata gegeneinander getestet. Dabei konnte bezüglich des Schmerzansprechens kein Unterschied festgestellt werden. Die Inzidenz von pathologischen Frakturen, welche in nur einer Arbeit aufgeführt wird, zeigt ein erhöhtes Aufkommen bei höherer Dosis, da durch diese auch gesunde Zellen stärker betroffen sind und somit durch eine schlechtere Knochenheilung die Stabilität des Knochens erniedrigt ist. Eine andere Möglichkeit ist, dass durch den Schmerzurückgang das Areal stärker belastet wird und dadurch Frakturen auftreten [136]. Auffallend ist, dass dies nur in der Gruppe mit solitären Metastasen beobachtet werden kann - in der Gruppe mit multiplen Metastasen ist dieser Unterschied nicht zu sehen. Re-Bestrahlungen hingegen werden in der Niedrigdosisgruppe häufiger notwendig; dies könnte für eine Dosisabhängigkeit sprechen [126]. Insgesamt lässt sich die Re-Bestrahlungsrate nicht gut untersuchen, weil zwar drei Studien diese auswerten, aber die Kriterien für einen Einschluss nicht einheitlich sind. Die S3-Leitlinie empfiehlt kein spezielles Fraktionierungsschema, sondern nennt Beispiele (5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy).

Die ASTRO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy und die Einmalbestrahlung mit 8 Gy. Außerdem werden 6 x 4 Gy genannt [137].

5.2.2. Chirurgische Intervention

Zur alleinigen Chirurgie bei Knochenmetastasen wurden drei Studien gefunden, wobei zwei Studien sich auf dieselben Patienten beziehen und verschiedene Endpunkte untersuchen. In allen Arbeiten wurde das Verfahren der Ballonkyphoplastie angewendet. Hierbei werden zunächst aufblasbare Ballons in den gebrochenen Wirbelkörper eingebracht. Anschließend werden diese ausgedehnt und wieder entfernt. Die entstandene Höhle wird mit viskosem Knochenzement (PMMA) ausgefüllt. Der Vorteil ist, dass diese Intervention minimalinvasiv ist und somit oftmals auch Patienten in schlechtem Allgemeinzustand angeboten werden kann. Außerdem führt sie zur Verringerung der Schmerzen und gleicht die Höhenminderung des Wirbelkörpers teilweise aus. Eine zu beachtende Nebenwirkung ist die Leckage des Zements, wodurch es zu Nervenwurzelkompressionen oder auch Zementembolien kommen kann. Es werden Raten von 0%- 21,8% in der Literatur beschrieben. Ein Großteil dieser Werte beruft sich auf osteolytische Metastasen. Bei osteoplastischen Metastasen konnte auch eine Rate von bis zu 51% gefunden werden, wobei dies nicht nur Leckagen in den spinalen Bereich waren [52, 138-143]. Die Wirkung ist eine Stabilisierung und dadurch eine Verhinderung von Mikrobewegungen. Auch wird eine Schädigung der nozizeptiven Fasern durch die freigesetzte Wärme des Zements diskutiert. Ein tumorizider Effekt durch die Wärme und durch den Zement selbst ist denkbar [144, 145]. Die Studie von Berenson et al. zeigt signifikant bessere Ergebnisse nach einer Operation als nach einer nicht interventionellen Therapie. Als konservative Therapie, welche beiden Studienarmen zugänglich war, wird die Radiotherapie aufgeführt. Dies könnte die Ergebnisse verfälschen, da eine Bestrahlung allein schon eine schmerzlindernde Wirkung hat.

Eine weitere Methode zur operativen Versorgung von Wirbelkörperfrakturen ist das Kiva System. Dieses ist weiter oben bereits erklärt. Die Studie von Korovessis et al. zeigte eine zur Ballonkyphoplastie vergleichbare Effektivität. Zementleckagen wurden in dieser Arbeit nur in der Kyphoplastiegruppe beobachtet, wobei hinzugefügt werden muss, dass insgesamt nur 47 Personen eingeschlossen wurden [52]. Daher kann nicht eindeutig gesagt werden, ob dieser Unterschied tatsächlich besteht. Eine Vertebro- und Kyphoplastie kann nach der S3-Leitlinie bei therapierefraktären Schmerzen mit drohender bzw. eingetretener Kompressionsfraktur ohne Einbruch in den Spinalkanal eine Schmerzreduktion erreichen. Eine Aussage zur Verwendung des Kiva Systems wurde nicht getroffen.

5.2.3. Radionuklidtherapie und Alsympca

Die Radionuklidtherapie wurde in zwei RCT's und einer Metaanalyse untersucht. Die enthaltenen Studien ließen sich schwierig untereinander vergleichen, da das gewählte Radionuklid, die Dosis,

die Kontrollgruppe und die zusätzliche Therapie stark variierten. Zusätzlich wurden zwei Arbeiten der Alsympcastudie eingeschlossen.

Radionuklide werden angewendet, um möglichst nah am Tumor Strahlung zu applizieren und das umliegende Gewebe zu schonen. Entscheidend ist die zytotoxische Wirkung auf die Tumorzellen, z.B. durch DNA-Doppelstrangbrüche. Der Wirkmechanismus der Schmerzreduktion ist bisher nicht geklärt. Eine Verringerung des Tumolvolumens und daraus resultierende geringere Stimulation der mechanischen Schmerzrezeptoren des Periosts ist denkbar. Auch die bei der Radiotherapie erwähnte Inhibition der Osteoklasten könnte ein Grund für die Abnahme sein [104, 127]. Außerdem sind sie bei multipler ossärer Metastasierung geeignet. Die eingesetzten Substanzen haben eine kurze Halbwertszeit und emittieren entweder α - (Radium-223) oder β -Strahlung (z.B. Samarium-153). Die Alpha-Strahlung ist hochenergetischer als Beta-Strahlung und hat eine niedrigere Reichweite (ca. 5 μm im Gewebe). Dadurch kann eine geringe Knochenmarktoxizität trotz hoher Ionisationsdichte erreicht werden, was auch in der Arbeit von Parker et al. gezeigt wurde, denn Neutropenien Grad 3 und 4 traten nur in 2% bzw. 1% der Fälle auf. Auch Thrombozytopenien Grad 3 und 4 wurden jeweils nur bei 3% der Patienten beobachtet [3]. Im Gegensatz dazu sind bei Samarium-153 Leuko- und Thrombozytopenieraten (Grad 3) von 7% und 11% beschrieben [146]. Die Osteotropie dieser Nuklide ist in ihrer Struktur begründet, da sie entweder Kalziumanaloga sind oder an ein Bisphosphonat gekoppelt wurden. Die damit verbundenen Eigenschaften ermöglichen eine Anlagerung an Knochenmoleküle (z.B. Hydroxylapatit) [147].

Alle Studien stellten eine signifikante Überlegenheit der Radionuklide gegenüber dem Placebo fest, beziehungsweise, wenn kein Placebo verwendet wurde, eine Abnahme der Schmerzen im Vergleich zur Ausgangssituation. In der Alsympcastudie [3] wurde dieser Vorteil durch eine verbesserte Lebensqualität und ein verlängertes Gesamtüberleben gezeigt. Bei Agarwal et al. [104], Thapa et al. [2] und Roqué i Figuls et al. [105] stellte sich die Überlegenheit durch ein verbessertes Schmerzansprechen dar. Auch bei den nicht signifikanten Ergebnissen war ein Trend zugunsten der Wirksamkeit der Nuklide ersichtlich. Lediglich die Vergleiche unterschiedlicher Dosen und verschiedener Nuklide untereinander blieben ohne einen erkennbaren Unterschied. Es scheinen also ähnliche Effekte mit den verfügbaren Substanzen erreichbar. Eine klare Dosisabhängigkeit der Wirkung scheint nicht vorzuliegen.

Radium-223 ist nur für die Anwendung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen. Laut der S3-Leitlinie kann die Anwendung von Samarium-153 bei multifokalen ossären Metastasen solider Tumore und Radium-223 beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom erfolgen.

5.2.4. Radiotherapie und Chirurgie

Die akute Rückenmarkskompression aufgrund eines malignen Geschehens ist ein onkologischer Notfall, der ein schnelles Handeln notwendig macht. Durch Ödeme, venöse Stauung und Demyelinisierung wird das Rückenmark geschädigt. Diese Prozesse sind in einem gewissen Zeitrahmen reversibel. Wenn dieser überschritten wird bleiben irreversible Folgeschäden [112]. Zum Zeitraum gibt es je nach Studie viele unterschiedliche Angaben, jedoch sollte eine Operation möglichst zeitnah erfolgen und optimal innerhalb von 24 Stunden [112, 148]. Zur Therapie steht neben der alleinigen Chirurgie und Radiotherapie die Kombination der beiden Verfahren zur Verfügung. Davon muss die operative Technik abgegrenzt werden. Es gibt einerseits die Laminektomie und andererseits die direkte dekompressive Resektion. Diese Interventionen wurden beide mit der Bestrahlung kombiniert und gegen die alleinige Bestrahlung getestet. Die Radiotherapie wirkt lokal zytotoxisch und begünstigt so die Remineralisation. Auch sollen Zellen, die während der Operation „verschleppt“ wurden, eliminiert werden [149]. Die Laminektomie konnte dabei keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Radiotherapie zeigen. Im Gegensatz dazu konnten Patchell et al. [112] in ihrer Studie eine signifikante Abnahme der Schmerzen, sowie eine verbesserte Gehfähigkeit und Sphinkterfunktion feststellen. Eine Begründung, warum in der Studie von Young et al. [113] kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, könnte die geringe Patientenzahl (N=29) sein und die dadurch entstehende geringe Power der Studie. Jedoch stellte sich auch in anderen Studien zu dieser Operationstechnik ein ähnliches Ergebnis dar. Möglicherweise liegt es also am Verfahren an sich, da bei diesem vor allem der hintere Spinalkanal entlastet wird, die Kompression aber häufig im vorderen Teil zu finden ist, denn der Großteil der verursachenden Metastasen befindet sich im Wirbelkörper. Außerdem wird der Tumor selbst nicht entfernt, wodurch es zu keiner direkten Dekompression kommt [112]. Die anschließende Bestrahlung sollte je nach Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen nach der Operation begonnen werden. Eine direkt postoperative Radiotherapie kann zu Wundheilungsstörungen führen [150, 151]. Bei der Studie von Patchell et al. muss bedacht werden, dass Patienten mit strahlensensiblen Tumoren ausgeschlossen wurden, da diese eine größere Chance haben, von einer alleinigen Bestrahlung zu profitieren. Außerdem wurden Personen mit länger als 48 Stunden bestehenden kompletten Querschnittslähmungen oder zahlreichen Rückenmarkskompressionen ausgeschlossen. Bei diesen ist die Aussicht auf Reversibilität der Symptome auch trotz Operation gering. Durch die Einschränkungen könnte der beobachtete Behandlungseffekt leicht verzerrt und seine Generalisierbarkeit limitiert sein.

Die S3-Leitlinie hat eine starke Empfehlung (Soll-Empfehlung) für die chirurgische Dekompression bei akut aufgetretenen Kompressionssymptomen und schwache Empfehlungen (Sollte-Empfehlungen) für die anschließende Bestrahlung innerhalb von 14 Tagen bei trockenen Wundverhältnissen mit 10 x 3 Gy ausgesprochen.

5.2.5. Radionuklidtherapie, Chirurgie und Radiotherapie

Es wurde eine Studie zur kombinierten Behandlung aus Radionuklidtherapie und Chirurgie gegen eine alleinige Operation gefunden. In einer anschließenden Arbeit wurde die oben erwähnte Kombination gegen alleinige Radiotherapie getestet.

Bei der eingesetzten Vertebroplastie wird über Hohlnadeln Knochenzement in den Wirbelkörper eingebracht, um diesen zu stabilisieren. In der vorliegenden Arbeit wurde vor dem Zement zusätzlich radioaktives Iod injiziert. Die Operation hat, ähnlich der bereits erläuterten Kyphoplastie, selbst einen schmerzlindernden Effekt und außerdem wird eine Wirkung durch den Zement diskutiert. Eine direkte tumorizide Eigenschaft besitzt sie nicht, daher ist das Ziel dieser intraoperativen Nuklidinjektion eine zusätzliche Nutzung des direkten Effekts auf die Tumorzellen. Eine Beeinflussung des Operationsergebnisses ist dabei nicht zu erwarten. Auf der anderen Seite muss eine Abschwächung der Strahlung durch den Zement bedacht werden [4]. Es konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombination im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Chirurgie oder Radiotherapie gefunden werden. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse ist jedoch leicht eingeschränkt, da in der ersten Studie Patienten mit vorrangig osteolytischen Metastasen behandelt wurden und im Gegensatz dazu in der zweiten Arbeit das Augenmerk auf osteoplastischen Metastasen lag. In den Studien selbst konnte in jeglicher Hinsicht eine signifikante Überlegenheit festgestellt werden, daher lässt sich vermuten, dass die Kombination effektiver als die Bestrahlung oder eine chirurgische Intervention allein ist.

Die Vertebroplastie galt bei osteoplastischen Neubildungen als kontraindiziert, da eine Injektion des Knochenzements aufgrund des erhöhten Drucks in dem betroffenen Wirbelkörper nur schwer möglich ist. Deshalb ist ein positives Ergebnis in der Studie von Yang et al. aus dem Jahr 2013 in weiterer Art interessant. Denn es konnte bewiesen werden, dass auch diese Patienten von einer Operation profitieren, wobei eine höhere Rate an Zementleckagen (42,0%) im Vergleich zum Einsatz bei osteolytischen Tumoren (15,0%) beobachtet werden konnte. Diese lassen sich wahrscheinlich durch den erhöhten Druck und den geringeren Platz wegen des osteoplastischen Charakters erklären [4, 114].

Insgesamt scheinen noch mehr Studien zu diesem Thema benötigt zu werden, da nur 80 bzw. 100 Patienten eingeschlossen wurden und für das eingesetzte I-125 bisher keine einheitlichen Dosen vorliegen, außer zur Behandlung beim Prostatakarzinom.

In der S3-Leitlinie wurde keine Aussage zur Kombination dieser Verfahren getroffen.

5.2.6. Radionuklid- und Radiotherapie

Die Kombination aus Radionuklid- und Radiotherapie wurde in vier Studien untersucht. Dabei wurde in drei Arbeiten eine Bestrahlung (plus Placebo) als Kontrolltherapie eingesetzt und in der Vierten eine alleinige Radionuklidtherapie. Eine weitere Arbeit beschäftigt sich mit dem direkten Vergleich dieser beiden Behandlungsmöglichkeiten.

Das Problem einer alleinigen Bestrahlung ist, dass diese meist nur ein bestimmtes Feld einschließt, die zugrundeliegende Krankheit jedoch multifokal ist und daher nicht alle potentiell schmerzhaften Lokalisationen durch eine Radiotherapie erfolgreich behandelt werden. Folglich scheint eine adjuvant eingesetzte Therapie mit Nukliden, welche sich in Metastasen anreichern, Abhilfe zu schaffen. Aufgrund dieser Gegebenheiten soll die Kombination der beiden Verfahren das Ansprechen der Schmerzen verbessern und die Rate an Schmerzrückfällen senken [5, 116, 152]. Entgegen der vorgenannten Annahmen konnten keine signifikanten Vorteile für die Kombination aus Nuklid und Bestrahlung in Hinblick auf das Ansprechen der Schmerzen beobachtet werden. Lediglich ein Trend zugunsten der Kombination war ersichtlich. Außerdem wurde eine bessere Lebensqualität unter der Kombination in einer Studie festgestellt. Auch der direkte Vergleich beider Interventionen allein konnte keine Unterschiede aufzeigen.

Die hämatologischen Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Leukopenie) traten bei kombinierter Therapie mit Strontium-89 signifikant häufiger auf. Bei der Verwendung von Radium-223 traten diese nicht häufiger auf, jedoch signifikant mehr Obstipationen (12/33 [36,4%] vs. 2/31 [6,5%]; OR 8,29; 95% KI: 1,67-40,99; $p=0,01$) [111]. Die Beobachtungen entsprechen typischen Nebenwirkungen der eingesetzten Isotope. Außer einer kürzeren medianen Überlebenszeit bei alleiniger Strontiumtherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung konnten in den beiden weiteren Analysen keine Nebenwirkungen signifikant häufiger festgestellt werden. Eine Erklärung für die kürzere Überlebenszeit könnte die leichte Dysbalance der Gruppen bezüglich der prädiktiven Werte für das Überleben sein. Dies wird als Grund von Oosterhof et al. ausgeschlossen [117].

Schlussendlich kann eine genaue Aussage zur Effektivität der Kombination aus Radionuklid- und Radiotherapie nicht getroffen werden, es scheint jedoch eine leichte Verbesserung der Schmerzbekämpfung bei unveränderten Nebenwirkungen zu geben [115, 116]. Die S3-Leitlinie spricht zu diesem Thema keine Empfehlung aus.

5.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Therapie von ossären Komplikationen ist anspruchsvoll, da die Patienten oft einen hohen Leidensdruck und einen schlechten Allgemeinzustand aufweisen. Die Wahl des interventionellen Verfahrens muss daher unter Abwägung von Risiko und Nutzen und unter Beachtung der Lebenserwartung für jeden Patienten einzeln getroffen werden. Auch hat jede Therapie Nebenwirkungen, die in die Entscheidung mit einbezogen werden müssen. So bewirken Einmal- und fraktionierte Bestrahlungen eine vergleichbare Schmerzreduktion bei häufigerer Notwendigkeit der Re-Bestrahlung nach einmaliger Therapie. Eine Einmalbestrahlung kann für den Patienten aber trotzdem hilfreich sein, da bei limitierter Lebenserwartung der Zeitpunkt des erneuten Schmerzauftritts oft nicht mehr erlebt wird. Andererseits gibt es onkologische Notfälle, wie eine Rückenmarkskompression, die bei akutem Auftreten von neurologischen Symptomen eine Operation notwendig machen. Für jede der untersuchten Therapiemöglichkeiten gibt es spezielle Indikationen. So sollten z.B. frakturgefährdete Metastasen bei Operabilität chirurgisch oder alternativ mit einer Radiotherapie behandelt werden. Bei multiplen Metastasen bietet sich die Verwendung eines Radionuklids an. Weiterhin konnten einige Kombinationen einen synergistischen Nutzen beweisen und die Ergebnisse für den Patienten verbessern. Deshalb wird eine postoperative Bestrahlung nach einer chirurgischen Stabilisierung empfohlen. Auch die intraoperative Nuklidinjektion konnte positive Effekte zeigen. Die gemeinsame Verwendung von Isotopen und einer Radiotherapie hingegen hat in den untersuchten Studien bisher keine verbesserte Wirksamkeit offengelegt. Da all diese Interventionen eher bei fortgeschrittener Erkrankung zum Einsatz kommen, ist das vorrangige Ziel, neben dem Funktionserhalt, meist eine Reduktion der Schmerzen. Oft geht damit auch eine Steigerung der Lebensqualität einher. Teilweise konnte sogar eine Lebenszeitverlängerung erreicht werden, wie z.B. bei der Verwendung von Radium-223 bei Prostatakarzinompatienten. Darüber hinaus ist dies ein erster Alpha-Emitter, welcher ein günstigeres Nebenwirkungsprofil gegenüber den bisherigen Radionukliden hat und dabei sehr effektiv ist.

Insgesamt haben sich die Therapieoptionen für ossäre Komplikationen verbessert, denn es wurden minimalinvasive Operationstechniken entwickelt, welche schonender sind, um diese möglichst vielen Patienten bei Bedarf anbieten zu können. Des Weiteren wurden neue Radionuklide entwickelt, die eine geringe Toxizität und trotzdem eine gute Wirkung haben. Auch können durch moderne Bestrahlungstechniken hohe Dosen im Zentrum unter Schonung der Umgebung erreicht werden. In das multimodale Behandlungskonzept von ossären Manifestationen gehören auch Bisphosphonate und RANKL-Inhibitoren, welche an dieser Stelle jedoch keine Erwähnung finden, da sie nicht Teil dieser Arbeit waren.

Die zukünftige Forschung sollte ein Augenmerk auf die Radionuklide legen, denn bisher ist nicht eindeutig geklärt, welches Isotop den besten Nutzen bei höchster Sicherheit hat, was die optimale

Dosis ist, welche Patientengruppe am meisten profitiert und auch der adjuvante Einsatz zur Radiotherapie lässt einen Vorteil bisher nur erahnen. Außerdem wären Studien, die den Effekt der intraoperativen Radionuklidinjektion bestätigen, hilfreich. Wünschenswert wären methodisch gute Arbeiten zur chirurgischen Intervention an den Extremitäten, da in diesem Bereich keine randomisierte, kontrollierte Studie gefunden werden konnte.

Der Therapie von ossären Komplikationen wird in Zukunft eine noch bedeutendere Rolle zukommen, da die Therapie des Primärtumors immer effektiver wird und daher mehr Patienten eine längere Zeit überleben, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen steigt. Darüber hinaus besteht bei häufigen Tumoren wie dem Prostata- oder Mammakarzinom ein erhebliches Risiko, im Krankheitsverlauf eine Knochenmanifestation zu entwickeln.

6. Zusammenfassung

Zur Erstellung von Metaanalysen wurde in der vorgelegten systematischen Übersichtsarbeit nach randomisierten kontrollierten Studien zu interventionellen Verfahren bei ossären Komplikationen gesucht. Dabei konnten 55 Arbeiten in die Auswertung aufgenommen werden. Darin enthalten sind 32 Studien zur Radiotherapie, welche sich auf die Testung singular vs. singular, mehrzeitig vs. mehrzeitig und singular vs. mehrzeitig aufteilen. Es konnte herausgefunden werden, dass eine Einmalbestrahlung mit 8 Gy kosteneffizient ist und eine vergleichbare Schmerzreduktion wie fraktionierte Schemata erreicht. Es wird jedoch häufiger eine Re-Bestrahlung notwendig. Bei den fraktionierten Schemata wurde bei höherer Dosis ein häufigeres Auftreten von pathologischen Frakturen beobachtet. Außerdem wird eine Radiotherapie nach einer chirurgischen Dekompression empfohlen. Zu dieser Kombination wurden zwei Veröffentlichungen gefunden. Weiterhin befinden sich unter allen Arbeiten drei Studien zur chirurgischen Intervention, wobei zwei Operationstechniken zum Einsatz kommen. Die Kyphoplastie konnte gute Ergebnisse erzielen und wird daher bei Frakturgefährdung oder therapierefraktären Schmerzen empfohlen. Auch das Kiva System scheint effektiv zu sein, aber dieser Nutzen muss noch genauer bestätigt werden.

Zur Radionuklidtherapie bei ossären Komplikationen wurden 11 Studien gefunden, wobei ein Teil dieser auch in der Arbeit von Roqué e Figuls enthalten ist. Ein Einsatz von Radionukliden, speziell von Radium-223 für das kastrationsresistente Prostatakarzinom, kann bei therapierefraktären Schmerzen hilfreich sein. Hervorzuheben ist die Lebenszeitverlängerung unter Radium-223. Da ansonsten keine klaren Ergebnisse gezeigt werden konnten, besteht auf diesem Gebiet weiterhin Forschungsbedarf.

Die Kombination aus Chirurgie und Radionuklidtherapie wurde in 2 Studien gefunden. Dabei wurde gegen alleinige Chirurgie bzw. alleinige Radiotherapie getestet und es stellte sich eine verbesserte Wirkung durch den kombinierten Einsatz heraus.

Dahingegen kann die adjuvante Nuklidgabe bei Bestrahlung nicht empfohlen werden, da kein Nutzen gezeigt wurde, aber die Nebenwirkungen in einigen Fällen häufiger auftraten. Dies wurde in vier Arbeiten überprüft.

Der direkte Vergleich von Radionuklid- und Radiotherapie war Thema einer ausgewerteten Studie. Dabei war zwar kein Unterschied im Schmerzansprechen feststellbar, dafür aber ein kürzeres Gesamtüberleben nach alleiniger Nuklidanwendung.

Die gefundenen Studien spiegeln gut wieder, dass ossäre Komplikationen ein aktuelles und weit verbreitetes Problem bei der onkologischen Therapie sind. Auch in Zukunft werden die Therapie und der Umgang mit diesen eine wichtige Rolle im klinischen Alltag spielen. Dabei muss es das Ziel sein, möglichst vielen Betroffenen eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie anbieten

zu können. Das Aufkommen wird durch ein verlängertes Gesamtüberleben eher noch steigen. Folglich sollten Therapieoptionen von ossären Komplikationen auch zukünftig Gegenstand der Forschung sein.

Ein Großteil der Patienten leidet unter einer fortgeschrittenen Erkrankung und gerade deshalb sollten Methoden verfügbar sein, die unter minimaler Belastung für die Menschen eine möglichst gute Lebensqualität erzeugen, denn dies ist einer der wichtigsten Punkte am Lebensende.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit waren Grundlage für die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen.

Literaturverzeichnis

1. Berenson, J., et al., *Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(3): p. 225-35.
2. Thapa, P., et al., *Clinical Efficacy and Safety Comparison of 177Lu-EDTMP with 153Sm-EDTMP on an Equidose Basis in Patients with Painful Skeletal Metastases*. *J Nucl Med*, 2015. **56**(10): p. 1513-9.
3. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(3): p. 213-23.
4. Yang, Z., et al. *Clinical investigations on the spinal osteoblastic metastasis treated by combination of percutaneous vertebroplasty and (125)I seeds implantation versus radiotherapy*. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 2013. **28**, p. 58-64 DOI: 10.1089/cbr.2012.1204.
5. Smeland, S., et al., *Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2003. **56**(5): p. 1397-404.
6. Olafsson, G., et al. *Balloon kyphoplasty increases quality of life in cancer patients with vertebral compression fractures*. *Value in health*, 2012. **15**, p. A406 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.1183>.
7. Saad, F., et al., *Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease*. *Cancer*, 2007. **110**(8): p. 1860-7.
8. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 1. Auflage 2012.(Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 25.05.2016)).
9. Coleman, R.E., *Skeletal complications of malignancy*. *Cancer*, 1997. **80**(8 Suppl): p. 1588-94.
10. Coleman, R.E., *Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies*. *Cancer Treat Rev*, 2001. **27**(3): p. 165-76.
11. Coleman, R.E., *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6243s-6249s.
12. Domchek, S.M., et al., *Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma*. *Cancer*, 2000. **89**(2): p. 363-8.
13. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. *Lancet*, 2011. **377**(9768): p. 813-22.
14. Hortobagyi, G.N., et al., *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(24): p. 1785-91.
15. Lipton, A., *Future treatment of bone metastases*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6305s-6308s.
16. Lipton, A., *Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy*. *Semin Oncol*, 2010. **37 Suppl 2**: p. 15-29.
17. Lipton, A., et al., *Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013. **25**(4): p. 217-26.
18. Lipton, A., et al., *Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials*. *Cancer*, 2000. **88**(5): p. 1082-90.
19. Logothetis, C.J., et al., *Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with*

- metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial.* Lancet Oncol, 2012. **13**(12): p. 1210-7.
20. Rosen, L.S., et al., *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial.* Cancer, 2004. **100**(12): p. 2613-21.
 21. Saad, F., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(19): p. 1458-68.
 22. Saad, F., et al., *Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.* J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(11): p. 879-82.
 23. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.* N Engl J Med, 2012. **367**(13): p. 1187-97.
 24. Theriault, R.L., et al., *Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 846-54.
 25. Sartor, O., et al. *Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial.* The Lancet. Oncology, 2014. **15**, p. 738-46 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
 26. Mantyh, P.W., *Bone cancer pain: from mechanism to therapy.* Curr Opin Support Palliat Care, 2014. **8**(2): p. 83-90.
 27. Lacey, D.L., et al., *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation.* Cell, 1998. **93**(2): p. 165-76.
 28. Simonet, W.S., et al., *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.* Cell, 1997. **89**(2): p. 309-19.
 29. Xiong, J., et al., *Matrix-embedded cells control osteoclast formation.* Nat Med, 2011. **17**(10): p. 1235-41.
 30. Yasuda, H., et al., *Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro.* Endocrinology, 1998. **139**(3): p. 1329-37.
 31. Guise, T.A., et al., *Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis.* J Clin Invest, 1996. **98**(7): p. 1544-9.
 32. Karaplis, A.C. and D. Goltzman, *PTH and PTHrP effects on the skeleton.* Rev Endocr Metab Disord, 2000. **1**(4): p. 331-41.
 33. Roodman, G.D., *Mechanisms of bone metastasis.* N Engl J Med, 2004. **350**(16): p. 1655-64.
 34. Armstrong, A.P., et al., *RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes.* Prostate, 2008. **68**(1): p. 92-104.
 35. Jones, D.H., et al., *Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL.* Nature, 2006. **440**(7084): p. 692-6.
 36. Kahn, D., et al., *Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults.* Blood, 1994. **83**(4): p. 958-63.
 37. Kasperk, C.H., et al., *Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism in vitro.* Calcif Tissue Int, 1997. **60**(4): p. 368-74.
 38. Nelson, J.B., et al., *Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate.* Nat Med, 1995. **1**(9): p. 944-9.
 39. Cramer, S.D., Z. Chen, and D.M. Peehl, *Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts.* J Urol, 1996. **156**(2 Pt 1): p. 526-31.

40. Chen, D., M. Zhao, and G.R. Mundy, *Bone morphogenetic proteins*. Growth Factors, 2004. **22**(4): p. 233-41.
41. Urwin, G.H., et al., *Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate*. Br J Urol, 1985. **57**(6): p. 721-3.
42. Mantyh, P.W., et al., *Molecular mechanisms of cancer pain*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 201-9.
43. Mantyh, P., *The science behind metastatic bone pain*. European Journal of Cancer Supplements, 2006. **4**(8): p. 4-8.
44. Mercadante, S., *Malignant bone pain: pathophysiology and treatment*. Pain, 1997. **69**(1-2): p. 1-18.
45. Muss, H.B., et al., *Bone marrow evaluation in small cell lung cancer*. Am J Clin Oncol, 1984. **7**(1): p. 59-63.
46. Forbes, G.S., R.A. McLeod, and R.R. Hattery, *Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 1977. **129**(1): p. 61-6.
47. Castillo, L.A., et al., *Bone scans in bone metastases from functioning thyroid carcinoma*. Clin Nucl Med, 1980. **5**(5): p. 200-9.
48. Heindel, W., et al., *Bildgebende Diagnostik von Knochenmetastasen*. Dtsch Arztebl International, 2014. **111**(44): p. 741-7.
49. Layer, G., *Skelettmetastasen*, in *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*, A. Stäbler, Editor. 2005, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 327-338.
50. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
51. Stenzl, A., et al., *Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie - Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer*. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 72-80, 86-89, 96-101, 113-114.
52. Korovessis, P., et al., *Is Kiva implant advantageous to balloon kyphoplasty in treating osteolytic metastasis to the spine? Comparison of 2 percutaneous minimal invasive spine techniques: a prospective randomized controlled short-term study*. Spine (Phila Pa 1976), 2014. **39**(4): p. E231-9.
53. *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2015 14.04.2016 [cited 2016 14.04.2016]; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/>.
54. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
55. Shea, B.J., et al., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1013-20.
56. Chow, E., et al., *International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases*. Radiother Oncol, 2002. **64**(3): p. 275-80.
57. Howic, J., et al., *The Oxford Levels of Evidence 2*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011.
58. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. Bmj, 2001. **323**(7308): p. 334-6.
59. Hozo, S.P., B. Djulbegovic, and I. Hozo, *Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample*. BMC Med Res Methodol, 2005. **5**: p. 13.
60. *Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*.
61. Birge, R.T., *The Calculation of Errors by the Method of Least Squares*. Physical Review, 1932. **40**(2): p. 207-227.
62. Cochran, W.G., *Problems Arising in the Analysis of a Series of Similar Experiments*. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society, 1937. **4**(1): p. 102-118.
63. Greenland, S. and J.M. Robins, *Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data*. Biometrics, 1985. **41**(1): p. 55-68.
64. Mantel, N. and W. Haenszel, *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease*. J Natl Cancer Inst, 1959. **22**(4): p. 719-48.

65. Higgins, J. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration (Available from <http://www.cochrane-handbook.org/>), 2011.
66. Lewis, S. and M. Clarke, *Forest plots: trying to see the wood and the trees*. *Bmj*, 2001. **322**(7300): p. 1479-80.
67. Borenstein, M., et al., *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons, 2009.
68. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
69. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
70. Ressing, M., M. Blettner, and S.J. Klug, *Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications*. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. **106**(27): p. 456-63.
71. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *Bmj*, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
72. Abu-Hegazy, M. and H.A. Wahba, *Single-versus multi-fraction radiation treatment for metastatic spinal cord compression: functional outcome study*. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2011. **10**(9): p. 535-540.
73. Amouzegar-Hashemi, F., et al., *Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients*. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 2008. **15**(3): p. 36-9.
74. Badzio, A., et al. *20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study*. *Nowotwory*, 2003. **53**, p. 261-4.
75. Chow, E., et al., *Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(11): p. 1423-36.
76. Chow, E., et al., *Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. **24**(2): p. 112-24.
77. Cole, D.J., *A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1989. **1**(2): p. 59-62.
78. Foro Arnalot, P., et al. *Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction*. *Radiotherapy and oncology*, 2008. **89**, p. 150-5 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.05.018.
79. Gaze, M.N., et al., *Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules*. *Radiother Oncol*, 1997. **45**(2): p. 109-16.
80. Gutierrez Bayard, L., et al. *Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial*. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2014. **19**, p. 405-11 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.009>.
81. Hartsell, W.F., et al., *Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(11): p. 798-804.
82. Kagei, K., et al. *[A randomized trial of single and multifraction radiation therapy for bone metastasis: a preliminary report]*. *Gan no rinsho. Japan journal of cancer clinics*, 1990. **36**, p. 2553-8.
83. Koswig, S. *[Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]*. *[German]*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 1999. **175**, p. 500-8.
84. Linden, Y.M., et al. *Single-dose irradiation of painful bone metastases is as effective as multiple fractions. Outcome of the Dutch Bone Metastasis Study*. *[Dutch]*. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2002. **146**, p. 1645-50.
85. Maranzano, E., et al. *8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial*. *Radiotherapy and oncology*, 2009. **93**, p. 174-9 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.05.012.

86. Nielsen, O.S., et al. *Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases*. Radiotherapy and oncology, 1998. **47**, p. 233-40.
87. Ozsaran, Z., et al. *Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules*. Journal of B.U.ON., 2001. **6**, p. 43-8.
88. Price, P., et al., *Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases*. Radiother Oncol, 1986. **6**(4): p. 247-55.
89. Roos, D.E., et al. *Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05)*. Radiotherapy and oncology, 2005. **75**, p. 54-63 DOI: 10.1016/j.radonc.2004.09.017.
90. Sande, T.A., et al., *Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial*. Radiother Oncol, 2009. **91**(2): p. 261-6.
91. Sarkar, S.K., et al. *Multiple and single fraction palliative radiotherapy in bone secondaries - A prospective study*. Indian journal of radiology & imaging, 2002. **12**, p. 281-4.
92. Steenland, E., et al. *The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 1999. **52**, p. 101-9.
93. Wu, J.S., et al. *Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases (Structured abstract)*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2003. **55**, p. 594-605.
94. Yarnold, J.R. *8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up*. Radiotherapy and oncology, 1999. **52**, p. 111-21 DOI: 10.1016/S0167-8140%2899%2900097-3.
95. Chow, E., et al. *Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial*. The Lancet. Oncology, 2014. **15**, p. 164-71 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70556-4.
96. Maranzano, E., et al. *Reirradiation of metastatic spinal cord compression: definitive results of two randomized trials*. Radiotherapy and oncology, 2011. **98**, p. 234-7 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.12.011.
97. Hoskin, P.J., et al., *A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain*. Radiother Oncol, 1992. **23**(2): p. 74-8.
98. Hoskin, P., et al., *IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases*. Radiother Oncol, 2015. **116**(1): p. 10-4.
99. Jeremic, B., et al., *A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(1): p. 161-7.
100. Madsen, E.L. *Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1983. **9**, p. 1775-9.
101. Maranzano, E., et al. *Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**, p. 3358-65 DOI: 10.1200/JCO.2005.08.193.
102. Niewald, M., et al., *Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 1085-9.
103. Tong, D., L. Gillick, and F.R. Hendrickson *The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group*. Cancer, 1982. **50**, p. 893-9.
104. Agarwal, K.K., et al. *¹⁷⁷Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study*. European journal of nuclear

- medicine and molecular imaging, 2014. **42**, p. 79-88 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-014-2862-z>.
105. Roqué i Figuls, M., et al. *Radioisotopes for metastatic bone pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD003347.pub2.
 106. Sartor, O., et al., *Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(5): p. 940-5.
 107. Serafini, A.N., et al. *Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial*. Journal of clinical oncology, 1998. **16**, p. 1574-81.
 108. Han, S.H., et al., *The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study*. Journal of Nuclear Medicine, 2002. **43**(9): p. 1150-6.
 109. Palmedo, H., et al. *Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: Randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate*. Journal of clinical oncology, 2003. **21**, p. 2869-75 DOI: 10.1200/JCO.2003.12.060.
 110. Sciuto, R., et al., *Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients*. Breast Cancer Research & Treatment, 2001. **66**(2): p. 101-9.
 111. Nilsson, S., et al., *Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study*. Lancet Oncology, 2007. **8**(7): p. 587-94.
 112. Patchell, R.A., et al., *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 643-8.
 113. Young, R.F., E.M. Post, and G.A. King *Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy*. Journal of neurosurgery, 1980. **53**, p. 741-8 DOI: 10.3171/jns.1980.53.6.0741.
 114. Yang, Z., et al., *Treatment of metastatic spinal tumors by percutaneous vertebroplasty versus percutaneous vertebroplasty combined with interstitial implantation of 125I seeds*. Acta Radiol, 2009. **50**(10): p. 1142-8.
 115. Baczyk, M., et al., *A prospective randomized trial: a comparison of the analgesic effect and toxicity of 153Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone metastases*. Neoplasma, 2013. **60**(3): p. 328-33.
 116. Porter, A.T., et al., *Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **25**(5): p. 805-13.
 117. Oosterhof, G.O., et al., *Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group*. Eur Urol, 2003. **44**(5): p. 519-26.
 118. Aaronson, N.K., 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*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
 119. Osoba, D., et al., *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 139-44.
 120. Copay, A.G., et al., *Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and pain scales*. Spine J, 2008. **8**(6): p. 968-74.
 121. Ware, J., M. Kosinski, and S. Keller, *SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual*. Boston, MA: Health Assessment Lab, New England Medical Center, 1994.

122. Roland, M. and J. Fairbank, *The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(24): p. 3115-24.
123. Chow, E. and A. Bottomley, *Understanding the EORTC QLQ-BM22, the module for patients with bone metastases*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2009. **9**(5): p. 461-5.
124. Chow, E., et al., *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases: the EORTC QLQ-BM22*. Eur J Cancer, 2009. **45**(7): p. 1146-52.
125. Cella, D., et al., *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Value Health, 2009. **12**(1): p. 124-9.
126. Ben-Josef, E., et al., *External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(3): p. 715-9.
127. Hoskin, P.J., et al., *Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity*. Lancet, 2000. **355**(9213): p. 1428-9.
128. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 337-42.
129. Hartsell, W.F., et al., *Single fraction radiotherapy for bone metastases: clinically effective, time efficient, cost conscious and still underutilized in the United States?* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009. **21**(9): p. 652-4.
130. Thompson, S.W. and D. Tonge, *Bone cancer gain without the pain*. Nat Med, 2000. **6**(5): p. 504-5.
131. Bartenstein, P., et al., *Radiologie*. 2011, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 46.
132. Emami, B., et al., *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 109-22.
133. Pajonk, F., E. Vlashi, and W.H. McBride, *Radiation Resistance of Cancer Stem Cells: The 4 R's of Radiobiology Revisited*. Stem Cells, 2010. **28**(4): p. 639-48.
134. Pawlik, T.M. and K. Keyomarsi, *Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(4): p. 928-42.
135. Rief, H., et al., *The stability of osseous metastases of the spine in lung cancer--a retrospective analysis of 338 cases*. Radiat Oncol, 2013. **8**(1): p. 200.
136. Blitzer, P.H., *Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis*. Cancer, 1985. **55**(7): p. 1468-72.
137. Lutz, S., et al., *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(4): p. 965-76.
138. Calmels, V., et al., *Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(3): p. 570-4.
139. Dudeney, S., et al., *Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(9): p. 2382-7.
140. Fourney, D.R., et al., *Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients*. J Neurosurg, 2003. **98**(1 Suppl): p. 21-30.
141. Kose, K.C., et al., *Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients*. J Natl Med Assoc, 2006. **98**(10): p. 1654-8.
142. Pflugmacher, R., et al., *Percutaneous balloon kyphoplasty in the treatment of pathological vertebral body fracture and deformity in multiple myeloma: a one-year follow-up*. Acta Radiol, 2006. **47**(4): p. 369-76.
143. Pflugmacher, R., et al., *Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic disease of the spine: a 2-year prospective evaluation*. Eur Spine J, 2008. **17**(8): p. 1042-8.
144. Belkoff, S.M. and S. Molloy, *Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty*. Spine (Phila Pa 1976), 2003. **28**(14): p. 1555-9.
145. San Millan Ruiz, D., et al., *Pathology findings with acrylic implants*. Bone, 1999. **25**(2 Suppl): p. 85-90.

146. Sartor, O., et al., *Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain*. *Cancer*, 2007. **109**(3): p. 637-43.
147. Finlay, I.G., M.D. Mason, and M. Shelley, *Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review*. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(6): p. 392-400.
148. Loblaw, D.A., et al., *A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **84**(2): p. 312-7.
149. Adamietz, A.I., *Strahlentherapie der Knochenmetastasen*, in *Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie - Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer, A. Stenzl, et al., Editors*. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 85-94.
150. Itshayek, E., et al., *Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review*. *Int J Oncol*, 2010. **36**(3): p. 533-44.
151. Wang, J., et al., *Radiation responses in skin and connective tissues: effect on wound healing and surgical outcome*. *Hernia*, 2006. **10**(6): p. 502-6.
152. Blake, G.M., et al., *Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate*. *Eur J Nucl Med*, 1986. **12**(9): p. 447-54.

Thesen

1. Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit sind in die evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eingeflossen und es fand ein Konsensus durch die Mandatsträger der Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen statt.
2. Die Einmalbestrahlung mit 8 Gy erzielt eine vergleichbare Reduktion der Schmerzen wie eine fraktionierte Bestrahlung (5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy). Re-Bestrahlungen sind nach einmaliger Radiotherapie häufiger notwendig (19,4% vs. 7,4%; OR 2,92; 95% KI: 2,20-3,88).
3. Eine erneute Bestrahlung einer Läsion ist möglich und in 28% bzw. 32% der Fälle wird ein Ansprechen der Schmerzen erreicht.
4. Der chirurgischen Dekompression bei Rückenmarkskompression sollte sich eine Radiotherapie anschließen.
5. Bei frakturgefährdeten oder bereits frakturierten Wirbelkörpern, sowie bei therapieresistenten Schmerzen kann eine Kyphoplastie eine Besserung verschaffen. Eine Rückenmarkskompression darf dabei allerdings nicht vorliegen.
6. Eine Radionuklidtherapie kann bei multiplen Metastasen zur Reduktion der Schmerzen angewendet werden. Radium-223 zeigt beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom ein gesteigertes medianes Gesamtüberleben (14,9 Monate vs. 11,3 Monate).
7. In einigen Studien konnte ein Nutzen der Kombination aus einer chirurgischen Intervention und Radionukliden beobachtet werden.
8. Radionuklide und Radiotherapie sollten nicht zusammen verwendet werden, da die Nebenwirkungen steigen, jedoch keine eindeutig verbesserte Wirkung im Vergleich zur alleinigen Anwendung besteht.

Anhang

Anhang 1 Suchstrategien

CENTRAL, Suche am 24.02.2015 und am 23.03.2016

- #1 MESH descriptor NEOPLASMS explode all trees
- #2 neopla* or Tumor* or tumour
- #3 krebs* or cancer*
- #4 malignan*
- #5 carcino* or karcino* or sarcom*
- #6 leuk* or Lymphom* or melano*
- #7 metastas* or mesothelio* or mesotelio*
- #8 carcinomatos* or Gliom* or glioblastom* or osteo*sarcom* or blastom* or neuroblastom*
- #9 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8)
- #10 (Skeletal near (related event* or complication*)) or SKE
- #11 Spinal near (cord compression* or metastas*)
- #12 Epidural spinal cord compression
- #13 MESH descriptor Fracture, Bone explode all trees
- #14 fracture*
- #15 hypercalcaemia or hypercalcemia
- #16 (bone or skeletal) near pain
- #17 (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16) Adverse events der Chemotherapien
- #18 (protect*NEXT agent* OR chemoprotect* OR protect* OR suppotiv* NEXT car* OR support* NEXT strateg* NEXT care OR prevent*OR prophylax* or treatment)
- #19 vertebral augmentat* or surgery or surgical or mega prosthesis or laminectom* or decompress* or stabilizat* or stabilisat*
- #20 MESH descriptor Radiotherapy explode all trees
- #21 radiation or radiogenic* or (radio* near oncolog*) or (radiation near oncolog*) or irradiation* or osteoradionecrosis
- #22 (radium near 223) or amarium or radionuclid* or strontium or rhenium
- #23 (#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22) Alle Supportivtherapien
- #24 (#9 AND #17 AND #23)

Medline

Suche am 24.02.2015 und am 23.03.2016 (Ovid)

Suche am 25.02.2015 und am 09.03.2016 (PubMed)

1	randomized controlled trial.pt.	29	(gliom\$ or glioblastom\$).tw,kf,ot.
2	controlled clinical trial.pt.	30	osteo?sarcom\$.tw,kf,ot.
3	randomized.ab.	31	(blastom\$ or
4	placebo.ab.		neuroblastom\$).tw,kf,ot.
5	drug therapy.fs.	32	OR /14-31
6	randomly.ab.	33	Skeletal adj2 related event\$.mp
7	trial.ab.	34	SRE.mp
8	groups.ab.	35	Skeletal adj2 complication\$.mp
9	comparative study.ab.	36	Spinal cord compression\$.mp
10	(prospective and (study or	37	Malignant spinal cord
	trial)).ab.		compression\$.mp
11	or/1-10	38	Epidural spinal cord
12	(animals not (animals and		compression\$.mp
	humans)).sh.	39	Fractures.mp or Fractures,
13	11 not 12		Bone/ci, pc [Chemically Induced,
14	exp NEOPLASMS BY		Prevention & Control]
	HISTOLOGIC TYPE/	40	Pathological fracture\$.mp
15	exp NEOPLASMS BY SITE/	41	Spinal metastase\$.mp
16	neoplas\$.tw,kf,ot.	42	Hypercalcemia.mp
17	tumo?r\$.tw,kf,ot.	43	Bone pain.mp
18	(Krebs\$ or cancer\$).tw,kf,ot.	44	Skeletal pain.mp
19	malignan\$.tw,kf,ot.	45	OR /33-44
20	(carcino\$ or karzino\$).tw,kf,ot.	46	((supportiv\$ adj3 care) or
21	karzinom\$.tw,kf,ot.		(supportiv\$ strategy)).mp
22	sarcom\$.tw,kf,ot.		care)).tw
23	leuk#?m\$.tw,kf,ot.	47	prevention.tw
24	lymphom\$.tw,kf,ot.	48	prophylaxis.tw
25	melano\$.tw,kf,ot.	49	treatment.tw
26	metastas\$.tw,kf,ot.	50	OR/46-49
27	(mesothelio\$ or	51	Vertebral augmentation.mp
	mesotelio\$).tw,kf,ot.	52	(Surgery or Surgical).mp
28	carcinomatos\$.tw,kf,ot.	53	Mega prosthesis.mp

54 Laminectom\$.mp
 55 Decompress\$.mp
 56 stabilizat\$.mp
 57 OR/51-56
 58 radiotherapy.mp. or exp
 radiotherapy/
 59 Radiation.mp
 60 Radiogenic\$.mp
 61 Radiation therapy.mp
 62 Radio oncolog\$.mp
 63 Radiation oncolog\$.mp
 64 radio oncological\$.mp
 65 Irradiation\$.mp
 66 Osteoradionecrosis.mp
 67 OR/58-66
 68 Radium 223.mp
 69 Radium 223 dichlorid\$.mp
 70 Samarium.mp
 71 Radionuclid\$ adj2 therap\$.mp
 72 Radionuclid\$.mp
 73 strontium.mp
 74 rhenium.mp
 75 OR/68-74
 76 50 or 57 or 67 or 75
 77 32 AND 45 AND 76

Abkürzungen:

pt Publication Type
 ab Abstract
 fs Floating Subheadings
 sh Subject Heading
 tw Text Words
 kf Keyword Heading Word
 ot Orginal Title
 mp Multi-purpose
 ci Chemically induced
 pc Prevention and Control
 exp Explode

Anhang 2 Evidenztabelle zur radiotherapeutischen Intervention

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Chow 2012 Clinical Oncology	25 randomized trials, 2-3 arms N=5617 N2= 5263 Jan 1950 – Nov 2010	Palliation of uncomplicated bone metastases Exclusion criteria: patients with complicated bone metastases (for example, SCC, cauda equine syndrome, pathological fracture)	N= 2818 Single fraction conventional external beam radiotherapy (5-15Gy, most frequently 8Gy)	N= 2799 Different schedules of multiple fraction conven- tional external beam radio- therapy (15-40Gy / 3-20 fractions)	Complete response (CR) and overall response (OR) rates as reported and defined by the respective trials	Intention-to-treat Overall response rates I: 1696/2818 (60%) C: 1711/2799 (61%) Pooled odds ratio: 0,98 (95% CI 0,95-1,02) 17 studies reported complete response I: 620/2641 (23%) C: 634/2622 (24%) Pooled odds ratio: 0,97 (95% CI 0,89-1,06)	12 studies reported retreatment rates I: 473/2323 (20%) C: 178/2309 (8%) (p<0,00001) „Patients who were randomized to the single fraction arm were 2.6 times more likely to require retreatment“ RR 2,6 (95% CI 1,92- 3,47) Ten studies reported pathological fracture rates I: 71/2120 (3,3%) C: 65/2159 (3,0%)	„We thank the Michael and Karyn Goldstein Cancer Research Fund for support“	1a/1++ „Overall and complete response rates were similar.... ...provided equal pain relief; ...significantly higher retreatment rates occurred in those receiving single fractions. “

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					rates and acute toxicities	<p>assessable response</p> <p>Overall response rate I: 1696/2354 (72%) C: 1701/2284 (74%) Pooled odds ratio: 0,96 (95% CI 0,93-1,00)</p> <p>complete response I: 620/2178 (28%) C: 637/2110 (30%) Pooled odds ratio: 0,94 (95% CI 0,86-1,02)</p>	<p>(p=0,72)</p> <p>overall odds ratio: 1,1 (95% CI 0,65-1,86)</p> <p>six studies reported SCC rates I: 41/1443 (2,8%) C: 28/1443 (1,9%) (p=0,13)</p> <p>Overall odds ratio: 1,44 (95% CI 0,90-2,30)</p> <p>three studies reported SCC for patients with spinal metastases I: 21/371 (5,7%) C: 15/368 (4,1%) Pooled odds ratio: 1,4</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
							(95% CI 0,73-2,67) available acute toxicities: in general no differences		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Wu 2003 Int J Radiat Oncol Biol Phys	16 randomized trials various RT schedules: -single vs. single (1) -single vs. multiple (2) -multiple vs. multiple (3) N(1)=587 (523) N(2)=3260 (2712) N(3)=1598 (1251) (assessable)	Painful bone metastases, localized RT Exclusion criteria: Hemibody RT, radionu- clides Heterogene- ous population with any tumor type SCC and pathologic fractures were exclusion criteria in all studies, except the	(1) single vs. single N(4Gy)=246 N(6Gy)= 108 4Gy single RT [vs. 8Gy single RT (two studies)] 6Gy single [vs. 8Gy single (Jeremic)] (2) single (vs. multiple) N1=1613 N2=1629	(1) single vs. single N(8Gy)= 243 8Gy single RT (2)(single vs.) multiple N1=1618 N2=1631 20Gy/5 fractions 30Gy/10 fractions multiple RT (3) multiple vs. multiple 15Gy/3 fractions	Complete (CR) and overall (OR) response Secondary endpoints: median response duration, reduction in analge- sic use, acute adverse effects, pathologic fracture rate, reirradia- tion rate,	(1) single vs. single overall response rate significantly lower with 4 Gy, CR rates not significantly different (Jeremic CR: 4Gy 21%, 8Gy 32%; Any response: 4Gy 59%, 8Gy 78% Hoskin CR: 4Gy 36%, 8Gy 39% ; Any response: 4Gy 44%, 8Gy 69%) (2) single vs. multiple intention-to-treat CR: 33,4% (539/1613) single fraction; 32,3% (523/1618) multifraction; RR 1,03 (95% CI 0,94-1,13; p=0,5) OR: 62,1% (1011/1629) single fraction; 58,7% (958/1631)	Median response duration: Range between 11-24 weeks; no significant difference between treatment arms (except of Niewald) Reduction in analgesic use: No difference detected Acute adverse effects: Mainly nausea and vomiting, no significant difference Pathologic fracture rate: Steenland: greater incidence after single fraction (8Gy) than	Supported by Cancer Care Ontario and the Ontario Ministry of Health and Long-term Care.	1a-/1+ pooling of studies not possible “...no significant difference in complete and overall pain relief between single and multifraction.. .. No dose- response relationship could be detected...”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
PubMed 1966-2000 Medline, PreMedline, CancerLit, Cochrane Library Jan 1998- Feb 2001	RTOG 7402 trial	8-10Gy single fraction RT (eight studies) (3) multiple vs. multiple 15Gy/3 fractions 40Gy/15 fractions multiple RT (six studies)	40Gy/15 fractions multiple RT (six studies)	reminer- alization, and quality of life.	multifraction; RR 1,05 (95% CI 1,00-1,11; p=0,04) Assessable patients No significant difference in CR, OR (3) multiple vs. multiple no significant differences Any response: Low Dose High Dose Niewald 77 86 Rasmusson 69 66 Hirokawa 75 75 Okawa 78 76 Madsen 48 47 Tong Solitary 82 85	after 24Gy/6 fractions (4% vs. 2%; p=0,05) RTOG (solitary metastasis): greater incidence after 40Gy/15 fractions than after 20Gy/5 fractions (18% vs. 4%; p=0,02) The other studies did not show any difference Reirradiation rate: Significantly higher in the lower dose arms among trails that reported frequencies of reirradiation Reirradiation not pooled (lack of defined indications)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Multiple 85 87	Remineralization: Koswig and Budach Significantly increased bone density of 173% (30Gy/10 fractions) compared to 120% (8Gy single) p<0,001 Quality of life: No difference		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Chow 2014 Lancet Oncol.	Multicenter, non-blinded, randomized, controlled trial, two arms N= 850 Canada, Australia, New Zealand, USA, Israel, Switzerland, UK, Netherlands, France Jan 7, 2004- May 24, 2012	Prostate, Breast, Lung, Kidney, Colon, Oesopha- gus, Rectum, Other, Unknown cancer I: 64,6 yrs. C: 65,3 yrs. m/f bone metastases that had previously received radiation	N= 425 (258 assessable) 8Gy single fraction Two- dimensional or three- dimensional planning Prophylactic antiemetic was recommen- ded for patients receiving radiation to fields that included the epigastrium, lumbar	N= 425 (263 assessable) 20Gy in five fractions 20Gy in eight fractions if: Target field was the spine or the whole pelvis, and previous radiation therapy consisted of 18Gy/4 fractions or 20Gy/5 fractions. Two- dimensional or three-	Overall response to treatment in terms of pain relief sum of complete [CR] and partial response [PR] after 2 months, CR: BPI worst- pain score zero + no associated increase in daily oral morphine equivalent consumption PR: pain that persisted after treatment, either with a worst-pain score reduction of 2 or more and no increase in daily	Intention-to- treat (overall response) I: 118/425 (28%) C: 135/425 (32%) (p=0.21, response difference 4%, upper limit of the 95% CI 9,2) Per-protocol I: 116/258 (45%) C: 135/263 (51%) (p=0.17, response difference 6%,	Freedom from pain progression (hazard ratio [HR]): 20Gy vs. 8Gy 1,07 (95% CI 0,56-2.07) Reduction in functional interference: no significant differences QoL (QLQ-C30) I: 79/230 (34%) improved and 73/230 (32%) were worse C: 83/234 (35%) improved and 69/234 (29%) were worse p=0,87 Patients assigned to the 20 Gy group were significantly less fatigued than those in the 8 Gy group (p=0,03) Acute radiation-related side effects:	Canadian Cancer Society Research Institute, US National Cancer Institute, Cancer Council Australia, Royal Adelaide Hospital, Dutch Cancer Society, and Assistance Publique- Hopitaux de Paris.	1b/1+ “...treatment with 8Gy in a single fraction seems to be non-inferior and less toxic than 20Gy in multiple fractions; however, as findings were not robust in a per-protocol analysis, trade-offs between efficacy and toxicity might exist”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			spine, or pelvis. Bone- modifying agents and systemic therapy were allowed at the discretion of the treating physicians	dimensional planning Prophylactic antiemetic was recommended for patients receiving radiation to fields that included the epigastrium, lumbar spine, or pelvis. Bone- modifying agents and systemic therapy were allowed at the discretion of the treating physicians	oral morphine equivalent consumption, or no increase in pain and a reduction in daily oral morphine equivalent consumption of at least 25% Secondary endpoints: Freedom from pain progression in all patients that had an overall pain response at 2 months, Reduction in functional interference of daily activities, QoL, incidence of	upper limit of the 95% CI 13,2)	Skin reddening (7days) I: 49/312 (16%) C: 68/308 (22%) p=0,033 lack of appetite (14 days) I: 201/358 (56%) C: 229/349 (66%) p=0,011 Vomiting (14 days) I: 47/357 (13%) C: 82/349 (23%) p=0,001 diarrhoea (14 days) I: 81/357 (23%) C: 108/349 (31%) p=0,018 Skin reddening (14 days) I: 44/305 (14%) C: 75/308 (24%) p=0,002 Other AE's		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					acute radiation- related side effects, incidence of in-field pathological fractures and SCC.		<p>1 coronary thrombosis (grade 4 cardiac ischaemia or infarction)</p> <p>No treatment-related death</p> <p>In-field pathological fractures I: 30/425 (7%) C: 20/425 (5%) OR 1,54 (95% CI 0,85- 2,75, p=0,15)</p> <p>SCC or cauda equina compression I: 7/425 (2%) C: 2/425 (<1%) OR 3,54 (95% CI 0,73-17,15 p=0,094)</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Gutiérrez Bayard 2014 Reports of Practical Oncology and Radio- therapy	Prospective randomized study Two-arms N= 90 Radiation Oncology Department in Puerta del Mar Universitary Hospital in Cádiz, Spain Jan 2005- Dez 2006	Lung, prostate, breast, other cancer I: 62,6 yrs. C: 61,8 yrs. m/f histologically proven malignant primary tumor or radiological confirmation of metastatic bone lesion	N= 45 8Gy single fraction single field lesions in the long bone and pelvis 4cm margin of apparently normal bone, or above the articular surface spine: affected vertebra and two above and below following protocol (RTOG 74- 02)	N= 45 30Gy in ten fractions single field lesions in the long bone and pelvis 4cm margin of apparently normal bone, or above the articular surface spine: affected vertebra and two above and below following protocol (RTOG 74- 02)	Control of pain (Com- plete: without pain; partial: two or more levels down the pain), Duration of response, Retreat- ment rate Secondary endpoints: Assess- ment of	Control of pain: At 4 weeks I: CR 17%, PR 62%, OR 79% C: CR 18%, PR 70%, OR 88% At 3 month I: CR 13%, PR 53%, OR 66% C: CR 15%, PR 59%, OR 74% No significant differences Duration of response OR I: 23 weeks C: 26 weeks	Assessment of the functional response No difference in time to improve a grade (p= 0,339) I: median 2 months (CI 1,1-2,9) Mean 4,8 months (CI 3,3-6,4) C: median 2 months (CI 1,3-2,7) Mean 5,4 months (CI 3,9-6,9) recalcification no significant differences ratio of difference 0,881 incidence of pathologic fractures	None declared	1b/1+ „...no difference between the two groups... ...no disadvantage for 8Gy 1× compared to 3Gy 10×. Despite the fact that the pathological fracture rate is 3.75 times higher in the single-fraction group...“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					the functional response, rate of recalcifi- cation, incidence of pathologic fractures	CR I: 26 weeks C: 29 weeks No statistically significant differences Retreatment rate I: 6/45 (13,3%) C: 4/45 (8,8%) Odds ratio 1,58 (95% CI 0,41- 6,02) no significant differences	I: 7/45 (15,5%) C: 2/45 (4,4%) OR 3,96 (95% CI 0,78-20,23) Estimated median survival, and follow-up time I: 7,9 months C: 8,73 months No significant difference in overall survival (p=0,495) Differences in survival according to primary cancer Median survival Breast: 12,4 months Lung: 2,3 months Prostate: 8,6 months		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi-zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Hoskin 2015 Radiother Oncol	Randomized, multicenter trial Two-arms (Four-arms planned) N= 651 UK, Austria, India, Spain, Mexico, Algeria, Egypt, Tunisia, Lithuania, Serbia, Brazil 22 Jan 2008-31 Aug 2012	Breast, Lung, Prostate, Gastrointestinal, Kidney, Head & Neck, Bladder, Endometrial and other cancer I: 56 yrs. (25-87) C: 58 yrs. (25-88) m/f ≥ 18 years Histological diagnosis of malignancy Radiological evidence of	N= 326 (in analysis (week 4): 260 for CS and VAS, 264 for combined pain relief) 4Gy single fraction RT Single, parallel opposed or tangential fields were used depending on the region. 2 cm margin on each side of the bone metastasis. Spine: affected vertebra and one above and below.	N= 325 (in analysis (week 4): 274 for CS, 275 for VAS, 281 for combined pain relief) 8Gy single fraction RT Single, parallel opposed or tangential fields were used depending on the region. 2 cm margin on each side of the bone metastasis.	Pain relief Four point categorical scale (CS; none, mild, moderate or severe), VAS (10 cm) OR= CR+PR CR: no pain on CS and VAS 0 PR: improvement ≥ 1 category or 10 mm on VAS. NR: no change in category or	Per-protocol Pain relief At 4 weeks CS: I: CR 87/260 (33%), PR 99/260 (38%), OR 186/260 (71%) C: CR 95/274 (35%), PR 132/274 (48%), OR 227/274 (83%) CR p=0,8, OR p< 0,002 Significant difference in overall response, but no significant difference in CR VAS: I: CR 10/260 (4%), PR 203/260 (78%), OR 213/260 (82%)	Re-treatment rate I: 72/326 (22%) C: 45/325 (14%) p=0,007 Significant difference	International Atomic Energy Agency, Austria “The funding body had no role in the analysis, interpretation of the data, in the writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.”	1b/1+ “There was a marked consistent difference in pain relief at all time points in favour of 8 Gy. These data reinforce the case for single dose 8 Gy radiotherapy to be recommended for metastatic bone pain in

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi-zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>painful bone metastasis</p> <p>Life expectancy ≥ 12 weeks</p> <p>Two groups:</p> <p>Group A: single site of bone pain</p> <p>Group B: Multiple sites of bone pain</p> <p>(study with Group B closed, not enough patients)</p> <p>Exclusion criteria:</p>	<p>Soft tissue extension: 2 cm margin.</p> <p>Retreatment with 8Gy if moderate or severe pain persisted or recurred at 4 weeks or more, second re-treatment could be given using the same criteria.</p> <p>Follow-up at 4, 8, 12, 24, 52 weeks</p>	<p>Spine: affected vertebra and one above and below.</p> <p>Soft tissue extension: 2 cm margin.</p> <p>Retreatment with 8Gy if moderate or severe pain persisted or recurred at 4 weeks or more, second re-treatment could be given using the same criteria.</p>	<p>change of < 10 mm on VAS</p> <p>Combined pain relief:</p> <p>Pain category + analgesic requirement (none, non-opiates, weak opiates, strong opiates)</p> <p>CR: no pain</p> <p>PR: improvement ≥ 1 pain category and no analgesics or decreased or stable analgesics</p> <p>Progression:</p>	<p>C: CR 28/275 (10%), PR 209/275 (76%), OR 237/275 (86%)</p> <p>CR p=0,006, OR p=0,2</p> <p>Significant difference in CR, but no significant difference in OR</p> <p>At 8 weeks</p> <p>CS:</p> <p>I: CR 46%, PR 38%, OR 83%</p> <p>C: CR 56%, PR 34%, OR 91%</p> <p>CR p=0,03, OR p<0,03</p> <p>VAS:</p> <p>I: CR 8%, PR 78%, OR 86%</p> <p>C: CR 10%, PR 81%, OR 91%</p> <p>CR p=0,5, OR p=0,1</p> <p>All follow ups</p>			all healthcare settings.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Primary myeloma, previous RT or radionuclide therapy, complicated bone metastasis (MSSC, pathological fractures)		Follow-up at 4, 8, 12, 24, 52 weeks	Increase of pain ≥ 1 category and stable or increased analgesics or stable pain and increased analgesics	CS: I: CR 48%, PR 32%, OR 80% C: CR 53%, PR 35%, OR 88% CR p=0,02, OR p<0,0001 VAS: I: CR 8%, PR 78%, OR 86% C: CR 11%, PR 79%, OR 90% CR p=0,05, OR p=0,01 Significant differences CS+VAS Combined pain relief at 4 weeks CS: I: CR 17%, PR 29%, OR 46% C: CR 26%, PR 31%, OR 57% CR p<0,0001			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						<p>VAS:</p> <p>I: CR 2%, PR 70%, OR 72%</p> <p>C: CR 6%, PR 65%, OR 71%</p> <p>CR p=0,02</p> <p>Significant difference in CR (CS, VAS)</p> <p>Intention-to-treat</p> <p>Pain relief at 4 weeks</p> <p>CS:</p> <p>I: CR 87/326 (27%), PR 99/326 (30%), OR 186/326 (57%)</p> <p>C: CR 95/325 (29%), PR 132/325 (41%), OR 227/325 (70%)</p> <p>CR p=0,47</p> <p>VAS:</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi-zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						<p>I: CR 10/326 (3%), PR 203/326 (62%), OR 213/326 (65%)</p> <p>C: CR 28/325 (9%), PR 209/325 (64%), OR 237/325 (73%)</p> <p>CR p=0,004</p> <p>Significant difference</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung , Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Maranzano 2005 JCO	Phase III, randomized, controlled, multicenter trial Two-arms N= 300 (276 assessable) Italy Feb 1998- Nov 2002	Lung, colon- rectal, kidney, gastric, head and neck, liver, bladder, prostate, breast, other cancer, sarcoma, lymphoma, melanoma, myeloma, uterine carcinoma I: 66 yrs. C: 68 yrs. m/f MSCC diagnosed by MRI or CT	N= 142 Short-course RT (8Gy x2) 8Gy, 6-day rest, then 8Gy total dose 16Gy in one week parenteral dexametha- sone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after end of RT, then tapered off during 10 days.	N= 134 Split-course RT (5Gy x3; 3Gy x5) 5Gy x3, 4-day rest, then 3Gy x5 total dose 30Gy in two weeks parenteral dexametha- sone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after end of RT, then tapered off	Back pain (complete response: no pain; partial response: narcotics or minor analgesics before RT and after RT pain that requires minor analgesics), motor (ability to walk) and sphincter function, duration of response, survival	Back pain relief I: 80/142 (56%) C: 79/134 (59%) Motor function I: 97/142 (68%) C: 95/134 (71%) Sphincter control I: 128/142 (90%) C: 119/134 (89%) Duration of response Median	Esophageal toxicity Grade 1 to 2 39/276 (14%) Grade 3 esophagitis 3/276 (1%) (two with split- course and one in short- course) Grade 3 pharyngeal dysphagia 1/276 (0,5%) (split-course) Diarrhea Grade 1 to 2 20/276 (7%) Grade 3 4/276 (1,5%) (two split-course and two short course)	None declared	1b/1+ „Both hypofrac- tionated RT schedules adopted were effective and had acceptable toxicity. ...advantages of the short- course regimen in terms of patient convenience and machine time, it could become the

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung , Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		No criteria indicating a primary surgical approach Short life expectancy (≤ 6 months) Informed consent	No responders continued. All patients treated with fields covering the upper abdomen received oral or parenteral antiemetics. Emergency RT was started within 24 hours Two vertebrae above and below were included	during 10 days. No responders continued. All patients treated with fields covering the upper abdomen received oral or parenteral antiemetics. Emergency RT was started within 24 hours Two vertebrae above and	Secondary endpoints: Acute and late adverse effects, radiation-induced acute oral or esophageal toxicity, diarrhea, and emesis; radiation-induced late spinal cord morbidity	I: 3,5 months C: 3,5 months Survival (1-year survivals) I: 10,1% \pm 2,8% C: 18,1% \pm 3,3% (p=0,136)	Vomiting (167 with antiemetic prophylaxis) Grade 1 to 2 22/167 (13%) Grade 3 5/167 (3%) same incidence in the RT regimens Nausea Grade 1 to 2 16/167 (9%) Grade 3 5/167 (3%) emesis (no prophylaxis) Grade 1 nausea 7/109 (6%)		RT regimen of choice in the clinical practice for MSCC patients.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung , Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
				below were included			<p>Grade 1 to 2 vomiting 6/109 (5,5%)</p> <p>Grade 3 vomiting 1/109 (1%)</p> <p>No relationship was found between the RT regimen and acute adverse events</p> <p>Late spinal cord morbidity was never recorded</p> <p>in-field recurrence</p> <p>5/276 (2%; 3,5% of the short-course group)</p> <p>all in the short-course group</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Maranzano 2009 Radio- therapy and Oncology	Phase III, randomized, controlled, multicenter trial, Two-arms N= 327 (303 assessable) 13 Radiation Oncology Centers Italy Nov 2002- Sep 2007	Lung, colon- rectal, kidney, liver, bladder, gastric, pancreas, uterine, head and neck, oesophagus, breast, prostate, other cancer, melanoma, lymphoma, seminoma I: 67 yrs. C: 67 yrs. m/f MSCC diagnosed by MRI or CT No criteria indicating a	N= 153 (51%) 8Gy Single- dose RT parenteral dexametha- sone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after end of RT, then tapered off during 10 days. No responders continued. All patients treated with fields covering the upper	N= 150 (49%) Short-course RT (8Gy x2) 8Gy, 6-day rest, then 8Gy total dose 16Gy in one week parenteral dexamethasone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after end of RT, then tapered off during 10 days. No responders continued. All patients treated with fields covering	Back pain (complete response: no pain; partial response: patients using minor narcotics and after RT stable pain or pain requiring minor analgesics, or patients using minor analgesics and stable pain after RT), motor (ability to walk) and sphincter function,	Pain relief Complete response I: 42/153 (27%) C: 35/150 (23%) Partial response I: 38/153 (25%) C: 45/150 (30%) Motor function I: 95/153 (62%) (95% CI 54-70)	Oral/oesophageal toxicity Grade 1-2: 20/303 (7%) Grade 3: 2/303 (1%) (both with short-course) Diarrhoea Grade 1-2: 6/303 (2%) (all short-course) Emesis (with prophylaxis) Grade 1-2 vomiting: 20/114 (17,5%) (same incidence in the two RT regimens) Grade 3 vomiting: 1/114 (1%) (short-course) Grade 1-2 nausea: 19/114 (17%) Emesis (without prophylaxis)	None declared	1b/1+ „Both RT schedules adopted were effective. As already shown in several trials evaluating RT regimens in uncomplicated painful bone metastases, also MSCC patients may achieve palliation with minimal toxicity and inconvenience with a single- dose of 8Gy.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		primary surgical approach Short life expectancy (≤6 months) Informed consent	abdomen received oral or parenteral antiemetics. RT started within 24/48h of the diagnosis Delivered by a 4-18 MV linear accelerator Two vertebrae above and below were included Paravertebral mass included according to MRI or CT definition	the upper abdomen received oral or parenteral antiemetics. RT started within 24/48h of the diagnosis Delivered by a 4-18 MV linear accelerator Two vertebrae above and below were included Paravertebral mass included according to MRI or CT definition	duration of response, survival Secondary endpoints: Acute and late side effects, acute oral/ oesophageal toxicity, diarrhoea, and emesis; late spinal cord morbidity	C: 104/150 (69%) (95% CI 61-76) Sphincter function I: 130/153 (85%) C: 131/150 (87%) Median survival 4 months in both arms Median duration of response 5 months in both arms	Grade 1-2 nausea: 9/189 (5%) Grade 1-2 vomiting: 11/189 (6%) Grade 3 vomiting: 1/189 (0,5%) No relationship was found between the RT regimen and acute adverse events Radiation-induced myelopathy was never recorded In-field recurrences 13/303 (4%) I: 9/153 (6%) C: 4/150 (2,5%) Not significant (p=0,12)		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrol- le	Ziel- größe	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Maranzano 2011 Radio- therapy and Oncology	Analysis of two randomized, controlled trials on RT for MSCC (Maranzano 2005 and Maranzano 2009) N= 24 (12 reirradiated) Italy	In-field recurrence, Prostate, Breast, Kidney, rectal, unknown cancer, NSCLC I: 65,5 yrs. (35-83 yrs.) m/f The choice to give or not to give reirradiation and doses adopted depended on each physician	N= 12 8 Gy single RT (six patients) 5x3Gy (two patients) 2x8Gy (one pat.) 5x4Gy (one pat.) 7Gy single (one pat.) 4Gy single (one pat.) median cumulative BED 114,5Gy ₂ (80-120Gy ₂)	No control group	Re- sponse to reirra- diation: walking capacity, motor perfor- mance (Tomita's groups), toxicity	Walking capacity Before RT: 7/12 able to walk 5/12 not able to walk After RT: 6/12 able to walk 6/7 (85,7%) maintained ability to walk effect of reirradiation on motor function was significantly associated with walking capacity before treatment (p=0,025) Duration of response: Median 4,5 months (1-24 months) Median survival 5 months (1-24 months) Ambulant patients: median survival 7,5 months Not ambulant patients: median survival 2 months	Motor performance Tomita group's II to III after RT (one patient with 4 GY single RT) III to IV after RT (one patient with 8 Gy single RT) Reirradiation was well tolerated. No acute side effects, no radiation- induced myelopathy	None declared	4/3 no control group, 12 patients "In MSCC reirradiation was safe and effective. Patient walking capacity before reirradiation was the strongest prognostic factor for functional outcome..."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrol- le	Ziel- größe	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						No statistically significant difference (p=0,17)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizen- trisch, Verblin- dung, Randomi- sierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Abu- Hegazy 2011 Chinese- German Journal of Clinical Oncology	Phase III, Randomized , controlled, single center trial, Three-arms N= 286 Egypt April 2007- Dec 2009	Breast, Prostate, Gastrointestinal, Lung, other cancer, Lymphoma, Myeloma, Seminoma, Renal cell carcinoma, Osteosarcoma, Unknown, I: 50,53% ≤ 60 yrs., 49,47% > 60 yrs. C ₁ : 50% ≤ 50 yrs., 50% > 60 yrs. C ₂ : 51,11% ≤ 60 yrs., 48,89% > 60 yrs. m/f	N= 95 Single RT (1 x 8 Gy) parenteral dexametha- sone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after end of RT, then tapered off during 10 days. Delivered by a 6-10 Mv linear accelerator or	N ₁ = 100 30 Gy in two weeks (10 x 3 Gy) N ₂ = 90 40 Gy in four weeks (20 x 2 Gy) parenteral dexa- methasone (8 mg bid) from first day of diagnosis until 4 to 5 days after	Back pain (VAS): Improvement or deterioration: Decrease or increase of VAS by ≥ 1 point. Motor function (medical research council (MRC) grading scale): Range from 0-5, 0 means complete paralysis, 5=normal power Average of 6 muscle groups' grades bilaterally was calculated	Pain relief (pain relief after treatment against pre treatment pain): I: 27/47 (57,4%) C ₁ : 29/52 (55,77%) C ₂ : 29/51 (56,86%) p= 0,52 no significant difference Motor function (rate of regained motor ability): I: 25/38 (65,8%) C ₁ : 26/39 (66,67%) C ₂ : 23/35 (65,7%)	Acute toxicity: Maximal grade 2 toxicity occurred No significant differences In-field recurrences at 2 years: I: 12/54 (22,2%) C ₁ : 9/56 (16,1%) C ₂ : 7/52 (13,5%) p= 0,01 significant more in- field recurrences after single RT	None declared	1b/1+ „The three schedules provided similar functional outcome. Single-radiation dose was associated with higher in-field recurrences. To minimize treatment time and costs, the regimen of 1 × 8 Gy is

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>MSCC, lower extremity motor dysfunction, no previous surgery or RT of the spinal region, no chemotherapy or bisphosphonate, survival ≥ 1 month after RT</p> <p>Exclusion criteria: Brain tumor, brain metastasis, major neurologic diseases, which may result in motor dysfunction</p>	<p>cobalt-60 units</p> <p>One vertebra above and below were included</p> <p>Evaluation at 1, 3 and 6 months after RT, then every 3 months till death</p>	<p>end of RT, then tapered off during 10 days.</p> <p>Delivered by a 6-10 Mv linear accelerator or cobalt-60 units</p> <p>One vertebra above and below were included</p> <p>Evaluation at 1, 3 and 6 months</p>	<p>Improvement or deterioration: increase or decrease ≥ 1 point</p> <p>Sphincter function, sensation</p> <p>Secondary endpoints: Toxicity, In-field recurrences</p>	<p>p= 0,32</p> <p>no significant difference</p> <p>Sphincter control (rate of regained sphincter control): I: 7/10 (70%) C₁: 7/10 (70%) C₂: 5/7 (71,43%)</p> <p>p= 0,41</p> <p>no significant difference</p> <p>Sensory function recovery rate: I: 5/18 (27,8%) C₁: 6/19 (31,6%)</p>			<p>recommended for patients with poor predicted survival and 10 \times 3 Gy for other patients.“</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
				after RT, then every 3 months till death		C ₂ : 6/20 (30%) p= 0,46 No significant difference			

Anhang 3 Evidenztabelle zu chirurgischen Interventionen

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung , Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
<p>Berenson 2011 Lancet Oncol.</p> <p>Olafson 2012 Value in Health (QoL)</p>	<p>Multicenter (22 sites), Randomized, Controlled trial, Two arms N=134,</p> <p>Australia, Canada, Europe, USA May 16, 2005- March 11, 2008</p>	<p>Multiple Myeloma, breast, lung, prostate, other (colorectal, ovarian, oesophagus, bladder) cancer Cancer and one to three painful VCF's (T5- L5) NRS ≥ 4 RDQ ≥ 10 I: 64,8 (37,6-88,0) years C: 63 (39,5-83,4) years m/f</p>	<p>N= 65 balloon kyphoplasty with introducer tools, inflatable bone tamps, and polymethyl-methacrylate bone cement and delivery devices (Medtronic Spine, Sunnyvale, CA, USA), by a percutaneous, bilateral,</p>	<p>N=52 reduce pain (with analgesics, bed rest, and radiation therapy), improve functional status (with orthotic devices), and prevent future fractures (with anti-resorptive therapy)</p>	<p>back-specific functional status measured by the Roland-Morris disability questionnaire (RDQ) score at 1 month, SF-36, KPS, NRS, Adverse events</p>	<p>RDQ Baseline I: 17,6 C:18,2 At 1 month I: 9,1 (mean change from baseline -8,3 points, 95% CI -6,4 to -10,2; p<0,0001 C: 18,0 (mean change from baseline 0,1 points; 95% CI -0,8 to 1,0; p=0,83</p>	<p>SF-36 improvement of 8,4 points (95% CI 7,7-9,1; p<0,0001) at 1 month compared with the control group SF-36 mental component summary score: improvement of 11,1 points (95% CI 10,7–11,5; p<0,0001) compared with the control group Mean utility: Baseline I: 0,3± 0,027 C: 0,27± 0,027 At 1 month: I: 0,63± 0,029</p>	<p>Medtronic Spine LLC.</p>	<p>1b/1+ “For painful VCFs in patients with cancer, kyphoplasty is an effective and safe treatment that rapidly reduces pain and improves function.”</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung , Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Exclusion: osteoblastic tumours, primary bone tumours (eg, osteosarcoma), or a plasmacytoma at the index VCF	transpedicular, or extrapedicular method in need also all methods used in the control group			1- month treatment effect -8,4 points (95% CI -7,6 to -9,2; p<0,0001)	C: 0,3± 0,03 Significant difference (0,33) between the groups (p<0,001) KPS score improvement of 15,3 points (95% CI 13,5– 17,1; p<0,0001) compared with the control group change from baseline in reduced activity caused by back pain of –6,3 days (95% CI –6,8 to –5,8; p<0,0001) compared with those in the control group NRS Baseline both groups 7,33 –3,5 points (95% CI –3,8 to –3,2; p<0,0001) at 7 days and –3,3 points (–3,6 to –3,0; p<0,0001) at 1 month compared with control group		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung , Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
							<p>vertebral height treatment effect of 3,1 mm (95% CI 2,1-4,1; p<0,0001)</p> <p>None of the serious adverse events that resulted in death were judged to be related to kyphoplasty</p> <p>One patient had a fracture to the adjacent disc that was device related</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Korovessis 2014 Spine	Mono- centric, prospective, parallel- group, controlled, comparative randomized study N=47 Greece March 2010- March 2012	Breast, colorectal, lung cancer I: 71 ± 13 years C: 70 ± 11 years (m/f) end stage disease with evidence for painful osteolytic vertebral metastases in 1 to 5 vertebral bodies	N= 23 (10 m, 13 f) 41 osteolytic vertebral body metastasis Kiva-System Kiva System is a single-use device in which an external delivery handle is used to deploy the Kiva implant over a nitinol coil guidewire. Forms a nesting, cylindrical column should be delivered between anterior and middle third of the vertebral body Up to 4 loops of the implant may be	N= 24 (11 m, 13 f) 43 osteolytic vertebral body metastasis Balloon kyphoplasty K-wires of 2- mm diameter are inserted through both pedicles of the damaged vertebra cannula was inserted into the pedicle with cement filler and pusher expander is inserted bilaterally and inflated PMMA	Anterior vertebral body height ratio (AVBHR), posterior vertebral body height ratio (PVBHR), and middle vertebral body height ratio (MVBHR), Gardner kyphotic deformity, PMMA leakage Visual analogue scale (VAS)	VAS I: 8,3 ± 3,2 to 3,2 ± 2 C: 8,1 ± 4 to 3,0 ± 2,5 both p<0,001 ODI I: 81 ± 7 to 38 ± 8 C: 79 ± 8 to 37 ± 9 both p<0,001 Anterior vertebral body height ratio and posterior vertebral body height ratio	AE PMMA cement leakage was radiologically (plain roentgeno- grams, CT scans) recorded in 4/43 (9.3%) augmented with BK vertebral bodies no leakage occurred in the vertebrae augmented	“No funds were received in support of this work. No relevant financial activities outside the submitted work.“	2b/1- small number of patients “ Level of Evidence: 1“ BK and Kiva provided equally significant spinal pain relief in patients with cancer with

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			<p>inserted into the vertebral body for a maximum coil stack height of 12 mm, which re-elevates the endplate, thereby providing the desired vertebral fracture reduction low viscosity radiopaque PMMA cement (Tecres, Verona, Italy) is injected</p> <p>average 7 (5–10) minutes for each vertebra</p>	<p>that is a high-viscosity bone cement is slowly injected after removal of the Expander</p> <p>The mean balloon inflation volume was 4.1 ml (range, 1.3–5.5 ml)</p> <p>average 12 (8–16) minutes for each vertebra</p>	<p>Oswestry Disability Index (ODI)</p> <p>Measurements of VBHr (anterior, middle or posterior):</p> <p>Distance between upper and lower endplates divided by half the sum of the height of the two adjacent vertebrae</p>	<p>values increased, although insignificantly postoperatively equally in both groups</p> <p>MVBHr increased statistically marginally (P = 0.07) in the Kiva group.</p> <p>No significant change was seen in kyphosis Gardner angle pre- to postoperatively in both groups</p>	with Kiva implant.		osteolytic metastasis.

Anhang 4 Evidenztabelle zur Radionuklidtherapie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Roqué i Figuls 2011 Cochrane Database of Systematic Reviews	15 randomized, controlled trials (14 in the statistical analysis), 2-3 arms, N= 1146 MEDLINE (1966- Oct week 3 2010), EMBASE (1974- 2010 week 43), CENTRAL (issue 1, 2003- issue 4, 2010), PaPaS Trials Register (up to July 2008)	Any primary cancer, defined by Technetium-99m bone scan, MRI, or other imaging modality, (mainly prostate and breast), any age, metastatic bone pain, m/f	N= 802 active treatment, Radioactive isotopes, alone or chelated with a bisphosphonate, Versus placebo (eight studies), or comparison between radiopharmaceuticals (three studies), or dose-comparison (four studies),	N= 344 placebo Non-radioactive placebo, Follow-up 4 weeks-36 months, Rescue medication , steroids or palliative RT allowed as co-intervention, for	Pain relief (VAS or nominal scales of four to five categories), complete reduction of pain (reduction from baseline 100%), complete/partial reduction (reduction $\geq 50\%$), any reduction in pain,	Pain relief: Eight studies with sufficient data (499 patients), Pain control at short-term (one month, four studies), medium-term (three to six months, three studies) and long-term (12 months, one study) Long-term study not significant, short- and medium-term studies showed beneficial effect for radioisotopes, Complete relief: RR 2,1 (95% CI 1,32-3,35), NNT= 5 (2-44)	Analgesia use: No conclusive evidence that radioisotopes modify the use of analgesia with respect to placebo. Complications due to bone metastases: two studies, 240 participants SCC: No significant effect of radioisotopes on the prevention of SCC (RR 1,10; 95% CI 0,39-3,07; $I^2= 0\%$) Pain flares:	“The original review was funded by Agencia Evaluación Tecnológicas Sanitarias, Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS (grant 00/10011) and Instituto de Salud Carlos III (grants 01/A060 and 01/F070).”	1a-/1- only two studies with low risk of bias „... There is some evidence indicating that radioisotopes may provide complete reduction in pain over one to six months with no increase in analgesic use, but severe

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			⁸⁹ Sr, ¹⁵³ Sm, ¹⁸⁶ Re, ¹⁸⁸ Re and ³² P, Versus placebo: ⁸⁹ Sr, ¹⁸⁶ Re, ¹⁵³ Sm, Head-to-head: ⁸⁹ Sr vs. ¹⁵³ Sm, ⁸⁹ Sr vs. ¹⁸⁶ Re, ⁸⁹ Sr vs. ³² P, dose- comparison: 1,0 and 0,5mCi of ¹⁵³ Sm, ¹⁸⁸ Re, One study single vs. two injections, Follow-up 4 weeks- 36 months, Rescue medication, steroids or palliative RT allowed as co-	both groups.	Secondary endpoints: Reduction in alagesia consumption , rescue medication at baseline and post- intervention, complica- tions due to bone metastases, disease progression, quality of life, side effects, hospitalize- tion due to side effects,	Complete/partial relief: RR 1,72 (95% CI 1,13-2,63), NNT= 8 (1-54) I ² = 0% Small but significant improvement in pain in the radioisotope group, Any reduction of pain results were heterogeneous (I ² =68%) and not significant (RR 1,36, 95% CI 0,77- 2,40), Two studies measured pain in a continuous fashion, the first was not significant, the second showed a significant effect for radioisotopes, number of response days, (RR 3,14, 95% CI 2,47-3,81) Head-to-head comparison (three studies):	No significant effect (RR 0,74; 95% CI 0,27- 2,06; I ² = 20%) Quality of life: Four studies assessed QoL or performance status, no adequate data for analysis, Mortality: Three studies, 237 patients No significant differences (RR 1,14; 95% CI 0,27-4,77; I ² = 57%) Adverse events: Grade III to IV Leucocytopenia RR 5,90 (95% CI 1,62- 21,47; I ² = 0%)		adverse effects (leucocyto- penia and thrombocyte- penia) are frequent.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			intervention, for both groups.		length of improve- ment	<p>No significant difference in pain alleviation,</p> <p>Dose-comparisons (two studies, ¹⁵³Sm, 0,5 vs. 1,0 mCi):</p> <p>No significant differences in the frequency of pain relief, although the higher dose showed greater reduction of mean VAS, no changes in analgesia use (pain change mean difference 2,73; 95% CI 1,96-3,50),</p> <p>Single vs. two injections of ¹⁸⁸Re (one study):</p> <p>No significant difference complete pain relief RR 0,17 (95% CI 0,01-3,34), complete/partial pain relief RR 0,52 (95% CI 0,19-1,39)</p> <p>Radioisotopes adjuvant to RT:</p>	<p>NNH= 14 (95% CI 9-25)</p> <p>Significant higher with radioisotopes,</p> <p>Thrombocytopenia</p> <p>RR 2,21 (95% CI 0,98-4,99; I²= 0%)</p> <p>Not significant,</p> <p>Severe anaemia</p> <p>RR 1,09 (95% CI 0,47-2,56; I²= 0%)</p> <p>Not significant,</p> <p>Head-to-head comparison (three studies):</p> <p>No significant differences between ⁸⁹Sr and other radioisotopes</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch , Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikatio n, Alter, Geschlech t (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						<p>Complete relief RR 2,55 (95% CI 0,52-12,63)</p> <p>Complete/partial relief RR 1,64 (95% CI 1,05-2,55)</p> <p>Any relief MD 8,71 (95% CI 7,27-10,16)</p>	<p>Dose-comparisons (two studies, ¹⁵³Sm, 0,5 vs. 1,0 mCi):</p> <p>No significant differences,</p> <p>Single vs. two injections of ¹⁸⁸Re (one study):</p> <p>No significant differences</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Agarwal 2014 Eur J Nucl Med Mol Imaging	Phase II randomized clinical trial, Two-arms, N=44 (12 breast cancer, 32 CRPC), India, 1 Dec 2010- Feb 2013	Prostate or breast cancer with bone metastases and progressively pain or pain requiring incremental doses of analgesics Exclusion criteria: Low thrombocyte or leucocyte counts (100 x 109/l, 4,0 x 109/l) Reduced renal function (creatinine >1,5 mg/dl)	N=22 (17 prostate/ 5 breast) Low-dose 177Lu- EDTMP (1,295MBq) Single- session intravenous administra- tion (slowly over a period of 1 minute) afterwards flushing with 10 ml of normal saline Follow-up of 16 weeks	N=22 (15 prostate/ 7 breast) High-dose 177Lu- EDTMP (2,590MBq) Single- session intravenous administra- tion (slowly over a period of 1 minute) afterwards flushing with 10 ml of normal saline Follow-up of 16 weeks	Pain relief (VAS) complete response (CR, >70 % decrease in VAS), partial response (PR, 40-70 % decrease in VAS), minimal response (MR, 20-40 % decrease in VAS) and no response (<20 % decrease in VAS or increase in pain). Overall	Pain relief: VAS: ORR: 38/44 (86%) (CR 6 (13%), PR 21 (48%), MR 11 (25%)) No significant difference between prostate and breast cancer (p=0,893) VAS: baseline 6,8±1,5 to 3,5±1,7 (p<0,0001) VAS decrease up to 4th week (p<0,05), no change between 4 and 8 weeks, increase between 8 and 12 weeks (p=0,031) I: ORR 77% C: ORR 95%	Analgesic score (AS) I: 1.7 ± 0.8 to 1.1 ± 0.9 (p=0.0003), (36±41%) C: 1.9±0.7 to 1.3±0.9 (p=0,0002), (36±39%) (p=0,950) No significant difference between the groups KPS I: 56±5 to 73±9 C: 57±5 to 76±5 (p=0,498) no significant difference, significant increase pain-free survival	No funding	2b/1- small number of patients „...safe and effective alternative for bone pain ... It is a simple and well- tolerated single- session procedure that usually achieves good pain palliation and improves quality of life. Low-dose treatment would be preferable to high-dose treatment because, as well as having similar efficacy and toxicity, it is

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Pathological fracture, infiltration of a nerve plexus or peripheral nerves I: 61±14 yrs. C: 60±13 yrs. m/f			response rate (ORR) (CR, PR, MR) Secondary endpoints: Analgesic score (AS), Karnofsky performance status (KPS), Toxicity (NCI-CTC), Pain-free survival	Not significant (p=0,188) I: CR 2/22 (9%), PR 10/22 (45%) C: CR 4/22 (18%), PR 11/22 (50%) (p=0,280) I: VAS 6.5±1.6 to 3.8±2.1 (44±23 %) C: VAS 7.0 ± 1.3 to 3.3 ± 1.2 (52±19 %) p=0,201 Significant decrease, but no significant difference between the groups	I: 2,5 months (15 days- 4 months) C: 3 months (1- 4 months) Log-rank test p=0,934 Toxicity Grade I/II 15/44 (34%) Grade III/IV 10/44 (23%) No significant difference between the groups		associated with lower radiation exposure to the patient and personnel as well as lower costs.

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Thapa 2015 J Nucl Med	Prospective, randomized trial, Two-arms N= 32 (one lost to follow-up N= 31) India 2015	Prostate, breast, lung, cancer, thyroid, renal cell, unknown carcinoma, neuroendocrine tumor Bone pain, multiple osteoblastic lesions Exclusion criteria: Pregnancy, breastfeeding, hemoglobin < 9 g%, white cell count < 3500/mm ³ , platelet count <	N= 15 177Lu-EDTMP 37 MBq/kg KG (1,295-2,701 MBq) Follow-up for 3 months	N= 16 153Sm-EDTMP 37 MBq/kg KG (1,258-2,553) Follow-up for 3 months	Pain relief (VAS and analgesic score [product of analgesic type and administration frequency]) Complete (pain score of 0 or > 75% decrease in analgesic score with change in pain score), partial (change in pain score > 3 or 50-70% decrease in analgesic score with change in pain score), minimal (change in pain score by	VAS (only responders): I: 3,75± 1,82 (3 months), 8,25± 0,75 (baseline) C: 4,5± 1,78 (3 months), 7,67± 0,78 (baseline) p= 0,002 for both significant decrease in both groups Pain relief: I: 12/15 (80%) C: 12/16 (75%) Complete: I: 6/12 (50%) C: 4/12 (33,3%) Partial:	Toxicity: Both groups showed a reduction in blood counts after therapy No significant differences between the groups (nonserious and serious: anemia p= 0,571 and p= 0,671, thrombocytopenia p= 0,561 and p=0,739, leukopenia	Costs of publication were defrayed in part by the payment of page charges	2b/1- small number of patients „The present study showed 177Lu-EDTMP to have a pain response efficacy similar to that of 153Sm-EDTMP coupled with minimal side effects and improved quality of life. The similar hematologic toxicity profile

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		100000/mm ³ , spinal cord compression, neurogenic pain, pathologic fractures, life expectancy < 4 weeks, patients requiring surgery, hemibody RT within 3 months, disseminated intravascular coagulation (also subclinical) Long-acting myelosuppressive chemotherapy was discontinued			1-3 or 25-50% decrease in analgesic score with change in pain score), none (no change in pain score or < 25% decrease in analgesic score) tumor marker reduction, quality-of-life (EORTC BM22), performance status (ECOG, Karnofsky Index) Secondary endpoints:	I: 5/12 (41,67%) C: 7/12 (58,33%) Minimal: I: 1/12 (8,33%) C: 1/12 (8,33%) No significant differences between the groups (p=1) Bone alkaline phosphatase level: Significant differences between pre- and posttherapy levels Quality-of-life: EORTC: I: 52,42± 12,52 (before treatment), 42,92± 11,74 (post therapy)	p=0,511 and p=0,334,)		...showed that 177Lu-EDTMP is a feasible and safe alternative to 153Sm-EDTMP“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>at least 4 weeks before treatment</p> <p>Interval of ≥ 48 h between bisphosphonate administration and treatment</p> <p>58,38 yrs. (range 33-84 yrs.)</p> <p>m/f</p>			Toxicity (NCI-CTCAE)	<p>p= 0,004</p> <p>C: 54,49± 32,82 (before treatment), 47,57± 11,42 (post therapy)</p> <p>p< 0,001</p> <p>significant improvement after therapy (also ECOG and Karnosky index showed a significant difference after therapy)</p>			

Anhang 5 Evidenztabelle zur ALSYMPCA- Studie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
<p>Sartor 2014 Lancet Oncol.</p> <p>Parker 2013 N Engl J Med</p>	<p>Phase III, randomized, double-blind, placebo- controlled, multicenter trial,</p> <p>Two-arms, N=921, 19 countries, June 12, 2008- Feb 1, 2011</p>	<p>Metastatic castration resistant prostate cancer, symptomatic, two or more bone metastases (on bone scintigraphy), no visceral metastases, testosterone ≤ 50 ng/dl, PSA ≤ 5 ng/ml, ECOG ≤ 2, at least 6 months life expectancy, docetaxel y/n,</p>	<p>N=614 Prostate cancer Six intravenous injections of radium-223 (50 kBq/kg), one injection every four weeks, plus best standard of care (defined as the routine care</p>	<p>N=307 Prostate cancer Six intravenous injections of Placebo, one injection every four weeks, plus best standard of care (defined as the routine care provided at each center)</p>	<p>Overall survival (time from randomization to the date of death)</p> <p>Secondary endpoints: Time to an increase in the total alkaline phosphatase level, a total alkaline phosphatase response, time to first</p>	<p>Median overall survival: I: 14,9 months C: 11,3 months RR 30% (hazard ratio, 0,70; 95% CI 0,58-0,83, p<0,001)</p> <p>528 patients in the intention- to-treat population died</p>	<p>Time to first symptomatic skeletal event: Median: I: 15,6 months (95% CI 13,5-18,0) C: 9,8 months (95% CI 7,3-23,7) Hazard ratio 0,66 (95% CI 0,52- 0,83, p=0,00037)</p> <p>Symptomatic skeletal events (one or more): I: 202/614 (33%) C: 116/307 (38%) Need for RT for bone pain: I: 186/614 (30%) C: 105/307 (34%)</p>	<p>Algeta and Bayer Health- Care Pharma- ceuticals</p>	<p>1b/1+</p> <p>“...radium-223 improved overall survival.“ „Radium-223 should be considered as a treatment option for patients with castration- resistant prostate</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>bisphosphonates y/n</p> <p>Exclusion criteria: Hemibody RT, radioisotope within 24 weeks, visceral metastases, imminent or established SCC</p> <p>I: 71 (49-90) yrs. C: 71 (44-94) yrs.</p>	<p>provided at each center)</p> <p>Planned follow-up period 3 years</p>	Planned follow-up period 3 years	<p>symptomatic skeletal event (first use of external-beam RT, new symptomatic pathologic bone fractures, SCC, tumor- related orthopedic surgical intervention), normalization or the total alkaline phosphatase level, time to an increase in the PSA level</p>	<p>I: 333/614 (54%) C: 195/307 (64%)</p>	<p>HR 0,67 (95% CI 0,53-0,85, p=0,00117)</p> <p>Symptomatic pathological bone fracture: I: 32/614 (5%) C: 20/307 (7%)</p> <p>HR 0,62 (95% CI 0,35-1,09, p=0,10)</p> <p>SCC: I: 25/614 (4%) C: 21/307 (7%)</p> <p>HR 0,52 (95% CI 0,29-0,93, p=0,03)</p> <p>Time to increase in the total alkaline phosphatase level: Hazard ratio 0,17 (95% CI 0,13- 0,22, p<0,001)</p> <p>Time to increase in the PSA level:</p>		cancer and symptomatic bone metastases“.

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
							<p>Hazard ratio 0,64 (95% CI 0,54-0,77, p<0,001)</p> <p>Significant higher response according to the total alkaline phosphatase level in the radium-223 group (>30% reduction, p<0,001) and normalization of this level (p<0,001)</p> <p>≥30% reduction in PSA level at week 12:</p> <p>I: 16%</p> <p>C: 6%</p> <p>(p<0,001)</p> <p>Adverse events:</p> <p>All</p> <p>I: 558/600 (93%)</p> <p>C: 290/301 (96%)</p> <p>Grade 3 or 4</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
							<p>I: 339/600 (56%) C: 188/301 (62%)</p> <p>Serious</p> <p>I: 281/600 (47%) C: 181/301 (60%)</p> <p>Study-drug discontinuation because of adverse events</p> <p>I: 99/600 (16%) C: 62/301 (21%)</p> <p>Improvement in Quality of life (FACT-P): (Increase: ≥ 10 points, 0-156, higher score indicates better QoL)</p> <p>I: 25% C: 16%</p> <p>p=0,02</p>		

Anhang 6 Evidenztabelle zur Kombination der interventionellen Verfahren

Anhang 6.1 Radiotherapie und Chirurgie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Patchell 2005 Lancet Oncol.	Multicenter, Randomized, Non-blinded trial Two arms N= 101 USA Sept 1, 1992 – Dec 31, 2002	Lung, Breast, Prostate, Other genitourinary, Gastrointestinal, Melanoma, Head and neck, Unknown, Other cancer at least 18 years old with a tissue-proven diagnosis of cancer (not of CNS or spinal column origin) and MRI evidence of MESCC	N= 50 Surgery followed by RT, 100 mg dexamethasone immediately, then 24 mg every 6h until start of surgery, then reduced and continued until completion of radiotherapy operated within 24h after randomisation.	N= 51 RT alone, 100 mg dexamethasone immediately, then 24 mg every 6h until start of RT, then reduced and continued until completion of radiotherapy, radiotherapy was started	ability to walk. (patient was deemed ambulatory if he or she could take at least two steps with each foot unassisted (4 steps total)) Secondary endpoints: urinary continence, muscle strength (ASIA score) and functional status (Frankel	retained ability to walk I: 122 days C: 13 days p=0,003 post-treatment ambulatory rate I: 84% (42/50) C: 57% (29/51) Cochran-Mantel-Haenszel OR: 6,2 (95% CI 2,0-19,8) p=0,001	Maintenance of continence I= 156 days C=17 days RR= 0,47 (95% CI 0,25-0,87) p= 0,016 Maintenance of ASIA score I= 566 days C=72 days RR=0,28 (95% CI 0,13-0,61) p=0,001 Maintenance of Frankel score	National Cancer Institute National Institute for Neurological Disorders and Stroke	1b/1+ „Direct decompressive surgery plus postoperative radiotherapy is superior to treatment with radiotherapy alone for patients with spinal cord compression

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>one neurological sign or symptom (including pain) and not have been totally paraplegic for longer than 48h before study entry</p> <p>radiosensitive tumours (lymphomas, leukaemia, multiple myeloma, germ-cell tumours) excluded</p> <p>60 years (m/f)</p>	<p>No specific operative technique or fixation devices</p> <p>the aim was to provide immediate direct circumferential decompression of the spinal cord</p> <p>radiotherapy within 14 days after surgery (30Gy/10 fractions, 3Gy x 10 fractions).</p>	<p>within 24 h after randomisation. The total dose was 30 Gy given in ten fractions (3Gy x 10 fractions).</p> <p>delivered to a port that encompassed one vertebral body above and below the visible lesion</p>	<p>score), the need for corticosteroids and opioid analgesics, and survival time,</p> <p>Pain relief was assessed by calculating and comparing mean daily morphine equivalent doses.</p> <p>Frankel Score: A-E, E normal motor and sensory function, A complete neurological injury</p>	<p>patients who could walk at study entry:</p> <p>ability to walk</p> <p>I: 94 % (32/34)</p> <p>C: 74% (26/35)</p> <p>p=0,024</p> <p>I= 153 days</p> <p>C=54 days</p> <p>OR= 1,82 (95% CI 1,08-3,12) p=0,024</p> <p>Unable to walk at study entry:</p> <p>Ability to walk</p> <p>I= 62% (10/16)</p> <p>C= 19% (3/16)</p>	<p>I= 566 days</p> <p>C= 72 days</p> <p>RR=0,24 (95% CI 0,11-0,54) p=0,0006</p> <p>Survival time</p> <p>I=126 days</p> <p>C=100 days</p> <p>RR=0,60 (95% CI 0,38-0,96) p=0,033</p> <p>Mean daily morphine equivalent doses:</p> <p>I: 0,4 mg (0-60)</p> <p>C: 4,8 mg (0-200)</p> <p>p=0,002</p>		<p>caused by metastatic cancer.“</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					ASIA score: 100 points for muscle strength, 224 points for sensory functions, Scale A-E, A no sensory or motor function in S4-5, E normal function	p=0,012 I=59 days C=0 days p=0,04			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Young 1980 J Neurosurg	Monocentric, prospective, randomized trial, Two-arms, N= 29 USA, (published 1980)	Breast, lung, prostate, thyroid cancer, melanoma, sarcoma, lympho-epithelioma, lymphoma, Clinical symptoms (motor weakness, loss of sensation, loss of sphincter function, spinal or radicular pain), presence of an extradural	N= 16 Laminectomy and RT, Decompressive laminectomy, one vertebra above and one below, dorsal and lateral tumors removed, ventral ones not, Post-operative RT with 30Gy/ 10	N= 13 Radiotherapy alone, 4Gy/day for the first 3 days, then 18Gy/ 7 fractions over 14 days, radiation field included one vertebra above and one below, After random-	Pain relief (utilization of narcotic analgesics), motor performance (ability to walk, ambulatory if he or she could take steps alone), sphincter function (need for catheterization), adverse events,	Pain relief (Significant pain, use of narcotic analgesics) Before treatment: I: 88% (14/16) C: 92% (12/13) After treatment: I: 50% (6/16) C: 46% (6/13) Improvement: I: 38% C: 46% No significant difference Motor performance (Ambulatory rate): Overall before:	Influence of myelographic block: Patients without myelographic block had excellent results Ambulatory rate Immediately: Without myelographic block (A): 6/7 (86%) With myelographic block (B): 8/22 (35%) Significant difference (p<0,025),	None declared	2b/1- small number of patients „...No significant difference was found in the effectiveness of the two treatment methods in regard to pain relief, improved ambulation, or improved sphincter function. Patients with an incomplete myelographic block fared well regardless of treatment, and

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>lesion or block, confirmed by myelogram,</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>More than one lesion with previous RT, poor general medical status,</p> <p>I: 53,8 (19-70) yrs.</p> <p>C: 63,8 (34-83) yrs.</p> <p>m/f</p> <p>significant difference in the incidence</p>	<p>fractions over 14 days, radiation field included one vertebra above and one below,</p> <p>After randomization initial dose of 12 mg dexamethasone, then 4 mg every 6 hours until end of RT,</p> <p>Follow-up until death</p>	<p>ization initial dose of 12 mg dexamethasone, then 4 mg every 6 hours until end of RT,</p> <p>Follow-up until death</p>	<p>influence of myelographic block</p>	<p>I: 6/16 (38%)</p> <p>C: 5/13 (38%)</p> <p>Immediately afterwards:</p> <p>I: 7/16 (45%)</p> <p>C: 7/13 (54%)</p> <p>After 4 months:</p> <p>I: 6/9 (66%)</p> <p>C: 5/6 (83%)</p> <p>Patients who were ambulatory before:</p> <p>I: 3/6 (50%)</p> <p>C: 5/5 (100%)</p> <p>After 4 months</p> <p>I: 3/6 (50%)</p> <p>C: 3/5 (60%)</p>	<p>Similar results for sphincter function, no significant difference in pain relief,</p> <p>Adverse events:</p> <p>No specific complications following surgery, no specific complications following RT,</p> <p>Death within 4 weeks:</p> <p>I: 0%</p> <p>C: 24%</p> <p>(deaths related to rapid progression).</p>		<p>those with a complete block fared poorly. Because of the limited size of this study and because of certain unforeseen design defects, the results are suggestive but not conclusive....”</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		of myelographic block (p<0,01), complete myelographic block: I: 15/16 C: 7/13				<p>Patients who were not able to walk before treatment:</p> <p>I: 4/9 (44%) C: 2/6 (33%)</p> <p>After 4 months</p> <p>I: 3/9 (33%) C: 2/6 (33%)</p> <p>No significant differences</p> <p>Sphincter function (Need for catheterization):</p> <p>Before:</p> <p>I: 8/16 (50%) C: 3/13 (23%)</p> <p>Afterwards:</p> <p>I: 10/16 (63%) C: 6/13 (46%)</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						After 4 months: I: 4/9 (44%) C: 1/6 (17%) No significant differences			

Anhang 6.2 Radionuklidtherapie und Chirurgie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Yang 2009 Acta Radiol	Monocentric, randomized trial, Two-arms, N= 80 (126 vertebral lesions) China (Tumor Hospital of Yunnan Province) July 2004- July 2006	Breast, lung, liver, colon and gastric cancer, Persistent pain, spinal cord function grade \geq D by the Frankel grading system, KPS $>$ 60, expected survival time \geq 3 months, thoracic or lumbar vertebral fractures, osteolytic lesions I: 60,95 \pm 4,48 yrs.	N= 40 (62 vertebral lesions) Percutaneous vertebroplasty (PVP) combined with interstitial implantation of 125 I seeds, PVP guided by DSA, 2-9 ml bone cement (average 4,5 ml thoracic vertebrae, 6,0 ml lumbar vertebrae) Two 125 I injections 0,3 cm apart, 5-10 seeds/body (mean 6,5 seeds/body), initial dosage	N=40 (64 vertebral lesions) PVP alone, Guided by DSA, 2-9 ml bone cement (average 4,5 ml thoracic vertebrae, 6,0 ml lumbar vertebrae) Before treatment, CT and MR	Clinical outcome: Complete relief (CR), partial relief (PR), stabilization of disease (SD), progression of disease (PD), no change (NC) Clinical benefit determined	Clinical outcome (at 6 months) I: CR: 0, PR: 36/40 (90%), NC: 4/40 (10%), PD:0, clinical benefit rate: 100% C: CR: 0, PR: 31/40 (77,5%), NC: 7/40 (17,5%), PD: 2/40 (5%), clinical benefit rate: 95% Significant difference in	VAS: Baseline: I: 8,91 \pm 0,7 C: 8,78 \pm 0,54 at 6 months: I: 2,26 \pm 1,05 C: 5,41 \pm 0,94 Both decreased significantly compared to baseline, Significant difference between groups (p=0,028), at 1 year: I: 3,01 \pm 0,62 C: 5,97 \pm 0,40 Significant difference (p=0,032)	None declared	1b/1+ “PVP is a minimally invasive procedure with small wounds and minor complications. It is effective in the alleviation of pain in metastatic spinal tumor patients, and its clinical outcomes can be enhanced by the combination of interstitial

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		C: 58,75±7,36 yrs. m/f	2,92cGy/hour/seed, 90% isodose curve included 90% of the tumor, matching peripheral dosage 80-100Gy Before treatment, CT and MR images of every patients were scanned to reconstruct a digital three-dimensional stereoscopic image of the tumor, Chemotherapy after operation according to primary diseases,	images of every patients were scanned to reconstruct a digital three-dimensional stereoscopic image of the tumor, Chemotherapy after operation according to primary diseases,	if CR, PR, or SD was observed ≥3 months, Time of tumor progression, VAS, KPS, Adverse events	the clinical benefit rates (p<0,05)	KPS: Baseline: I: 68,9±7,9 C: 69,4±8,3 at 6 months: I:92,5±7,1 C:87,7±7,3 Both increased compared to baseline, Significant difference between the groups (p=0,009), at 1 year: I: 89,4±6,3 C: 80,3±7,2 Significant difference (p=0,002) Time of tumor progression:		implantation of 125I seeds.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			Followed up every 2 months after the treatment	Followed up every 2 months after the treatment			<p>I: 9 months, 1-year survival rate: 82,5%</p> <p>C: 8,9 months, 1-year survival rate: 80,0%</p> <p>No significant difference (p>0,05)</p> <p>Adverse events:</p> <p>Minor paravertebral leakage of bone cement</p> <p>I: 6/40</p> <p>C:7/40</p> <p>SCC, pulmonary embolism or nerve root compression were not detected in any patient.</p> <p>Combined-treatment group: no radiation myelitis, leucopenia, decrease of immunologic function or seed abscission.</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
							In the single-treatment group (at 1 year follow-up): six patients showed recurrence of vertebral body pain.		

Anhang 6.3 Radionuklidtherapie und Chirurgie vs. Radiotherapie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Yang 2013 Cancer Biother Radiopharm	Monocentric, randomized trial, Two-arms, N=100 (145 vertebral lesions), China (Tumor Hospital of Yunnan Province), May 2003-June 2010	Breast, lung, prostate and colon cancer, Diseased vertebral bodies, back pain, osteoplastic lesions, expected survival time ≥ 3 months, no serious illness in heart, lung and brain, I: 61,14 \pm 5,21 yrs. C: 59,83 \pm 6,61 yrs.	N=50 (71 vertebral lesions) Percutaneous vertebroplasty (PVP) combined with interstitial implantation of ¹²⁵ I seeds, guided by DSA, 1-5 ml (average: 2,8 ml for thoracic, 3,1 ml for lumbar vertebral body) Two injections of ¹²⁵ I seeds, 0,3cm apart, 7-20 seeds/ patient (mean 10,5 seeds/ patient, initial dose 0,4-1,3cGy/h/seed at 1 cm distance, 90%	N=50 (74 vertebral lesions) RT in parallel opposed fields, affected vertebrae and adjacent ones about 7-8 cm in diameter, Total dose: 35-46Gy, 2-3Gy, 5 times/week, Less serious patients,	Pain (VAS), Quality of life (EORTCQ LQ-C30), the higher the score, the worse the QoL, Imaging change (CT scan, intervals of 3 months), Adverse events	VAS: No difference at beginning I: 8,73 \pm 0,31 C: 8,34 \pm 0,56 At 1 week: I: 3,73 \pm 0,66 C: 8,43 \pm 0,34 At 1 month: I: 2,54 \pm 0,50 C: 5,46 \pm 0,72 At 6 months: I: 1,25 \pm 0,43 C: 3,54 \pm 0,35	Imaging change: Vertebral compression I: 0/50 C: 10/50 (20%) (3 suffered paraplegia) Recurrence tendency: I: 0/50 C: 6/50 (12%) Adverse events: Leakage of bone cement I: 21/50 (42%),	National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Yunnan Province, Joint Specialized Research Fund from Yunnan Provincial Science and Technology Department and Kunming	1b/1+ „Osteoplastic spinal metastasis is not a contraindication of PVP. As the mechanical strength of vertebral body was increased, pain and local tumor progress was satisfactorily controlled. Combination of ¹²⁵ I seeds enhances the efficacy... compared to the

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		m/f	isodose curve covered 90% of the tumor, matching peripheral dose 80-100Gy, Before treatment, CT and MR images of the patients were scanned to reconstruct a digital three-dimensional stereoscopic image of the tumor, Chemotherapy based on primary tumor and other comprehensive treatments were performed afterwards, no RT for the PVP+ ¹²⁵ I group,	total dose: 25- 35Gy, 2-3Gy, 2 times/week, Chemotherapy based on primary tumor and other comprehensive treatments were performed afterwards, Follow-up at 1 month, 6 months and 1 year		At 1 year: I: 1,32±0,37 C: 4,73±0,28 Significant difference (p<0,01) EORTCQLQ-C30: QoL improved for both One week after beginning, significant improvement in the combined treatment group, (baseline 61,23±3,21 vs. 1 week 47,41±3,69, p<0,01), no significant improvement in the RT group (baseline 60,73±4,03 vs. 1 week 60,20±3,17, p>0,05)	No clinical symptoms, no special treatments No SCC, nerve root compression and other complications occurred (vertebral body displacement, further vertebral body compression)	Medical University, Kunming Major Program of science and Technology Development	regular treatment group, PVP combined 125I seeds showed much better clinical efficacy.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			Follow-up at 1 month, 6 months and 1 year			At 1 month: I: 24,23±2,45 C: 32,57±4,32 At 6 months: I: 21,78±4,11 C: 36,64±5,73 At 1 year: I: 18,96±4,79 C: 40,19±3,32 Significant difference (p<0,01)			

Anhang 6.4 Radiotherapie und Radionuklidtherapie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Baczyk 2013 Neoplasma	Monocentric, prospective, randomized, clinical trial, Two-arms, N= 117 Poland Aug 2008– Sep 2010	Prostate cancer, ≥3 bone metastases (radiographic confirmed) with bone pain intensity ≥6 according to VAS, 122 patients (69%) pain in ≤3 places, 55 (31%) multiple pain (all body parts with some dominate area), Failure of hormonal therapy (Rising PSA levels in 3 measurements at	N= 88 ¹⁵³ Sm isotope, dose 37 MBq/1 kg body mass and RT, Irradiation field limited to the area of the highest pain intensity, performed from 3 to 14 days after the radioisotope administration, 79 (90%) patients received 8Gy in one fraction, 6 (7%) 4Gy x 5, 3 (3%) 3Gy x 10,	N= 89 Only radioisotope, ¹⁵³ Sm isotope, dose 37 MBq/1 kg body mass, Pamidronate (90 mg iv for 4 weeks) between the 3 rd and 7 th days after isotope application, then every 28 days, in both groups,	Analgesic effectiveness, complete response (VAS ≤2), partial response (VAS 3-5), dissatisfaction effect (VAS ≥6), toxicity	Analgesic effectiveness, Complete response I: 55/88 (62,5%) C: 38/89 (42,5%) Partial response I: 23/88 (26%) C: 38/89 (42,5%) Dissatisfactory effect I: 10/88 (11,5%) C: 13/89 (15%) Significant difference (p<0,001), In both groups there was a significant	Toxicity No significant differences in decrease of hemoglobin concentration, number of erythrocytes, thrombocytes, and neutrophils, Single erythrocyte mass transfusion: I: 6/88 C: 6/89 6 grade II, 6 grade III	None declared	1b/1+ “The ¹⁵³ Sm isotope therapy is an effective and safe method of treating multifocal and painful prostate cancer bone metastases, and when it is combined with small field local radiotherapy, its analgetic efficacy increases. It is important that the analgetic result of combined therapy is not related to the

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		<p>2 weeks intervals and setting of serum testosterone levels of <50 ng/dl (chemical) or <20 ng/dl (surgical castration) and antiandrogen treatment,</p> <p>KPS \geq60,</p> <p>Exclusion:</p> <p>Prior RT to bone, bone surgery due to metastases, chemotherapy, life expectancy <3 months,</p> <p>I: 69 \pm7 yrs.</p>	<p>Area of irradiation field: mean 59 cm² (45-95 cm²),</p> <p>Pamidronate (90 mg iv for 4 weeks) between the 3rd and 7th days after isotope application, then every 28 days, in both groups</p>	<p>Follow-up: first after 14-15 days, second between 28 and 35 days, third between 77 and 84 days</p>		<p>decrease of pain severity during follow-up in comparison to baseline, (p<0,001),</p> <p>Complete withdrawal of analgesic treatment</p> <p>I: 20/88 (23%)</p>	<p>Thrombocyte concentrate transfusion:</p> <p>I: 2/88 C: 1/89</p> <p>Pain flare:</p> <p>I: 4/88 C: 4/89</p>		<p>increased treatment toxicity.”</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahlen, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		C: 68 ±8 yrs. m							

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Oosterhof 2003 Eur Urol	Phase III, multicenter, randomized trial, Two-arms, N= 203 (195 eligible) Netherlands, Belgium, UK, Denmark, 2003 (first published)	Prostate cancer, Progression after castration and/or anti- androgen treatment, previous hormonal treatment ≥ 3 months, painful bone metastases (confirmed by bone scan and X-ray), WHO performance status 0,1 or 2, normal WBC and platelet count, Exclusion criteria: previous radionuclide	N= 101 (99 eligible) Single intra- venous injection of 150MBq (4mCi Stron- tium ⁸⁹ Chloride, 6-weekly follow-up until subjective progres- sion or unaccep- table toxicity,	N= 102 (96 eligible) Local RT, usual RT regimen used at the study center, varied between 4Gy/1 fraction and 43Gy/24 fractions, median 20Gy/5 fractions, 6-weekly follow-up until subjective progression or unacceptable toxicity,	Subjective response (subjective response (SR): pain score reduction ≥ 1 level and performance status (PS) not worse, or no change in pain level and analgesic dose reduction $\geq 25\%$, or PS improvement ≥ 1 level and no increase in pain level and analgesic dose; No change (NC): pain score and PS	Subjective response: I: 34,7% SR, 21,8% NC, 33,7% SP C: 33,3% SR, 23,5% NC, 29,4% SP No significant difference in response rate p=0,8430, Duration of response: I: 4,6 (95% CI 4,1- 5,5) months C: 4,5 (95% CI 4,1- 6,7) months (p=0,6001) Biochemical response: I: 13% C: 10%	Adverse events: Grade 3 or 4 non- haematologic Nausea/vomiting: I: 4% C: 1% Diarrhoea: I: 2% C: 8,3% Pain flare: I: 18,4% C: 8,2% Grade 3 or 4 haematologic toxicity: I: only grade 2 toxicity (4%), one patient grade 3 thrombocytopenia	None declared	1b/1+ „pain treatment with local field radiotherapy is associated with a borderline significant better overall survival compared to Strontium ⁸⁹ ,... no difference in downstream costs between the two treatment groups, and as the costs of Strontium ⁸⁹ were 25% higher than the costs of radiotherapy, we

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		treatment, renal impairment, imminent paraplegia, I: 71 (44,5- 86) yrs. C: 70,7 (42,9- 89,3) yrs. m, small differences in baseline characteristics, more patients with WHO performance status >1 and higher media PSA in the Strontium ⁸⁹ chloride group.	Analgesic therapy	Analgesic therapy	unchanged and ≤25% reduction in analgesic score; Subjective progression (SP): increase in pain score or PS ≥1 level or increase in analgesic dose ≥25% or need to give additional pain treatment), Biochemical response (PSA decrease ≥50%), Survival (survival time,	Survival: Time to subjective progression: I: 3,0 (95% CI 2,5- 3,5) months C: 3,3 (95% CI 3,0- 4,2) months (p=0,1070) Median duration of survival: I: 7,2 (95% CI 6,7- 9,6) months C: 11,0 (95% CI 8,4- 15,2) months Significant difference (p=0,0457) Survival at 1-year: I: 33,7% (95% CI 24,4-42,9)	C: 2% Haemoglobin decrease: At 4 weeks I: -3,2 g/l (-48,3 to +50,9) C: -4,8 g/l (-35,4 to +19,3) At 8 weeks I: -6,0 g/l (-49,9 to +28,0) C: -6,4 g/l (-62,0 to +22,0) Significant difference (p=0,0262) Economic evaluation: Use of medical resources was very similar in the two groups.		conclude that the average total cost per Strontium ⁸⁹ patient is at least as high as the total average total cost per patient given the standard radiotherapy regimen.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					overall survival), Adverse events, Economic evaluation	C: 44,6% (95% CI 34,9-54,3)	The cost of Sr ⁸⁹ treatment is 25% higher than RT (viewpoint of the Dutch health insurance system).		

Anhang 7 Evidenzklassifizierung nach Oxford

Tabelle 7: Evidenzbewertung nach Oxford [57]

Level	Therapy / Prevention / Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / Symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs)	SR (with homogeneity) of inception cohort studies, CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with >80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolut SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g. <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT;	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation,	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s)

		Derivation of CDR or validated on split-sample only	or validated only on splitsample or databases		of the evidence, or single-studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual case-control study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

Anhang 8 Evidenzklassifizierung nach SIGN

Tabelle 8: Evidenzbewertung nach SIGN [58]

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den 19.04.2017

Moritz Diers

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den 19.04.2017

Moritz Diers

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Moritz Diers

Geburtsdatum und -ort: 15.02.1993 in Goslar

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Sprachkenntnisse:

Englisch: Gut in Wort und Schrift

Latein: Kleines Latinum

Französisch: Grundkenntnisse

Schulische Ausbildung:

1999-2003 Grundschule Schillerschule (Goslar)

2003-2004 Orientierungsstufe Innenstadt (Goslar)

2004-2011 Ratsgymnasium Goslar

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

ab 10.2011 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Humanmedizin

09/2013 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2016 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11/2016- 03/2017 1. Tertial des praktischen Jahres (St. Bernward
Krankenhaus Hildesheim, Innere Medizin)

03/2017-07/2017 2. Tertial des praktischen Jahres (Universitätsklinikum
Halle (Saale), Orthopädie, Department für Orthopädie,
Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Prof. Dr. med.
Karl-Stefan Delank)

07/2017-10/2017 3. Tertial des praktischen Jahres (St. Bernward
Krankenhaus Hildesheim, Chirurgie)

12/2017

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und
Approbation als Arzt

Seit 01/2018

Assistenzarzt im Department für Orthopädie, Unfall-
und Wiederherstellungschirurgie der MLU Halle-
Wittenberg

Weitere Qualifikationen:

03/2015

Fortbildung „Systematische Übersichtsarbeiten in der
Medizin“, Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte
Medizin, Freiburg

Halle (Saale), den 01.10.2018

Moritz Diers

Danksagung

Ich danke allen, die mich während der Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt dabei meiner Betreuerin Frau Prof. Jordan, die mir bei allen Fragen zur Seite stand, mir wesentliche Anregungen gab, und eine große Unterstützung während der gesamten Zeit war.

Weiterhin möchte ich Frau PD Susanne Unverzagt für die methodischen und wissenschaftlichen Hilfestellungen danken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Franziska Jahn für die vielen Ratschläge und Ideen, sowie die wertvollen Diskussionen.

Danken möchte ich außerdem meiner Familie und meinen Freunden, die mich bei der Arbeit begleitet haben und mir jeder auf seine eigene Art eine große Hilfe waren.