

National klinisk retningslinje for
BEHANDLING AF
HJERNEMETASTASER

2014

National klinisk retningslinje for behandling af hjernemetastaser

Sundhedsstyrelsen, 2014 Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 28. maj 2014

Format: PDF

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-036-4

Indhold

Evidensens kvalitet – de fire niveauer	5
Centrale budskaber	6
1 Indledning	8
1.1 Formål	8
1.2 Afgrænsning af patientgruppe	8
1.3 Målgruppe/brugere	9
1.4 Emneafgrænsning	9
1.5 Patientperspektivet	10
1.6 Juridiske forhold	10
2 Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling af en enkelt hjernemetastase	11
2.1 Fokuseret spørgsmål 1	11
2.2 Baggrund for valg af spørgsmål	11
2.3 Anbefaling	11
2.4 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	11
2.5 Litteratur	11
2.6 Gennemgang af evidens	12
2.7 Arbejdsgruppens overvejelser	15
3 Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase	17
3.1 Fokuseret spørgsmål 2	17
3.2 Baggrund for valg af spørgsmål	17
3.3 Anbefaling	17
3.4 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	17
3.5 Litteratur	17
3.6 Gennemgang af evidens	18
3.7 Arbejdsgruppens overvejelser	22
4 Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen	24
4.1 Fokuseret spørgsmål 3	24
4.2 Baggrund for valg af spørgsmål	24
4.3 Anbefaling	24
4.4 Litteratur	24
4.5 Gennemgang af evidens	24
4.6 Arbejdsgruppens overvejelser	25
5 Betydning af stereotaktisk stråle- behandling i forbindelse med helhjernebestråling af fem eller flere hjernemetastaser	27
5.1 Fokuseret spørgsmål 4	27
5.2 Baggrund for valg af spørgsmål	27
5.3 Anbefaling	27
5.4 Litteratur	27
5.5 Gennemgang af evidens	27
5.6 Arbejdsgruppens overvejelser	28
6 Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose	29
6.1 Fokuseret spørgsmål 5	29
6.2 Baggrund for valg af spørgsmål	29
6.3 Anbefaling	29
6.4 Litteratur	29
6.5 Gennemgang af evidens	29
6.6 Arbejdsgruppens overvejelser	31
7 Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser	32
7.1 Fokuseret spørgsmål 6	32
7.2 Baggrund for valg af spørgsmål	32
7.3 Anbefaling	32

7.4	Litteratur	32
7.5	Gennemgang af evidens	32
7.6	Arbejdsgruppens overvejelser	33
8	Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske symptomer	34
8.1	Fokuseret spørgsmål 7	34
8.2	Baggrund for valg af spørgsmål	34
8.3	Anbefaling	34
8.4	Litteratur	34
8.5	Gennemgang af evidens	34
8.6	Arbejdsgruppens overvejelser	34
9	Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske symptomer	36
9.1	Fokuseret spørgsmål 8	36
9.2	Baggrund for valg af spørgsmål	36
9.3	Anbefaling	36
9.4	Litteratur	36
9.5	Gennemgang af evidens	36
9.6	Arbejdsgruppens overvejelser	37
10	Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling	38
10.1	Fokuseret spørgsmål 9	38
10.2	Baggrund for valg af spørgsmål	38
10.3	Anbefaling	38
10.4	Litteratur	38
10.5	Gennemgang af evidens	38
10.6	Arbejdsgruppens overvejelser	39
11	Referencer	40
12	Bilag	45
Bilag 1	Implementering	46
Bilag 2	Monitorering	47
Bilag 3	Opdatering og videre forskning	48
Bilag 4	Beskrivelse af anvendt metode	48
Bilag 5	Fokuserede spørgsmål	49
Bilag 7	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	54
Bilag 8	Søgebeskrivelse, inkl. flow chart	56
Bilag 9	Evidensvurderinger	58
Bilag 10	Arbejdsgruppen og referencegruppen	59

Evidensens kvalitet – de fire niveauer

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også:

<http://www.gradeworkinggroup.org> og bilag 7 og 9.

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

For en uddybende beskrivelse se bilag 7.

Centrale budskaber

Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling ved en enkelt hjernemetastase

- ↑ Overvej at kombinere operativ resektion og helhjernebestråling ved behandling af én hjernemetastase hos patienter med gennemsnitlig prognose frem for operativ resektion alene eller helhjernebestråling alene. (⊕⊕○○)

Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase

- ↑ Overvej enten operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling til patienter med én hjernemetastase, som er tilgængelige for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og som har en gennemsnitlig prognose. Behandlingerne er ligeværdige. (⊕○○○)

Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen

- ↑ Overvej at behandle med stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling, hvis patienterne har 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og har en gennemsnitlig prognose. (⊕○○○)

Betydning af stereotaktisk strålebehandling i forbindelse med helhjernebestråling af 5 eller flere hjernemetastaser

- ✓ Det er god praksis at anvende helhjernebestråling alene frem for stereotaktisk strålebehandling i kombination med helhjernebestråling til patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose.

Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose

- ↓ Anvend kun helhjernebestråling efter nøje overvejelse til patienter, der har én eller flere hjernemetastaser og har en dårlig prognose. Der er ikke dokumenteret gavnlig effekt, og der er bivirkninger forbundet ved behandlingen. (⊕○○○)

Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser

- ↓ Anvend kun supplerende kemoterapi til helhjernebestråling efter nøje overvejelse, hvis patienten har hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt primær cancer (undtagen ved særligt kemofølsomme kræftformer). Den gavnlige effekt er usikker, og at der er bivirkninger ved behandlingen. (⊕○○○)

Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske udfald

- ✓ Det er god praksis at undlade steroid til patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer.

Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske udfald

- ✓ Det er god praksis at give moderat dosis steroid (prednisolon 25 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald.

- ✓ Det er god praksis rutinemæssigt at give høj dosis steroid (prednisolon 50-100 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og intrakranielle tryksymptomer.

Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling

- ✓ Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give lokalbehandling (stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion) ved recidiv af hjernemetastaser til patienter tidligere behandlet med helhjernebestråling, da den gavnlige effekt er yderst tvivlsom.

1 Indledning

Hjernemetastaser forekommer hos 40% af patienter med udbredt kræft og oftest i slutstadiet af et kræftforløb. Metastaser i hjernen medfører forkortet levetid og alvorlig morbiditet. Metastaser i hjernen påvirker i høj grad patientens mobilitet, sociale liv og livskvalitet. En aggressiv behandlingsstrategi i form af operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling kan derfor synes oplagt. Omvendt er disse behandlinger forbundet med risiko for komplikationer, og derfor er det vigtigt at patienterne nøje udvælges mhp. hvilke behandlinger, de har mest udbytte af. Dette bør ske efter nøje tilrettelagte nationale retningslinjer, der sikrer optimal behandling af den enkelte patient. Patienter, der ikke skønnes egnede til lokalbehandling i form af operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, kan i stedet behandles med helhjernebestråling eller steroid. Patienter med hjernemetastaser og Karnofsky Performance status (KPS) > 70 (svarende til WHO performance status 0-2), bør vurderes af læger med erfaring i neurokirurgisk eller onkologisk behandling af hjernemetastaser, og patienter med KPS > 70 og 1-4 hjernemetastaser bør vurderes på en neoroonkologisk multidisciplinær (MDT) konference. For hver enkelt patient bør man vurdere prognostiske faktorer relateret til den forventede restlevetid og de tekniske muligheder for lokalbehandling.

1.1 Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Patienter med hjernemetastaser behandles aktuelt forskelligt afhængigt af, hvor de primært indlægges og udredes. Formålet med den nationale kliniske retningslinje er at skabe klarhed omkring hvilke onkologiske og neurokirurgiske behandlingsmodaliteter, der vil være aktuelle for de respektive patientgrupper, herunder hvilke patientspecifikke faktorer, der afgør behandlingsvalget og dermed den videre henvisning.

1.2 Afgrænsning af patientgruppe

Prognostiske faktorer

Forekomst af hjernemetastaser er forbundet med en alvorlig prognose. Man skelner mellem patienter med gennemsnitlig prognose, hvor det primære mål rettes mod forlængelse af patientens levetid, og dårlig prognose, hvor målet med behandlingen alene er palliativ og rettet mod patientens symptomer.

Der er foreslået en række prognostiske klassifikationssystemer for patienter med hjernemetastaser. De er oftest baseret på patienter, der enten har haft multiple metastaser og har fået helhjernebestråling eller på patienter, der har haft oligo (få) hjernemetastaser og er behandlet med operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Det er usikkert om prognostiske systemer udviklet til en af disse patientgrupper kan anvendes på andre grupper. Det hyppigst anvendte prognostiske system er *recursive partitioning analysis* (RPA) klassifikationssystemet udviklet af Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)^{1,2}. RPA klassifikationssystemet opdeler patienter med hjernemetastaser i 3 prognostiske grupper baseret på KPS, alder og ekstrakraniel sygdom:

- RPA klasse I: KPS ≥ 70 og ≤ 65 år og kontrolleret primær cancer samt ingen

- ekstrakranielle metastaser
- RPA klasse II: KPS ≥ 70 og > 65 år eller ikke-kontrolleret ekstrakraniel sygdom
- RPA klasse III: KPS < 70 (svarende til WHO performance status 3-5)

I denne nationale kliniske retningslinje har vi valgt at definere patienter med gennemsnitlig prognose som RPA klasse I og II og patienter med dårlig prognose som RPA klasse III. Gennemsnitlig og dårlig prognosegruppe defineres således:

- Gennemsnitlig prognosegruppe: KPS ≥ 70
- Dårlig prognosegruppe: KPS < 70

Operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling

I vurderingen af, om en patient er egnet til kirurgisk resektion eller stereotaktisk strålebehandling, indgår ovennævnte prognose-vurdering og en vurdering af, om patienten ud fra tekniske kriterier er egnet til lokalbehandlingen. Vurdering af mulighed for lokalbehandling baseres på MR-skanning, og vurderingen finder sted på en multidisciplinær konference med deltagelse af både onkolog og neurokirurg.

Operativ resektion

Med operativ resektion menes at alt synligt tumurvæv er fjernet, bedømt ud fra kirurgens visuelle vurdering eller ved en umiddelbar postoperativ MR scanning.

I de tekniske kriterier for mulighed for operativ resektion af en enkelt hjernemetastase indgår følgende:

- Overfladisk lokalisation (≤ 2 cm under hjernens overflade)
- Lokalisation i ikke-elokvent område
 - Elokvente områder i hjernen er områder der har en bestemt funktion og som kan kompromitteres, hvis området ødelægges eller fjernes. De mest almindelige elokvente områder er sprogcetret, det motoriske område og synsbarken.
- Involverer ikke større kar

Stereotaktisk strålebehandling

I de tekniske kriterier for mulighed for stereotaktisk strålebehandling indgår følgende:

- Stereotaktisk strålebehandling er mulig ved såvel overfladisk som dybtliggende metastaser
- Betydeligt ødem og massevirkningseffekt samt betydelig neurologisk påvirkning taler imod stereotaktisk strålebehandling
- Lokalisation i hjernestamme, thalamus, optiske nerver taler imod stereotaktisk strålebehandling
- Størrelse > 3 cm taler imod stereotaktisk strålebehandling

1.3 Målgruppe/brugere

Den primære målgruppe for denne kliniske retningslinje er læger indenfor specialerne onkologi, neurokirurgi og neurologi. Læger inden for disse specialer vil ofte skulle rådgive kolleger inden for andre speciale, og de har ofte dialog om behandlingsmuligheder med patienter med hjernemetastaser.

1.4 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale kliniske retningslinjer beskæftiger sig således med udvalgte

dele af forebyggelses-, udrednings-, behandlings- og rehabiliteringsindsatser.

Fokus for den nationale kliniske retningslinje for hjernemetastaser er afgrænset til behandling, herunder præcisering af hvilken behandlingsmodalitet, man bruger i de enkelte tilfælde. Evidensen bag de forskellige neurokirurgiske og onkologiske behandlingsformer gennemgås således, at der for alle involverede aktører er enighed om arbejdsfordelingen.

1.5 Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 10.

1.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

2 Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling af en enkelt hjernemetastase

2.1 Fokuseret spørgsmål 1

Bør man foretage operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion alene eller helhjernebestråling alene hos patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose?

2.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Mens operativ resektion benyttes rutinemæssigt i behandlingen af patienter med én hjernemetastase, så er der forskellig opfattelse af, hvorvidt bestråling af hele hjernen er nødvendig efter den operative resektion. En mulig reduktion af risiko for recidiv lokalt i operationskaviteten og recidiv andre steder i hjernen og mulig forbedret overlevelse taler for behandling. På den anden side, så er der risiko for sequelae i form af kognitive forandringer som følge af strålebehandlingen.

Det er uafklaret, om operativ resektion af en enkelt metastase kombineret med helhjernebestråling forbedrer patientens prognose i forhold til helhjernebestråling alene, men de fleste klinikere vil foretrække primær operativ resektion af en enkelt metastase, der er kirurgisk tilgængelig frem for helhjernebestråling. For operativ resektion taler en mulig forbedret lokal tumor kontrol, som beskytter patienten mod tumorbetaget neurologisk forværring og en mulig forbedret overlevelse. Imod taler en risiko for komplikationer til operationen med pådragelse af nye eller forværring af eksisterende neurologiske udfald og deraf følgende reduceret livskvalitet.

Målet med dette spørgsmål er, at besvare om operativ resektion i kombination med helhjernebestråling forbedrer prognosen i forhold til helhjernebestråling alene eller operativ resektion alene.

2.3 Anbefaling

- ↑ **Overvej at kombinere operativ resektion og helhjernebestråling ved behandling af én hjernemetastase hos patienter med gennemsnitlig prognose frem for operativ resektion alene eller helhjernebestråling alene. (⊕⊕○○)**

2.4 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Patienter der er radikalt opereret og ikke får helhjernebestråling bør have foretaget MR skanning hver 3. måned.

2.5 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 9 primære studier, omfattende 5 randomiserede studier³⁻⁷ og 4 retrospektive, observationelle studier⁸⁻¹¹.

2.6 Gennemgang af evidens

Der blev fundet, at operativ resektion, suppleret med helhjernebestråling var mere effektiv end operativ resektion alene, med evidens af lav kvalitet (se SoF tabel 2A og 2B). Dette bygger primært på bedre lokal kontrol og cerebral kontrol. Der blev ikke fundet forskel på overlevelse og tid til neurologisk progression. Dette er i overensstemmelse med to amerikanske kliniske retningslinjer.^{12,13}

Der blev fundet at operativ resektion og helhjernebestråling var mere effektiv end helhjernebestråling alene, med evidens af lav kvalitet (se SoF tabel 2C og 2D). Dette bygger primært på en forlænget tid til neurologisk progression. Der var en tendens til bedre overlevelse efter operativ resektion og helhjernebestråling, men dette var ikke statistisk signifikant, ved meta-analyse af de tre randomiserede studier, hvoraf kun to af de tre studier viste en forskel i overlevelsen. I ét observationelt studie blev der fundet en øget overlevelse på 5,5 måneder. I én randomiseret undersøgelse og i ét observationelt studie blev der ikke fundet en overbevisende forskel på lokal og cerebral kontrol, i overensstemmelse med overensstemmelse med to amerikanske kliniske retningslinjer (12,13)

Neurologiske udfald, kognitive sequelae og livskvalitet kunne ikke belyses ud fra de tilgængelige data.

Tabel 2A. Operativ resektion kombineret med helhjernebestråling sammenlignet med operativ resektion alene. Randomiserede studier.

Effekter	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved operativ resektion og helhjernebestråling (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	95 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{1,2} p.g.a. inkonsistens og unøjagtighed		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 1.15 længere (1.48 kortere til 3.78 længere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	255 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{3,4} p.g.a. risiko for bias og indirekte sammenligning		Gennemsnitlig tid til neurologisk progression i interventionsgruppen var 0.17 længere (1.15 lavere til 1.49 længere)
Lokal kontrol	255 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ HØJ	RR 1.71 (1.39 til 2.09)	324 flere personer per 1000 (fra 178 flere til 497 flere)
Cerebral kontrol	255 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT ⁴ p.g.a. indirekte sammenligning	RR 1.33 (1.12 til 1.57)	195 flere per 1000 (fra 71 flere til 337 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko

¹ Omfatter kun 1 studie

² Ingen effekt kan ikke udelukkes

³ Nedgraderes p.g.a. problemer med blinding

⁴ Studie(r) som inkluderer patienter med flere end 1 hjernemetastase er inkluderet i analysen

Tabel 2B. Operativ resektion kombineret med helhjernebestråling sammenlignet med operativ resektion alene. Observationelle studier.

Effekter	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved operativ resektion og helhjernebestråling (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	98 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ^{2,3} p.g.a. inkonsistens, indirekte sammenligning og unøjagtighed		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgruppen var 3.75 længere (11,92 lavere til 19,42 længere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	35 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ⁵ p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed		Gennemsnitlig tid til neurologisk progression i interventionsgrupperne var 20,9 længere (0,01 til 41,79 længere)
Lokal kontrol	178 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ³ p.g.a. indirekte sammenligning, unøjagtighed	RR 0.94 (0,49 til 1,78)	26 færre per 1000 (fra 223 færre to 341 flere)
Cerebral kontrol	206 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ³ p.g.a. indirekte sammenligning, unøjagtighed	RR 1.01 (0,74 til 1,39)	6 flere per 1000 (fra 143 færre til 215 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko

¹ Statistisk signifikant heterogenitet mellem studie estimer

² Studie(r) som inkluderer patienter med flere end 1 hjernemetastase er inkluderet i analysen

³ Ingen effekt kan ikke udelukkes

⁴ Omfatter kun 1 studie

⁵ Høj usikkerhed omkring estimat

Tabel 2C. Operativ resektion kombineret med helhjernebestråling sammenlignet med helhjernebestråling alene. Randomiserede studier.

Effekter	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved operativ resektion og helhjernbestråling (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	195 (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{1,2} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 2.97 længere (0.33 lavere til 6.27 længere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	111 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT ³ p.g.a. risiko for bias		Gennemsnitlig tid til neurologisk progression i interventionsgrupperne var 5.56 længere (2.7 til 8.41 længere)
Lokal kontrol	48 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{3,4} p.g.a. risiko for bias, inkonsistens	RR 1.67 (1.05 til 2.68)	320 flere per 1000 (fra 24 flere til 803 flere)
Cerebral kontrol	48 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ MEGET LAV ^{3,4} p.g.a. risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed	RR 0.92 (0.72 til 1.18)	70 færre per 1000 (fra 243 færre til 157 flere)
Livskvalitet	84 (1 studie) 4-6 måneder	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{2,4} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgrupperne var 0.17 højere (0.22 lavere til 0.56 højere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko

¹ Statistisk signifikant heterogenitet mellem studie estimer

² Usikkerhed omkring estimat, ingen effekt kan ikke udelukkes

³ Nedgraderet pga. problemer med blinding

⁴ Omfatter kun 1 studie

Tabel 2D. Operativ resektion kombineret med helhjernebestråling sammenlignet med helhjernebestråling alene. Observationelle studier.

Effekter	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter
Overlevelse	195	⊕⊕⊕⊕		Risiko forskel ved operativ resektion og helhjernebestråling (95% CI)
Median tid i måneder	(1 studie)	LAV ^{1,2} p.g.a. inkonsistens, stor effekt		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 5.5 længere (2.23 to 8.77 længere)
Tid til neurologisk proppression	-	⊕⊕⊕⊕		Effekt mål ikke rapporteret
Median tid i måneder		MEGET LAV		
Lokal kontrol	195 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ³ p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 1.16 (0.99 til 1.35)	113 flere per 1000 (fra 7 færre til 248 flere)
Cerebral kontrol	195 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ³ p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 0.98 (0.85 til 1.13)	16 færre per 1000 (fra 120 færre til 104 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; RR: Relativ risiko

¹ Kun 1 studie

² Stor effekt

³ Usikkerhed omkring estimat, ingen effekt kan ikke udelukkes

2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger 2 randomiserede studier og 3 retrospektive observationelle studier der sammenligner operativ resektion og helhjernebe-stråling versus operativ resektion.

Der foreligger 3 randomiserede studier og et retrospektivt studie der sammenligner operativ resektion og helhjernebestråling versus helhjernebestråling. To af disse randomiserede studier, viser klart bedre overlevelse i gruppen der blev behandlet med både operativ resektion og helhjernebestråling. Det tredje studie viser ikke forbedret overlevelse i kombinationsgruppen, men patienterne i dette studie er karakteriseret ved, at der er flere med metastaser uden for hjernen.

De fleste af studierne er af ældre dato, og tumor kontrol blev ofte bestemt ved CT scanning og ikke MR scanning, hvorfor evidensen nedgraderes.

Den samlede kvalitet af evidensen er lav.

Værdier og præferencer	Nogle patienter vil foretrække operation alene, og nogle klinikere vil utvivlsomt fravælge at tilbyde supplerende helhjernebestråling, idet der ikke er påvist signifikant levetidsforlængelse af strålebehandlingen og da der ved behandling er risiko for bivirkninger. Nogle patienter vil foretrække strålebehandling alene, for at undgå en belastende operation. Kontrol af metastaser i hjernen er af stor betydning for patienternes mobilitet, sociale liv og livskvalitet. Det taler for at yde en effektiv lokalbehandling af metastaserne og taler for operativ resektion suppleret med helhjernebestråling.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen vurderer at effekten af operativ resektion overstiger risikoen for peroperativ skadevirkning, i forhold til ingen operation. Det vurderes endvidere at effekten af helhjernebestrålingen er større og bedre belyst end den mulige skadevirkning, primært idet det ikke er vel belyst om undladelse af helhjernebestråling nedsætter risikoen for neurokognitive sequelae. Derimod vurderes det, at tumor recidiv kan bidrage til neurokognitiv forværring ^{12,14,15}.
Andre overvejelser	Som alternativ til operativ resektion kombineret med helhjernebestråling kan man overveje stereotaktisk strålebehandling med eller uden helhjernebestråling i henhold til det fokuserede spørgsmål 2. Der er større risiko for kognitive sequelae når stereotaktisk strålebehandling suppleres med helhjernebestråling frem for at give stereotaktisk strålebehandling alene, hvilket taler for at undlade helhjernebestråling efter stereotaktisk strålebehandling ¹⁶. Der pågår aktuelt en amerikansk undersøgelse (RTOG), der evaluerer effekten af hippocampus besparende helhjernebestråling. Denne form for helhjernebestråling vil muligvis være væsentlig mere skånsom end den almindelige helhjernebestråling. Ved neurologiske udfald og risiko for tryksymptomer kan operativ resektion have en betydelig positiv effekt, og den kan i visse tilfælde være nødvendig i en akut livstruende tilstand. I de tilfælde hvor postoperativ helhjernebestråling undlades, vurderer arbejdsgruppen, at der bør følges op med regelmæssige MR skanninger, for at udelukke recidiv. Hos patienter i god performance status der er radikalt opereret og har modtaget postoperativ helhjernebestråling bør der også foretages regelmæssige MR skanninger.

3 Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase

3.1 Fokuseret spørgsmål 2

Bør man foretage operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling hos patienter med én hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose?

3.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Der forefindes to mulige lokalbehandlinger af en enkelt hjernemetastase. Arbejdsgruppen vurderer at en metastase større end 3-4 cm og en metastase omgivet af betydeligt ødem, der giver anledning til neurologiske udfald bør behandles med operativ resektion, hvis det er muligt.

Mange hjernemetastaser er beliggende overfladisk uden for elokvent område og har begrænset størrelse og ødem. De er således velegnede til behandling med såvel operativ resektion som stereotaktisk strålebehandling. Det er netop disse patienter der hersker tvivl om når man skal træffe et behandlingsvalg, idet det er uvist om der er fordele ved den ene behandling frem for den anden, hvor begge disse behandlinger er teknisk egnede. Det er denne tvivl der er baggrunden for dette fokuserede spørgsmål.

Målet med dette spørgsmål er at belyse hvilken af de to metoder, der er mest effektiv og mest skånsom til behandling af de metastaser, der teknisk set kan behandles med begge metoder.

3.3 Anbefaling

↑ **Overvej enten operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling til patienter med én hjernemetastase, som er tilgængelige for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og som har en gennemsnitlig prognose. Behandlingerne er ligeværdige.**
(⊕○○○)

3.4 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Ved centralt beliggende metastaser og metastaser beliggende i elokvente funktionelle områder af hjernen bør stereotaktisk strålebehandling overvejes.

3.5 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 13 primære studier. Der var seks prospektive, randomiserede studier, hvoraf ét sammenlignede operativ resektion med stereotaktisk strålebehandling¹⁷. De øvrige 5 blev anvendt som indirekte evidens. Tre sammenlignede operativ resektion med helhjernebestråling alene^{4,5,7} og to sammenlignede stereotaktisk strålebehandling med helhjernebestråling alene^{18,19}. Herudover var der et prospektivt kohorte studie²⁰ og 6

retrospektive kohorte studier ^{10,21-25}.
Se også bilag 8 med link til oversigt over studier.

3.6 Gennemgang af evidens

Direkte evidens*¹

Der blev med lav kvalitet af evidens fundet, at der umiddelbart ikke var en forskel mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling på de valgte effektmål, baseret på den direkte evidens fra én randomiseret undersøgelse og flere observationelle studier (se SoF table 3A og 3B). Det blev derfor fundet nødvendigt at lave en indirekte sammenligning mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, baseret på randomiserede undersøgelser som sammenligner henholdsvis operativ resektion og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene og stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene, i overensstemmelse med eksisterende amerikansk klinisk retningslinje ²⁶.

Indirekte evidens*²

Evidensgrundlaget for operation og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene bygger på gennemgangen af 3 randomiserede undersøgelser vedrørende det første fokuserede spørgsmål og evidensgrundlaget for stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene bygger på 2 randomiserede undersøgelser, som sammenligner stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling med helhjernebestråling alene.

Hvad angår operation og helhjernebestråling sammenholdt med helhjernebestråling alene er effekten af operation og helhjernebestråling bedre end helhjernebestråling alene, men kvaliteten af evidensgrundlaget blev vurderet som lav (se SoF tabel 2A).

Stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene (se SoF tabel 3C):

Tid til neurologisk progression var ikke mulig at inddrage i SoF tabellen, men i Andrews et al. ¹⁸ rapporteres der ingen forskel mellem grupperne ($p=0,1278$). Kvaliteten af evidens for dette outcome vurderes til at være moderat, da der nedgraderes for unøjagtighed ("imprecision") og derfor styres den overordnede kvalitet af evidens for stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene af dette outcome. Der blev, med moderat kvalitet af evidens, fundet at stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling var mere effektiv end helhjernebestråling alene. Dette bygger primært på bedre overlevelse.

Grundet den indirekte sammenligning nedgraderes evidensen derfor (pga. "indirectness"), og den samlede kvalitet af evidensgrundlaget vurderes derfor at være lav til meget lav. Samlet vurderes stereotaktisk strålebehandling og operativ resektion at være ligeværdige alternativer til at behandle patienter med gennemsnitlig prognose og med én hjernemetastase tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling.

Tid til neurologisk progression, kognitive sequelae og livskvalitet kunne ikke belyses ud fra de tilgængelige data.

*¹ Direkte sammenligning af interventioner og kontrol

*² Indirekte sammenligning af interventioner og kontrol

**Tabel 3A. Operativ resektion sammenlignet med stereotaktisk strålebehandling.
Randomiserede studier.**

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved operativ resektion (+helhjernebestråling) (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	21 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ LAV ¹ p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 3.4 kortere (6.26 til 0.54 kortere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	-	⊕⊕⊕⊖ MEGET LAV		Effekt mål ikke rapporteret
Lokal kontrol	21 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{1,2} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 1.21 (0.88 til 1.66)	172 flere per 1000 (fra 98 færre til 540 flere)
Cerebral kontrol	21 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ LAV ^{1,2} p.g.a. inkonsistens, i unøjagtighed	RR 0.96 (0.56 til 1.66)	29 færre per 1000 (fra 320 færre til 480 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko

¹ Baseret på 1 studie med få patienter

² Usikkerhed omkring estimat, ingen forskel kan ikke udelukkes

Tabel 3B. Operativ resektion sammenlignet med stereotaktisk strålebehandling. Observationelle studier.

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved operativ resektion (±helhjernebestråling) (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	422 (4 studier)	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV ^{2,3} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne 1.16 kortere (8.36 kortere til 6.03 højere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	-	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV		Effektmål ikke rapporteret
Neurologiske udfald	97 (1 studie)	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV ^{5,6} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 1.79 (0.69 til 4.64)	137 flere per 1000 (fra 54 færre til 633 flere)
Lokal kontrol	925 (7 studier)	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV ^{2,6} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 0.92 (0.8 til 1.05)	65 færre per 1000 (fra 162 færre til 40 flere)
Cerebral kontrol	576 (5 studier)	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV ⁶ p.g.a. unøjagtighed	RR 0.98 (0.86 til 1.11)	14 færre per 1000 (fra 96 færre til 75 flere)
Hjerneødem	133 (1 studie)	⊗⊗⊗⊗ MEGET LAV ^{6,7} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 0.09 (0.01 til 1.64)	68 færre per 1000 (fra 74 færre til 48 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko

¹ Statistisk signifikant heterogenitet mellem studie estimer

² Flere af studierne gav også helhjernebestråling i begge studie arme og flere af studierne tillod helhjernebestråling

³ Usikkerhed omkring estimat, ingen forskel kan ikke udelukkes

⁴ Baseret på 1 studie

⁵ Studiet tillod helhjernebestråling

⁶ Usikkerhed omkring estimat, ingen forskel kan ikke udelukkes

⁷ Helhjernebestråling i begge studie arme

Tabel 3C. Stereotaktisk strålebehandling kombineret med helhjernebestråling sammenlignet med helhjernebestråling alene. Randomiserede studier.

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter
Overlevelse	213 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ HØJ ¹		Risiko forskel ved stereotaktisk strålebehandling + helhjernebestråling (95% CI)
Median tid i måneder				Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 1.73 længere (0.26 til 3.2 længere)
Lokal kontrol	129 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT ^{1,3} p.g.a. unøjagtighed	RR 2.95 (0.25 til 35.1)	310 flere per 1000 (fra 110 færre til 730 flere) ²

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; RR: Relativ risiko

¹ Et randomiseret, prospektivt studie ²⁷ er kun rapporteret som abstract og derfor ikke inkluderet i analysen. "No median survival differences (P value not stated). SRS+WBRT: five months, WBRT: nine months.

² Baseret på Risk Difference metaanalyse

³ Usikkerhed omkring estimat, ingen effekt kan ikke udelukkes

3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Et randomiseret studie samt flere retrospektive observationelle studier egnede sig til direkte sammenligning. Den direkte sammenligning bygger på evidens af meget lav kvalitet i form af et randomiseret studie med få patienter, og det var for den største del af evidensgrundlaget kun muligt at udføre en indirekte sammenligning. Den samlede kvalitet af evidensen var lav.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen vurderer at der blandt klinikere vil være forskellige præferencer for den ene eller den anden behandlingsform og der kan være særlige præferencer fra patienterne. Når den foreliggende evidens ikke indikerer at den ene behandling er bedre end den anden vil vægten af individuelle præferencer utvivlsomt være større. Valg mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling bør baseres på en multidisciplinær vurdering på basis af patientens samlede tilstand Det synes at være mere afgørende for lokal kontrol, at operativ resektion suppleres med bestråling end det er tilfældet for stereotaktisk strålebehandling. Helhjernebestrålingens mulige skadevirkninger på patienternes kognitive funktioner, taler således for brugen lokaliseret bestråling til operationsområdet, evt. i form af stereotaktisk strålebehandling. Effekten af en sådan form for bestråling er dog ikke videnskabeligt dokumenteret. Hvis man vælger behandling med operativ resektion bør denne være i kombination med helhjernebestråling, jævnfør anbefaling under første fokuserede spørgsmål, men hvis stereotaktisk strålebehandling vælges kan man overveje at undlade supplerende helhjernebestråling. Se også amerikansk retningslinje af Linskey et al.²⁶

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er sparsom evidens på området, men generelt er vurderingen, at effekten af både operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling overstiger de mulige skadevirkninger til de to behandlinger, hver for sig.
Andre overvejelser	Der kan ud fra den foreliggende evidens ikke gives en anbefaling for den ene behandlingsform frem for den anden, i de tilfælde hvor hjernemetastasen er både tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling. De to behandlinger er umiddelbart ligeværdige. Dette er i overensstemmelse med amerikanske retningslinjer af Tsao et al. og Linskey et al ^{12,26}. Arbejdsgruppen vurderer dog, at operativ resektion er at foretrække ved ukendt primær cancersygdom eller ved én hjernemetastase, der udgør betydelig massevirkning ¹². Arbejdsgruppen vurderer endvidere, at stereotaktisk strålebehandling bør foretrækkes til behandling af én metastase, på 3 cm eller mindre, der er dybtliggende eller lokaliseret i et elokvent område af hjernen og derfor ikke egner sig til operativ resektion ¹². Patienter med hjernemetastaser fra cancer, der er særligt følsomme for kemoterapi og strålebehandling (eksempelvis lymfom og testikelkræft) bør behandles med kemoterapi og strålebehandling, der er tilpasset den pågældende kræftsygdom. <i>Arbejdsgruppen anbefaler, at patienter med én hjernemetastase om muligt inkluderes i et randomiseret studie, der sammenligner operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling.</i>

4 Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen

4.1 Fokuseret spørgsmål 3

Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved behandling af 2-4 hjernemetastaser, der er tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

4.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Det er uafklaret, om lokal behandling i form af stereotaktisk strålebehandling af cerebrale oligometastaser forbedrer patientens prognose i forhold til en mere generaliseret behandling i form af helhjernebestråling. Stereotaktisk strålebehandling har kun effekt på påviste metastaser og ikke forebyggende effekt på udvikling af nye metastaser andre steder i hjernen. Derimod, kan der være øget risiko for bivirkninger ved helhjernebestråling, som neurokognitive sequelae.

Målet med dette spørgsmål er at belyse, om stereotaktisk strålebehandling er mere effektiv og mere skånsom end helhjernebestråling ved oligometastaser i hjernen.

4.3 Anbefaling

- ↑ **Overvej at behandle med stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling, hvis patienterne har 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og har en gennemsnitlig prognose. (⊕○○○)**

4.4 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik der to retrospektive, observationelle studier^{25,28} og et prospektivt, observationelt studie²⁹.

Se også bilag 8 med link til oversigt over studier.

4.5 Gennemgang af evidens

Idet der ikke blev fundet egnede randomiserede studier som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål, hviler evidensgrundlaget på de tre observationelle studier, som blev vurderet som egnede til at belyse emnet.^{25,28,29}

Der blev med meget lav kvalitet af evidens fundet, at stereotaktisk strålebehandling var mere effektiv end helhjernebestråling. Dette bygger primært på længere overlevelse på 4 måneder mere efter stereotaktisk strålebehandling i forhold til helhjernebestråling. Se også eksisterende amerikansk klinisk retningslinje af Linskey et al.²⁶

Tid til neurologisk progression, cerebral kontrol, kognitive sequelae, livskvalitet kunne ikke belyses ud fra de tilgængelige data.

Tabel 4. Stereotaktisk strålebehandling sammenlignet med helhjernebestråling alene til 2-4 metastaser. Observationelle studier.

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved stereotaktisk strålebehandling (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	443 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ LAV ^{1,2} p.g.a. indirekte sammenligning, stor effekt		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 3.9 længere (1.84 til 5.95 længere)
Tid til neurologisk - progression Median tid i måneder		⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV		Effekt mål ikke rapporteret
Neurologiske udfald	255 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ^{5,6} p.g.a. inkonsistens, unøjagtighed	RR 10.6 (0.58 til 194.89)	34 flere per 1000 (fra 2 færre til 70 flere) ³
Lokal kontrol	220 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV p.g.a. indirekte sammenligning	RR 1.08 (1 til 1.18)	70 flere per 1000 (fra 0 flere til 158 flere)
Strålenekrose	255 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ^{5,6} p.g.a. inkonsistens, indirekte sammenligning, unøjagtighed	RR 15.31 (0.87 til 269)	51 flere per 1000 (fra 9 flere til 94 flere) ³

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; RR: Relativ risiko

¹ Analysen inkludere også studier med patienter med 1 hjernemetastase

² Stor effekt af stereotaktisk strålebehandling i forhold til helhjernebestråling

³ Baseret på en Risk Difference meta-analyse

⁴ Kun 1 studie

⁵ Studiet inkluderer også patienter med 1 hjernemetastase

⁶ Usikkerhed omkring estimat, kan ikke udelukke ingen forskel

4.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Der var ingen tilgængelige randomiserede, prospektive studier. Evidensgrundlaget bygger på tre observationelle studier alene.

Kvaliteten af evidensen var meget lav, og der blev primært fundet effekt på overlevelse baseret på et studie vedr. behandling af 1-3 metastaser.

Værdier og præferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at ved 2-4 metastaser, tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, vil de fleste klinikere i daglig praksis foretrække stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling. Mange patienter vil utvivlsomt også fortrække stereotaktisk strålebehandling på baggrund af en forventning om større behandlingseffekt.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger

Der findes ikke sammenlignende undersøgelser af skadevirkninger til henholdsvis stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling, men arbejdsgruppen vurderer, at effekten overstiger skadevirkningerne.

Andre overvejelser

Kontrol af metastaser i hjernen er af stor betydning for patienternes mobilitet, sociale liv og livskvalitet. Det taler for at yde en effektiv lokalbehandling af metastaserne og taler for stereotaktisk strålebehandling.

Stereotaktisk strålebehandling har kun effekt på påviste metastaser. Der er ikke forebyggende effekt på udvikling af nye metastaser andre steder i hjernen, som der kan være ved helhjernebestråling³⁰. Dette bør man derfor tage med i overvejelserne når der vælges stereotaktisk strålebehandling og ikke helhjernebestråling³⁰.

5 Betydning af stereotaktisk strålebehandling i forbindelse med helhjernebestråling af fem eller flere hjernemetastaser

5.1 Fokuseret spørgsmål 4

Bør man foretage helhjernebestråling og stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling alene ved 5 eller flere hjernemetastaser, på hver 3 cm eller mindre, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

5.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Multiple hjernemetastaser (5 eller flere) er udtryk for en udbredt cancersygdom og er forbundet med høj hyppighed af cerebralt recidiv og en generelt dårligere prognose. Der er publiceret en række kohortestudier med patienter behandlet med stereotaktisk strålebehandling for mere end 4 metastaser i hjernen. Det er imidlertid uafklaret om lokal behandling, i form af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling, af et stort antal hjernemetastaser har betydning for patientens prognose. I daglig praksis er det sjældent at klinikere f.eks. behandler flere end 4 metastaser med stereotaktisk strålebehandling.

Målet med dette spørgsmål er primært at belyse om der er en behandlingsgevinst ved at udføre stereotaktisk strålebehandling som supplement til helhjernebestråling.

5.3 Anbefaling

- ✓ **Det er god praksis at anvende helhjernebestråling alene frem for stereotaktisk strålebehandling i kombination med helhjernebestråling til patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose.**

5.4 Litteratur

Der blev ud fra eksisterende guidelines, systematiske reviews eller udvidet litteratursøgning ikke fundet egnede randomiserede eller observationelle studier som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål.

5.5 Gennemgang af evidens

Der blev ikke fundet randomiserede eller observationelle studier af tilstrækkelig kvalitet, som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål.

5.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der fandtes ingen randomiserede eller observationelle studier til belysning af dette spørgsmål.
Værdier og præferencer	I visse centre vil der muligvis være tradition og præference for, at anvende stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling alene ved 5 eller flere metastaser.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Det er ikke usandsynligt at skadevirkningen overstiger effekten ved stereotaktisk strålebehandling af flere end fem hjernemetastaser.
Andre overvejelser	Der er evidens for at det totale volumen af hjernemetastaser er af større betydning for overlevelsen end antallet af hjernemetastaser hos patienter med 4 eller flere hjernemetastaser, behandlet med stereotaktisk strålebehandling, hvorfor der vil være tilfælde hvor behandlingsindikationen ikke nødvendigvis udelukkende bør styres af antallet af metastaser. 31

6 Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose

6.1 Fokuseret spørgsmål 5

Bør man foretage helhjernebestråling af én eller multiple hjernemetastaser, hos patienter med dårlig prognose?

6.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Det er uafklaret om helhjernebestråling har gavnlig effekt for patienter med én eller flere hjernemetastaser og forventning af kort tids overlevelse. For helhjernebestråling taler palliativ, som smertepalliering, og mulig levetidsforlængende effekt, imod taler bivirkninger til behandlingen.

Målet med dette spørgsmål, er at belyse om helhjernebestråling hos patienter med hjernemetastaser og dårlig prognose øger overlevelse eller livskvalitet.

6.3 Anbefaling

↓ **Anvend kun helhjernebestråling efter nøje overvejelse til patienter, der har én eller flere hjernemetastaser og har en dårlig prognose. Der er ikke dokumenteret gavnlig effekt, og der er bivirkninger forbundet ved behandlingen. (⊕○○○)**

6.4 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik der efter primær litteratur søgning et egnet randomiseret, prospektivt studie³² og et egnet retrospektivt studie³³ af patienter med dårlig prognose. Der blev ydermere fundet 3 observationelle studier, der undersøgte helhjernebestråling, af en eller multiple hjernemetastaser hos patienter med dårlig eller gennemsnitlig prognose, men var uden sammenligningsgrupper, og kunne derfor ikke indgå i den samlede evidensprofil, men rapporteres deskriptivt³⁴⁻³⁶.

6.5 Gennemgang af evidens

Det randomiserede studie af Langley et al.³² som kun omfattede patienter med ikke småcellet lungecancer, rapporterede ikke nogen behandlingsgevinst af helhjernebestråling i forhold til symptomatisk behandling (*best supportive care*) på overlevelsen, idet median overlevelse var 1,6, henholdsvis 1,7 måneder, for de to grupper.

De fandt desuden, at der ikke var nogen forskel på livskvaliteten efter helhjernebestråling i forhold til ”best supportive care”³² (see SoF tabel 6A). Nieder et al., rapporterede en mindre forbedring af overlevelsen fra 1,7 måneder for *best supportive care* til 2,2 måneder, når der blev suppleret med helhjernebestråling³³ (se SoF tabel 6B). De fleste patienter i studiet var i dårlig prognosegruppe.

De tre observationelle studier, uden sammenligningsgruppe, rapporterede alle overlevelse, men kun et studie rapporterede livskvalitet, mens andre outcomes ikke blev belyst. Doyle et al. undersøgte overlevelse og livskvalitet hos en prospektiv kohorte af 60 patienter, der gennemgik helhjernebestråling for hjernemetastaser fra forskellige cancertyper.

Disse patienter havde en median overlevelse på 3 måneder efter helhjernebestråling og en betydelig forværring af livskvalitet ved 1 og 2 måneder efter behandling i forhold til baseline ³⁴.

Wong et al. fandt en median overlevelse på 5,2 måneder efter helhjernebestråling i et andet prospektivt kohortestudie af 129 patienter med hjernemetastaser ³⁵ og Windsor et al. fandt en median overlevelse på 4 måneder efter helhjernebestråling i et retrospektivt studie af 699 patienter med hjernemetastaser ³⁶. I disse studier indgik der både patienter med gennemsnitlig og dårlig prognose.

Tid til neurologisk progression, lokal og cerebral kontrol, neurologiske udfald og kognitive sequelae kunne ikke belyses ud fra de fundne studier.

Se også eksisterende amerikanske kliniske retningslinjer Tsao et al. ¹² og Gaspar et al. ¹⁵.

Tabel 6A. Helhjernebestråling sammenlignet med ingen helhjernebestråling. Randomiserede studier.

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved helhjernebestråling (95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	151 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT ¹ p.g.a. inkonsistens		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 0.07 kortere (1.84 kortere til 1.7 længere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	-	MEGET LAV		Effektmål ikke rapporteret
Livskvalitet	61 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT ¹ p.g.a. inkonsistens		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0 højere (0 til 0 højere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval

¹ Kun 1 studie

**Tabel 6B. Helhjernebestråling sammenlignet med ingen helhjernebestråling.
Observationelle studier.**

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved helhjernebestråling 95% CI)
Overlevelse Median tid i måneder	82 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV ¹ p.g.a. inkonsistens		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 0.5 længere (0.19 til 0.81 længere)
Livskvalitet	-	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV		Effektmål ikke rapporteret
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	-	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV		Effektmål ikke rapporteret

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval

¹ Kun 1 studie

6.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	De fleste studier fokuserer på patienter med hjernemetastaser fra lungekræft hvilket medfører indirekte evidens for nogle patientgrupper¹⁵. Studier peger på, at man bør undlade helhjernebestråling, men evidensens kvalitet er lav og tillader kun en svag anbefaling mod interventionen. Livskvalitet og neurokognitive sequelae for denne patientgruppe er dårligt belyst af den tilgængelige evidens.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens forventning at de fleste patienter, under afvejning af fraværet af evidens, og risikoen for bivirkninger forbundet med helhjernebestråling vil foretrække best supportive care.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen vurderer, at skadevirkninger af helhjernebestråling i form af kognitive sequelae vægtes højere end effekten af helhjernebestråling, som er ringe dokumenteret hos denne patientgruppe.
Andre overvejelser	Ingen

7 Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser

7.1 Fokuseret spørgsmål 6

Bør man supplere helhjernebestråling med kemoterapi ved hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme kræfttyper som småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), hos patienter med gennemsnitlig prognose?

7.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Kemoterapi medfører livsforlængelse og palliation hos patienter med en række kræftsygdomme. Det er dog uafklaret, om kemoterapi forbedrer overlevelsen og om den har palliativ effekt hos patienter med hjernemetastaser som den eneste eller dominerende sygdomsmanifestation. For brug af kemoterapi taler en mulig forbedring af overlevelsen og en mulig palliativ effekt, imod taler bivirkninger til kemoterapien.

7.3 Anbefaling

- ↓ **Anvend kun supplerende kemoterapi til helhjernebestråling efter nøje overvejelse, hvis patienten har hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt primær cancer (undtagen ved særligt kemofølsomme kræftformer). Den gavnlige effekt er usikker, og at der er bivirkninger ved behandlingen. (⊕○○○)**

7.4 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 7 egnede randomiserede, prospektive studier³⁷⁻⁴³.

7.5 Gennemgang af evidens

Der blev fundet, at kemoterapi og helhjernebestråling ikke havde mere gavnlige effekt end helhjernebestråling alene, men evidensen kvaliteten er meget lav. Dette bygger primært på, at der ikke blev fundet en forskel i overlevelse. Kemoterapi og helhjernebestråling gav bedre lokal kontrol i forhold til helhjernebestråling alene. Risiko for bivirkninger var øget ved kemoterapi og helhjernebestråling i forhold til helhjernebestråling alene. Dette er i overensstemmelse med amerikansk retningslinje af Tsao et al.¹².

Tabel 7. Kemoterapi og helhjernebestråling sammenlignet med helhjernebestråling alene. Randomiserede studier.

Effekters	Antal deltagere (studier) Opfølgning	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter Risiko forskel ved kemoterapi+helhjernebestråling (95% CI)
Overlevelse median overlevelse i måneder	240 (5 studier ¹)	⊕⊕⊕⊕ HØJ		Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 0.07 længere (0.82 kortere til 0.96 længere)
Tid til neurologisk progression Median tid i måneder	-	⊕⊕⊕⊕ MEGET LAV		Effekt mål ikke rapporteret
Lokal kontrol	231 (4 studier)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT ^{2,3} p.g.a. risiko for bias	RR 1.35 (1.14 til 1.6)	211 flere per 1000 (fra 84 flere til 361 flere)
Alvorlige bivirkninger	185 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT ⁴ p.g.a. risiko for bias	RR 2.60 (1.34 til 5.05)	127 flere per 1000 (fra 27 flere til 322 flere)

*Basis for den **forventede risiko** (f.eks. den mediane risiko i kontrolgrupperne i de sammenlignede studier) fremgår af fodnoterne. Den **tilsvarende risiko** (og dens 95% konfidens interval) er baseret på den forventede risiko i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** af interventionen (og dens 95% konfidens interval).

CI: Konfidens interval; RR: Relativ risiko

¹ Der blev fundet 7 studier. To af studierne var det ikke muligt at inkludere i meta-analysen. I disse 2 studier blev der ikke fundet en forskel i overlevelse mellem kemoterapi + helhjernebestråling og helhjernebestråling alene.

² Lokal kontrol var ikke rapporteret i 3 studier.

³ Nedgraderet p.g.a. problemer med blinding.

⁴ Kun 3 af de 7 studier rapporterede alvorlige bivirkninger. Nedgraderes derfor p.g.a. manglende afrapportering

7.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensen bygger på en blandet population af patienter med forskellige kræfttyper og forskellige kemoterapeutiske regimer. Der foreligger adskillige randomiserede studier af god kvalitet på området, som danner evidensgrundlaget.
Værdier og præferencer	Nogle patienter efterspørger kemoterapi trods manglende effekt på overlevelsen.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Kemoterapi medfører bivirkninger. Den har effekt på lokal kontrol, men der er ingen effekt på overlevelse. Betydningen af bivirkninger vurderes generelt at overstige betydningen af effekten.
Andre overvejelser	Det fokuserede spørgsmål 6 omhandler kun kemoterapi og ikke biologisk målrettet behandling. Der kan være andre indikationer for brug af kemoterapi, for eksempel ved samtidig metastasering udenfor centralnervesystemet.

8 Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske symptomer

8.1 Fokuseret spørgsmål 7

Bør man give steroid til patienter med hjernemetastaser uden symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

8.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Mange klinikere anser steroid som obligat til patienter med påviste hjernemetastaser, uanset om de har neurologiske udfald eller ej.

Målet med dette spørgsmål var at belyse, om der er en behandlingsgevinst af at give patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller tryksymptomer steroidbehandling.

8.3 Anbefaling

- ✓ **Det er god praksis at undlade steroid til patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer.**

8.4 Litteratur

Der blev ikke fundet egnet guideline, systematisk review eller primær litteratur til at belyse dette spørgsmål.

8.5 Gennemgang af evidens

Der ikke blev fundet noget evidens til at belyse dette fokuserede spørgsmål.

8.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der findes ingen evidens for steroid behandling til patienter med cerebrale metastaser uden neurologiske symptomer.
Værdier og præferencer	Et antal klinikere vil utvivlsomt vælge at opstarte behandling med steroid hos patienter med diagnosticerede hjernemetastaser, selvom der ikke er kliniske symptomer, hvilket kan være uhensigtsmæssigt. Herudover er det generel praksis at behandle forebyggende med steroid under strålebehandling, uanset symptomer.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er god evidens for bivirkninger, men ingen evidens for effekten, når der ikke er symptomer.

Andre overvejelser

Besvarelse af dette fokuserede spørgsmål omhandler ikke patienter i strålebehandling for hjernemetastaser. Det er dog alment anerkendt at patienter, der modtager strålebehandling med doser ≥ 3 Gy per fraktion bør behandles med steroid for at forebygge bivirkninger ⁴⁴.

9 Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske symptomer

9.1 Fokuseret spørgsmål 8

Bør man starte steroidbehandling i høj dosis (f.eks. prednisolon 50-100 mg³) eller i moderat dosis (f.eks. prednisolon 25 mg⁴) i kombination til øvrig behandling til patienter med hjernemetastaser og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

9.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Patienter med neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer (som hovedpine, kvalme, opkast eller bevidsthedssvækkelse) som følge af hjernemetastaser responderer ofte under steroidbehandling og ofte observeres denne forbedring inden for et døgn. Der er tradition for, at give højdosis steroid (ækvivalent med prednisolon 100 mg eller dexamethason 16 mg) da disse doser betragtes som mest effektive. Omvendt, så er bivirkninger til steroid dosisafhængige. Der er derfor behov for at afklare hvilken dosis der er optimal for patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald eller tryksymptomer.

9.3 Anbefaling

- ✓ **Det er god praksis at give moderat dosis steroid (prednisolon 25 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald.**
- ✓ **Det er god praksis rutinemæssigt at give høj dosis steroid (prednisolon 50-100 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og intrakranielle tryksymptomer.**

9.4 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik et randomiseret, prospektivt studie⁴⁵ og et retrospektivt, observationelt studie⁴⁶.

9.5 Gennemgang af evidens

Vecht et al. rapporterede et studie med tre forskellige steroid doseringer⁴⁵. Ni ud af 24 patienter (37,5%), der fik 4 mg dexamethason, og 4 ud af 45 patienter (9%), der fik 16 mg af dexamethason, udviklede nye neurologiske udfald under behandlingen. En ændring af Karnofsky score var mere udtalt efter 16 mg end 8 mg i uge 28 efter behandlingsstart, men i et efterfølgende delstudie var effekten af 4 mg ikke forskellig fra 16 mg. Inkonsistensen mellem de to delstudier kan forklares ved at regimet i den første del (nedtrapning efter 7 dage) var forskellig fra den anden del (samme dosis i 28 dage).

³ Ækvivalent til Dexamethason 8-16 mg;

⁴ Ækvivalent til Dexamethason 4 mg

I forhold til bivirkninger var det kun perifere ødemer og til dels Cushing, der var dosisafhængige. I studiet rapporteres bivirkninger hos patienter, der fik 16 mg i de to delstudier i en samlet analyse, selvom der var forskel på varigheden af behandlingen i de to delstudier. Varighed af behandling kan have betydning for resultater fra studiet og evidensgrundlaget er ikke tilstrækkeligt til på den baggrund at komme med en anbefaling på området.

Hempen et al. fandt moderat effekt af høj dosis af steroid behandling på intrakranielle tryksymptomer, men ikke på andre symptomer i et retrospektivt observationelt studie, uden sammenligningsgruppe. Behandlingen var forbundet med acceptable bivirkninger ⁴⁶.

9.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der findes kun ét randomiseret studie med evidens for brug af moderat dosis af steroid, idet det er ligeså effektivt som høj dosis.
Værdier og præferencer	I Danmark er der tradition for rutinemæssigt at bruge høj dosis af steroid, og der er grundlag for at ændre denne praksis.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ved neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer vurderes effekten at overstige bivirkningerne, idet risikoen for bivirkninger er størst ved de doser der gives ved intrakranielle tryksymptomer.
Andre overvejelser	Besvarelse af dette fokuserede spørgsmål omhandler ikke patienter i strålebehandling for hjernemetastaser. Patienter, der modtager strålebehandling med doser ≥ 3 Gy per fraktion bør behandles med steroid for at forebygge bivirkninger ⁴⁴. Bivirkninger af steroid er dosisafhængige, og en del alvorlige bivirkninger kan undgås hvis dosis reduceres. Der gives den lavest mulige effektive dosis. Dosis nedtrappes eller stoppes, hvis de neurologiske symptomer eller udfald ophører, for dermed at mindske risiko for bivirkninger. Ordinationen af steroid, bør hvis muligt samtidigt ledsages af en plan for nedtrapning. Der bør suppleres med D-vitamin og kalk, og man bør ved langvarig (>6 måneder) behandling med prednisolon ($>7,5$ mg) foretage bestemmelse af knoglemineralindhold (reference) ⁴⁷. Differentialdiagnostiske overvejelser ved forhøjet intrakranielt tryk omfatter hydrocephalus, som bør udelukkes ved en CT scanning og kræver en anden behandling.

10 Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling

10.1 Fokuseret spørgsmål 9

Bør man hos patienter som tidligere er behandlet med helhjernebestråling og med gennemsnitlig prognose udføre lokal behandling (operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling) af recidiverende hjernemetastaser?

10.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Der publiceres flere kohortestudier af patienter, der er behandlet med stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion for cerebralt recidiv efter tidligere helhjernebestråling. Det er uklart om lokalbehandling af recidiv metastase påvirker patientens prognose.

10.3 Anbefaling

- ✓ **Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give lokalbehandling (stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion) ved recidiv af hjernemetastaser til patienter tidligere behandlet med helhjernebestråling, da den gavnlige effekt er yderst tvivlsom.**

10.4 Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 10 retrospektive studier⁴⁸⁻⁵⁷. Der blev ikke fundet nogle randomiserede, prospektive studier. Alle de fundne retrospektive studier var observationelle studier, af recidiv hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling, hos patienter med en gennemsnitlig prognose, men ingen af studierne omfattede en relevant sammenligningsgruppe. To af studierne undersøgte effekten af reoperation^{49,57}, mens de resterende 8 undersøgte effekten af stereotaktisk strålebehandling, for recidiv^{48,50-56}.

10.5 Gennemgang af evidens

Idet der ikke blev fundet randomiserede studier, og da alle de fundne retrospektive observationelle studier var uden relevant sammenligningsgruppe, var det ikke muligt at lave en evidensprofil. Overordnet konkluderer de udvalgte retrospektive studier, at der kan være en behandlingsgevinst med hensyn til overlevelse, lokal kontrol og livskvalitet, samt acceptable bivirkningsprofiler for udvalgte patientgrupper, der behandles med enten kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling for recidiv hjernemetastase efter tidligere helhjernebestråling⁴⁸⁻⁵⁷. Se også amerikansk retningslinje af Ammirati et al.⁵⁸.

10.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Alle studier er observationelle, retrospektive studier uden sammenligning, hvorfor der ikke kan laves evidensprofil. Til afgrænsning af patienterne kan de observationelle studier dog anvendes idet de definerer disse patientgrupper ud fra prognostiske markører.
Værdier og præferencer	Den kliniske praksis anbefaling retter sig mod udvalgte patienter, hvor man individuelt vurderer at der vil være en gevinst ved behandlingen.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Effekten skal opvejes mod evt. skadevirkninger/bivirkninger, men bivirkningerne er generelt ikke udtalte.
Andre overvejelser	Der skal tages hensyn til prognostiske markører, ved behandlingsvalg, som beskrevet i indledning.

11 Referencer

- (1) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745-751.
- (2) Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1001-1006.
- (3) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-141.
- (4) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470-1476.
- (5) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
- (6) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-1489.
- (7) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-590.
- (8) Armstrong JG, Wronski M, Galicich J, Arbit E, Leibel SA, Burt M. Postoperative radiation for lung cancer metastatic to the brain. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2340-2344.
- (9) Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990;40(1):158-160.
- (10) Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1319-1324.
- (11) Skibber JM, Soong SJ, Austin L, Balch CM, Sawaya RE. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):118-123.
- (12) Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2012;2(3):210-225.

- (13) Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):33-43.
- (14) Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1388-1395.
- (15) Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):17-32.
- (16) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037-44.
- (17) Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(9):646-51.
- (18) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-1672.
- (19) Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427-434.
- (20) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-141.
- (21) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996;84(5):748-754.
- (22) Garell PG, Hitchon P, Wen C, Mellenberg JT. Stereotactic Radiosurgery Versus Microsurgical Resection for the Initial Treatment of Metastatic Cancer to the Brain. *J Radiosurg* 1999;2(1):1-5.
- (23) O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1169-1176.
- (24) Schoggl A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(6):621-626.
- (25) Wang LG, Guo Y, Zhang X, Song SJ, Xia JL, Fan FY, et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78(2):70-83.

- (26) Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):45-68.
- (27) Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both (abstract). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;48(3, Suppl.1):114.
- (28) Kocher M, Maarouf M, Bendel M, Voges J, Muller RP, Sturm V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 2004;180(5):263-267.
- (29) Li B, Yu J, Suntharalingam M, Kennedy AS, Amin PP, Chen Z, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90(1):37-45.
- (30) Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009454.
- (31) Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6(3):153-160.
- (32) Langley R.E., Stephens R.J., Nankivell M., Pugh C., Moore B., Navani N., et al. Interim Data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: Does Whole Brain Radiotherapy Affect the Survival and Quality of Life of Patients with Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer? *Clin Oncol* 2013;25(3):e23-e30.
- (33) Nieder C., Norum J., Dalhaug A., Aandahl G., Pawinski A. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(6):723-729.
- (34) Doyle M, Bradley NME, Li K, Sinclair E, Lam K, Chan G, et al. Quality of life in patients with brain metastases treated with a palliative course of whole-brain radiotherapy. *J Palliat Med* 2007;10(2):367-74.
- (35) Wong J., Hird A., Zhang L., Tsao M., Sinclair E., Barnes E., et al. Symptoms and Quality of Life in Cancer Patients With Brain Metastases Following Palliative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1125-1131.
- (36) Windsor AA, Koh ES, Allen S, Gabriel GS, Yeo AE, Allison R, et al. Poor outcomes after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: results from an international multicentre cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(11):674-680.
- (37) Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3644-3650.

- (38) Chua D., Krzakowski M., Chouaid C., Pallotta M.G., Martinez J.I., Gottfried M., et al. Whole-brain radiation therapy plus concomitant temozolomide for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: A randomized, open-label phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11(3):176-181.
- (39) Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta O, Mohar A. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial. *Radiother Oncol* 2012;102(2):187-91.
- (40) Hassler M.R., Pfeifer W., Knocke-Abulesz T.H., Geissler K., Altorjai G., Dieckmann K., et al. Temozolomide added to whole brain radiotherapy in patients with multiple brain metastases of non-small-cell lung cancer: A multicentric Austrian phase II study. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):481-486.
- (41) Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004;46(1):107-111.
- (42) Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991;28(2):201-205.
- (43) Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):185-191.
- (44) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):103-114.
- (45) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675-680.
- (46) Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322-328.
- (47) Osteoporose: forebyggelse, diagnostik og behandling. 1. udgave ed. [Kbh.]: Fødevaredirektoratet/Sundhedsstyrelsen; 2000.
Tilgængelig på: <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2001/osteporose/osteopo.pdf>
Senest hentet: 3-4-2014
- (48) Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):310-4.
- (49) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83(4):600-604.

- (50) Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J. Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2004;180(9):590-6.
- (51) Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, Cooper PW. A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. *Br J Neurosurg* 1994;8(6):717-723.
- (52) Davey P, Schwartz M, Scora D, Gardner S, O'Brien PF. Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: implications for survival. *Br J Neurosurg* 2007;21(5):491-495.
- (53) Hoffman R, Sneed PK, McDermott MW, Chang S, Lamborn KR, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J* 2001;7(2):121-131.
- (54) Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990;8(4):576-582.
- (55) Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Anselmo P, Carletti S, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol* 2012;102(2):192-7.
- (56) Noel G, Medioni J, Valery CA, Boissarie G, Simon JM, Cornu P, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(3):333-343.
- (57) Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(10):1823-1832.
- (58) Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):85-96.

12 Bilag

Bilag 1:	Implementering
Bilag 2:	Monitorering
Bilag 3:	Opdatering og videre forskning
Bilag 4:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 5:	Fokuserede spørgsmål
Bilag 6:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 7:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 8:	Evidensvurderinger
Bilag 9:	Arbejdsgruppen og referencegruppen

Bilag 1: Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder patienter med hjernemetastaser og skal tage stilling til behandling af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for behandling af hjernemetastaser, hvis sådanne eksisterer. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje. Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for hjernemetastaser er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Derfor pågår der aktuelt et arbejde med at identificere og iværksætte tiltag fra nationalt niveau, som er tiltænkt at bidrage til at understøtte implementeringen.

På tidspunktet for retningslinjens udgivelse er det besluttet, at der foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling. Desuden publiceres i foråret 2014 en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den vil være tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Bilag 2: Monitorering

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering. Derfor bør arbejdsgruppen opstille en eller flere indikatorer, som efter retningslinjens udarbejdelse kan anvendes til løbende at følge med i, hvorvidt retningslinjens anbefalinger følges i praksis og/eller har den forventede effekt.

Til monitorering af anbefalingerne i den nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser foreslås følgende indikatorer:

- 1) Andelen af patienter, hvor lægen har bedømt og dokumenteret patientens performance status ved hjælp af KPS-skalaen og
- 2) Andelen af patienter, der vurderes på multidisciplinær konference som indikatorer.

Bilag 3: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Arbejdsgruppen anbefaler, at patienter med solitær hjernemetastase om muligt inkluderes i et randomiseret studie, der sammenligner operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling.

Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog ([Link til metodehåndbog for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer](#)).

Bilag 5: Fokuserede spørgsmål

Oversigt over de spørgsmål, den kliniske retningslinje svarer på. Spørgsmål skal være formuleret ud fra PIRO/PICO-tilgangen og være specifikke og klart afgrænsede.

Fokuseret spørgsmål 1

Bør man foretage operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion alene eller helhjernebestråling alene hos patienter med en enkel hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjernebestråling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Operativ resektion af hjernemetastase alene Helhjernebestråling alene	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritisk
	Tid til neurologisk progression	Kritisk
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Neurologiske udfald	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt
	Livskvalitet	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 2

Bør man foretage operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling hos patienter med en enkel hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med én hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Operativ resektion af hjernemetastase	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Stereotaktisk strålebehandling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Neurologiske udfald	Vigtigt

Lokal kontrol	Vigtigt
Cerebral kontrol	Vigtigt
Ødem	Vigtigt
Kognitive sequelae	Vigtigt
Livskvalitet	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 3

Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved behandling af 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre, der er tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre, med gennemsnitlig prognose, tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling	
<i>Intervention/indextest</i>	Stereotaktisk strålebehandling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Helhjernebestråling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Neurologiske udfald	Vigtigt
	Livskvalitet	Vigtigt
	Hjerneødem	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 4

Bør man foretage helhjernebestråling og stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling alene ved 5 eller flere hjernemetastaser, på hver 3 cm eller mindre, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Helhjernebestråling kombineret med stereotaktisk strålekirurgi	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Helhjernebestråling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Neurologiske udfald	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt

Livskvalitet
Hjerneødem

Vigtigt
Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 5

Bør man foretage helhjernebestråling af én eller multiple hjernemetastaser, hos patienter med dårlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med én eller multiple hjernemetastaser og med dårlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Helhjernebestråling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen helhjernebestråling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Livskvalitet	Kritiske
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Neurologiske udfald	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 6

Bør man supplere helhjernebestråling med kemoterapi ved hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme kræfttyper som småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), hos patienter med gennemsnitlig prognose?

<i>Population</i>	Patienter med hjernemetastase(r) fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme cancere, hvor det er dansk standard at give supplerende kemoterapi (småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), som ikke egner sig for kirurgi. Patienter med gennemsnitlig prognose.	
<i>Intervention/indextest</i>	Helhjernebestråling kombineret med kemoterapi	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Helhjernebestråling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Livskvalitet	Vigtigt
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Neurologiske udfald	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 7

Bør man give steroid til patienter med hjernemetastaser uden symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

<i>Population</i>	Alle personer med hjernemetastaser uden tryksymptomer og uden neurologiske udfaldssymptomer og med dårlig eller gennemsnitlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Steroidbehandling i kombination med øvrig behandling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen steroidbehandling i kombination med øvrig behandling	
<i>Outcome</i>	Neurologiske udfald	Kritiske
	Intrakranielle tryksymptomer	Kritiske
	Diabetes	Vigtigt
	Perifere ødemer	Vigtigt
	Psykosser	Vigtigt
	Infektioner	Vigtigt
	Cushing's syndrom	Vigtigt
	Mavesår	Vigtigt
	Livskvalitet	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 8

Bør man starte steroidbehandling i høj dosis (f.eks. Prednisolon 50-100 mg⁵) eller i moderat dosis (f.eks. Prednisolon 25 mg⁶) i kombination til øvrig behandling til patienter med hjernemetastaser og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

<i>Population</i>	Alle patienter med hjernemetastase(r) og med tryksymptomer og/eller neurologiske udfaldssymptomer	
<i>Intervention/indextest</i>	Steroidbehandling i dosis højere end dexamethason 8 mg eller andet steroid i ækvivalent dosis i kombination til øvrig behandling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Steroidbehandling i moderat dosis (dexamethason 4-8 mg eller ækvivalent) i kombination til øvrig behandling	
<i>Outcome</i>	Neurologiske udfald	Kritiske

⁵ Ækvivalent til Dexamethason 8-16 mg;

⁶ Ækvivalent til Dexamethason 4 mg

Intrakranielle tryksymptomer	Kritiske
Diabetes	Vigtigt
Perifere ødemer	Vigtigt
Psykosser	Vigtigt
Infektioner	Vigtigt
Cushing's syndrom	Vigtigt
Mavesår	Vigtigt
Livskvalitet	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 9

Bør man hos patienter som tidligere er behandlet med helhjernebestråling og med gennemsnitlig prognose udføre lokal behandling (operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling) af recidiverende hjernemetastaser?

<i>Population</i>	Patienter med recidiv af hjernemetastaser der tidligere er behandlet med helhjernebestråling og gennemsnitlig prognose	
<i>Intervention/indextest</i>	Operativ resektion af hjernemetastase eller stereotaktisk strålebehandling	
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen lokal behandling	
<i>Outcome</i>	Overlevelse	Kritiske
	Tid til neurologisk progression	Kritiske
	Neurologiske udfald	Kritiske
	Lokal kontrol	Vigtigt
	Cerebral kontrol	Vigtigt
	Kognitive sequelae	Vigtigt
	Strålenekrose	Vigtigt
	Livskvalitet	Vigtigt

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger /komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den
- Klinikere vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen
- De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For: Det er god praksis at...

Imod: Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

National klinisk retningslinje for behandling af hjernemetastaser

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre søgninger: 1) en systematisk baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer og guidelines samt Cochrane Reviews; 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser); 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til og med oktober 2013 samt primærlitteratur, hvor der ikke er fundet nogen sekundærlitteratur. Søgningerne er foretaget ved søgekonsulenten i samarbejde med fagkonsulenten. Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/udgivelser/hjernemetastaser>

Generelle søgetermer

Engelske: Brain Neoplasms/secondary; Brain Metastases/is; Cerebral metastases/is; Brainstem metastases/is; Intracerebral metastases/is; Intracranial metastases/is; Cerebellar metastases/is;

Svenske: Hjärnmetastas/er; Sekundär/e hjärntumor/er; Cerebral metastas/er; Intracerebral metastas/er; Hjärnstamsmetastas/er;

Norske: Hjernemetastase/r; Sekundær/e hjernetumor/er; Cerebral/e metastase/r; Intracerebral/e metastase/r; Hjernestamsmetastase/r

Danske: Hjernemetastase/r; Sekundær/e hjernetumor/er; Cerebral/e metastase/r; Intracerebral/e metastase/r; Hjernestamsmetastase/r

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål (se søgeprotokollen for den opfølgende søgning).

Generelle søgekriterier

Publikations år: 2003 – juli 2013 (ældre for visse PICO-spørgsmål).

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk.

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, HTA, systematiske reviews, metaanalyser, kohorte-studier, follow-up studier, RCT'er.

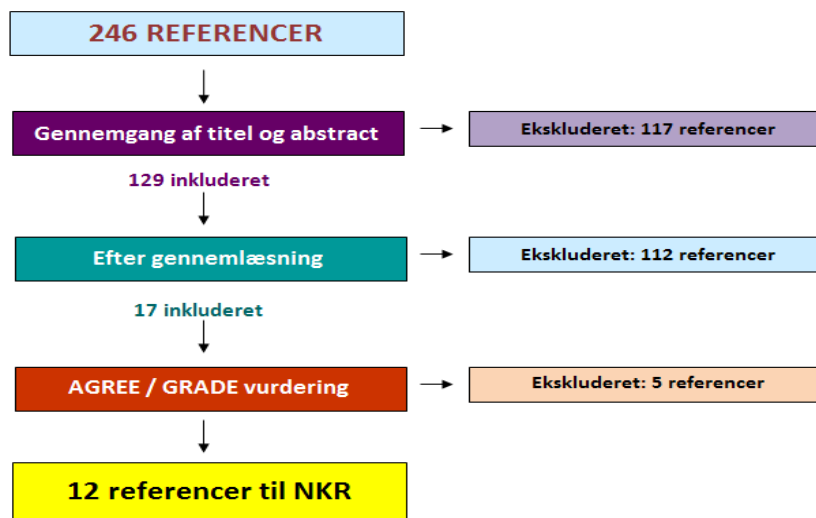
Baggrundssøgningen

Den systematiske baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 22.-30. juli 2013 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, The Cochrane Library, TRIP-database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Medline, Embase, Cinahl samt Netpunkt, der tilbyder de skandinaviske biblioteksdata-baser.

Endvidere er der søgt efter retningslinjer og MTV'er på hjemmesiderne for AANS (American Association of Neurologic Surgeons), The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), DNKS (Dansk Neurokirurgisk Selskab), Svensk Neurokirurgisk Förening, Norwegian Neurosurgical Association, European Association of Neurosurgical Societies (EANS), EFNS (European Federation of Neurological Societies) og WFNS (World Federation of Neurological Societies).

Der blev identificeret 246 guidelines og retningslinjer, MTV'er samt Cochrane Reviews 2003-13.

Figur 1: Flowchart for baggrundssøgningen: kliniske retningslinjer og cochrane reviews



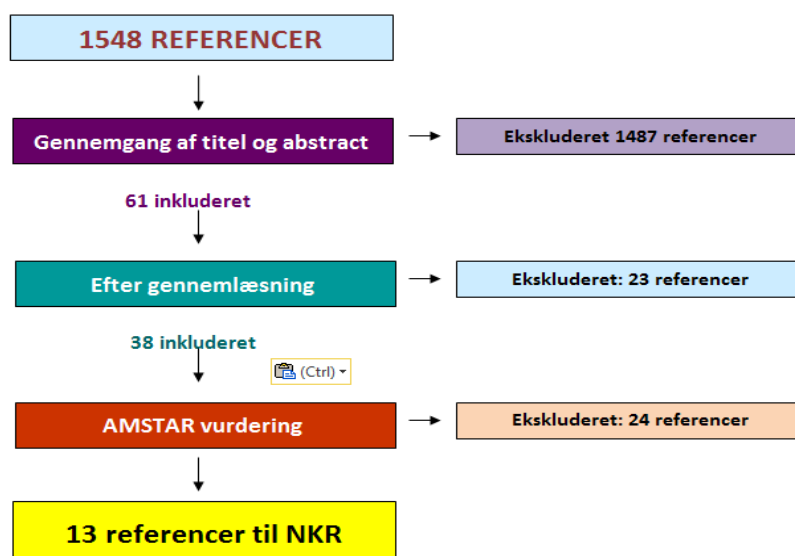
Den opfølgende søgning

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 30. oktober – 17. november 2013. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase og Cochrane Library. Se søgeprotokol for den opfølgende søgning på: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/udgivelser/hjernemetastaser>

Der blev identificeret 1548 systematiske reviews og metaanalyser.

Figur 2: Flowchart for sekundær litteratur: Systematiske reviews og metaanalyser



Søgning efter primærlitteratur

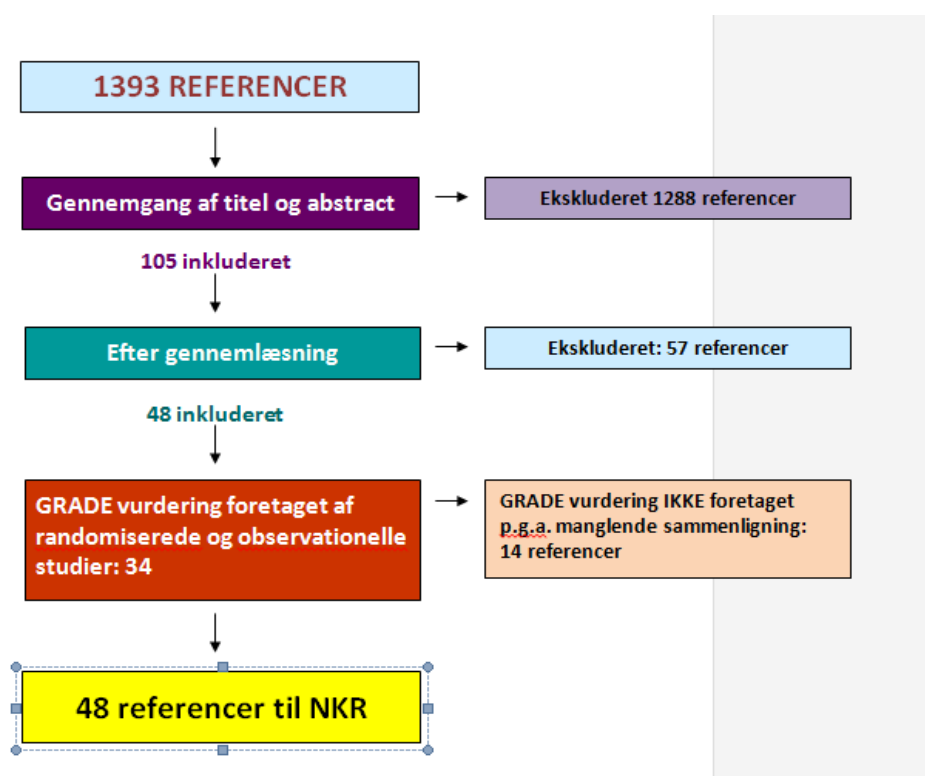
Søgningen blev foretaget 18. november – 4. december 2013 i databaserne Medline og Embase. Søgningen var delt i to.

1. søgning var for at identificere litteratur udkommet efter guidelinen ” Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline, 2012 ”. Der blev søgt efter primærlitteratur fra 2012-13.

2. søgning blev foretaget for at identificere primærlitteratur til PICO 6, 7a og 7b indenfor Quality of Life og primærlitteratur generelt til PICO 8. Inklusionsår: 2003-13.

Der blev identificeret 1393 randomiserede studier, cohorte-studier og follow-up studier samt anden primærlitteratur.

Figur 3: Flowchart for primær litteratur



Bilag 9: Evidensvurderinger

Kan tilgås efter publicering.

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for behandling af hjernemetastaser består af følgende personer:

- Morten Høyer, Århus Universitetshospital, formand for arbejdsgruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Leif Hovgaard Sørensen, udpeget af Dansk Neuroradiologisk Selskab, Århus Universitetshospital
- Jens Ole Jarden, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab, Odense Universitetshospital
- Henrik Roed, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Rigshospitalet
- Anders Bonde Jensen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Århus Universitetshospital
- Poul Flemming Geertsen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Herlev Hospital
- Michael Kosteljanetz, udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Rigshospitalet
- Gorm von Oettingen, udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Århus Universitetshospital
- Mette Schulz, Udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Odense Universitetshospital

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for behandling af hjernemetastaser består af følgende personer:

- Morten Høyer, Århus Universitetshospital, formand for referencegruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Kristine Skovgaard Bossen, udpeget af Kræftens Bekæmpelse
- Jeppe Troels Berger, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

- Jannick Brennum, udpeget af Region Hovedstaden, Rigshospitalet
- Charlotte Kristiansen, udpeget af Region Syddanmark, Odense Universitetshospital
- Josefina Hindenburg Krausing, udpeget af Danske Regioner

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Arnar Astradsson, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Cecilie Iuul, akademisk medarbejder (projektleder), Sundhedsstyrelsen
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Ole Andersen, overlæge, Sundhedsstyrelsen
- Simon Tarp, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Tina Riis, kontorfunktionær, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- LVS
- Dansk Neurokirurgisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
- Dansk Sygepleje Selskab
- Dansk Neuroradiologisk Selskab
- Dansk Neurologisk Selskab
- Lægeforeningen
- DMCG
- Dansk Neuroonkologisk Gruppe (DNOG)
- Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Danske Patienter
- Kræftens Bekæmpelse
- Danske Regioner
- Regionerne
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Bruce Mickey, professor, The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas i USA
- Christer Lindquist, professor, Bupa Cromwell Hospital i London, UK
- Ernest Dadoo, sektionschef, Karolinska University Hospital i Sverige