

# Positionspapier der DEGRO

## Bevacizumab(-Biosimilars) zur Therapie radiogener Schrankenstörungen und Radionekrosen

Autoren: Priv.-Doz. Dr. Denise Bernhardt<sup>1,2,3</sup>, Dr. Laila König<sup>4,8</sup>, Prof. Dr. Rainer Fietkau<sup>9</sup>, Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus<sup>4,8</sup>, Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu<sup>3,10</sup>, Prof. Dr. Frank Giordano<sup>11</sup>, Prof. Dr. Cordula Petersen<sup>12</sup>, Prof. Dr. Stephanie E. Combs<sup>1,2,3</sup>

Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO)

1. Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München
2. Institute of Radiation Medicine (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München (HMGU), Ingolstädter Landstraße Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim, Germany
3. Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Sites Munich, Freiburg and Heidelberg
4. Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Germany
5. Heidelberger Ionenstrahltherapie-Zentrum (HIT), Im Neuenheimer Feld 450, 69120 Heidelberg
6. Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
7. Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
8. National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg, Germany
9. Department of Radiation Oncology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 27, 91054, Erlangen, Germany.
10. Department of Radiation Oncology, University of Freiburg-Medical Center, Robert-Koch-Str. 3, 79106, Freiburg, Germany.
11. Department of Radiation Oncology, University Hospital Bonn, University of Bonn, Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Germany.
12. Department of Radiotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

## 1. Hintergrund/ Pathomechanismus

Die Radiotherapie von malignen, primären und sekundären Hirntumoren stellt einen wichtigen und hochwirksamen Bestandteil in der neuroonkologischen Therapie dar. Die Entwicklung moderner Therapieverfahren wie der stereotaktischen Radiochirurgie hat in den letzten Jahren zu einer Zunahme der strahlentherapeutischen Anwendungen im Bereich des ZNS geführt. Zudem haben auch systemische Therapieoptionen (u.a. durch zielgerichtete Therapien) das onkologische Ergebnis dieser Patienten verbessert, wodurch auch Re-Bestrahlungen häufiger zur Anwendung kommen. Außerdem kommt es nicht selten zu einer Kombination einer Systemtherapie mit der Radiotherapie (z.B. Immuntherapie und stereotaktische Radiochirurgie bei der Behandlung von Hirnmetastasen beim NSCLC oder Malignen Melanom). Hier sind potentielle Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen. Bei gutartigen Erkrankungen wie benignen Hirntumoren, arteriovenösen Malformationen und onkologischen Konzepten in kurativer Intention besteht häufig eine geringe therapeutische Breite zwischen Therapieerfolg und radiogener Nebenwirkung, da die Toleranzdosen des Hirngewebes häufig unter der notwendigen kurativen Dosis liegen. Aus diesen genannten Gründen ist die Inzidenz von unklaren posttherapeutischen Kontrastmittelaufnahmen in den Nachsorge-MRTs im Laufe der letzten Jahre angestiegen und häufig bestehen diagnostische Unsicherheiten in der Differenzierung zwischen Tumorrezidiv, radiogener Schrankenstörung und einer Radionekrose.

Das Auftreten von Radionekrosen, welche einer komplett anderen Therapie bedürfen als ein Tumorrezidiv, wird in der Literatur mit 5-20% nach Radiotherapie angegeben<sup>1-4</sup>.

Durch eine erfolgte Radiotherapie können Gefäßveränderungen im Hirngewebe ausgelöst werden, die wiederum eine lokale Ischämie und Hypoxie und damit zu einem Untergang der Tumorzellen sowie des angrenzenden gesunden Hirngewebes führen können (Nekrose). Zudem wird durch eine vermehrte Ausschüttung Hypoxie-assoziiierter Faktoren (u.a. HIF1-alpha) die Ausschüttung von VEGF induziert, welches wiederum zu einer vermehrten Neoangiogenese führen kann. Diese neugebildeten Gefäße zeichnen sich jedoch durch eine vermehrte Permeabilität aus, wodurch es zum Einstrom von Flüssigkeit in das gesunde, angrenzende Gewebe und damit zu einer Zunahme des Hirnödems führen kann, welches die Nekrose weiter begünstigt. Bevacizumab kann als VEGF-Antikörper diesen Teufelskreislauf unterbrechen.

Die Radionekrose kann als Nebenwirkung einer strahlentherapeutischen Therapie im ZNS oder bei ZNS-nahen Tumoren entstehen. Beispielsweise kann bei der Behandlung von Chordomen und Nasopharynxkarzinomen ebenfalls eine Radionekrose auftreten. Die Radionekrose kann dabei schwerwiegende, teilweise auch lebensbedrohliche Probleme verursachen. Häufig erleiden Patienten neurologische Defizite wie Paresen, Sprach- oder Sehstörungen, die ohne eine zeitnahe und intensive Therapie irreversibel sein können und mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen können.

## **2. Datenlage und Leitlinienempfehlungen**

Die Wirksamkeit von Bevacizumab in der Therapie von Radionekrosen konnte sowohl in prospektiven als auch zahlreichen retrospektiven Studien und Analysen gezeigt werden. Eine prospektive randomisierte Studie, die 14 Patienten eingeschlossen hat und Bevacizumab vs. Placebo-Gaben verglichen hat, zeigte ein Ansprechen bei allen mit Bevacizumab behandelten Patienten und keinem Patienten, der Placebo erhalten hatte<sup>5</sup>. Auch die signifikant bessere Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Kortison konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden (65,5% vs. 31,5%,  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>.

In einer Metaanalyse wurden insgesamt 16 retrospektive Studien ausgewertet<sup>7</sup>. In 97% zeigte sich ein bildmorphologisches Ansprechen, welches sich quantitativ mit einer medianen Abnahme von 63% des T2-Signals und von 59% der Kontrastmittelaufnahme manifestierte. 79% der Patienten zeigten eine Verbesserung des klinischen Zustandes, zudem konnte eine mediane Reduktion von 6 mg Dexamethason erreicht werden. Die deutsche S3-Leitlinie „supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ erwähnt ebenfalls die Option des Off-Label-Use von Bevacizumab bei der Therapie von Radionekrosen.

## **3. Interdisziplinäre Diagnosestellung:**

Die Diagnose der Radionekrose ist schwierig mit eindeutiger diagnostischer Sicherheit zu stellen und

sollte entsprechend innerhalb eines interdisziplinären Teams auf Expertenniveau erfolgen (beispielsweise Tumorboards). Federführend ist hier die Radioonkologie, da zur Begutachtung radiogener Nebenwirkungen ein Arzt mit Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung zwingend mitbeurteilen sollte. Des Weiteren liegt die Koordination der Behandlung radiogener Nebenwirkungen primär in der Radioonkologie. Hier wird auf die Richtlinie StrlSch Med 2014, Nr. 7.3.3 verwiesen. Dabei muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die **Nebenwirkungen** der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren.

**Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der teilweisen Unmöglichkeit der eindeutigen Differenzierung zwischen Tumorgeschehen und Radionekrose ist ein mehrstufiges und interdisziplinäres Vorgehen unter Federführung des Radioonkologen sinnvoll:**

- a. **Bildgebende Veränderungen** die sicher zwischen Progress und Radionekrose unterscheiden können liegen nicht vor. Sinnvoll ist es, die prätherapeutischen Schnittbildgebungen in die Beurteilung miteinfließen zu lassen. Insbesondere wenn sich das posttherapeutische Kontrastmittelverhalten morphologisch anders darstellt als in den initialen Aufnahmen, kann dies ein Hinweis auf eine Radionekrose sein. In der klinischen Routine zeigen sich nach strahlentherapeutischen Interventionen, aber auch nach Operationen und Systemtherapien neue Kontrastmittelaufnahmen sowohl bei **Progress, Pseudoprogession/ radiogener Schrankenstörung und radiogenen Nekrosen**. Pseudoprogession zeigt sich häufig innerhalb der ersten 12 Wochen nach stattgehabter Therapie<sup>8-10</sup>, was in die Kriterien zur Response Beurteilung aufgenommen wurden (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group; RANO criteria)<sup>8</sup>. Die **RANO Kriterien** legen sogar fest, dass ein Tumorprogress nicht innerhalb der ersten 12 Wochen diagnostiziert werden sollte, ausgenommen sind Läsionen außerhalb des initialen Zielvolumens. Pseudoprogession kann aber auch nach dem 12-Wochen Fenster auftreten, vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Systemtherapien<sup>11,12</sup>.

Eine Radionekrose zeigt sich häufig mehrere Monate nach Beendigung der Therapie, kann aber auch Jahre nach einer Strahlentherapie auftreten<sup>13,14</sup>. Bei Patienten die im Rahmen einer Re-Bestrahlung eine hohe kumulative biologische Dosis erhalten haben oder Patienten, die hohe Einzeldosen erhalten haben, wie beispielsweise bei Radiochirurgien, können sich diese aber auch bereits wenige Wochen nach Therapie entwickeln.

Die Bildgebung, allen voran das **kontrastmittelgestützte MRT**, ist das primäre Werkzeug zur Diagnosestellung einer Radionekrose. Im MRT zeigt sich gewöhnlich eine Zunahme des Ödems in der T2-FLAIR, eine starke Kontrastmittelaufnahme, was mit einer Abnahme der Perfusion in der CBV und Zunahme der Diffusion in der ADC einhergehen kann.

Zusätzliche Hinweise kann eine **PET- Bildgebung** liefern, wobei meist eine verminderte Utilisation vorliegt. Das FDG PET ist hierbei nur von geringem diagnostischem Wert<sup>15-17</sup>. Aminosäure PET Bildgebungen scheinen einer FDG-basierten PET überlegen, wobei in vorangegangenen Studien eine diagnostische Sensitivität von 80-90% unter Hinzunahme weiterer klinischer Parameter angegeben wurde<sup>18</sup>. Die diagnostische Genauigkeit einer MET PET Untersuchung wird mit ca. 75% in der Literatur angegeben<sup>16,19</sup>. Die Aminosäure-PET-Diagnostik ist als diagnostisches Tool in der Diagnosestellung einer Radionekrose, vor allem bei hirneigenen Tumoren hilfreich (evidence level 2). Bei kleinen Volumina, wie beispielsweise nach Radiochirurgie einer Hirnmetastase, kann die Auflösung einer PET Bildgebung allerdings zu schlecht sein.

- b. **Histopathologische Ergebnisse** der Läsion können hilfreiche Informationen zur Diagnosestellung einer Radionekrose liefern. Eindeutige immunhistochemische oder molekulare Marker zur Differenzierung existieren aber nicht und operative Sicherungen bzw. Biopsien sollten im adäquaten Nutzenverhältnis zur potentiellen Morbidität stehen. Eine histopathologische Diagnose als alleinige Voraussetzung für die Therapie wird nicht für sinnvoll erachtet, da selbst mit einer solchen eine Diagnose nicht zweifelsfrei gestellt werden kann. Auch mehrere Wochen und Monate nach einer erfolgten Radiotherapie können sich noch vereinzelte Tumorzellen im Gewebe finden ohne dass ein Rezidiv vorliegt, ebenso zeigen viele schnell-proliferative Tumore per se eine zentrale Nekrose.
- c. **Grundlegende Informationen liefern die Bestrahlungsunterlagen** des jeweiligen Patienten. Ein Review der bisherigen Therapien und der Isodosenverläufe ist essentiell und sollte durch einen erfahrenen Facharzt für Strahlentherapie erfolgen. Bei Patienten mit Z. n. Multitarget-Stereotaxien oder Protonen-/ Partikeltherapie, sowie Re-Bestrahlungen sollte eine Rücksprache mit dem behandelnden Zentrum erfolgen. Häufig ist eine Überprüfung der Isodosenverläufe am Originalgerät notwendig.

**Unter Berücksichtigung der o.g. diagnostischen Möglichkeiten bzw. der Summe der verfügbaren Informationen, kann im Rahmen eines neuroonkologischen Tumorboards unter**

**der Federführung des Radioonkologen, die Wahrscheinlichkeit einer Radionekrose, wie auch die Therapienotwendigkeit gut und zuverlässig beurteilt werden. Falls von diesem Gremium eine Radionekrose für hochwahrscheinlich gehalten wird und eine Therapie zur Behandlung der Radionekrose mittels Bevacizumab indiziert ist, dann sollten sowohl die medizinischen wie auch sozialmedizinischen Voraussetzungen für eine Therapie mittels Bevacizumab kumulativ erfüllt sein.**

#### **4. Therapie der Radionekrose und „Medical Need“**

Ist eine radiogene Schrankenstörung oder Radionekrose hochwahrscheinlich, dann sollte die weitere Therapie in Abhängigkeit der Lokalisation, der Dynamik des Geschehens, Begleittherapien und der möglichen Symptomatik erfolgen:

Aktuell besteht kein fester Behandlungsstandard, ein Dexamethasonversuch ist in der Regel üblich und aufgrund der breiten Verfügbarkeit und raschen Symptomlinderung auch meist sinnvoll. Bei asymptomatischen Läsionen in weniger kritischer Lokalisation, kann zunächst eine kurzfristige Verlaufskontrolle oder ein Dexamethasonversuch erfolgen. Außerdem kann auch eine sofortige Dexamethasontherapie bei asymptomatischen Befunden zur Verifikation der Diagnose Radionekrose hilfreich sein. Liegt bereits eine neurologische Symptomatik vor oder liegt die Läsion in kritischer Lokalisation, so dass das Fortschreiten zu einem nicht kompensierbaren Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion führt (z. B. Hirnstammläsionen), dann sollte zwingend eine Therapie eingeleitet werden. Zur Erstlinientherapie hat sich ein Dexamethasonversuch bewährt, wobei sich die Initialdosis nach Schwere der Symptomatik richten sollte. Ein Ausschleichen bis mind. 1,5-2 mg Dexamethason Erhaltungstherapie bis zur nächsten MRT-Verlaufskontrolle nach ca. 8 Wochen (zur Vermeidung eines Rebounds) ist ein übliches Schema. Sollte Dexamethason keinen Erfolg erzielen, dann ist eine Bevacizumab–Therapie sinnvoll (5-7,5 mg/kg KG). Eine direkte Bevacizumab–Gabe, ohne vorherige Dexamethasontherapie sollte eingeleitet werden bei lebensbedrohlicher Lokalisation–/–Symptomatik, sowie rascher Befundzunahme, wobei alternativ ein operatives Vorgehen evaluiert werden sollte. Beim operativen Vorgehen sollte zuvor die onkologische und klinische Gesamtsituation, und die potentiell verbundene Morbidität mit der Therapiealternative Bevacizumab abgewogen werden.

Eine primäre Dexamethasontherapie sollte nicht zwingend durchgeführt werden. Hierbei ist zu sagen, dass für Dexamethason ebenfalls keine dezidierte Zulassung für die Behandlung von Radionekrosen besteht und es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt. Ob eine Dexamethasontherapie oder sofortige Bevacizumabtherapie eingeleitet werden soll, sollte sich nach Schwere der Symptomatik und Lokalisation der Läsion richten. Des Weiteren ist bei Läsionen ohne ausgeprägtes T2-FLAIR Ödem eine Dexamethasontherapie häufig nicht hilfreich und Langzeittherapien mit Dexamethason können, wie auch Bevacizumab, schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Eine signifikant bessere Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Kortison konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, entsprechend sollten schwer symptomatische Patienten nicht zwingend mit Dexamethason anbehandelt werden.

Patienten unter laufender Systemtherapie und / oder Immuntherapie, sowie Patienten mit Kontraindikationen für Dexamethason, sollten eher einer Bevacizumab-Therapie als langfristiger Dexamethasontherapie oder operativer Therapie zugeführt werden. Bei simultaner Immuntherapie sollte Dexamethason zurückhaltend eingesetzt werden, bzw. liegt eine relative Kontraindikation vor. Die onkologischen Erfolge aus Immuntherapie und Verbesserungen in der strahlentherapeutischen Technik, welche bei vielen Tumorentitäten zu einer massiven Verlängerung im Überleben geführt haben, sollten durch eine Dexamethasontherapie keinesfalls kompromittiert werden. Des Weiteren entstehen hohe Kosten durch verhältnismäßig teure Immuntherapien, welche wiederum durch eine Dexamethasontherapie dann in ihrer Wirkung eingeschränkt werden. Wird Bevacizumab eingeleitet, dann hat sich ein zeitlich befristeter Therapieversuch bewährt, wobei kurzfristige klinische, wie bildgebende Verlaufskontrollen zur Erfolgskontrolle erfolgen sollten.

Ob Immuntherapien das Risiko einer Radionekrose erhöhen, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt, allerdings hat die Verbesserung der Prognose der Patienten durch die Immuntherapie konsekutiv auch zu einem vermehrten Einsatz der Strahlentherapie bei diesen Patienten geführt<sup>20,21</sup>. Die medizinische Notwendigkeit ("Medical Need") für die Behandlung der Radionekrose wird daher weiter steigen. Die Verbesserungen der strahlentherapeutischen Technik erlauben heutzutage mittels Hochpräzisionsbestrahlung, Stereotaxie und Partikeltherapie die Möglichkeit zur Rebestrahlung durch die Schonung der umliegenden Risikoorgane und Dosisescalation. Des Weiteren ist die Radionekrose bei vielen Behandlungen eine beherrschbare Nebenwirkung, insbesondere bei kurativen Konzepten oder Behandlung gutartiger Erkrankungen. Entsprechend hoch ist die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung der Radionekrose.

**Aufgrund der Komplexität der Behandlung sollte die Entscheidung über das konkrete**

**Therapievorgehen dem neuroonkologischen Tumorboard unter der Federführung des Radioonkologen obliegen.**

## **5. Off-Label Use, Kostenerstattung**

Bevacizumab ist nicht zur Behandlung der Radionekrose zugelassen. Daher muss immer ein Antrag an die Krankenkasse zur Kostenübernahme gestellt werden. Daher wird im Folgenden die Rechtslage sowie das Für und Wider der Applikation von Bevacizumab zur Behandlung der Radionekrose kritisch diskutiert.

### **5.1 Zulassungs- und Rechtslage**

Für die Behandlung der Radionekrose stehen keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung, weder Kortikosteroide noch Bevacizumab sind offiziell zugelassen.

Auch wenn randomisierte Studien zur Effektivität von Bevacizumab vorliegen (siehe Punkt 2) ist dennoch durch den auslaufenden Patentschutz eine Beantragung auf Zulassungserweiterung zur Behandlung von Radionekrosen durch den primären pharmakologischen Hersteller unwahrscheinlich. Für die Entwicklung und Herstellung von Biosimilars gelten wiederum hohe Anforderungen. Die Voraussetzung für eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur ist der Nachweis, dass keine relevanten Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Qualität bestehen. Entsprechend richtet sich die Zulassung des Biosimilars nach der Erstzulassung. Eine Zulassungserweiterung für Radionekrosen kann entsprechend vom Biosimilarenhersteller nicht erwirkt werden.

Unter der Berücksichtigung der BSG Rechtsprechung zum Off label Use vom 19.03.2002, (B 1 KR 37/00 R) wurden folgende enge Voraussetzungen definiert die kumulativ erfüllt sein müssen, unter denen eine Leistungspflicht der GKV für Arzneimittel im Off-Label-Use besteht:

1. Es handelt sich um eine schwerwiegende, d. h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung
  - *Trifft in der Regel auf ZNS Läsionen zu.*
2. Für diese Erkrankung ist keine andere Therapie verfügbar.
  - *Für die Behandlung der Radionekrose stehen keine anderen, zur Therapie zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.*
3. Aufgrund der Datenlage besteht begründete Aussicht auf einen kurativen oder palliativen Behandlungserfolg.
  - *Eine signifikant bessere Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Kortison konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden.*

Im sogenannten "Nikolausurteil" des Bundesverfassungsgerichts vom 6.12.2005 (1 BvR 347/9) wurden Leistungseinschränkungen der gesetzlichen Krankenversicherung limitiert und in der nachfolgenden Rechtsprechung des Bundessozialgerichts aufgenommen. Die Übertragbarkeit dieses Urteils auf die Arzneimittelversorgung wurde bestätigt und folgende Kriterien definiert, nach denen eine Leistungspflicht der GKV besteht:

1. Es besteht eine Erkrankung, die mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums einen tödlichen Verlauf nimmt oder zu einem gleichzustellenden, nicht kompensierbaren Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion führt (Beispiel Erblindung).
  - *Trifft in der Regel auf ZNS Läsionen zu*
2. Es gibt keine andere Behandlungsmöglichkeit.

- *Für die Behandlung der Radionekrose stehen keine anderen, zur Therapie zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung*
3. Es liegen Indizien (ernsthafte Hinweise) für eine nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Entwicklung auf den Krankheitsverlauf vor.
- *Eine signifikant bessere Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Kortison konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden*

Am 20.12.2011 mit Einfügung des § 2 Abs. 1a in das SGB V wurden Spezifikationen aufgenommen: "Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, [...] auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Die Krankenkasse erteilt für Leistungen nach Satz 1 vor Beginn der Behandlung eine Kostenübernahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen. Mit der Kostenübernahmeerklärung wird die Abrechnungsmöglichkeit der Leistung nach Satz 1 festgestellt."

Aktuell muss die Kostenübernahme individuell für jeden Patienten beantragt werden. Durch die zeitliche Verzögerung bis zur Therapieinitiierung kommt es häufig zu nicht tolerablen, irreversiblen und teilweise auch lebensbedrohlichen Verschlechterungen auf Seite der betroffenen Patienten (neurologische Symptome wie Hemiparese, Sprachstörungen etc.). Bei Patienten mit neurologischer Symptomatik ist ein solches Vorgehen mit mehrwöchiger Antragstellung häufig kaum umsetzbar.

## **5.2 Kritische Diskussion zum Einsatz von Bevacizumab**

Die schwierige Differenzialdiagnose der Radionekrose kann dazu führen, dass eine bioptische Sicherung der Radionekrose zum Ausschluss eines Tumorrezidives gefordert wird. Wie bereits in Abschnitt 3 dargestellt, kann eine histologische Sicherung in vielen Fällen die Genauigkeit der Diagnose einer Radionekrose erhöhen. Falls die Läsionen in einer kritischen Lokalisation liegen, bei denen eine operative Sicherung unmöglich oder mit massiver Morbidität verbunden wäre, kann keine histopathologische Diagnose erzwungen werden.

Auch kann anhand der Histologie in vielen Fällen nicht sicher zwischen einer Radionekrose und einer Tumormanifestation unterschieden werden. Dies darf nicht zum Nachteil des Patienten ausgelegt werden. Zwar hat das Bundessozialgericht mit dem Urteil vom 13.12.2016 (B 1 KR 10/16) hat das (BSG) festgestellt, dass bei der Ablehnung der Zulassung für Bevacizumab zur Behandlung des rezidivierenden Glioblastoms durch die EMA kein Anspruch auf Versorgung im Wege einer grundrechtsorientierten Auslegung besteht. Falls vom neuroonkologischen Tumorboard die Wahrscheinlichkeit einer Radionekrose als hoch eingestuft wird, hat diese Diagnose vor der Möglichkeit eines Tumorrezidives Vorrang und die Behandlung sollte nach der Radionekrose ausgerichtet werden. Selbst wenn Anteile eines Resttumors oder Rezidivs vorhanden sind, so ist, wenn eine Radionekrose hochwahrscheinlich ist, eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf durch Bevacizumab zu erwarten. Besonders bei fortgeschrittenen Gliomen liegt manchmal ein Mischbild aus Resttumor oder Rezidiv und radiogener Nekrose vor. Klinisch führend ist hier dennoch in der Regel die Radionekrose. Ein Mischbild sollte aus strahlentherapeutischer Sicht kein Ausschlusskriterium für eine Therapie der Nekrose darstellen. Eine Bevacizumabtherapie der Nekrose kann im Sinne einer Palliation fungieren und gleichzeitig oder sequentiell kann eine spezifische Therapie des Primärtumors erfolgen. Das sog. Nikolausurteil bezieht sich hier im Speziellen auf palliative Situationen und Palliation erfüllt kein Ausschlusskriterium. Eine Bevacizumab-bedingte Demaskierung von Rezidiv- oder Tumoranteilen kann Salvage Operationen im Verlauf möglich machen. Bei Hirnmetastasen ist wiederum auf eine mögliche Maskierung kleinster, neuer Läsionen zu achten.

Die Gabe von Bevacizumab kann nicht nur von einer klinischen neurologischen Symptomatik abhängig gemacht werden. Auch bei fehlender Symptomatik kann aus radiologischer Sicht eine Bevacizumabtherapie notwendig werden: Entscheidend ist hier die Lage und damit potentielle Gefährlichkeit der Radionekrose, sowie die Dynamik des Geschehens. Häufig sind neurologische Störungen (wie beispielsweise motorische Einschränkungen) irreversibel, wenn sie denn erst aufgetreten sind. Bei einer Verzögerung der Therapie können irreversiblen Schäden beim

betroffenen Patienten auftreten. Insbesondere ist, vor allem bei Hirnmetastasen, das Ziel der primären Bestrahlung eine vorgezogene Palliation und prospektive Verhinderung einer schwerwiegenden neurologischen Symptomatik. Entsprechend scheint es nicht schlüssig, in der Behandlung der Nebenwirkungen einer solchen Therapie, einen anderen Behandlungsweg einzuschlagen.

## **6. Zusammenfassung**

Die Häufigkeit von radiogenen Schrankenstörungen/ Radionekrosen im Gehirn hat in den letzten Jahren durch die Anwendungserweiterungen der Hochpräzisionsstrahlentherapie (Stereotaxie, Partikeltherapie), der Zunahme von Re-Bestrahlungen aber auch durch Verlängerungen im Gesamtüberleben zugenommen und es besteht ein großer "Medical Need" für die adäquate Behandlung derselben. Die Diagnose einer Radionekrose wird durch ein neuroonkologisches Tumorboard unter der Federführung des Radioonkologen anhand mehrerer Faktoren (Klinik, Bildgebung, Bestrahlungsplan, histopathologischen Befunden, soweit verfügbar) mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt.

Kortison steht zwar als potente symptomatische Therapie sofort zur Verfügung, führt jedoch häufig nur kurzfristig zu einer Besserung und kann aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen nicht als Langzeit-Medikation empfohlen werden. Die Wirksamkeit von Bevacizumab in der Behandlung von Radionekrosen/ radiogenen Schrankenstörungen konnte sowohl in prospektiv-randomisierten Studien als auch retrospektiven Auswertungen gezeigt werden, eine Therapiealternative besteht nicht. Besonders im Zeitalter der Immuntherapie besteht ein Bedarf der adäquaten Therapie der Radionekrose, im Besonderen dann, wenn dadurch Kontraindikationen für Kortikosteroide vorliegen. Es besteht die Notwendigkeit einer GKV-Leistung für Bevacizumab in der Behandlung der Radionekrose, so dass die Option der adäquaten und zeitnahen Versorgung radiogener Nebenwirkungen im ZNS besteht.

**Literatur:**

1. Minniti, G. *et al.* Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat. Oncol.* **6**, (2011).
2. Kohutek, Z. A. *et al.* Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases HHS Public Access. *J Neurooncol* **125**, 149–156 (2015).
3. Vellayappan, B. *et al.* Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases. *Frontiers in Oncology* vol. 8 (2018).
4. Wick, W. *et al.* Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **18**, 1434–1441 (2016).
5. Levin, V. A. *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79**, 1487–1495 (2011).
6. Xu, Y. *et al.* Bevacizumab Monotherapy Reduces Radiation-induced Brain Necrosis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **101**, 1087–1095 (2018).
7. Tye, K. *et al.* An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J. Neurooncol.* **117**, 321–327 (2014).
8. Wen, P. Y. *et al.* Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1963–1972 (2010).
9. Brandsma, D. & Van Den Bent, M. J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Current Opinion in Neurology* vol. 22 633–638 (2009).
10. Brandsma, D., Stalpers, L., Taal, W., Sminia, P. & van den Bent, M. J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology* vol. 9 453–461 (2008).
11. Kebir, S. *et al.* Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18 F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin. Cancer Res.* **22**, 2190–2196 (2016).
12. Stuplich, M. *et al.* Late and prolonged pseudoprogression in glioblastoma after treatment with lomustine and temozolomide. *J. Clin. Oncol.* **30**, (2012).
13. Strauss, S. B., Meng, A., Ebani, E. J. & Chiang, G. C. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. *Radiologic Clinics of North America* vol. 57 1199–1216 (2019).
14. Soussain, C. *et al.* CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The Lancet* vol. 374 1639–1651 (2009).
15. Takenaka, S. *et al.* Comparison of 11c-methionine, 11c-choline, and 18f-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. **54**, 280–289 (2014).

16. Nishashi, T., Dahabreh, I. J. & Terasawa, T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: A meta-analysis. *Am. J. Neuroradiol.* **34**, 944–950 (2013).
17. Karunanithi, S. *et al.* 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: Prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 1025–1035 (2013).
18. Galldiks, N. *et al.* Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 685–695 (2015).
19. Terakawa, Y. *et al.* Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J. Nucl. Med.* **49**, 694–699 (2008).
20. Galldiks, N. *et al.* Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: Response, progression, and pseudoprogression. *Neuro-Oncology* vol. 22 17–20 (2020).
21. Martin, A. M. *et al.* Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncology* vol. 4 1123–1124 (2018).