

Kurzfassung

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele:

1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT

In erster Linie ging es um die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen erwarten können. Als Indikationen für den Einsatz wurden a) die Bestimmung des Tumorstadiums („staging“), b) das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung („residual disease evaluation“ / „restaging“) und c) der Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht betrachtet. Unter „Nutzen“ wurden hierbei Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität, die optimierte Auswahl von vorhandenen Behandlungsoptionen mit mehr oder weniger toxischen Nebenwirkungen, das allgemeine klinische Management der Patienten und Veränderungen in der Lebensqualität.

2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Primärstudien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens (Ziel 1) wurde zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen (Ziel 2). Dabei ging es primär um die Frage, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die korrekte Zuordnung zur jeweiligen Staginggruppe mit den unterschiedlichen prognostischen Konsequenzen, das korrekte Erkennen von Patienten mit bzw. ohne Residuen nach Behandlungsabschluss oder die korrekte Diagnose bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ähnlich gelagert ist die Frage, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen für das Auftreten eines Rezidivs treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich war.

Methoden

Für die Nutzenbewertung wurden (randomisierte) kontrollierte Vergleichsstudien – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt, für die Beurteilung der Testgüte systematische Übersichten bzw. prospektive Kohorten- und Querschnittstudien.

Die zweite Fragestellung wurde auf Basis eines „Reviews of Reviews“ beantwortet. Dieser wurde durch eine zusätzliche Recherche für Primärstudien (2005 bis 2008) ergänzt, deren Suchzeitraum sich mit jenem der HTA-Berichte und systematischen Übersichten überlappt (Ergänzungsrecherche).

Ergebnisse

Eine umfassende systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und anderen Quellen lieferte für die Nutzenbewertung nur eine vergleichende Studie. Zur Bewertung der diagnostischen Güte wurden zusätzlich systematisch HTA-Register und Websites internationaler HTA-Organisationen durchsucht. Den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen 11 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen mit insgesamt 100 Primärstudien. Die Frage des Stagings wurde von 7 Evidenzsynthesen, die Frage des Therapieansprechens während und nach der Behandlung sowie der prognostischen Aussagen wurde von 8 Evidenzsynthesen adressiert. Keine der Evidenzsynthesen beurteilte die Rezidiverkennung. Auch die Ergänzungsrecherche lieferte keine Primärstudien für die Bewertung der Rezidiverkennung.

Belege für einen patientenrelevanten Nutzen der PET

Die einzige Vergleichsstudie zur Nutzenbewertung untersuchte bei 160 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, Restgewebe in der CT nach Chemotherapie und negativem PET-Befund das Outcome „Rezidivfreiheit“ mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie. Sie zeigte einen Behandlungsvorteil für die Strahlentherapie. Aufgrund methodischer Schwächen, der geringen Patientenzahl und der wenigen Ereignisse ist die Aussagekraft dieser Studie jedoch erheblich eingeschränkt.

Diagnostische Güte der PET beim Staging

Die Evidenzsynthesen zeigen bei den eingeschlossenen Diagnostikstudien mit geringer Patientenzahl erhebliche methodische Schwächen in der Studienplanung und -durchführung (Incorporation Bias, zu kurze Nachbeobachtungszeiten etc.), die die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse deutlich einschränken. Insgesamt war die Datenlage heterogen und inkonsistent. Die Studien zum Primärstaging wurden durch das Fehlen eines validen Referenzstandards in der vergleichenden Bewertung zur konventionellen Diagnostik zusätzlich beeinträchtigt. Insgesamt zeigte die PET für die gemeinsame Bewertung von Staging und Restaging eine hohe diagnostische Güte, die tendenziell über der am häufigsten eingesetzten Vergleichstechnologie CT und der alleinigen Gallium-Szintigraphie lag. In wenigen, ausschließlich retrospektiven Studien zeigte die PET/CT Hinweise auf eine höhere diagnostische Güte als die alleinige CT oder PET. Angesichts der inhärenten methodischen Probleme kann über den Vorteil der PET und PET/CT für das initiale Staging und für das Restaging gegenüber konventionellen Stagingverfahren keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

Diagnostische und prognostische Güte der Interims-PET

Die Ergänzungsrecherche identifizierte 6 Primärstudien von mittlerer Qualität zur diagnostischen und prognostischen Güte der Interims-PET. Die Interims-PET demonstrierte die

Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob eine risikoadaptierte Therapie die beobachtete Trennschärfe in einen therapeutischen Nutzen für Patienten umsetzen kann, wurde in den Studien nicht untersucht, ist aber Gegenstand mehrerer geplanter und laufender Studien.

Diagnostische und prognostische Güte der PET beim Restaging

In den diagnostischen Studien zum Ansprechen des Tumors nach Therapie, zur Beurteilung von Restgewebe in der CT und zu prognostischen Aussagen scheint die PET der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT überlegen zu sein, wobei die gleichen methodischen Einschränkungen wie für die anderen Diagnostikstudien gelten. Die Konsequenzen für den patientenrelevanten Nutzen werden derzeit in randomisierten und nicht randomisierten prospektiven Studien untersucht, weitere prospektive Studien sind in Planung. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, den Stellenwert der PET in der Lymphomtherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen besser zu beurteilen.

Diagnostische Güte der PET zur Identifikation von Rezidiven

Für die Bewertung der PET bei Verdacht auf Rezidive fand sich keine Studie, die den Einschlusskriterien entsprach. In einer einzelnen kleinen Studie mit z. T. retrospektiven Daten zeigten sich für die PET und die CT identische Ergebnisse.

Fazit

Der Stellenwert der PET beim routinemäßigen primären Staging ist durch die bisherigen Studien nicht geklärt. Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist derzeit der Einsatz der PET zur Bewertung des Therapieansprechens sowohl beim Interimsstaging als auch beim Einsatz zwischen 2 Behandlungsmodalitäten. Die Interims-PET demonstrierte die Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob sich die beobachtete Trennschärfe mittels risikoadaptierter Therapie in einen patientenrelevanten Nutzen (Senkung der Toxizität, Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens) umsetzen lässt, ist derzeit Gegenstand von mehreren randomisierten Studien mit unterschiedlichen Lymphomentitäten und Krankheitsstadien. Die Rolle der PET bei der Rezidivdiagnostik ist unklar, da keine entsprechenden Studien vorliegen.

Aufgrund des fehlenden validen Referenzstandards kann der Stellenwert der PET im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren für alle Fragestellungen dieses Berichts nur mithilfe von kontrollierten (idealerweise randomisierten) Studien definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersuchen. Eine Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens beim Krankheitsbild der malignen Lymphome sollte daher entweder erst nach erbrachter Effektivitätsprüfung oder im Rahmen von ver-

gleichenden klinischen Studien erfolgen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Gruppe der Kinder gerichtet werden, da die Effekte der Diagnostik mittels PET in dieser Patientengruppe bisher am wenigsten untersucht wurden.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Positronenemissionstomografie FDG-PET, maligne Lymphome, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, systematische Übersicht, Nutzenbewertung