

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag D06-01B
Version 1.0
Stand: 09.11.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01B

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans.....	2
2.2 Fragestellung des Berichts.....	2
2.2.1 Gemeinsame Bearbeitung der Teilfragestellungen	2
2.2.2 Festlegung des Zielvolumens bei Kopf- und Halstumoren	2
2.2.3 Differenzielle Aussagen für einzelne Indikationen.....	3
2.3 Zielgrößen	3
2.4 Population	4
2.4.1 Zweitmalignome bei Kopf- und Halstumoren	4
2.4.2 Unbekannter Primärtumor.....	4
2.5 Studientypen	5
2.6 Referenzstandard	6
2.6.1 Pragmatischer Umgang mit dem Referenzstandard	6
2.6.2 PET bzw. PET/CT als „Add-on“-Test	6
2.7 Bewertung der diagnostischen Güte anhand von Sekundärliteratur.....	7
2.8 Strahlenschutz	7
2.9 Literaturverzeichnis.....	8
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	10
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	10
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	11
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	11
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	13
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	13
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	13

4.3	Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	14
4.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	15
4.4.1	Begrüßung und Einleitung	15
4.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Endpunkt „Änderung im klinischen Management“ Unterpunkt a): Stellenwert für die Nutzenbewertung.....	17
4.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Gemeinsame Bearbeitung der Fragestellungen zu der Beurteilung des Behandlungsansprechens und dem Nachweis von Rezidiven.....	46
4.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Referenzstandard	54
4.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	61
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....		70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CCT	Clinical Controlled Trial
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary Site
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	Fluorodeoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCLC	Small Cell Lung Cancer
UICC	International Union against Cancer

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.06.2009 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version 0.1 vom 27.05.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.07.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.08.2009 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

In den Stellungnahmen wurden verschiedene Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge für die Darstellung des Hintergrundes eingebracht. So wurde z. B. angemerkt, dass die in Europa gebräuchliche Klassifikation der UICC (International Union against Cancer) [1] und die Leitlinien der DKG (Deutschen Krebsgesellschaft) [2,3] in den Hintergrund aufgenommen werden sollten. Die Anmerkungen wurden geprüft und das Kapitel entsprechend überarbeitet.

2.2 Fragestellung des Berichts

2.2.1 Gemeinsame Bearbeitung der Teilfragestellungen

Von den Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass eine gemeinsame Bearbeitung der Teilfragestellungen „Beurteilung des Behandlungsansprechens“ und „Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht)“ bei Kopf- und Halstumoren nicht sinnvoll sei. Die gemeinsame Bearbeitung der beiden Teilfragestellungen werde insbesondere durch die unterschiedlichen Patientenpopulationen erschwert. Im Berichtsplan werden daher die beiden Teilfragestellungen separat aufgenommen.

2.2.2 Festlegung des Zielvolumens bei Kopf- und Halstumoren

Es wurde angemerkt, dass die PET bzw. PET/CT im Rahmen der strahlentherapeutischen Planung und Behandlung der exakten Festlegung des Zielvolumens diene; dieser Aspekt allerdings nicht im Berichtsplan berücksichtigt worden sei.

Das Zielvolumen wird in Kapitel 2 „Ziele der Untersuchung“ unter dem Punkt 1 adressiert: „Bestimmung des Tumorstadiums von Kopf- und Halstumoren, einschließlich der **Tumorausdehnung** und der Unterstützung bei einer gezielten Biopsie“. Hierbei wird unter Tumorausdehnung auch das Zielvolumen verstanden. In Abschnitt 4.1.2.2 „Prüf- und Vergleichsinterventionen“ wurde auf diese Fragestellung noch einmal explizit eingegangen und der Berichtsplan entsprechend erweitert.

2.2.3 Differenzielle Aussagen für einzelne Indikationen

Die Stellungnehmenden regen an zu berücksichtigen, dass bei den Kopf- und Halstumoren die Rate an Fernmetastasen je nach Tumor unterschiedlich häufig sei und daher wesentlich differenzierter im Bericht dargestellt werden sollte. Aus der Rate der Fernmetastasen würden sich Schlussfolgerungen für den Einsatz der PET bzw. PET/CT ergeben.

Das IQWiG wurde in diesem Projekt beauftragt, Aussagen zu der Gesamtheit der Kopf- und Halstumoren sowie zu unbekanntem Primärtumoren (insbesondere Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs) zu machen. Eine indikationsspezifische Aufarbeitung ist zwar nicht Teil des Auftrages, könnte aber – falls die Datenlage dies erlaubt – ggf. zur Erklärung von Heterogenität herangezogen werden. Im Übrigen wird in den Stellungnahmen nicht spezifiziert, wie sich eventuelle Unterschiede bei der Rate der Fernmetastasen auf die Schlussfolgerungen auswirken könnten.

Es ergibt sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.3 Zielgrößen

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Zielgrößen. Es wurde gefordert, den Endpunkt „Änderungen im klinischen Management“ als primäre Zielgröße für den Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren zu definieren. Als Argumente führten die Stellungnehmenden an, dass eine Verknüpfung von diagnostischen und therapeutischen Strategien zur Bestimmung eines patientenrelevanten Nutzens grundsätzlich abzulehnen sei. Der Nutzen einer diagnostischen Methode sei ihrer Auffassung nach bereits daran erkennbar, wenn diese das therapeutische Management beeinflussen könne.

Bei der Nutzenbewertung von diagnostischen Verfahren gilt die Stufe 5 nach Fryback und Thornbury (Auswirkungen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte) als Maßstab für die Feststellung eines Nutzens [4]. Wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben wurde, hat man in der Vergangenheit die Bewertung von diagnostischen Tests primär über die Bewertung der technischen Merkmale und die Evaluation der diagnostischen Güte ausgeführt. Seitdem hat eine Weiterentwicklung stattgefunden, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die patientenrelevanten Konsequenzen in den Vordergrund gerückt sind. Obwohl Studien, die die Auswirkung auf das klinische Management der Patienten beschreiben (Stufe 4 nach Fryback und Thornbury), bereits eine bessere Einschätzung des Wertes eines diagnostischen Verfahrens ermöglichen, ist hiermit noch nicht sichergestellt, dass tatsächlich ein patientenrelevanter Nutzen vorliegt. Erst die Verknüpfung der klinischen Managementänderung mit den daraus resultierenden patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht die Beurteilung des tatsächlichen Nutzens [5-8].

Von den Stellungnehmenden wurde auch angemerkt, dass eine Änderung des klinischen Managements, z. B. im Sinne einer Änderung eines kurativen in ein palliatives Vorgehen, nicht durch die im Berichtsplan angegebenen Parameter (Mortalität, Morbidität, Auswahl optimal verträglicher Behandlungsmethoden) messbar sei.

Im Berichtsplan wurde, zusätzlich zu den von den Stellungnehmenden zitierten Zielgrößen Mortalität und Morbidität, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität als primäre Zielgröße definiert. Die Konsequenzen, die sich aus einer Änderung eines kurativen in ein palliatives Vorgehen für den Patienten ergeben, sollten mit der Zielgröße „Lebensqualität“ abgebildet werden können. Im Übrigen werden zur Einschätzung eines eventuellen Gewinns an Lebensqualität Daten zur Morbidität bzw. Mortalität benötigt, um eine angemessene Abwägung zu ermöglichen.

Im Berichtsplan erfolgt keine Änderung der Priorisierung der Zielgrößen. Die Zielgröße „Änderungen im klinischen Management“ wird weiterhin als ergänzende Information dargestellt.

2.4 Population

2.4.1 Zweitmalignome bei Kopf- und Halstumoren

Es wurde angemerkt, dass das relativ häufige Auftreten von Zweitmalignomen, die einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten hätten, nicht im Berichtsplan berücksichtigt werde.

Im Berichtsplan wird unter Kapitel 2 „Ziele der Untersuchung“ unter Ziel 1c der Punkt „Detektion von synchronen Zweittumoren“ beschrieben. Dies steht synonym für „Zweitmalignome“.

Es ergibt sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.4.2 Unbekannter Primärtumor

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Ansatz, die PET bzw. PET/CT bei einem unbekanntem Primärtumor erst nach allen anderen diagnostischen Methoden einzusetzen, nicht korrekt sei. Vielmehr sei es wichtig zu untersuchen, inwiefern die PET bzw. PET/CT, wenn sie am Anfang der Diagnostik eingesetzt wird, dem Untersucher das Auffinden des Primärtumors und die Biopsie erleichtere. Bei dieser Vorgehensweise sollte geklärt werden, inwiefern andere Untersuchungen damit eingespart werden könnten.

Bei der oben genannten Fragestellung geht es um den Nutzen der PET bei Lymphknotenmetastasen und die Bestimmung des idealen Zeitpunktes der PET-Untersuchung. Der Auftrag lautet jedoch nicht, dass die PET bei der Einweisungsdiagnose „Lymphknotenmetastasen“, sondern bei unbekanntem Primärtumor untersucht werden soll.

Definitionsgemäß sind unbekannte Primärtumoren „Tumoren, bei denen mittels konventioneller Diagnostik der Primärtumor nicht ausfindig gemacht wurde“. Diese Definition wurde so in der Anhörung bestätigt. Obwohl die präzise Anwendung der Definition eines unbekanntes Primärtumors nur den Vergleich mit der PET bzw. PET/CT als Add-on-Diagnostik zulassen würde, sind die Vorgaben im Berichtsplan weniger restriktiv. Es wird lediglich gefordert, dass eine Beschreibung der eingesetzten diagnostischen Verfahren vorliegt. Damit werden für die Bewertung auch Vergleichsstudien mit der PET bzw. PET/CT zugelassen, bei denen keine komplette Abklärung mit konventionellen Verfahren erfolgt ist.

Im Berichtsplan wird bezüglich der Fragestellung „unbekannter Primärtumor“ keine Änderung vorgenommen.

2.5 Studientypen

In Zusammenhang mit der Forderung, den Endpunkt „Änderungen im klinischen Management“ als primäre Zielgröße zu definieren, wurde auch angemerkt, dass randomisierte Studien nicht notwendig seien, um anhand dieser Zielgröße einen Nutzen der PET bzw. PET/CT zu belegen. Es wurde weiter angemerkt, dass die Forderung nach Evidenzklassifizierung des G-BA Stufe I unangemessen sei. Als ein Argument wurde von den Stellungnehmenden die Studie von Tricoci et al. [9] zitiert, die klinische Leitlinien der American Heart Association untersucht hatten. Diese Studie zeigte, dass viele klinische Leitlinien nur zu einem geringen Prozentsatz durch Studien mit hohem Evidenzgrad belegt sind. Die Stellungnehmenden wiesen daher darauf hin, dass bei der Betrachtung dieser Studie erhebliche Zweifel aufkämen über die Anwendbarkeit ausschließlich des höchsten Evidenzlevels als einziges objektives Maß für den klinischen Nutzen.

Der Auftrag des IQWiG ist es, eine Nutzenbewertung vorzunehmen, nicht eine Leitlinie zu erstellen. Für die Nutzenbewertung ist in dem Methodenpapier des IQWiG [10] u. a. festgelegt, welche Studientypen relevante Informationen liefern.

Wie bereits unter Abschnitt 2.3 dargelegt, kann allein anhand der Änderungen im klinischen Management kein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden. Um den Nutzen der PET bzw. PET/CT bezogen auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen, liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse. Im Berichtsplan ist beschrieben, dass unter bestimmten Voraussetzungen auch eindeutig prospektiv geplante, nicht randomisierte kontrollierte Studien herangezogen werden können. Diese Erweiterung der Studientypen erfolgte unter anderem aufgrund des erst langsamen Paradigmenwechsels in der Bewertung diagnostischer Verfahren. Aus Sicht des Instituts führen die vorgebrachten Argumente nicht zu einer Änderung der Einschlusskriterien für Studientypen im Berichtsplan. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht generell die Möglichkeit, auf qualitativ angemessene Studien zu verweisen, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden eine valide Beantwortung der Fragestellung des Berichts ermöglichen.

Im Übrigen ist bereits in früheren Bewertungen des Instituts wiederholt festgestellt worden, dass das Fehlen ergebnissicherer Studien nicht mit einem fehlenden Nutzen gleichzusetzen ist. Allerdings werden eben ergebnissichere Studien benötigt, um einen Nutzenbeleg oder Hinweis auf einen Nutzen aussprechen zu können. Das Institut versteht seine Aufgabe nicht darin, einen fehlenden Nutzen nachzuweisen; dies stellte ein Unterfangen dar, das erkenntnistheoretisch kaum möglich ist.

Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich insofern nicht.

2.6 Referenzstandard

2.6.1 Pragmatischer Umgang mit dem Referenzstandard

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass eine Biopsie als Referenzstandard nicht in allen Situationen durchgeführt werden könne. Da aus ethischen und technischen Gründen meist nicht sämtliche Befunde mittels Biopsie zu sichern seien, müsse ersatzweise ggf. eine definitive Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebender Verlaufskontrollen (Regression / Progress von Herden) bzw. des klinischen Verlaufs berücksichtigt werden. Dieses Argument wurde bereits im Anhörungsverfahren zu dem Berichtsplan des Projektes D06-01A „PET und PET/CT bei malignen Lymphomen“ [11] angebracht. Die Stellungnehmenden verwiesen zudem auf das Fazit des oben genannten Abschlussberichts [12] und merkten an, dass es absehbar sei, dass sich die Problematik des fehlenden Referenzstandards auch bei der vorliegenden Indikation ergeben werde. Auch in Anbetracht der folgenden Bewertungsverfahren bzgl. der PET bzw. PET/CT wurde von den Stellungnehmenden angeregt, einen pragmatischen Ansatz im Umgang mit den sich daraus ergebenden Unsicherheiten zu finden.

Die Diskussion in der wissenschaftlichen Erörterung konnte klären, dass eine Verifikationsdiagnostik mittels Biopsie erforderlich ist, sobald diskordante Befunde auftreten und diese eine therapeutische Konsequenz mit sich führen. Falls eine Biopsie nicht möglich sein sollte, gilt der klinische Verlauf als Referenzstandard. Dieses Vorgehen wurde so auch schon im Berichtsplan beschrieben. Es ergibt sich somit kein Änderungsbedarf für den endgültigen Berichtsplan.

2.6.2 PET bzw. PET/CT als „Add-on“-Test

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die PET bzw. PET/CT in der Regel als „Add-on“-Test zum bestehenden diagnostischen Work-up durchgeführt werde, sodass es z. B. beim Staging ausreichend sein könne, nur die Patienten mit negativer Standarddiagnostik und positiver PET bzw. PET/CT zu verifizieren.

Im Berichtsplan ist es u. a. laut Abschnitt 4.2.2.4 „Studientypen“ in gewissen Situationen möglich, Studien heranzuziehen, die lediglich die diskordanten Fälle verifiziert haben (s. a. voriger Abschnitt).

Es ergibt sich somit keine Änderung des Berichtsplans.

2.7 Bewertung der diagnostischen Güte anhand von Sekundärliteratur

In den Stellungnahmen wurde bezüglich der Bewertung der diagnostischen Güte anhand von Sekundärliteratur auf das Projekt D06-01A „PET und PET/CT bei malignen Lymphomen“ [12] verwiesen. Bei dieser Bewertung habe sich bereits gezeigt, dass sich dieses Vorgehen nicht bewährt habe.

Die Einschlusskriterien für Sekundärliteratur für das Projekt D06-01B „PET und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“ sind in einigen Punkten angepasst worden. Besonders folgende 2 Punkte werden die Bearbeitung der Daten aus der Sekundärliteratur erleichtern:

- Die Forschungsfrage wurde im Format einer sog. PICO-Frage formuliert, die Population, Indextest, Referenzstandard und Endpunkte explizit benennt und nur wenige, spezifisch benannte Aspekte untersucht.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Outcomes einer jeden Studie sind in tabellarischer Form, transparent und vergleichbar, abgebildet und die Daten können eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden.

Wenn überhaupt keine Evidenzsynthesen oder keine Evidenzsynthesen für einzelne Fragestellungen identifiziert werden können, die den höher gesetzten Anforderungen entsprechen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der Primärstudien.

Es ergeben sich somit keine Änderungen an der projektspezifischen Methodik.

2.8 Strahlenschutz

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass Strahlenschutzaspekte bereits im Berichtsplan thematisiert werden sollten.

Diese Anmerkung wurde im endgültigen Berichtsplan umgesetzt. Unter Kapitel 2 „Ziele der Untersuchung“ wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert werden.

2.9 Literaturverzeichnis

1. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg: Springer; 2002.
2. Bootz F, Howaldt HP. Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; mit CD [CD-Beilage]. Germering: Zuckschwerdt; 2009. S. B 1.
3. Bootz F, Howaldt HP. Speicheldrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; mit CD [CD-Beilage]. Germering: Zuckschwerdt; 2009. S. B2.
4. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
5. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336(7653): 1106-1110.
6. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
7. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315): 1388-1393.
8. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 221-248.
9. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. *JAMA* 2009; 301(8): 831-841.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 25.05.2008 [Zugriff am 10.08.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen: Berichtsplan (vorläufige Version); Auftrag D06-01A; Version 0.1 [Online]. 12.09.2007 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/D06-01A_Berichtsplan_vorlaeufige_Version_PET_PET_CT_bei_malignen_Lymphome.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen:

Abschlussbericht; Auftrag D06-01A [Online]. 31.03.2009 [Zugriff am 23.10.2009]. URL:

<http://www.iqwig.de/download/D06->

[01A_Abschlussbericht_PET_bei_malignen_Lymphomen.pdf](http://www.iqwig.de/download/D06-01A_Abschlussbericht_PET_bei_malignen_Lymphomen.pdf).

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.	Bootz, Friedrich, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	Bokisch, Andreas, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
	Grünwald, Frank, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Fietkau, Rainer, Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	Ja	ja	nein
	Nestle, Ursula, PD Dr. med.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft	Brenske, Michael, Dr. med.	ja	nein	nein	Nein	nein	nein
	Krummrey, Gert, Dr. med.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole, Dr. med.	ja	nein	nein	Nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Es wurden keine Stellungnahmen durch Privatpersonen abgegeben.

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Raatz, Heike, Dr.	nein	nein	nein	Nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Bokisch, Andreas, Prof. Dr. Dr. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Fietkau, Rainer, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Großelfinger, Robert, Dr.	IQWiG
Grünwald, Frank, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Krummrey, Gert, Dr.	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Kulig, Michael, PD Dr.	IQWiG
Lange, Stefan, PD Dr.	IQWiG (Moderation)
Raatz, Heike, Dr.	Universitätsspital Basel
Scheike, Inger	IQWiG
Schröer-Günther, Milly, Dr.	IQWiG
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Welter, Stefan	Protokollant

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Endpunkt „Änderung im klinischen Management“ a) Stellenwert für die Nutzenbewertung b) Studiendesigns
TOP 2	Gemeinsame Bearbeitung der Fragestellungen zu der Beurteilung des Behandlungsansprechens und dem Nachweis von Rezidiven
TOP 3	Referenzstandard
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 11.08.2009, 11:00 bis 13:15 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: PD Dr. Stefan Lange

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur heutigen Erörterung. Wir sind vorläufig vollzählig. Mir wurde gesagt, dass Herr Fietkau wohl etwas später kommt, weil er noch im Zug sitzt und mit den Unbilden der Deutschen Bahn zu kämpfen hat.

Ich darf mich erst einmal vorstellen: Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Leiter dieses Instituts und werde diese Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“ moderieren.

Vorab möchte ich ein paar Regularien mitteilen: Diese Veranstaltung wird stenografisch und elektronisch aufgezeichnet, um daraus ein Wortprotokoll zu erstellen. Sollte jemand damit nicht einverstanden sein – wovon wir nicht ausgehen, weil wir das schon in der Einladung angekündigt haben –, müsste er oder sie den Raum verlassen. – Das ist offensichtlich nicht der Fall. Dann können wir so verfahren.

Darüber hinaus haben wir eine Tagesordnung erstellt. Sinn und Zweck dieser Veranstaltung ist es, unklare beziehungsweise diskussionswürdige Punkte aus Ihren Stellungnahmen mit Ihnen zum Zwecke der Vervollständigung und Verbesserung des Berichtsplans zu besprechen. Das Ziel ist es nicht, hier zu einem Konsens zu kommen. Wir wollen uns auf das methodisch beste Vorgehen in diesem Bereich konzentrieren.

Wenn Sie darüber hinaus noch etwas ansprechen möchten, besteht unter Tagesordnungspunkt 4 „Verschiedenes“ dazu Gelegenheit. Wir würden gerne die Reihenfolge der Tagesordnungspunkte einhalten.

Wir rechnen damit, dass wir in etwa zwei Stunden fertig sein sollten. Es ist aber auch nicht schlimm, wenn wir früher fertig würden. Im Anschluss an die Erörterung wird es noch eine kleine Stärkung geben.

Haben Sie noch Fragen zum Organisatorischen? – Das ist nicht der Fall. Dann steigen wir in die Tagesordnung ein. Typischerweise führen wir kurz in unsere Fragestellungen ein. Das macht heute Frau Scheike.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Endpunkt „Änderung im klinischen Management“ Unterpunkt a): Stellenwert für die Nutzenbewertung

Inger Scheike: Ich möchte die Tagesordnungspunkte 1 a) und b) zusammen einleiten, weil sie zusammenhängen. Im Berichtsplan haben wir beschrieben, dass wir den Endpunkt „Änderung im klinischen Management“ als ergänzende Information aufnehmen möchten. Hierzu haben Sie in den Stellungnahmen angemerkt, dass eine Änderung im Management aus Ihrer Sicht ausreichend ist, um einen Nutzen für die PET feststellen zu können.

Unter Tagesordnungspunkt 1 a) würden wir gerne mit Ihnen über den Stellenwert dieser Studien für diese Fragestellung sprechen.

Bei Tagesordnungspunkt 1 b) geht es um das Studiendesign. Hierzu haben Sie angemerkt, dass randomisierte Studien für diesen Endpunkt nicht notwendig sind. Das würden wir gerne mit Ihnen besprechen und Sie bitten, uns das näher zu erläutern.

Moderator Stefan Lange: Wer möchte dazu etwas sagen?

Andreas Bockisch: Randomisierte Studien stellen grundsätzlich eine ethische Herausforderung dar, weil Sie – speziell bei vielen Aspekten der PET – im Grunde genommen die Überlegenheit der Methode kennen, sie aber noch einmal beweisen wollen. Das bedeutet, dass ein Teil der Patienten in einen schlechteren Behandlungszustand kommt, als nötig ist.

Hierbei ist speziell eine Mischung von diagnostischer Maßnahme, um die es hier geht, nämlich die PET-Untersuchung, und Therapie gegeben. Aus meiner Sicht reicht es zunächst einmal völlig aus zu belegen, dass diese diagnostische Maßnahme besser als eine andere ist. Sonst würde man die Frage, ob die Diagnostik und die Genauigkeit der Diagnostik von Wert sind, gleich negieren.

Uns ist natürlich klar, dass marginale Verbesserungen einem entsprechend niedrigeren Preis gegenüberstehen müssen. Dass man also nicht für ein Promille mehrere Hunderttausend Euro pro Patient ausgeben kann, ist sonnenklar. Aber im Prinzip gilt es, eine diagnostische Maßnahme zu beurteilen. Dann lautet die These, dass die diagnostische Maßnahme nur dann Wert hat, wenn sie sich therapeutisch auswirkt.

Ich denke, dass man auch diese These diskutieren muss, weil es sehr wohl auch um eine ethische Frage geht: Weiß der Patient, in welchem Zustand er ist, wenn es um tödliche Erkrankungen geht? Letztlich wird beim Outcome nicht unbedingt die Lebensqualität berücksichtigt. Die Diagnostik kann sehr wohl bezüglich der Lebensqualität deutliche Veränderungen bringen, auch wenn es bezüglich des Überlebens keine Änderung gibt.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht darf ich an dieser Stelle präzisieren: Wir haben die Tagesordnung in zwei Punkte aufgeteilt. Bitte lassen Sie uns versuchen, sie nacheinander abzuhandeln.

Die erste Frage betrifft den Stellenwert bzw. die Änderung im klinischen Management, also diesen Endpunkt. Man stellt zum Beispiel in einer Registerstudie fest, dass die Ärztinnen und Ärzte vor Kenntnis der PET in einer bestimmten Zahl von Fällen eine gewisse Strategie in Betracht gezogen haben. Nach Kenntnis der PET-Befunde haben sie zu einem bestimmten Prozentsatz ihre Strategie geändert, etwa von kurativ auf palliativ oder umgekehrt.

Zunächst einmal stellt sich die Frage, welchen Stellenwert ein solcher Endpunkt an sich in einer Studie für eine Nutzenbewertung haben kann. Sie haben die diagnostische Genauigkeit genannt; dabei handelt es sich vielleicht sogar noch um den Schritt davor, nämlich um Sensitivität und Spezifität.

(Andreas Bockisch: Richtig!)

Der nächste Schritt betrifft die Frage: Reicht es aus, wenn man in einer solchen Studie feststellt, dass die Ärzte zu einem gewissen Prozentsatz ihr Management ändern, sodass diese Methode von Nutzen ist? Sie würden das bejahen und sagen, dass es völlig ausreichend ist?

(Andreas Bockisch: Korrekt!)

Moderator Stefan Lange: Michael Kulig.

Michael Kulig: Ich möchte das ergänzen und nachher noch eine Rückfrage zu der von Ihnen erwähnten Lebensqualität stellen.

Es gibt Studien mit dem höchsten Design, also randomisierte kontrollierte Studien, die genau gezeigt haben, dass diese Veränderung im Management nicht zwangsläufig zu einem erhöhten Nutzen für den Patienten führt. Auch andere Agencies wie die australische oder die amerikanische sagen, dass die Managementveränderungen nichts darüber aussagen, ob es wirklich zu einem relevanten Vorteil für den Patienten kommt.

Sie haben die Lebensqualität erwähnt. Sehen Sie es nicht als notwendig an, die Lebensqualität in solchen Studien zu evaluieren? Sie haben das als gegeben angesehen. Aber das müsste man erst einmal mit einer gut durchgeführten Studie beweisen und belegen.

Andreas Bockisch: Das ist ein hehres Ziel. Ich sehe nur, dass an der diagnostischen Modalität „PET“ die gesamte Evaluierung der Medizin festgemacht werden soll. Es gibt Therapiekonzepte, die als gegeben angesehen werden. Abhängig von der PET-Entscheidung soll herauskommen, ob ein Therapiekonzept besser als ein anderes ist. Das kann die PET nicht leisten. Diese Konzepte müssten separat evaluiert werden. Sie scheinen aber akzeptiert

zu sein. Das Gleiche gilt für die Lebensqualität. Sie ist maßgeblich eine Folge angewandter oder unterlassener therapeutischer Maßnahmen.

Ich denke nicht, dass die Diagnostik dafür verantwortlich gemacht werden kann, ob diese Konzepte richtig oder falsch sind. Die Diagnostik kann den Patienten möglichst präzise kategorisieren, damit eine für ihn individuelle Therapie ausgewählt werden kann. Diese Therapien daraufhin zu überprüfen, ob sie sinnvoll sind, ist etwas anderes.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich möchte noch etwas ergänzen. Sie haben suggestiv gefragt: Wir wissen gar nicht, ob die Änderung des Therapiemanagements überhaupt einen Vorteil beim Outcome bringt. – Das bedeutet natürlich, dass Sie den Klinikern unterstellen, trotz eines Erkenntniszugewinns unter Umständen falsche Entscheidungen zu treffen.

Das würde natürlich wiederum bedeuten, dass Sie alle anderen Methoden, die zu einem Erkenntniszugewinn führen, genau derselben kritischen Prüfung unterziehen müssten wie die PET – sprich: alle herkömmlichen bildgebenden Verfahren und alle Laboruntersuchungen bei entsprechender Fragestellung. Das tun Sie aber offensichtlich nicht, wenn ich Sie richtig verstehe. Vielmehr geht es nur um den Informationszugewinn durch die PET, der von Ihnen vor folgendem Hintergrund hinterfragt wird: Kann es sein, dass die Kliniker eine falsche Entscheidung treffen? – Ist das richtig?

Michael Kulig: Ich wollte keine falschen Entscheidungen unterstellen. In Untersuchungen zeigt sich eben, dass eine Veränderung des klinischen Managements nicht zwangsläufig in einem verbesserten Patientenoutcome resultiert. Dass das auf einer falschen Entscheidung beruht, will ich gar nicht sagen. Das hatte ich auch gar nicht im Sinn.

Ich hatte nach der Lebensqualität gefragt, weil Sie gesagt hatten, es könnte für den Patienten auch alleine wichtig sein zu wissen, wie es um ihn steht.

(Andreas Bockisch: Ja!)

Aber das müsste sich doch irgendwie bei der Lebensqualität oder beim sonstigen Befinden zeigen. Das könnte man doch irgendwie abbilden. Wir – also die Behandelnden oder die Kliniker – gehen davon aus, dass es so sein müsste. Der Punkt ist: Ich würde das gerne belegt sehen und nicht nur von der Annahme ausgehen.

Andreas Bockisch: Da bin ich völlig d'accord. Aber das ist kein Problem der diagnostischen Maßnahme. Es geht zum Beispiel um die Frage, ob das Wissen um die Krankheit von Interesse für den Patienten ist oder nicht. Das kann man evaluieren. Das hat aber nichts mit der Diagnostik zu tun.

Wenn wir über diese Frage reden, kommen wir auch in juristische Bereiche. Denn klar geregelt ist, dass der Patient informiert werden muss. Es stellt sich durchaus die Frage, ob er dann nicht das Recht auf eine entsprechende Diagnostik hat, die die Information mit möglichst hoher Genauigkeit erzeugt.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht muss man versuchen, tatsächlich bei dem Punkt zu bleiben.

Ich möchte nur kurz auf die Frage von Herrn Grünwald nach unserem Auftrag eingehen. Zunächst einmal sind wir im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses tätig. Ich hatte zu Beginn vergessen festzustellen, dass wir das gesamte Konstrukt IQWiG, G-BA usw. in dieser Runde gar nicht hinterfragen können.

Wir sind tatsächlich mit der Feststellung des Nutzens der PET bei verschiedenen Indikationen im Vergleich zu dem, was man als Standardverfahren bezeichnen könnte, beauftragt. Die sich daraus ergebende Frage, ob auch die Standardverfahren in gleicher Weise evaluiert werden, kann man folgendermaßen beantworten: Das ist zunächst einmal nicht Sinn und Zweck dieses Auftrags. Sie gelten als gesetzt. Natürlich ist es berechtigt zu fragen, ob überhaupt sinnvoll ist, was man so alles tut.

Damit stößt man aber irgendwann an Grenzen. Es ist ein bisschen wie bei der Bewertung therapeutischer Maßnahmen, bei der es in den vergangenen Jahrzehnten Paradigmenwechsel gab. Irgendwann hat man gesagt: Bestimmte Dinge sind gesetzt. – Jetzt fangen wir an, nach vielleicht erweiterten oder neuen Maßstäben zu messen.

Hinzu kommt, dass Zusatzgewinne und Zusatznutzen im Laufe der Zeit natürlich deutlich geringer werden. Das ist so im therapeutischen Bereich und wird wahrscheinlich auch im diagnostischen Bereich so sein. Die Schärfe von Verbesserungen oder Veränderungen nimmt ab, sodass man letztlich möglicherweise doch andere Methoden benötigt, um sie nachweisen zu können.

(Frank Grünwald: Darf ich darauf direkt antworten?)

Bitte.

Frank Grünwald: Ich will das Setting einmal umdrehen. Sie sagen: Wir gehen von dem gegebenen Standard aus und schauen, ob es Veränderungen gibt. Diese Veränderungen sind es wert, kritischer geprüft zu werden als das, was wir schon haben.

Gehen wir nun von Deutschland aus: Die PET ist noch nicht für die GKV zugelassen. Wir benutzen sie gewissermaßen als zusätzliche Quelle für Informationen, die wir unter Umständen gewinnen, prüfen sie besonders kritisch und lehnen sie dann ab oder lassen sie zu.

Wenn wir über den deutschen Tellerrand hinausschauen, so stellen wir fest, dass das PET/CT auf internationaler Ebene inzwischen die Standardmethode darstellt. Wenn wir international denken, müssten wir eigentlich sagen: Wir wollen vom internationalen Standard abweichen, indem wir einen Schritt zurückgehen und die PET für Deutschland aus diesen Standardprozeduren ausschließen. Müssten wir unsere Abweichungen von dem internationalen Standard dann nicht auch mit derselben Kritikfähigkeit hinterfragen, die wir sonst als Zusatzinformation würdigen?

Moderator Stefan Lange: Bleiben wir bei dem Punkt. Ich muss Sie korrigieren: Es geht nicht um die Frage der Zulassung der PET in der GKV, denn die PET ist in der GKV im stationären Bereich zugelassen.

Zunächst einmal geht es um die Frage, ob diese Methode auch im ambulanten Bereich außerhalb bestimmter Versorgungskonzepte, bei denen es ohnehin schon entsprechende Verträge gibt, möglich gemacht werden soll. Gegebenenfalls könnte sich die Frage anschließen oder mitbeantwortet werden, ob die PET sogar aus dem stationären Bereich ausgeschlossen werden müsste. Man muss aber feststellen, dass es sich bei der PET gegenwärtig um eine Leistung der GKV handelt.

Sie fragten nach dem internationalen Standard, was ein berechtigtes Stichwort ist. Man kann vielleicht etwas zurückgehen: Letztlich haben wir die gleichen Diskussionen bei der Bewertung von PET und PET/CT bei malignen Lymphomen geführt und zahlreiche Stellungnahmen bekommen – übrigens auch nach unserem Abschlussbericht, was üblicherweise eigentlich nicht mehr vorgesehen ist. Natürlich kann man Stellungnahmen abgeben, aber es ist nicht vorgesehen, daran einen formalen Prozess anzuschließen.

Wir haben uns das dann aber doch noch einmal sehr genau angeschaut. Interessanterweise ist uns in diesen Stellungnahmen auch sehr aktuelle Literatur aus dem Jahr 2009 von Protagonisten auf diesem Gebiet zugeschickt worden. Ich darf Ihnen zum internationalen Standard aus einer Arbeit von Herrn Hutchings zitieren, die uns von Kritikern unseres Berichts zugeschickt worden ist:

Many important questions are left unanswered.

Er endet:

For this reason we recommend that the use of PET for response-monitoring as well as follow-up takes place in the setting of clinical trials.

Das ist genau unsere Schlussfolgerung. Wir befinden uns also in einem herrlichen Konzert mit dem internationalen Standard.

Zu PET bei Lymphomen ist im Jahr 2009 eine weitere systematische Übersicht erschienen, die exakt zur gleichen Schlussfolgerung kommt. Nur so viel zu internationalen Standards. Dieses Argument hören wir auch in anderen Zusammenhängen; darauf achten wir sehr.

Nichtsdestotrotz möchte ich gerne auf den Punkt eingehen, dass die Diagnostik nicht für das Funktionieren der Therapie verantwortlich ist und dass Diagnostik an sich eigentlich nichts schaden kann. An dieser Stelle erlaube ich mir immer, eine Arbeit zu zitieren, die 40 Jahre alt ist. Bei Kindern ist im kardiologischen Bereich festgestellt worden, dass Diagnostik sehr wohl schaden kann. Bei einem bestimmten Anteil von Kindern ist nämlich im Rahmen einer Einschulungsuntersuchung mit damals natürlich noch relativ unperfekten Mitteln eine Herzerkrankung diagnostiziert worden. Später hat man bei einer Reihe von Kindern festgestellt, dass das gar nicht stimmte, sondern dass sie kerngesund waren. Interessanterweise wiesen die Kinder, bei denen die Diagnose fälschlicherweise gestellt worden war, die gleichen Einschränkungen auf wie die tatsächlich kranken Kinder. Also sind die Kinder im Prinzip durch die Diagnostik und durch die daraus resultierenden Konsequenzen vonseiten der Eltern krank gemacht worden.

Diagnostik kann also schon schaden. Sie wissen wahrscheinlich, dass es insbesondere bei der Gendiagnostik auch ein Recht auf Nichtwissen gibt. Denn Sie sagten, dass die Patienten aufgeklärt werden müssen. Genauso gut haben die Patienten aber auch ein Recht auf Nichtwissen, weil man eben die schädlichen Folgen von Informationen kennt.

Insofern sehen wir schon die Notwendigkeit, die Aspekte des Nutzens und des Schadens zu betrachten. Ich glaube nicht, dass die Diagnostik nichts dafür kann, dass die Therapie hinterher funktioniert oder nicht. Denn es ist ja gerade Sinn und Ziel der Diagnostik – das haben Sie selber gesagt –, eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen. Also hat es doch gar keinen Sinn, beides getrennt voneinander zu betrachten. Man muss beides gemeinsam betrachten.

Andreas Bockisch: Ich möchte zuerst einmal klarstellen, dass ich nicht gesagt habe, dass Diagnostik nicht schadet.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Andreas Bockisch: Das ist ganz im Gegenteil durchaus ein Aspekt, dem ich sehr kritisch gegenüberstehe. Man braucht zunächst eine Indikation. Sie muss möglichst gut sein. Aber wenn ich eine Diagnostik durchführe – ich denke, das haben Sie mit Ihren Ausführungen bestätigt –, muss sie auch so gut wie möglich sein. Sie muss so gut wie sinnvoll möglich sein, um es vorsichtiger zu formulieren. Dann erhalten wir eine Beschreibung des Patienten.

Wir diskutieren eigentlich die ganze Zeit darüber, dass die Medizin eine empirische Wissenschaft ist, in der – das hatten Sie auch formuliert – Dinge gesetzt sind. Bestimmte diagnostische und genauso therapeutische Maßnahmen macht man eben so. Jetzt gibt es

gewissermaßen einen Paradigmenwechsel: Die PET ist 35 Jahre alt und nichts Besonderes. Sie wird mit FDG gemacht, einem zugelassenen Radiopharmazeutikum.

Formalistisch verstehe ich gar nicht, warum überhaupt darüber diskutiert wird, ob eine PET gemacht wird oder nicht. Denn es wird weder darüber diskutiert, ob wir Gammakamera- oder CT-Untersuchungen machen, noch ob wir bei neuen Krankheiten und neuen therapeutischen Modalitäten auch noch CT-Untersuchungen machen dürfen. Eine CT macht man eben. Dabei ist die CT nicht älter als die PET.

Ich denke, wir sind uns sofort einig, dass Diagnostik natürlich keinen Sinn hat, wenn ich dem Patienten am Schluss sage: Dieses und jenes ist mit dir los. Ich hätte dir auch vorher sagen können: Egal, was herauskommt, ändert sich gar nichts. – In diesem Fall bin ich sofort d'accord, dass Diagnostik überflüssig ist. Das gilt aber für jede Diagnostik inklusive Ultraschall und Blutbild, wenn sie keine Konsequenz hat.

Man muss sich fragen, was die Konsequenz ist. Die Konsequenz kann sein, dass der Patient über seine Krankheit informiert wird. Man kann darüber diskutieren, ob das eine Kassenleistung sein sollte. Ich denke, es ist erst einmal ein Wert an sich. Hier gilt der gleiche Zusatz: Ich muss vorher wissen, ob der Patient informiert werden will. Wenn er es nicht will, brauche ich auch die Diagnostik nicht zu machen. Wenn er es will, kann es durchaus sinnvoll sein.

Der Knackpunkt ist eigentlich, dass die Empirie bei der Therapie akzeptiert ist, es aber der PET angelastet wird, dass die therapeutischen Strategien möglicherweise gar nicht so gut sind, wie man meint. Aber sie existieren, werden bezahlt und sind akzeptiert. Es kann weder dem Diagnostiker noch dem Fach zur Aufgabe gemacht werden, die Therapien eines anderen Faches zu überprüfen. Das ist eine separate Angelegenheit.

Wie gesagt: Bei einer Erkrankung, die zu nahezu 100 % nebenwirkungsarm oder -frei geheilt wird, braucht man keine Zusatzdiagnostik. Bei einer Erkrankung, die sowieso in kürzester Zeit zum Tode führt, braucht man auch keine weitere Diagnostik. Wir reden also über das Feld dazwischen. Rein synthetisch muss eine diagnostische Methode zunächst einmal belegen, dass sie zumindest unter bestimmten Rahmenbedingungen besser ist als andere Methoden. Das gilt für jede Methode. Ich akzeptiere nicht, dass es heißt: Wir haben so etablierte Methoden. Was neu ist, muss besser sein. – Es reicht, dass das Neue billiger oder nebenwirkungsärmer ist.

Man darf auch nicht den Effekt übersehen, dass eine Methode in der Diagnostik bzw. in der ärztlichen Kunst stabiler ist. Für die PET-Untersuchungen hängt das Ergebnis wenig davon ab, wer die Interpretation der Bilder vornimmt. Es ist also eine Methode, bei der die veröffentlichten Daten der Realität vergleichsweise nahekommen. Bekannt ist ja, dass die Ergebnisse in einer Studie immer besser sind als das, was in der Breite gemacht wird. Diese

Parameter muss man bei einer diagnostischen Methode überprüfen. Gleiches gilt auch für die Geschwindigkeit.

Es ist nicht selten so, dass die PET-Untersuchung alleine besser ist – auch wenn es nur ein bisschen besser ist – als alles andere zusammen, was man gemacht hat. Man müsste sich also fragen, ob man alles andere dann nicht weglässt.

Moderator Stefan Lange: Was heißt „besser“ konkret?

Andreas Bockisch: „Besser“ heißt: höhere Treffsicherheit.

Moderator Stefan Lange: Es geht also zum Beispiel darum, mehr Fälle zu erkennen, also mehr Kranke als richtig krank oder mehr Gesunde als richtig gesund zu bestimmen.

Andreas Bockisch: Richtig. Dabei fragt sich jedenfalls ein guter Diagnostiker sehr wohl, ob ein falsch positiver oder ein falsch negativer Befund für den Patienten eher akzeptabel ist.

„Treffsicherheit“ bedeutet insgesamt die höchste Zahl an richtigen Befunden. Das ist nicht zwingend das beste Ergebnis. Denn es könnte auch sein, dass man eine besonders hohe Spezifität oder eine besonders hohe Sensitivität haben will, je nachdem, worum es letztlich geht.

Moderator Stefan Lange: Bei der PET ist es häufig so, dass bei den Krankheitsbildern gesagt wird: Man will ein möglichst korrektes Stadium der Krankheit und damit zum Beispiel auch Metastasen oder Ähnliches erfassen. Dabei würde es sich um so etwas wie ein Upstaging handeln, um andere Therapiekonzepte anzuwenden. Da würde „besser“ bedeuten, mehr Krankheitsherde zu erkennen.

Andreas Bockisch: Wenn ich korrekter bin.

Moderator Stefan Lange: Müsste ich dann aber nicht für die zusätzlich entdeckten Fälle wissen, dass die Patienten auch tatsächlich davon profitieren, dass ich sie besser zuordne?

Andreas Bockisch: Da kommen wir aus meiner Sicht wieder zu der Grundsatzannahme. Es wird für die bisherigen diagnostischen Maßnahmen als gesetzt gesehen, dass ein richtiges diagnostisches Ergebnis von Wert ist. Der Zweifel daran besteht darin, dass eine Verbesserung der Diagnostik auch den Wert steigert. Das würde zum Beispiel bedeuten: Um Himmels willen, entwickelt CT nicht weiter; macht das auf dem Niveau von 1990. Denn alles, was dazugekommen ist, ist vielleicht gar nicht hilfreich.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht kann ich das erläutern: Bei dem, worauf wir gesetzt haben – Standarddiagnostik –, haben wir ein Therapiekonzept. Bei den Lymphomen gibt es bestimmte Chemotherapieprotokolle, während bei den Kopf-Hals-Tumoren ein operatives Vorgehen vielleicht mit einer Radiochemotherapie kombiniert wird – je nach Stadium. Wir

wissen aus Studien, dass das funktioniert. Bei diesen Therapiekonzepten gibt es Vorteile gegenüber anderen Therapiekonzepten. Das heißt, hierbei habe ich die Verknüpfung von dermaßen diagnostizierten Patienten, sodass ich weiß: Da gibt es eine Therapie, die funktioniert. Dann weiß ich, was ich tun muss.

Wenn ich zusätzliche Fälle entdecke, weiß ich nicht, ob das für sie auch gilt. Wo ist jetzt die Pflicht? Denn gesetzt den Fall, dass ich für diese zusätzlich entdeckten Fälle gar keine vernünftige Therapieoption hätte, weil die sich daraus ergebende Konsequenz gar nicht besser wäre, da ich auch ohne diese Kenntnis so handeln würde, brauche ich das gar nicht zu diagnostizieren.

Andreas Bockisch: Da bin ich im Prinzip d'accord. Aber ich kann Ihnen ein Beispiel geben. Dabei meine ich nicht, dass PET genehmigt werden muss, weil die anderen Verfahren auch nicht besser sind. Es ist praktisch der klinische Alltag, dass in der empirischen Wissenschaft der Medizin an jeder Ecke versucht wird, etwas besser zu machen.

Beim CT beispielsweise kamen wir vor 15 Jahren oder noch vor 10 Jahren Schicht für Schicht mit einer Dicke von 1 cm oder 8 mm weiter. Jetzt haben wir das Spiral-CT. Ich kann Ihnen nahezu garantieren, dass Sie kaum eine Lungenuntersuchung machen können, ohne kleinste Rundherde zu finden. Kein Mensch weiß, wie man mit denen umgehen soll. Das stört aber keinen. Niemand sagt: Das CT muss wieder schlechter werden. – Man wird lernen, damit umzugehen. Man hat gelernt, damit umzugehen.

Auf dem Gebiet der Nuklearmedizin gibt es eine wunderbare zugelassene Methode, die Leberszintigrafie. Die macht niemand mehr; die braucht man nicht. Das ergibt sich von alleine. Bei der PET ist es umgekehrt: Es gibt viele PET-Untersuchungen in Deutschland, die nicht bezahlt werden. Sie hatten gesagt, dass die PET eine Kassenleistung sei. Ich kenne mich vielleicht im Detail nicht genug aus. Bei den DRGs im stationären Bereich mag sie ja genehmigt sein, jedoch gibt es kein Geld dafür. Aus dem Etat der zuweisenden Kollegen werden Gelder für die PET zur Verfügung gestellt, weil sie einen Bedarf haben. Denn sie wollen sich bei ihren Therapieentscheidungen nach dem Ergebnis richten.

Dann kommen wir zur folgenden Frage: Ist die Therapieentscheidung für den Patienten zielführend? Ich muss sagen: Ich weiß es nicht. Es gibt natürlich Studien, die unter anderem prognostisch zeigen, dass, wenn man Patienten nach PET-Befundkriterien einteilt, die positive Gruppe bei entsprechenden Krankheiten deutlich schlechter läuft als die PET-negative Gruppe. Daher ist logisch, dass man als Nächstes eine Studie durchführt und schaut, ob man die Therapiekonzepte für diese Gruppierung ändern kann. Aber die Studie dazu, wie man mit der Therapie umgeht, kann nicht aus der Nuklearmedizin kommen.

Moderator Stefan Lange: Jein. Vielleicht können wir uns ein bisschen annähern. Sie haben vorher gesagt: keine Diagnostik ohne Konsequenz. – Habe ich Sie richtig zitiert?

Andreas Bockisch: Zulasten der Solidargemeinschaft.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Die Konsequenz kann ich doch erst dann ziehen, wenn ich weiß, dass das auch funktioniert. Wie Sie gerade gesagt haben: Es gibt die prognostisch Ungünstigen und die prognostisch Günstigen. Eigentlich brauche ich wieder individuelle Therapiekonzepte – das wäre die Konsequenz –, damit ich den prognostisch Günstigen vielleicht etwas Belastendes erspare und bei den prognostisch Ungünstigen vielleicht noch etwas draufsattelle, um die Prognose zu verbessern. Aber bevor ich nicht weiß, ob das wirklich funktioniert, existiert doch diese Konsequenz gar nicht. Wenn ich das nicht weiß, würde ich doch Diagnostik ohne Konsequenz betreiben.

Wer muss solche Studien durchführen? Das müssen nicht die Nuklearmediziner oder die Hals-Nasen-Ohren-Ärzte machen. Vielleicht müssten sie sich zusammentun. Es gibt ja solche Studien.

(Rainer Fietkau betritt den Raum.)

Andreas Bockisch: Um den Punkt ganz kurz abzuarbeiten, möchte ich sagen: Dann muss das auch jemand bezahlen. Diese Studien sind sehr teuer und sehr langwierig. Wenn eine solche Studie fertig ist, kann ich Ihnen nahezu garantieren, dass es ein neues Therapiekonzept gibt. Dann müssen Sie die Diagnostik neu evaluieren.

Moderator Stefan Lange: Da muss ich Ihnen leider widersprechen: Diese Studien sind nicht langwierig. Sie sind auch nicht teuer und nicht groß. Es gibt ein schönes Beispiel beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom. Dabei handelte es sich um eine Studie mit 120 Patienten, in der sehr schön gezeigt worden ist, dass es durch die PET-Untersuchung eine Ersparnis von invasiven Eingriffen bei den Patienten geben kann. Das ist eine kleine Studie, die in Holland durchgeführt worden ist. In Holland geht das komischerweise, in Deutschland nicht.

Das ist also nicht immer zwangsläufig so. Studien sind immer dann groß und langwierig, wenn die Unterschiede klein sind, die man zeigen möchte. Wenn sie aber bedeutsam sind, so wie das für die PET kolportiert wird, kann man das auch mit vergleichsweise einfachen Mitteln belegen.

Ich darf an dieser Stelle Herrn Fietkau begrüßen.

Rainer Fietkau: Grüß Gott.

Moderator Stefan Lange: Er ist jetzt zu uns gestoßen – leider etwas zu spät, weil uns die Deutsche Bahn einen Strich durch die Rechnung gemacht hat.

Wir sind immer noch beim ersten Tagesordnungspunkt und versuchen, uns auszutauschen, inwieweit der Endpunkt „Änderung im klinischen Management“ einen Stellenwert für die Nutzenbewertung hat. Dabei sind wir eigentlich noch beim Schritt davor, nämlich bei der

diagnostischen Genauigkeit, und diskutieren die Frage, inwiefern die diagnostische Genauigkeit alleine schon einen Nutzen darstellt. – Michael Kulig hat sich gemeldet.

Michael Kulig: Ich möchte gerne auf den Punkt „klinisches Management“ zurückkommen. Sie haben vorhin so schön gesagt, Herr Bockisch: Für einen Diagnostiker ist es wichtig oder gut, ein Abbild des Patienten zu haben und genau zu diagnostizieren. Aus unserer Diskussion erschließt sich mir immer noch nicht, was das genaue Abbild für einen Vorteil hat, wenn ich noch nicht weiß, was ich hinterher damit mache. Das betrifft also die Konsequenz, von der wir gesprochen haben.

Die Änderung des klinischen Managements ist genauso eine Konsequenz, die sich mir nicht erschließt, wie die Annahme, dass das wirklich zwangsläufig in einem patientenrelevanten Nutzen resultiert. Unsere Frage an Sie war, inwieweit das klinische Management allein wirklich schon den Nutzen ausmacht. Das erschließt sich mir nach unserem bisherigen Austausch noch nicht.

Andreas Bockisch: Meine Antwort an Sie und an Herrn Lange, um mal vom Allgemeineren zum Spezielleren zu kommen, lautet: Es gibt natürlich Dinge, die man als Naturgesetz und als gegeben ansieht, nämlich wenn man zum Beispiel in kurativer Absicht bestrahlen möchte, durch die PET-Untersuchung aber bekannt ist, dass sich an einer anderen Stelle noch ein Tumor befindet. Dann geht man davon aus, dass dieser Patient durch diesen nicht bestrahlten Tumor letztlich zu Schaden kommen wird. Natürlich kann man das auch infrage stellen und sagen: Vielleicht wächst dieser Tumor gar nicht. – Aber das entspricht nicht der Lebenserfahrung.

Es gibt also spezielle Situationen, in denen ich als Arzt sagen würde: Hierbei bin ich einfach nicht bereit, eine randomisierte Studie zu machen. Das geht irgendwo nicht mehr. Wenn ich zeigen kann – das wäre ja eine Änderung des Patientenmanagements –, dass ein Teil des Tumors nicht im Strahlenfeld liegt und es noch eine Sekundärerkrankung gibt, hat das unmittelbare Konsequenzen, die in der Ideologie der Medizin, nach der ein bösartiger Tumor letztlich zum Tod führt, Konsequenzen haben muss, die man nicht mehr weiter untersuchen kann.

Rainer Fietkau: Was würden Sie denn als Nutzen für den Patienten ansehen? Was definieren wir als Nutzen?

Moderator Stefan Lange: Das ist im Sozialgesetzbuch sehr klar formuliert: die Verbesserung der Lebenserwartung und Mortalität, die Veränderung der Morbidität im Sinne von krankheitsbedingter Morbidität oder auch Komplikationen von Therapien; das ist die Lebensqualität. Das ist bei Nutzenbewertungen zu berücksichtigen, wobei eben auch die Vermeidung von invasiven Prozeduren, die belastend für Patienten sind, sicher einen patientenrelevanten Nutzen bedeuten kann.

Rainer Fietkau: Die Frage ist natürlich, wie häufig wir bei diesen Patienten so eine Änderung der Therapiekonsequenz zu erwarten haben. Das sind zwei Aspekte. Zum einen können wir nicht erwarten, dass wir durch die Therapieänderung die Prognose des Patienten im Wesentlichen verändern. Denn die Prognose des Patienten wird bestimmt durch die Tumorerkrankung, die Therapie und den Patienten selbst.

Eintreten wird aber eine Änderung der Therapiemodalität und der Belastung des Patienten. Das ist ein Parameter. Gehen wir bei diesen Tumoren einmal davon aus, dass sie eine erhöhte Anzahl von Fernmetastasen haben, die Sie vorher nicht feststellen. Dann werden Sie ein anderes Therapiekonzept als ohne Fernmetastasen fahren. Ich glaube, darüber sind wir uns einig. Dadurch selektionieren Sie die Patientengruppen besser. Das heißt, Sie ersparen dem Patienten mit Fernmetastasen unter Umständen eine bestimmte Therapie, führen aber dafür andere Modalitäten ein. Einem kleinen Teil dieser Patienten werden Sie vielleicht sogar das Leben retten. Das können Sie aber nicht nachweisen, weil die Fallzahl zu klein ist. Das kann ich Ihnen ausrechnen. Wenn Sie wollen, gehe ich darauf noch einmal genauer ein. Es geht also zum einen um die Änderung der Therapiemodalität.

Die zweite Konsequenz ist natürlich eine ethische: Was will der Patient von uns wissen? Will er wissen, in welchem Tumorstadium er ist? Welche persönliche soziale Konsequenz hat das für ihn? Das können Sie im Moment nur sehr schwer bewerten. Denn wir haben ganz andere Fragestellungen.

Wie häufig können wir Änderungen der Therapiemodalitäten erwarten? Ich gehe davon aus, dass wir bei den Tumoren in der Kopf-Hals-Region eine Häufigkeit von Fernmetastasen von ungefähr 10 bis 20 % zu erwarten haben. Wir werden auch noch ein paar Zweittumoren entdecken. Das sind ungefähr 4 bis 5 %.

Moderator Stefan Lange: Jetzt sind wir tatsächlich wieder beim Thema Änderung im Management. Sie haben gerade gesagt: Die Änderung im Management wäre eher in dem Sinne beim Upstaging zu erwarten, dass Fernmetastasen oder synchrone Zweittumore entdeckt werden. Vielleicht kann man zunächst darauf eingehen. Das Ziel wäre dann, belastende Therapien zu ersparen. So habe ich Sie verstanden.

Rainer Fietkau: Ja, oder eben andere Therapieformen durchzuführen. Ob das eine Ersparnis von Therapie oder ein Mehr an Therapie ist, ist ein anderes Problem. Das ändert das Therapiemanagement. Wie es das ändert, kann man jetzt nicht spezifizieren.

Moderator Stefan Lange: Okay. Aber jetzt kommt der entscheidende Punkt: Es ändert zwar das Therapiemanagement, aber es gibt verschiedene Optionen.

(Rainer Fietkau: Ja!)

Es kann mehr, es kann auch weniger sein:

(Rainer Fietkau: Ja!)

mehr mit dem Ziel, tatsächlich mehr Heilung zu erreichen. Denn sonst hätte es keinen Sinn. Wenn ich aggressiver herangehe, habe ich doch das Ziel,

(Rainer Fietkau: Könnte sein!)

entweder mehr Heilung oder eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen.

Rainer Fietkau: Das könnte ein Mehr an Therapie bedeuten.

Moderator Stefan Lange: Das heißt, das wäre dann sozusagen der patientenrelevante Nutzen.

Das andere Ziel wäre die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten durch Vermeidung von Therapie und Einschränkung belastender Therapien.

(Rainer Fietkau: Ja!)

Beim zweiten Ziel würde ich aber trotzdem erwarten, dass ich die Lebenszeit damit vielleicht gar nicht verkürze. Sie hatten das ein bisschen ins Absurde gezogen und gesagt: Na ja, die Fernmetastasen wachsen vielleicht gar nicht. – Aber ich könnte dadurch zum Beispiel zu einem Verzicht auf eine systemische Therapie kommen, die vielleicht doch kurativ gewesen wäre, weil ich denke, dass es sowieso keinen Sinn mehr hat. Ich halte das nicht für völlig ausgeschlossen und für nicht aus der Luft gegriffen.

Das heißt, eigentlich müsste ich nachweisen, dass der Verzicht auf Therapien zum einen eigentlich nicht zu einer bedeutsamen Verschlechterung der Prognose – man müsste definieren, was das heißt – und zum anderen zu einem Zugewinn an Lebensqualität führt. So wäre es beim zweiten Fall. Beim ersten Fall haben wir gesagt, dass sich die Lebenszeit oder die krankheitsfreie Lebenszeit verlängern müsste. Im zweiten Fall geht es um die Lebensqualität.

Das ist aber doch nicht notwendigerweise gegeben, nur weil sich das Management ändert; das kann ich doch nachweisen. Es gibt Situationen, in denen das eben nicht eintritt. Obwohl es äußerst plausibel ist, passiert es einfach nicht. Das haben wir in der Medizin ständig, tagtäglich. Das ist unser Riesenproblem.

Rainer Fietkau: Das Problem ist, das haben Sie selber ...

Moderator Stefan Lange: Ich habe noch einen zweiten Punkt. Auch die Antwort auf die Frage nach der sozialen Konsequenz für die Patienten sollte sich in einer verbesserten Lebensqualität äußern. Auch das kann ich dann wieder prüfen.

Rainer Fietkau: Das ist die Frage.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Rainer Fietkau: Zum ersten Punkt, der Verbesserung der Überlebensraten. Sie haben selber gesagt: Je kleiner der Unterschied ist, desto mehr Studien braucht man. – Wir haben bei den Kopf-Hals-Tumoren nicht so viele Patienten in Deutschland. Die Fallzahl ist kleiner als beim Bronchialkarzinom. Eine Managementänderung könnte man nachweisen. Ich glaube, eine dänische Studie hat das gemacht.

Die zweite Frage ist: In welcher Höhe erwarten Sie eine Verbesserung der Prognose, indem Sie die Therapie intensivieren? Man kann eigentlich ein Exempel machen. Bei ungefähr 20 % der Patienten finden Sie Fernmetastasen. Von diesen 20 % hat ungefähr die Hälfte – ich greife einmal relativ hoch – eine singuläre Fernmetastase, die Sie operieren oder stereotaktisch bestrahlen können. Bei diesen 10 % haben Sie nach fünf Jahren – das weiß man von Lebermetastasen und anderen Tumoren – eine Überlebensrate von ungefähr 20 %. Das heißt, wenn Sie das jetzt hochrechnen, sehen Sie, dass Sie die Prognose dieses Gesamtkollektivs um gerade einmal 2 bis 3 % verbessern.

Um das nachzuweisen, bedarf es einer immensen Fallzahl, die Sie wahrscheinlich nicht in dem Maße bekommen, wie Sie sie haben wollen, weil die Fallzahlen in der Subgruppe einfach zu klein sind. Das ist aber für den einzelnen Patienten durchaus ein Überlebensgewinn.

Moderator Stefan Lange: Das kann man ja jetzt erst einmal so stehen lassen. Man könnte es jetzt kalkulieren und durchrechnen.

Rainer Fietkau: Das muss man durchrechnen; ich habe es eben Pi mal Daumen ausgerechnet.

Moderator Stefan Lange: Man kann auch über den Tellerrand schauen. Vielleicht kann man sich mit vielen Zentren zusammentun usw. Aber okay, das akzeptiere ich jetzt erst einmal so. – Herr Krummrey hat sich gemeldet.

Gert Krummrey: Ich habe eine Frage zur Änderung des klinischen Managements. Ich nehme an – ich bin kein Nuklearmediziner –, dass PET manchmal einfach als Bestätigungsdiagnostik angewendet wird, dass man also einfach die Ergebnisse der morphologischen Bildgebung noch einmal funktionell untermauern möchte. Durch die Konfirmation der Ergebnisse dieses Work-ups durch das andere Work-up ist man einfach sicherer und weiß, dass man beim Therapiemanagement gerade nichts ändern muss. Allein diese Sicherheit, dass ich im Staging sicherer bin und den Pfad, den ich mir schon vorher überlegt hatte, mit mehr Sicherheit gehen kann, wäre in meinen Augen schon ein Vorteil für die Behandler und damit implizit auch für den Patienten.

Ich möchte eine Frage zur Lebensqualität stellen. Es gibt sicherlich das Recht auf Nichtwissen, das Sie angeführt haben und das sicherlich beachtet werden muss. Aber ich stelle mir zum Beispiel folgenden Fall der Rezidivdiagnostik als unglaublich schwer zu messen vor: Die Onkologen und Nuklearmediziner tun sich zusammen und sagen: Wir können dir jetzt mit 95 % Sicherheit sagen, dass es sich um eine Vernarbung im Lymphknotenbereich und um nichts Aktives handelt. – Wenn ein Patient damit nach Hause geht, wäre das für mich ein Wert an sich, also ein Zugewinn an Lebensqualität.

Ich weiß nicht, wie man so etwas mit SF-36 oder Ähnlichem messen kann. Aber ich denke, das ist auch ein Aspekt. Die Diskussion hier führen wir ja auch im G-BA. Wir setzen uns gerade mit Ihrem Produkt zu den Lymphomen auseinander. Das sind schwierige Aspekte, finde ich. Hat es Auswirkungen auf das Management, wenn sich zum Beispiel die therapeutische Endstrecke für verschiedene Stadien gar nicht sehr unterscheidet? Würden wir sagen: Dadurch, dass die Diagnostik eine größere Sicherheit liefert, hat sie ihren Part getan? Überfordert man quasi die Ansprüche an dieses diagnostische Verfahren, wie Herr Prof. Bockisch schon sagte, wenn man alles, was danach kommt, die therapeutische Kaskade ...

Moderator Stefan Lange: Herr Krummrey, das habe ich verstanden. Sie sagen Folgendes: Wenn sich das Management ändert, ist es ein patientenrelevanter Nutzen; wenn es sich nicht ändert, ist es auch ein patientenrelevanter Nutzen.

(Gert Krummrey: Kann sein!)

Also ist es immer ein patientenrelevanter Nutzen.

Ich glaube, das geht nicht. Das ist absurd. Sorry, wenn ich da jetzt einmal ein bisschen deutlich werde: entweder – oder. Dann brauchen wir es gar nicht mehr zu bewerten.

Zum Zweiten: Natürlich kann man sagen, dass es Situationen gibt, in denen für den Betroffenen eindeutig klar ist, dass man nichts zu machen braucht. Aber Sie haben ja nicht nur denjenigen, den Sie untersuchen und bei dem dann die Bestätigungsdiagnostik richtig ist. Sie untersuchen eine Fülle von Menschen. Wir haben gerade festgestellt, dass Diagnostik möglicherweise auch einen Schaden bezüglich der Lebensqualität verursachen kann. Das muss man gegeneinanderstellen und in Summe betrachten. Dann sieht man, ob man mehr Nutzen als Schaden hat. Diese Aufgabe haben wir im therapeutischen, aber auch im diagnostischen Bereich zu erfüllen. – Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich muss noch einmal einen Schritt zurückgehen. Sie haben mit Ihrer Nullhypothese sozusagen Grundfesten der Medizin infrage gestellt, nämlich dass es im Endeffekt zur besseren Behandlung beitragen kann, wenn man mehr über den Patienten weiß.

Moderator Stefan Lange: Nicht dass es kann, sondern dass es zwangsläufig so ist, habe ich infrage gestellt.

Frank Grünwald: Sie zitieren eine 40 Jahre alte Arbeit, was mich noch nicht überzeugt hat. In der Medizin gibt es im Moment sehr viele Veränderungen, die auch vom Gesundheitssystem finanziert werden müssen – sprich: Vorsorgeuntersuchungen, Ausweitung der Untersuchungen von Kindern bzw. Jugendlichen und Screeninguntersuchungen, die auch nur mit einem Informationsgewinn begründet werden. Es ist aber nie die Evidenz geprüft worden, ob dieser Informationsgewinn überhaupt Vorteile für den Patienten bringt.

Man kann also nicht sagen: Alles andere ist schon da; das braucht man nicht zu hinterfragen. – Wir befinden uns in einem Entwicklungsprozess, in dem eigentlich vorausgesetzt wird, dass mehr Information für den Patienten gut ist. Insofern haben wir beim PET im Moment eine Abweichung von diesem üblichen Prozedere.

Moderator Stefan Lange: Nein, tut mir leid. Ich muss Ihnen widersprechen, Herr Grünwald. Ich kann auch eine aktuellere Arbeit aus dem Jahr 2002 zitieren. Sie ist jetzt schon sieben Jahre alt, aber immerhin. Sie hatten gerade die Früherkennung angesprochen: Man hat festgestellt, dass es für kleine Kinder nicht mit einem Vorteil, sondern sogar mit einem Nachteil verbunden ist, wenn man ihr Neuroblastom erkennt. Sie kennen sie vielleicht auch.

(Frank Grünwald: Ja!)

Das ist eine sehr gut kontrollierte Untersuchung. Wir wissen also, dass Wissen kein Selbstzweck ist und dass Wissen wie Information schaden kann. Sie sagten gerade, das kennten Sie auch. Also haben wir doch schon ein Beispiel, das die Nullhypothese, dass Wissen immer einen Nutzen hat, widerlegt.

Frank Grünwald: Die Untersuchung ist mir bestens bekannt, weil meine Kinder zum Teil auch teilgenommen haben. Diese Studie zitiere ich auch oft in Diskussionen mit den Studenten. Nichtsdestotrotz, Ihre Nullhypothese lautet: Der Informationsgewinn bringt erst einmal keine Vorteile für den behandelten Patienten, ...

Moderator Stefan Lange: Das stimmt nicht. Das ist nicht meine Nullhypothese.

Frank Grünwald: ... solange wir ihn nicht nachgewiesen haben. Sie fordern sozusagen, dass wir einen Informationsgewinn – dass es also für den Patienten Vorteile bringt – für alles nachweisen, was wir haben. Das tun wir für viele andere Entwicklungen in der modernen Medizin im Moment nicht.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, es hat keinen Sinn, an dieser Stelle weiterzudiskutieren. Es ist unser gesetzlicher Auftrag, das zu tun. Es hat keinen Sinn, ihn hier zu diskutieren. Das Institut ist im Jahr 2004 auf eine gesetzliche Grundlage gestellt worden.

Es soll den Nutzen von therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen bewerten, und zwar nach den internationalen Standards.

Frank Grünwald: Aber nicht in Kombination mit der entsprechenden Therapie. Das ist, glaube ich, der Knackpunkt, über den wir im Moment diskutieren.

Moderator Stefan Lange: Nach den internationalen Standards. Ich habe Ihnen zum Beispiel den internationalen Standard für unser erstes Verfahren vorgelesen. International wird gefordert, dass wir es im Rahmen von klinischen Studien gemeinsam mit den Konsequenzen prüfen müssen. Das fordern nicht wir, sondern auf internationaler Ebene selbst Nuklearmediziner. Das liegt mir sehr am Herzen. So steht es etwa in der Arbeit von Hutchings aus dem Jahr 2009, die uns von Ihnen zugeschickt worden ist. Dafür waren wir sehr dankbar, weil sie uns bis dahin noch gar nicht aufgefallen war. Darin steht genau das Gleiche wie im Fazit unseres Abschlussberichts, nämlich dass es sich bei diesem Vorgehen, so zu prüfen, um den internationalen Standard handelt.

Andreas Bockisch: Hier hat niemand etwas gegen Studien.

Moderator Stefan Lange: Wunderbar.

Andreas Bockisch: Für mich handelt es sich um eine ethische Frage, was wir machen, bis es die Studien gibt. Schließen wir Dinge, die nach dem allgemeinen Konsens der Fachleute sinnvoll sind, aus? Oder sagen wir: Eigentlich ist das alles ziemlich plausibel. Deshalb tun wir das, fordern aber die Studie ein, um dann zu entscheiden, ob es weitergeht?

Für mich liegt der eigentliche Knackpunkt darin – ich glaube nämlich nicht an die Weltformel in der Medizin – dass man akzeptieren muss, dass es ein übliches medizinisches Vorgehen gibt. Ich kann Ihnen blindlings sagen: Etwas von dem, was heute gesichertes Wissen zu sein scheint, wird sich in 20 Jahren als falsch herausstellen. Wir wissen nur nicht, was es ist. Das ist nun einmal der Maßstab, den wir haben. Das wird getan.

Jetzt kommt etwas – davon gehe ich jedenfalls fest aus, sonst machen wir keine PET-Untersuchung –, von dem gezeigt worden ist, dass die Genauigkeit und die Treffsicherheit gegenüber anderen Methoden gesteigert sind. Dann zweifeln wir aber an, dass mehr Wissen und genaueres Messen einen Vorteil haben.

Ich kann Ihnen aus radiologischer Sicht völlig folgen, dass mehr Wissen für den Patienten nicht zwangsläufig ein Vorteil ist. Aber es ist plausibel, dass es so ist. Wir haben es mit einer zunehmend individualisierten Medizin zu tun, bei der man den Patienten immer genauer beschreiben möchte, weil es auch Medikamente gibt, die immer präziser funktionieren.

Ich bin missverstanden worden: Wenn ich außerhalb eines intendierten Bestrahlungsfeldes einen Tumor sehe, führt das natürlich nicht dazu, die systemische Therapie wegzulassen. Es

würde eher dazu führen, dass man eine durchführt – natürlich nur deshalb, weil man dann weiß, dass noch mehr Tumor vorhanden ist.

Moderator Stefan Lange: Das würde also zu einer Intensivierung der Therapie führen.

Andreas Bockisch: Ja. Aber Sie wissen natürlich nicht, ob das für den Patienten von Vorteil ist.

Moderator Stefan Lange: Richtig. – Herr Krummrey.

Gert Krummrey: Sie sprechen vom Stand 2009. Hutchings hat in der PET-Community sicherlich einen gewissen Stellenwert. Ich denke aber, es gibt zwei Ebenen, nämlich zum einen die wissenschaftliche Bewertung, die sicherlich kritisch ist. Sie werden wahrscheinlich kaum eine Studie finden, die nicht mit dem Satz endet: Further studies oder further trials are needed. – Es ist sicher so, dass die Medizin immer den Durst nach mehr Bestätigung und nach noch genaueren Kenntnissen hat. Aber es gibt zum anderen auch die leistungsrechtliche Bewertung.

Moderator Stefan Lange: Nein, nein.

Gert Krummrey: Vom April 2009 kann ich die CMS zitieren, die auf Basis dieser National Oncology PET Registry in den USA, also quasi nur basierend auf dieser Information, zum Beispiel bei den Lymphomen und bei vielen anderen Entitäten gesagt hat: Ja, wir treffen diese Entscheidung. – Dabei ging es nur um die Frage, ob es bei diesen Patienten zu einer Managementänderung geführt hat.

Darauf möchte ich nur hinweisen, weil Sie sagten, Hutchings sei der Stand der Dinge.

Moderator Stefan Lange: Nur um das zu präzisieren – dann können wir sofort weitermachen: Hier steht, dass Sie sagen, es sollte nur im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden. Das hat nichts mit der Forderung zu tun: Wir brauchen mehr Studien.

Herrn Bockisch möchte ich Folgendes antworten: Es geht nicht darum, etwas auszuschließen, sondern zu überlegen, wie man es sinnvoll und kontrolliert weiter anwenden kann, um gleichzeitig einen Erkenntnisgewinn zu erlangen. Das ist der Gedanke, der dahintersteckt.

Möglicherweise bedeutet das auch, dass das Verfahren bei manchen Patienten nicht eingesetzt werden kann. Es gibt eine Vielzahl von Vorschlägen für Studiendesigns in diesem Bereich. Es kann daher genauso gut bedeuten, dass man, basierend auf den jeweiligen Ergebnissen der PET- oder PET/CT-Untersuchungen, verschiedene Therapiearme prüft, um zu schauen, ob man aus dem zusätzlichen Wissen wirklich eine Konsequenz ziehen kann.

Es geht also nicht nur darum, gar nichts mehr zu machen, sondern danach zu fragen, in welchem Setting wir das machen können. Das ist der Punkt. – Michael Kulig.

Michael Kulig: Herr Grünwald, es gibt auch ein ganz aktuelles Beispiel dafür, dass nach einer Diagnose etwas schlechter ist. Das haben wir beim Sprachscreening-Bericht gesehen: Wenn Eltern mit der Diagnose einer Sprachstörung konfrontiert werden, reden sie mit ihren Kindern ganz anders und verwenden etwa nur ganz einfache Satzstrukturen. Das zeigen also nicht nur 40 Jahre alte Studien.

Herr Krummrey, Sie sprachen die Sicherheit an. Dass PET und CT gleiche Ergebnisse zeigen, kann man einfach an der Vier-Felder-Tafel sehen: Einmal bekommt man konkordante Ergebnisse; dann hat man vielleicht mehr Sicherheit. Aber zwangsläufig bekommt man auch diskordante Ergebnisse. Dann muss man schauen, ob eine Änderung im Management überhaupt in einen Vorteil mündet.

Bei einer negativen PET könnte man sagen: Na gut, dann machen wir ein anderes Management. Wir brauchen keine größere Therapie. Da ist nichts. – Beim Lymphombericht haben wir gesehen, dass eine Studie gezeigt hat, dass das so auch nicht stimmt.

Unsere Argumentation lautet auch weiterhin, dass man das klinische Management schon evaluieren und danach fragen muss, was das als Outcome bedeutet, weil man sonst eine falsch geleitete Entscheidung treffen würde, die für den Patienten durchaus negativ sein könnte.

Sie fragten, ob das bedeutet, gar keine Studien mehr zu machen. Das betrifft auch das Thema des internationalen Standards. Gerade die Amerikaner führen – wenn auch nur für das staatliche Medicare-Programm – ein Clinical-Evidence-Development-Programm durch, in das sie auch PET aufgenommen haben. PET wird weiterhin evaluiert, weil die Aussagen nicht klar sind. Sie lassen es unter gewissen Auflagen zu, um weiterhin eine Evidenz zu erzeugen. Wir würden natürlich auch klinische Studien fordern und Studien nicht zwangsläufig ausschließen. Man muss die Evidenz generieren. Das ist wichtig.

Gert Krummrey: Das CED-Programm für PET ist für fast alle Indikationen seit dem 9. April 2009 abgeschlossen. Bei CED handelte es sich um das PET-Register. Das haben die sich unter Evidenzgenerierung vorgestellt. Es ist jetzt präsentiert worden und enthält Hunderttausende PET-Untersuchungen. Das nimmt man dort als Maßstab für die Entscheidung, es aus dem CED-Programm herauszunehmen und es in die breite Versorgung zu bringen.

Michael Kulig: Auf einem Kongress im Juni haben sie es anders dargestellt und durchaus genau diese Einschränkung ...

Moderator Stefan Lange: Wir nehmen das jetzt erst einmal so auf. Wir müssen schauen, dass wir ein bisschen weiterkommen. Herr Fietkau hatte sich noch zu dem Punkt gemeldet. Ich denke, uns allen ist klar, was wir jeweils meinen. Wenn Herr Fietkau seinen Aspekt vorgebracht hat, würde ich noch einmal auf die folgende Frage kommen wollen: Welche

Studiendesigns brauchen wir, um diese Änderung im Management auch tatsächlich nachweisen zu können? – Bitte, Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Ich gehe auf das ein, was Sie angesprochen haben. Wenn man Studien fordert – auch in der Literatur –, muss man immer schauen, welche Ziele man überhaupt überprüfen und welche Unterschiede man in den Studien überhaupt erwarten kann. Kann eine Studie überhaupt ein positives Ergebnis liefern oder scheitern wir an der Fallzahl oder an anderen Variablen, die innerhalb einer Studie auftreten?

Man kann in Studien sicherlich Therapiemanagementänderungen nachweisen; das ist ein fließender Übergang zu Ihren Ausführungen. Ich habe aber große Zweifel, dass Sie in der gegenwärtigen Landschaft, zumindest in Deutschland, irgendwelche prognostischen Unterschiede oder Überlebensunterschiede finden. Ihre Forderung, nachzuweisen, dass wir dem Patienten nicht durch Informationsgewinn schaden, ist in der Onkologie, zumindest aber in der Erwachsenenonkologie, sehr schwierig umzusetzen. Denn die Fallzahl in den einzelnen Subgruppen ist einfach zu klein. Sie tun sich da sehr schwer. Das muss man einfach akzeptieren.

Ich habe Ihnen einmal ein Beispiel hochgerechnet, das Sie gerne auch einmal durchrechnen können. Ich bin mir ziemlich sicher, weil man sich damit ja auch beschäftigt: Für diese Unterschiede brauchten Sie so hohe Fallzahlen, dass Sie sie wahrscheinlich nicht nachweisen können.

Die Frage, die man sich dann wirklich stellen muss, lautet: Kann man so einen Unterschied vom Prinzip her überhaupt nachweisen? Dann spielen andere Aspekte eine Rolle, die ich angesprochen habe, nämlich ethische und sozialpolitische. Ich weiß nicht, wie wir das bewerten müssen. Das gebe ich durchaus zu.

Moderator Stefan Lange: Welche Studien sollen wir denn nun betrachten? Ich will Ihnen unser Vorgehen noch einmal kurz skizzieren: Wir definieren die Patienten, die Indikationen, die Intervention, also die therapeutische Maßnahme, den Outcome – Sie sagen „Änderung des Managements“ – und womit wir es vergleichen wollen. Das entspricht dem PICO-Schema. Outcome ist also eine Änderung des Managements.

Welche Art von Studien sollen wir dabei recherchieren, um das zu dokumentieren? Es entspricht unserem Vorgehen, dass wir die Literatur durchsuchen und nach entsprechenden Studien suchen. Welche Studien können uns das nachweisen? – Herr Krummrey.

Gert Krummrey: Auf Seite 26 des Berichtsplans nehmen Sie eine Abstufung vor. Ich denke, wir sind uns alle einig: Wenn es gut gemachte RCTs gibt, soll man sie bewerten. Andernfalls muss man schauen, ob es gut gemachte CCTs gibt. Wenn man zum Beispiel etwas wie das PET-Register aus den USA hat, bei dem man einfach durch die bloße Masse dieser Fälle

vielleicht Chancen hat, bei diesen kleinen Entitäten eine gewisse substanzielle Fallzahl zusammenzubekommen, soll man es auch betrachten.

Ich weiß, dass – wie Sie sagen – die Ergebnisunsicherheit natürlich steigt, je weiter man heruntergeht. Aber Sie schreiben selber, dass so etwas auch adaptiert sein muss, weil es gerade im diagnostischen Bereich erst allmählich zu diesem Paradigmenwechsel kommt, sich von der reinen Sensitivität und Spezifität abzuwenden und auch das zu betrachten, was danach kommt.

Es gibt ein Beispiel: Der G-BA hat NSCLC und SCLC bewertet. Sie haben schon Lymphome bewertet. Sie haben selber feststellen müssen, dass es nur eine oder zwei Studien gab, die das auf dem Level 5 nach Thornbury belegt haben, was wir alle wissen wollen, nämlich ob es einen positiven Effekt auf den Outcome des Patienten hat.

Das ist doch völlig unproblematisch; wir sind uns doch einig: Wenn es solche Studien gibt, soll man sie betrachten. Nur müssen wir auch die Realität sehen. Ihr letzter Bericht hat die Studienrealität gezeigt. Herr Professor Fietkau hat gerade auch angesprochen, was wahrscheinlich zu erwarten ist.

Moderator Stefan Lange: Unser letzter Bericht hat gezeigt, dass inzwischen eine ganze Reihe klinischer Studien auf dem Weg ist, weil man vorher das Defizit festgestellt hat.

Sie haben mehrfach die Registerstudie zitiert. Die Autoren dieser Studie sagen selbst:

... a major limitation of our data at the inability to determine whether the intended changes in management were in the correct direction or confer benefit in long term outcomes.

Weiter heißt es:

Large registries for evaluating patient outcomes can not replace prospective studies that avoid spectrum and verification bias.

Das sagen die Autoren selbst.

Furthermore, from the registry data we can not document that the positions actually complete the planned management changes.

Sie machen also eine Studie und sagen eigentlich selber: Mit den Ergebnissen können wir nichts anfangen.

(Andreas Bockisch: Sie weisen auf Schwächen hin!)

Hier heißt es:

... can not replace prospective studies ...

(Gert Krummrey: Das sagt ja auch keiner!)

Zu Beginn heißt es:

... *a major limitation* ...

Ich betone: major. – Das heißt, wir wissen gar nicht, ob das mit einem Benefit verknüpft ist. Wir wissen auch gar nicht, ob das überhaupt gemacht worden ist. – Das sagen die selbst. Ich meine: Was sollen wir mit solchen Daten anfangen? – Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Ich kenne ein oder zwei randomisierte Studien, die das tatsächlich bei Kopf-Hals-Tumoren untersucht haben – mehr werden Sie nicht finden –, ob sich das Management geändert hat. Wie gesagt, kenne ich eine einzige.

Moderator Stefan Lange: Darf ich kurz nachhaken: Haben Sie uns diese Studie in Ihrer Stellungnahme schon genannt?

Rainer Fietkau: Ich glaube, noch nicht.

Moderator Stefan Lange: Für eine Nennung wären wir Ihnen sehr dankbar.

Rainer Fietkau: Es ist eine dänische Studie, wenn ich das richtig im Kopf habe.

Moderator Stefan Lange: Das wäre sehr nett.

Rainer Fietkau: Wir haben aber im Moment keine anderen Studien; das sage ich einfach von vornherein. Sie haben sich auch schon in der Recherche geübt und haben wahrscheinlich auch nicht viel mehr gefunden, oder?

Moderator Stefan Lange: Da sind wir uns ziemlich einig.

Rainer Fietkau: Wir sind uns ziemlich einig. Wir haben zurzeit einen Status, bei dem wir sagen: Am liebsten sind uns kontrollierte randomisierte Studien, jedoch haben wir sie nicht. Das müssen wir so sagen. Falls doch, gibt es eine oder zwei. Wie jeder weiß, kann man mit einer randomisierten Studie – sie kann noch so schön sein – eigentlich noch nichts beweisen.

Wenn wir solche Studien nicht haben, müssen wir einen Schritt zurückgehen und Registerstudien heranziehen. Jeder, der Studien macht oder Studien publiziert hat, kennt die Limitation dieser Studien und weiß, welche Kritikpunkte dahinterstehen. Das ist auch den Autoren bekannt. Aber wir haben nichts Besseres. Wenn wir nichts Besseres haben, müssen wir uns überlegen: Was macht man mit dem, was da ist? Das müssen wir halt vor dem Lichte unserer Erfahrung bewerten. So ist auch mein klinisches Vorgehen. Sie können nicht von uns verlangen, dass wir uns Studien, die es nicht gibt, aus den Rippen schneiden. Wir haben keine.

Moderator Stefan Lange: Das tun wir auch nicht. – Michael Kulig.

Michael Kulig: Ich wollte nur richtigstellen, was die Aussage bzw. die Forderung der Stellungnahme war. Da hieß es nicht: Falls wir keine RCTs haben, nehmen wir auch etwas anderes. – Es hieß vielmehr: RCTs sind nicht notwendig. – Wir wollten wissen: Warum nicht? Welche Art von Studien würden Sie als sinnvoll ansehen? Das hat für mich schon eine andere Nuance.

Rainer Fietkau: Man muss natürlich auch über Folgendes nachdenken: Wenn Sie einen Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor haben, führen Sie auch jetzt eine gewisse Menge an Untersuchungen bei diesem Patienten durch. So ist einfach die klinische Routine. Das können Sie auch in einem Teil der Untersuchungen oder Empfehlungen nachlesen. Sie können es klein halten, Sie können es groß halten.

Gehen wir einmal vom deutschen Standard aus: Sie führen ein CT des Thorax, ein Skelettszintigramm und vielleicht ein Ultraschall der Leber durch. Das machen Sie auch als Studienuntersuchungen. Es kostet jetzt schon Geld. Die erste Frage, die sich dadurch stellt, ist zum Beispiel: Wie viele Untersuchungen kann ich dem Patienten ersparen, wenn ich ein PET/CT durchführe? Es handelt sich also nicht um eine Untersuchung, die ich am Anfang als randomisierte Studie durchführen kann. Ich kann sie auch als theoretische Studie durchführen.

Moderator Stefan Lange: Ja. Diesen Aspekt haben wir zu Beginn noch gar nicht benannt: Es ist durchaus denkbar, dass ein neues Verfahren

(Rainer Fietkau: Andere Sachen ersetzen kann!)

das alte ablöst. Die Realität sieht speziell in Deutschland völlig anders aus. Eigentlich satteln wir immer nur etwas drauf.

(Widerspruch von Rainer Fietkau)

Noch nie ist irgendetwas in der Diagnostik so richtig abgeschafft worden.

(Widerspruch von Rainer Fietkau und Andreas Bockisch: Einige Diagnostiken gibt es nicht mehr!)

Okay. Ich habe ein bisschen übertrieben.

Rainer Fietkau: Wenn Sie aus der Diagnostik kommen, wissen Sie, dass einiges schon abgespeckt wurde. Wir haben manche Untersuchungen deutlich zurückgefahren. Das kann man deutlich beobachten.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Guido Skipka.

Guido Skipka: Unsere ewige Diskussion in fast allen Erörterungen betrifft die Frage, wie weit man auf der Evidenzleiter heruntergeht. Das werden wir heute vermutlich auch nicht zu Ende diskutieren.

(Heiterkeit)

Eben klang ein bisschen an, es gäbe große Registerstudien mit riesigen Fallzahlen, was etwas Gutes sei. – Eine große Fallzahl führt erst einmal nur dazu, dass Ergebnisse präziser werden. Aber eine Verzerrung, einen Bias, den man sich durch nicht optimale Designs einhandelt, wird man auch mit doppelter und fünffacher Fallzahl nicht korrigieren. Man erhält präzise falsche Ergebnisse.

(Heiterkeit)

Moderator Stefan Lange: Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich hätte den Wunsch, dass man Studien einbezieht, die ganz unabhängig von PET prüfen, ob eine Änderung des Therapieregimes zu einer Änderung der Prognose oder der Lebensqualität führt. Denn das ist aus meiner Sicht das Entscheidende.

Wir haben zwei Vorgänge miteinander verknüpft. Sie sagen: Um das PET zu akzeptieren, muss die Verknüpfung beider Vorgänge zeigen, dass am Ende etwas anderes herauskommt. Sie erlauben nicht, dass man das eine und das andere überprüft; das muss aus meiner Sicht aber erlaubt werden.

Moderator Stefan Lange: Das ist implizit, wenn ich das sagen darf. Es unabhängig von PET zu machen, hat keinen Sinn. Die absolute Voraussetzung ist, dass in aller Regel bei einer Erkrankung – nehmen wir bestimmte Ausnahmen einmal aus – eine therapeutische Konsequenz existiert. Ich bin sehr sicher: Es ist keine große Kunst nachzuweisen, dass die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, so man sie entdeckt hat, durch eine chirurgische Behandlung, vielleicht verknüpft mit einer Radiochemotherapie, tatsächlich mit einem Benefit im Sinne eines längeren Überlebens der Patienten verbunden ist.

Die entscheidende Frage für PET ist nur, ob für die aus PET resultierende Änderung im Management gegenüber dem bisherigen Standard – ich bin sehr sicher, dass er entsprechend geprüft worden ist – eben auch entsprechend gezeigt worden ist, dass sie tatsächlich mit einer Verbesserung der Überlebenschancen einhergeht.

Wir waren uns gerade relativ einig, dass wir nicht viele solcher Studien finden werden – aus welchen Gründen auch immer. Aber wir nehmen den Punkt noch einmal auf. Wir haben auch im Berichtsplan versucht, den Therapiestandard einigermaßen zu beschreiben – das lässt sich auch alles ganz gut in den Leitlinien nachlesen –, wie die Kopf-Hals-Tumore eben typischerweise, also nicht in jeder Einzelheit und jeder Tumor für sich, behandelt werden. Es

sollte unproblematisch sein festzustellen, dass Therapiestandards existieren, die in entsprechenden Studien geprüft worden sind.

Frank Grünwald: Ich weiß nicht, ob ich richtig verstanden worden bin. Wichtig ist mir, ob sich unabhängig vom PET aus einer Änderung des Therapiemanagements ein Vorteil für den Patienten durch Informationszugewinn ergibt.

Moderator Stefan Lange: Ach so. Das ist aber nicht unser Auftrag, Herr Grünwald. Das hab ich versucht zu sagen.

Frank Grünwald: Das muss es aber sein. Wenn Sie sagen, ich habe ...

Moderator Stefan Lange: Sorry, wir können nicht über unseren Auftrag diskutieren. Bitte, das haben wir immer abgelehnt. Das können wir nicht machen.

Frank Grünwald: Ich will ja nicht anzweifeln, dass das, was Sie als Auftrag bekommen haben, Ihre einzige Aufgabe ist, die Sie erfüllen müssen bzw. die wir jetzt zusammen erfüllen müssen.

Aber Sie sagen: Ich habe A und B und muss beweisen, dass A verknüpft mit B einen signifikanten Unterschied zwischen Anfangspunkt und Endpunkt ergibt. – So habe ich Sie in der letzten Stunde verstanden. Es reicht nicht aus zu sagen: Von Anfang A bis Ende A, aus dem Informationszugewinn im Vergleich zur konventionellen Diagnostik, kann ich noch nicht schließen, dass das PET gut ist. Vielmehr muss ich auch B sehen und dass dieser Informationszugewinn für den Patienten irgendetwas bringt, zum Beispiel eine Verbesserung von Mortalität und Morbidität.

Jetzt muss ich eine Studie finden, die A und B untersucht hat, um zu sagen, dass es vorher und hinterher einen Unterschied gibt, der signifikant und messbar ist. Dann ist die PET gut. – Wenn ich Studien A habe, die einen Informationszugewinn an Bildgebung zeigen, und eine Studie B, die zeigt, dass der Informationszugewinn für den Patienten von Nutzen ist, dann müssen Sie aber eigentlich auch Folgendes akzeptieren: Auch wenn in diesen Studien nicht beides gleichzeitig untersucht wurde, es aber so eklatant ist, dass A und B jeweils signifikante Unterschiede zeigen, muss man durch die Verknüpfung dann auch akzeptieren, dass A verknüpft mit B einen Informationsgewinn für den Patienten bringt.

Moderator Stefan Lange: Ich fürchte, ich habe nicht so richtig verstanden, was Sie mit A und B meinen.

Robert Großelfinger: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, meinen Sie so etwas wie Linked Evidence.

(Frank Grünwald: Ja, genau!)

Sie wollen einfach zeigen, dass das PET-Verfahren, wenn man sich nur auf die Testgüte fokussiert, besser ist als ein Vergleichsverfahren. Diese bessere Testgüte führt zu mehr detektierten Fällen. Das verlinken Sie mit dem bekannten Outcome einer bestimmten Therapie, was zu einem Vorteil führen würde. Habe ich Sie so richtig verstanden?

Frank Grünwald: Sozusagen. Die erste Frage lautet: PET gleich Informationsgewinn? Darüber diskutieren wir noch. Die zweite Frage lautet: Informationsgewinn gleich Vorteil für den Patienten?

Sie haben eingangs gesagt, dass wir Studien finden müssen, die beides in einem haben: Erst einmal muss der Informationsgewinn überhaupt für das PET gezeigt werden. Das Zweite ist der Profit für den Patienten. Meine Forderung ist und war nur: Ich muss auch Studien einbeziehen, die zum einen den Informationsgewinn durch das PET ausweisen und zum anderen zeigen, dass ein Informationsgewinn einen Benefit für den Patienten bringt. Es muss nicht zwangsläufig in einer Studie untersucht worden sein.

Moderator Stefan Lange: Jetzt habe ich Sie verstanden. Sie sagen also zum Beispiel: Beim Informationsgewinn durch CT konnte ich irgendwann einmal in der Vergangenheit nachweisen, dass dieser Informationsgewinn einen Benefit für den Patienten bringt. Jetzt weiß ich also: Informationsgewinn ist mit einem Vorteil verknüpft. Wenn ich also jetzt nachweisen kann, dass PET einen Informationsgewinn bringt und dass Informationsgewinn abstrakt Nutzen bringt, dann bringt PET Nutzen.

Das ist aber nicht ganz folgerichtig, weil es andere Patienten sind, für die Sie zum Beispiel durch die CT einen Informationszugewinn hatten. Der entscheidende Punkt ist, dass diese zusätzlich anders diagnostizierten Patienten durch PET wirklich einen Benefit durch die Therapie haben. Das wissen wir eben oft nicht.

Frank Grünwald: Es geht schon um den Informationsgewinn für die Patienten auf dem heutigen Stand. Ich möchte ein Beispiel geben. Meine Arbeit zeigt: Mit neuen MRT-Sequenzen oder drei Tesla-Geräten, die noch nicht Standard sind, bekomme ich ein genaueres Staging der Kopf-Hals-Tumore. In dieser MR-Untersuchung wurde bewiesen, dass Patientengruppen, die mit diesem MR untersucht wurden, hinterher einen besseren Outcome hatten.

Dann muss aber der Analogschluss zugelassen sein: Wenn ich ein besseres regionales Staging habe und weiß, dass es zu einer Verbesserung der Prognose des Patienten führt, muss ich diesen Schluss analog auch für das PET ziehen können, wenn ich vorher gesehen habe, dass ich durch das PET auch einen Informationsgewinn habe, was das regionale Staging angeht.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich verstanden. Ich glaube ehrlich gesagt, dass das nicht so ist, weil es sich um andere Patienten handelt. – Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Ich habe ein prinzipielles Problem. Ihr Auftrag ist, genau zu überprüfen, ob es durch das PET oder das PET/CT wozu kommt?

Moderator Stefan Lange: Zu einem patientenrelevanten Nutzen.

Rainer Fietkau: Richtig. Jetzt reden wir ungefähr seit einer Stunde über Studien, die vorhanden sind, und solche, die vermutlich nicht vorhanden sind. Wir spekulieren über Möglichkeiten, was es bringen kann und was es nicht bringen kann. Wir müssen aber doch konstatieren, dass es eigentlich keine Studien gibt, die Sie im Moment Ihren Auftrag erfüllen lassen. Wir können dazu wahrscheinlich weder positive noch negative Studien finden. Eigentlich muss man im Moment sagen, soweit ich die Literatur überblicke: Es gibt eigentlich keine Studien, die im Moment die an Sie gestellte Frage beantworten.

Wir haben bisher viele Aspekte herauf und herunter definiert und uns Gedanken gemacht, was man als Endpunkt definieren kann. Aber im Moment, muss ich ehrlicherweise sagen, werden wir nicht viele Studien in dieser Richtung finden, wenn überhaupt. Dann kann man diese Frage eigentlich nicht beantworten. Wir können sie herleiten; das machen wir die ganze Zeit. Sie zitieren Ihre Studien, bei denen Sie sagen: Es könnte einen negativen Effekt haben. – Wir zitieren Studien, die einen positiven Effekt zeigen. Aber letztlich müssen Sie doch zugeben, dass Sie Ihre Fragen mit dem derzeitigen Datenmaterial wohl nicht beantworten werden können.

Moderator Stefan Lange: Doch, wir können unsere Frage schon beantworten. Sie lautet: Gibt es einen Beleg dafür, dass die Anwendung des PET/CT mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist?

(Rainer Fietkau: Wenn es dafür keine Studien gibt?)

Dann werden wir sagen: Es gibt keinen Beleg dafür. Das heißt nicht, dass kein Nutzen vorhanden ist. Wir sagen nur: Es gibt keinen Beleg dafür. Dann gibt es drei mögliche Konsequenzen:

Erstens. Man lässt alles so, wie es bisher war. Dann ändert sich sowieso nichts.

Zweitens. Man schließt es tatsächlich aus. Das wäre die härteste Konsequenz, wenn man sagt: Es darf im Rahmen der GKV überhaupt nicht mehr, auch nicht im Krankenhaus, angewendet werden. Dann kommt ein unglaublicher Druck auf. Sie würden wahrscheinlich sagen: Dann müssen wir alle auswandern.

Drittens. Man sagt: Wir lassen es begrenzt verbunden mit einer Auflage zu, zum Beispiel entsprechende Studien durchzuführen, die uns gegenwärtig noch fehlen.

Die Frage, ob es einen Beleg gibt, lässt sich beantworten. Wir würden sagen: Nein, es gibt keinen Beleg, bzw. die vorhandenen Studien sind nicht ausreichend und nicht hinreichend sicher. Es stimmt nicht ganz, dass wir nichts finden.

Herr Krummrey hatte schon ein bisschen zitiert, dass wir ein abgestuftes Vorgehen haben, wobei wir irgendwann einmal sagen müssen: Da hören wir jetzt auf, weil es keinen Sinn mehr hat, wenn man bis zu einer bestimmten Ebene nichts findet. – Wir wollen uns der Frage der diagnostischen Genauigkeit nähern. Nur sagen wir, dass das alleine nicht ausreicht. Wir brauchen Hinweise dafür, dass sich diese Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit in Änderungen des Managements und diese wiederum in einem verbesserten Outcome der Patienten widerspiegeln. Wie Sie schon sagen, werden wir vermutlich einen Teil dieser Kette nicht finden.

Rainer Fietkau: Ich gehe davon aus, dass Sie ihn nicht finden. Dann ist meiner Meinung nach jedoch die Frage nach der Konsequenz zu stellen. Wenn es diesen Nachweis nicht gibt, kann man sagen: Wir machen gar nichts mehr – was Sie gesagt haben –, was ich für falsch halten würde.

Aber man muss sich dann auch klarmachen, wie man Bedingungen schaffen kann. Ich glaube, das ist auch Ihre Aufgabe. Man kann nicht nur immer sagen: Lass es sein, wir haben keinen Nachweis. Das ist immer die einfachste Aussage, die Sie bei Kopf-Hals-Tumoren wahrscheinlich auch relativ leicht treffen können. Aber man muss sich der Konsequenz daraus für unsere Bevölkerung und unsere Gesellschaft – wir leben nun einmal in einer Gesellschaft – bewusst sein.

Ich denke, wir können uns tagelang darüber streiten, welche Studien es möglicherweise gibt oder nicht gibt. Wir werden in dieser ganzen Kette wenige, wenn überhaupt welche finden. Aber dann muss man sich doch mehr Gedanken über die Konsequenzen machen. Oder gehe ich damit etwas zu weit?

Moderator Stefan Lange: Nein. Ich möchte zwei Punkte nennen: Erstens habe ich nicht nur gesagt, dass es ausgeschlossen werden muss, sondern ich habe drei Optionen genannt.

(Rainer Fietkau: Richtig!)

Es gibt den Gemeinsamen Bundesausschuss in dieser Konstitution noch nicht so lange. Aber in der Vergangenheit gab es – wenn auch nicht allzu viele – schon eine ganze Reihe von Fällen, in denen negative Beschlüsse dazu geführt haben, dass Studien durchgeführt worden sind. Es gab auch Beschlüsse mit Auflagen, die dazu geführt haben, dass Studien durchgeführt worden sind, die teilweise – das mag man sehen, wie man will – von der GKV finanziert worden sind.

Ein sehr aktuelles Beispiel – Herr Krummrey wird das wissen – ist die Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, einer bösartigen Erkrankung. Dort finden sich ähnliche Argumentationen wie bei unserem heutigen Thema. Man setzt sich jetzt zusammen, um zu schauen, ob man eine solche Studie konzipieren und wie man sie am besten finanzieren kann. Diese Konsequenzen werden dabei auch bedacht. Das IQWiG hat keine Mittel, um Studien zu finanzieren. Wenn wir sie hätten, wäre das wunderbar. Wir nehmen das schon sehr ernst.

Es kann aber auch nicht sein, dass alles immer allein auf dem Rücken der GKV ausgetragen wird. Hier muss man sich vielleicht auch an anderer Stelle noch mehr Gedanken über Finanzierungskonzepte und darüber machen, wie man das auf mehr Schultern verteilen kann.

Aber grundsätzlich stimme ich Ihnen zu: Man kann nicht einfach nur lapidar sagen, dass es nichts gibt, sondern muss nach der Konsequenz und danach fragen, wie man das gegebenenfalls umsetzen kann. Dazu gibt es gegenwärtig Bemühungen – nicht akut für die PET und PET/CT, aber in anderen Bereichen. Aus den anderen Bereichen wird man gegebenenfalls etwas übertragen können.

Man muss aber sagen: Die Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses ... Ich glaube, da lehne ich mich schon viel zu weit aus dem Fenster. Denn die Entscheidung wird letztlich vom Gemeinsamen Bundesausschuss getroffen und nicht vom IQWiG. Wir geben nur eine Empfehlung ab.

Das war aber, wenn ich das sagen darf, ein ganz guter Punkt, um diesen ersten Tagesordnungspunkt zu verlassen, weil wir mehr oder weniger Statements ausgetauscht haben und uns vielleicht ein bisschen nähergekommen sind, wenn auch nicht wesentlich. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, Herr Fietkau, wenn Sie uns die Studie nennen könnten, die Sie im Kopf haben. Das würde uns schon sehr helfen.

Vielleicht können wir nun zu Tagesordnungspunkt 2 übergehen. Gegebenenfalls können wir bestimmte Aspekte noch einmal unter dem Punkt „Verschiedenes“ besprechen. Die Frage der Studienfinanzierung wird hier nicht abschließend zu klären sein.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Gemeinsame Bearbeitung der Fragestellungen zu der Beurteilung des Behandlungsansprechens und dem Nachweis von Rezidiven

Moderator Stefan Lange: Frau Scheike.

Inger Scheike: Sie haben in den Stellungnahmen angemerkt, dass die gemeinsame Bearbeitung der Fragestellungen zur Beurteilung des Behandlungsansprechens und des Nachweises von Rezidiven nicht sinnvoll sei. Wir möchten Sie bitten, uns zu erläutern, warum das aus Ihrer Sicht nicht sinnvoll ist.

Rainer Fietkau: Das sind zwei Paar Stiefel. Das Therapieansprechen zu beurteilen, ist etwas anderes, als ein Rezidiv zu beurteilen. Was bedeutet das? Ich kann das nicht für Kopf-Hals-Tumore formulieren, weil es dazu keine Daten gibt. Aber man kann das in einem Analogschluss formulieren.

Wir wissen, dass wir mithilfe der PET/CT sehr wahrscheinlich das frühzeitige Ansprechen eines Tumors auf eine Radiochemotherapie oder Chemotherapie evaluieren können. Dazu gibt es Daten beim Ösophaguskarzinom. Das hat im Wesentlichen die Münchener Arbeitsgruppe gemacht. Wenn Sie das Therapieansprechen eines Tumors und gegebenenfalls die Änderung der Therapie, die daraus folgt, evaluieren, handelt es sich um eine andere Situation, als wenn Sie bei einem Patienten drei Jahre nach der Therapie einen Rezidivverdacht haben, den man erhärten und gleichzeitig herausbekommen will, wie weit der Patient in seiner Metastasierung zu diesem Zeitpunkt fortgeschritten ist.

Es handelt sich also um zwei verschiedene Fragestellungen, die der Patient an Sie zu diesem Zeitpunkt hat: Die eine ist das Therapieansprechen, also die Frage, ob der Patient auf die Radiochemotherapie anspricht. In Deutschland werden ca. 30 % der Patienten primär mit einer Radiochemotherapie behandelt. Das wissen wir inzwischen. Wenn ein Patient nicht auf eine Therapie anspricht und man das Therapiemanagement ändern könnte, hätte das eine Konsequenz für den Patienten.

Ich sage Ihnen gleich: Meines Wissens gibt es dazu keine Daten. Es ist zwar eine interessante wissenschaftliche Fragestellung, aber es gibt keine Daten. Ich wüsste es zumindest nicht. Ich kann Ihnen ehrlich sagen: Wir setzen die PET/CT im Moment nicht für diese Indikation ein. Aber man muss das herausnehmen.

Die andere Situation ist, dass der Patient nach drei Jahren zu Ihnen kommt und wieder einen Knoten am Hals hat. Sie wollen die Therapie festlegen und wissen, ob er noch weitere Tumore zum Beispiel in der Lunge oder in der Leber hat. Hat er vielleicht noch einen weiteren Primärtumor? Dann setzen Sie das PET in einer ganz anderen Situation ein.

Diese Situationen bitte ich einfach zu trennen. Man sollte sie nicht in einen Topf werfen.

Moderator Stefan Lange: Frau Raatz.

Heike Raatz: Meine Frage betrifft folgenden Punkt: Nehmen wir den Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor, den ich behandelt habe. Er hatte Lungenmetastasen, hat irgendetwas am Hals und natürlich seinen Primärtumor. Ich untersuche das Therapieansprechen und muss eigentlich trotzdem nach allem schauen: Fernmetastasen, Primärtumor und Lymphknotenmetastasen.

(Widerspruch von Rainer Fietkau)

Würden Sie nicht schauen, ob die Fernmetastase weg ist, wenn Sie ihn behandeln?

Rainer Fietkau: Sie vermischen Dinge. Sie müssen sich auch ein bisschen mit der Therapie beschäftigen – Entschuldigung. Dazu habe ich etwas geschrieben. Einen Patienten mit einer Fernmetastasierung würden Sie anders behandeln als einen Patienten mit einem Primärtumor und Lymphknotenmetastasen. Ein Patient mit einer Fernmetastasierung wird primär chemotherapiert; er wird nicht radiochemotherapiert. Bei diesen Patienten werden Sie sehr selten in die Verlegenheit kommen, ein PET/CT anzuführen, weil Sie den Nachweis, ob der Tumor anspricht oder nicht, schon primär mit ganz anderen Methoden erbringen. Ich kann mir nicht vorstellen, dass man regelmäßig ein PET/CT durchführt, wenn ein Patient eine Chemotherapie wegen einer Lungenmetastase bekommt. Dann machen Sie eine Röntgenaufnahme und sehen, ob die Lungenmetastase kleiner geworden ist. Damit hat es sich.

Nun haben wir aber die Situation, dass ein Patient einen Tumor in der Tonsille, in der Mandel, und in einem Lymphknoten am Hals hat. Sie wissen nach Ihren vorhergehenden Untersuchungen vorher, dass er keine anderen Fernmetastasen hat. Jetzt stellt sich natürlich die Frage: Kann ich nach zwei Wochen, wenn der Patient nach Möglichkeit ein Drittel der Therapie hinter sich hat, zum Patienten sagen, ob er auf die Behandlung anspricht oder nicht?

Das können Sie zum Beispiel nicht mit anderen bildgebenden Verfahren machen. Dazu gibt es auch Untersuchungen. Dann müssten Sie theoretisch ein PET/CT machen, um die metabolische Aktivität des Tumors beurteilen zu können. Dazu werden Sie aber keine Daten finden. Deswegen wird das im Moment auch niemand außerhalb von Studien machen.

Ich denke, das sind einfach unterschiedliche Herangehensweisen. Wenn Sie aber nach drei Jahren einen Patienten haben, der zum Beispiel mit einer Metastase am Hals zu Ihnen kommt, stellen sich für Sie folgende Fragen: Ist es der gleiche Tumor? Hat der Patient noch eine zusätzliche Lungenmetastase? Hat er eine zusätzliche Lebermetastase? Denn davon hängt wieder Ihr Therapiekonzept ab. Bei diesem Patienten stellt sich schon die Frage, ob ihm zum Beispiel ein PET/CT in der Auswahl der weiteren Therapie nützt. Das sind wirklich zwei unterschiedliche Situationen und Fragestellungen für den Patienten und auch für den Arzt.

Heike Raatz: Wir hatten den Eindruck, dass sich diese beiden Fragestellungen zum Teil in Bezug auf die Zeitschiene überlappen. Die Beispiele, die Sie gebracht haben, waren relativ extrem: einmal kurz direkt nach der Therapie

(Widerspruch von Rainer Fietkau)

oder ein bis zwei Monate danach.

Im anderen Fall machte man nach drei Jahren eine Untersuchung. Wir hatten aber den Eindruck, dass sich das in Bezug auf die Zeitschiene zum Teil relativ stark überlappt: Ich habe die Rezidive nach 2 Monaten. Es gibt aber Studien, in denen man Follow-up-Zeiten hat, die sich stark überlappen. Dort findet man Patienten, die nach acht Monaten auf das Therapieansprechen untersucht worden sind.

Zum einen stellt sich die Frage, wie wir das am besten definieren wollen. Was ist was? Wann spricht man von einem Rezidiv und wann von Therapieansprechen? Wie stark unterscheidet sich das gerade im frühen Zeitraum nach der Therapie? Würde ich einen Patienten, der vier Monate nach der Therapie einen Verdacht auf ein Rezidiv hat, wirklich komplett anders untersuchen, als wenn ich das Therapieansprechen untersuche?

An diesem Punkt ist es ein bisschen kritisch. Ich glaube, bei diesen Extremen ist es relativ leicht zu trennen. Die Frage stellt sich eher im Bereich des kürzeren Follow-up.

Rainer Fietkau: Das Rezidiv ist als das erneute Auftreten eines Tumors definiert; das ist eindeutig. Der Tumor muss also erst einmal weg sein, damit man von einem Rezidiv sprechen kann. Beziehungsweise muss es sich um ein erneutes Wachstum eines Tumors handeln: Der Tumor wird erst klein und fängt dann irgendwann wieder an zu wachsen. Das Rezidiv ist eindeutig definiert; das kann man ziemlich genau sagen.

Beim Therapieansprechen stellt sich das Problem, wie Sie sagen, dass wir im Moment nicht wissen, zu welchem Zeitpunkt wir es am besten evaluieren können. Es gibt sehr viele Untersuchungen, die zu dem Schluss kommen, dass man das relativ früh machen kann, nämlich schon in der ersten Woche – die Nuklearmediziner mögen mich verbessern –, da der Patient in der ersten Woche zum Teil schon anspricht. Es gibt aber auch Untersuchungen, nach denen man – nach Auskunft unseres Nuklearmediziners – gut zwei bis drei Monate warten muss, bis man das Therapieansprechen beurteilen kann.

Das sind aber trotzdem immer noch zwei unterschiedliche Fragestellungen. Dass sich das in manchen Fällen in den frühen Bereichen natürlich überlappt, ist klar. Aber das Problem ist, dass es sich bei den Patienten, die ihr Rezidiv in den ersten drei bis vier Monaten bekommen, meistens um Therapieversagen handelt. Ab einem halben Jahr – jetzt setze ich einfach mal eine Grenze – können Sie eigentlich von einem Rezidiv sprechen.

Es gibt wirklich Unterschiede in der Definition dessen, was zum einen der Arzt haben und zum anderen der Patient wissen will. In einer ganzen Reihe von Untersuchungen ist man folgendermaßen vorgegangen: Wenn das PET negativ ist, habe ich nach vier Monaten eine bessere Prognose, als wenn das PET positiv ist. – Aber diese Frage hat für den Patienten eigentlich keine Konsequenz, außer dass er seine Prognose besser kennt. Ich gebe Ihnen durchaus recht, dass sich dann die Frage stellt, ob es wirklich immer so gut ist, dass man das weiß.

Moderator Stefan Lange: Insbesondere im negativen Fall.

Rainer Fietkau: Ja. Das sind zwei verschiedene Fragestellungen, die man wirklich trennen muss.

Moderator Stefan Lange: Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Vielleicht nur kurz zur Erläuterung: Wir können das an der morphologischen Umgebung festmachen. Wenn man im neurologischen Bild noch einen gewissen Resttumor sieht und nicht weiß, ob er vital ist oder nicht, kann man durch das PET eben feststellen, ob ein Glukosestoffwechsel vorhanden ist oder nicht. Das ist die typische Beurteilung des Therapieeffektes. Diese morphologische Läsion muss dann eigentlich mehr oder weniger verschwunden sein. Wenn dann wieder etwas auftaucht, haben Sie ein Rezidiv.

Moderator Stefan Lange: Frau Raatz.

Heike Raatz: Wahrscheinlich muss man noch einmal in der Primärliteratur nachschauen. Ich denke schon, dass es noch gewisse Überschneidungen gibt, bei denen es wahrscheinlich schwierig sein wird, das zu trennen.

Wir hatten uns überlegt, dass man für die Nutzenstudien, die wir wahrscheinlich nicht finden werden, durchaus sagen kann: Wenn das unterschiedliche therapeutische Konsequenzen hat, könnte es eine Rolle spielen. Es stellt sich die Frage, ob sich dadurch, dass man verschiedene Sachen betrachtet, die diagnostische Güte von PET ändert. Denn darauf würde es im Grunde genommen hinauslaufen.

Muss man davon ausgehen, dass die diagnostische Güte von PET bei der Beurteilung des Therapieansprechens, verglichen mit der Beurteilung von Rezidiven, anders ist? Hier könnte der Einfluss der Therapie dadurch unterschiedlich sein, dass sich die Zeitschienen unterscheiden, weil Rezidive nach der Therapie tendenziell später auftreten als früher. Eventuell hat man auch eine Vorselektion der Patienten. Diese Fragen stellen sich aus unserer Sicht.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Sie setzen den falschen Endpunkt. Es ist nicht die diagnostische Güte, glaube ich, sondern die therapeutische Konsequenz dessen, was Sie daraus folgern. Beim Therapieansprechen haben Sie eine andere therapeutische Konsequenz als beim Rezidiv.

Wenn ein Patient ein erneutes Wachstum eines Tumors hat, stellen Sie sich die Frage: Kann ich ihn noch einmal behandeln oder nicht? Um dann die Therapie auszuwählen, die man dem Patienten anbietet, möchte man als Arzt möglichst viele Informationen haben. Ich kann es zwar nicht wissenschaftlich nachweisen, aber aufgrund meiner klinischen Erfahrung muss ich einfach sagen: Die Entscheidung für eine Therapie hängt davon ab, was der Patient hat.

Wenn er eine singuläre Lungenmetastase hat, wird man sie radikal behandeln und versuchen, sie wegzukriegen. Wenn er aber viele Lebermetastasen und viele Lungenmetastasen hat, wird man den Patienten ganz anders behandeln. Das ist logisch; das muss man nicht beweisen. Um diese Frage geht es in der Rezidivdiagnostik. Hat man einen singulären Befund, den man eventuell noch einmal kurativ angehen kann, oder hat man einen nicht singulären Befund, den man nicht mehr kurativ angehen kann?

Eine andere Frage ergibt sich bei der Remissionsbeurteilung, da man sich hierbei die Fragen stellen könnte: Muss man mit der jetzigen Therapie noch weitermachen? Muss man noch eine andere Modalität hinzufügen? Oder hört man vielleicht sogar mit der Therapie auf? Das sind zwei unterschiedliche Statements.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, Herr Fietkau, das haben wir verstanden. Ich denke, unsere Positionen sind sehr nahe beieinander. So habe ich Frau Raatz gerade auch verstanden. Wir sind uns einig: Eigentlich geht es um die therapeutische Konsequenz. Das sollte man möglicherweise getrennt betrachten.

Wir wollen ja sogar die diagnostische Güte noch mit in den Bericht aufnehmen, obwohl wir gar nicht davon überzeugt sind. Aber uns wird immer wieder gesagt: Es gibt eben nichts anderes, also müsst ihr euch das angucken. – Wir haben das Problem, dass wir in Vorrecherchen feststellen mussten, dass nicht wir, sondern andere Menschen beides immer zusammenwerfen.

Ich verstehe Sie ehrlich gesagt so, dass das gar keinen Sinn hat, sodass wir uns keine Studien anschauen sollten, die das zusammenwerfen.

Rainer Fietkau: Wenn die das absolut zusammengeworfen haben, bringt es nichts. Das muss ich ehrlicher Weise sagen.

Moderator Stefan Lange: Das nehmen wir als Statement mal so hin.

Frank Grünwald: Etwas anderes gilt, wenn man das aufdröseln kann.

Moderator Stefan Lange: Das ist klar, natürlich.

Frank Grünwald: Wenn wir tatsächlich die Tabellen haben – etwa wenn es Früh- und Spätbeurteilungen gibt –, können Sie natürlich durchaus die einzelnen Daten verwerten. Aber das ist ja selbstverständlich.

Moderator Stefan Lange: Herr Bockisch.

Andreas Bockisch: Ich wollte nur zur Definitionsschärfung noch sagen: Als Drittes wurden schon Studien erwähnt, die ich „Therapiesteuerungsstudien“ nennen würde. Darin überprüft man in den ersten Tagen der Therapie, also während die Therapie läuft, ob man ein Ansprechen erkennen kann, und sich dann um die Therapiemodifizierung kümmert. Ich denke, diese Studien sind relativ selten und laufen in der Tat noch unter wissenschaftlichen Aspekten, sodass man sie sicherlich ausklammern sollte.

„Therapieansprechen“ heißt für mich, dass die Therapie beendet ist. Zu einem bestimmten Zeitpunkt – aus unserer Sicht frühestens sechs Wochen nach Ende der Therapie, besser nach zwei bis drei Monaten – schaut man nach, was dabei herausgekommen ist. Das muss man natürlich tun; denn sonst kann man nicht zwischen Rezidiv und Persistenz der Erkrankung unterscheiden.

Moderator Stefan Lange: Herr Krummrey.

Gert Krummrey: Ich möchte nur noch einmal kurz auf die Auftragskonkretisierung hinweisen.

Moderator Stefan Lange: Die nicht existent ist.

Gert Krummrey: Na ja, aber Ihnen sind ja zwei ...

Moderator Stefan Lange: Es gibt keine Auftragskonkretisierung, Herr Krummrey. Das wissen Sie.

Gert Krummrey: Na ja, Sie wissen, ...

Moderator Stefan Lange: Es tut mir leid, es gibt sie nicht.

Gert Krummrey: ... dass der G-BA Ihnen in seinem Dissens aber trotzdem Anhaltspunkte gegeben hat.

Moderator Stefan Lange: Nein, die einzelnen Bänke haben uns Anhaltspunkte gegeben, nicht der G-BA. Das ist wichtig, denn das ist nicht fair. Es gibt in diesem Fall keine Auftragskonkretisierung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Die Bänke haben uns in Papieren ihre Meinungen hierzu mitgeteilt, aber es gibt letztlich keine Auftragskonkretisierung. Das muss man festhalten. Wir erstellen ein Wortprotokoll, das veröffentlicht wird. Jeder kann es nachlesen. Was darin steht, muss richtig sein.

Gert Krummrey: Da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Lange. Ich denke auch nicht, dass es jetzt einen Grund zur Konfrontation gibt.

Die AG hat sich schon im Vorfeld Gedanken gemacht, welche Fragen sie beantwortet wissen möchte. Die AG wird Ihren Bericht wieder bearbeiten und würdigen. Es ist so, wie Sie sagen, dass es für Sie nicht bindend ist. Aber vielleicht ...

Moderator Stefan Lange: Nein, das habe ich nicht gesagt. Es gibt nichts, kein Papier der AG, Herr Krummrey. Das habe ich gesagt. Es gibt kein gemeinsames Papier der AG. Das ist richtig.

Wir nehmen sowieso alles ernst, was vom Gemeinsamen Bundesausschuss und auch von den Bänken kommt. Wenn es ein gemeinsames Papier der AG gäbe, hätte es noch einen höheren Stellenwert. Aber es gibt kein gemeinsames Papier. Die verschiedenen Parteien konnten sich nicht einigen, was sie unter dem Auftrag an uns verstehen.

Gert Krummrey: Herr Lange, Sie haben völlig recht. Ich habe auch mit keinem Wort gesagt, dass es ein gemeinsames Papier gab. Aber es ist doch so, dass Ihnen diese Voten übermittelt wurden.

Moderator Stefan Lange: Das ist richtig.

Gert Krummrey: Sie weisen einen Dissens auf. Sie unterscheiden sich aber nicht in den vier Fragestellungen, also: Staging, Therapieansprechen, Rezidiv, bei begründetem Verdacht, und CUPs. Ich denke – vielleicht sehen das die Experten auch so –, das sind die relevanten Fragestellungen. Es spricht einfach nichts dagegen, sie auch getrennt zu beantworten.

Als jemand, der wahrscheinlich dann in der AG sein wird und Ihr Produkt würdigen und weiterbearbeiten muss, kann ich nur sagen: Das würde mir einfach helfen. Ich wollte in keinsten Weise sagen: Was die DKG im März 2007 geschrieben hat, das bindet das Institut. Wir wissen alle, dass das nicht der Fall ist.

Ich wollte Sie nur darauf hinweisen, dass man sich auch schon an anderer Stelle Gedanken darüber gemacht hat, und Sie bitten, um es noch einmal höflicher zu formulieren, das vielleicht einzubeziehen. Denn diese Papiere existieren in all ihrem Dissens. Das wäre vielleicht etwas, worauf sich zu rekurrieren lohnt.

Moderator Stefan Lange: Herr Krummrey, das machen wir selbstverständlich. Nur manchmal ist es schwierig, wenn sich die Papiere auch noch widersprechen.

(Gert Krummrey: Zugegeben! Klar!)

Dann ist es für den Auftragnehmer natürlich schwierig, die Bedürfnisse des Auftraggebers allumfassend zu befriedigen. Wir müssen da ein bisschen präzise sein – das ist wichtig –,

damit die Dinge ganz korrekt dargestellt werden. Denn es gibt, wie gesagt, ein Wortprotokoll, das nachveröffentlicht und viel gelesen wird. Das war mir an dieser Stelle nur wichtig.

Natürlich nehmen wir das alles sehr ernst. Wir haben allerdings das Problem – das hatte ich ja gerade gesagt –, dass wir nun wiederum Studien finden, die das eben nicht so trennen. Wir müssen überlegen, wie wir damit umgehen. Jetzt haben wir ja ein paar Hinweise bekommen. Ich glaube, das ist jetzt für uns erschöpfend beantwortet.

Dann könnten wir in TOP 3 einsteigen.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Referenzstandard

Inger Scheike: In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass wir bei diesen Indikationen Probleme mit dem Referenzstandard hätten. Es wurde uns nahegelegt, doch einen möglichst pragmatischen Umgang mit dem Referenzstandard zu finden. Wir würden Sie gerne fragen, ob Sie nicht für uns ein paar Ideen oder Lösungen haben, was denn ein pragmatischer Umgang sein könnte.

Gert Krummrey: Das kommt mir irgendwie bekannt vor. Es handelt sich wahrscheinlich um unsere Stellungnahme.

Als erstes Beispiel, wie Sie an die Fragestellung herangehen, haben wir Ihren Bericht zu den Lymphomen, der sehr ausgedehnt ist. Uns ist einfach immer aufgefallen, dass es anscheinend methodisch sehr viele Probleme macht, diese diagnostischen Methoden zu bewerten und zum Beispiel Linked Evidence zu machen, wenn es keinen Referenzstandard gibt.

Wahrscheinlich würde jeder sagen: In der Diagnostik von Tumoren ist die Biopsie, also die Histologie, der Referenzstandard. Sie liefert zwar auch keine Genauigkeit von 100 %, aber es ist das Beste, was wir haben. Bei den Lymphomen konnten wir schon feststellen, dass das oft technisch gar nicht geht. Man kann nicht alle diskordanten oder alle konkordanten Befunde biopsieren – das wird teilweise gefordert –, weil es technisch nicht geht. Zudem gibt es eine ethische Problematik. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich auch einfach zu teuer.

Daher machte uns ein bisschen hilflos, dass man sagt: Es gibt keinen Referenzstandard. Deshalb können wir dieses und jenes nicht vergleichen. – Wir haben uns gefragt, wie man damit umgehen kann. Sie fordern – korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch gesehen habe –, dass in Studien zum Beispiel immer alle diskordanten Befunde bioptisch verifiziert werden müssen, damit quasi die Aussage, die diese Studie macht, eine ausreichende Validität hat, sodass man auf ihren Ergebnissen aufbauen kann.

Das ist natürlich methodisch wünschenswert; aber wir halten es für wenig realistisch. Das meinen wir mit einem etwas pragmatischeren Ansatz. Vielleicht sollte man da etwas nachgeben und auch andere Studien berücksichtigen. Der Referenzstandard kann eben auch das diagnostische Work-up ohne PET sein. Man kann also die konventionelle Diagnostik zum Beispiel mit der klinischen Beobachtung koppeln und schauen, ob es zu einer Progredienz oder Ähnlichem kommt. Auch das kann im Zweifelsfall ein Referenzstandard sein.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht können wir die beiden Aspekte trennen. Sie haben gesagt, diskordante Befunde könne man nicht immer mit dem Referenzstandard Biopsie verifizieren. Dazu würde mich die Meinung der anderen Herrschaften interessieren. Ist das so, wenn wir die diagnostische Güte von PET oder PET/CT ermitteln wollen, sie mit dem konventionellen Verfahren vergleichen und diskordante Befunde – also PET: positiv,

konventionell: negativ, oder umgekehrt – bekommen? Es ist nicht vertretbar, dass man diese diskordanten Befunde in der Regel abklärt und biopsiert?

Frank Grünwald: In manchen Fällen wird es sicherlich nicht nötig sein.

Moderator Stefan Lange: Sie sagen: in manchen Fällen. Reden wir doch einmal vom Allgemeinen, vom Regelfall. Ist es in der Regel nicht möglich? Ich hatte den Eindruck, das hat Herr Krummrey gerade ein bisschen impliziert.

Frank Grünwald: Gehen wir von einem ausgedehnten Kopf-Hals-Tumor aus. Nehmen wir ein Ganzkörperstaging. Wir bekommen im Rahmen der Rezidivdiagnostik in der PET mehrere, für einen Kliniker eindeutige Befunde für Fernmetastasen oder Zweitmalignome – sei es in der Lunge, in der Leber oder an verschiedenen Stellen –, regionale Lymphknotenmetastasen, einen deutlich erhöhten Glukosestoffwechsel. Es hat keinen Sinn, diesen klinisch evidenten Befund noch bioptisch zu sichern. Das wäre unethisch.

Moderator Stefan Lange: Gilt das auch dann, wenn sich das in der konventionellen Diagnostik eben nicht darstellt? Das ist das Entscheidende dabei.

(Andreas Bockisch: Vor allen Dingen dann!)

Vor allen Dingen dann. Dann muss man ihn nicht biopsieren. Sie sind 100 % sicher?

Frank Grünwald: Das gilt natürlich nicht für alle.

Moderator Stefan Lange: Nicht für alle.

Frank Grünwald: Aber sagen wir mal, der Patient hat in der Leber mehrere klare Herde, die im CT nicht zu sehen sind, einige Lymphknotenmetastasen. Wenn es sich um kleine Lymphknotenmetastasen handelt, lassen sie sich gar nicht im CT erkennen. Die sind in der PET eindeutig positiv.

Wenn ich als Kliniker davon überzeugt bin, dass das so ist, hat es keinen Sinn, sie noch zu biopsieren. Es sei denn, man will genetische Untersuchungen an den Zellen machen; das ist etwas anderes. Aber nur, um eine Konfirmation zu bekommen, dass es sich wirklich um Metastasen handelt, brauche ich das bei entsprechenden PET-Konstellationen nicht zu machen. Das kann ich auch dem Patienten gegenüber nicht vertreten.

Moderator Stefan Lange: Okay, das ist eine klare Aussage. – Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Es hängt ein bisschen von der klinischen Situation ab. Wenn Sie einen Befund haben, der singulär und diskordant ist, werden Sie eine histologische Sicherung anstreben.

Anders ist es, wenn Sie verschiedene Befunde haben. Nehmen wir an, Sie haben zwei Lebermetastasen, von denen die eine leuchtet, die andere nicht. Sie sehen aber anhand des klinischen Bildes – zum Beispiel im CT und im PET –, dass zumindest eine der Lebermetastasen in beiden Verfahren sicher ist. Dann werden Sie das nicht mehr histologisch sichern wollen.

Moderator Stefan Lange: Das braucht man auch nicht, denn es ist ja konkordant.

Rainer Fietkau: Ob der Patient zwei Metastasen oder nur eine hat, ist diskordant.

Moderator Stefan Lange: Spielt es denn eine Rolle, ob es zwei sind oder ob es nur eine ist?

Rainer Fietkau: Das kann unter Umständen bei der Frage eine Rolle spielen, ob Sie diese Leber operieren oder nicht.

Moderator Stefan Lange: Obwohl Sie bei der einen dann gar nicht sicher sind?

Rainer Fietkau: Ja.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Rainer Fietkau: Man wird einen histologischen Nachweis anstreben, wenn sein Ergebnis für den Patienten Konsequenzen hat.

Moderator Stefan Lange: Also doch.

Rainer Fietkau: Ja.

Moderator Stefan Lange: In dem Fall, in dem Sie einen Verdacht auf zwei Metastasen in der Leber haben, bei dem die eine konkordant, die andere aber diskordant ist – das hat nun Konsequenzen für den Patienten, ob das eine ist oder ob das zwei sind – da haben Sie gerade gesagt: Nein, wir brauchen nicht zu biopsieren. – Was denn jetzt? Wir müssen schon präzise sein. Das ist wichtig für uns.

Rainer Fietkau: Entschuldigung! Ich bin präzise: Wenn es für den Patienten eine therapeutische Konsequenz hat, werden Sie eine Biopsie anstreben. Das wird man immer tun. Aber die Frage ist, wann eine therapeutische Konsequenz vorliegt.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Rainer Fietkau: Unser Vorgehen ist nicht evidenzbasiert, hat sich aber in der Praxis bewährt: Wenn wir zwei bildgebende Verfahren haben, die zum gleichen Ergebnis kommen, dann akzeptieren wir das.

Moderator Stefan Lange: Konkordanz.

Rainer Fietkau: Konkordant. – Wenn wir diskordante Befunde haben, dann streben wir eine Biopsie an. Wenn sie aber zum Beispiel bei einer multiplen Lebermetastasierung für den Patienten keine Konsequenz hätte, dann werden Sie auch keine Biopsie anstreben.

Moderator Stefan Lange: Das wäre ja auch Unsinn.

Rainer Fietkau: Wir machen es nur, wenn es eine therapeutische, für den Patienten relevante Konsequenz hat.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau, vielen Dank erst einmal. Das ist eine völlig sinnvolle Definition. Ich glaube, selbst das IQWiG wird nicht sagen, dass das zu wenig ist.

Rainer Fietkau: Aber in der Literatur vermischen sich diese Situationen wieder, weil Sie das im Individualfall nicht nachweisen können. Es kann Ihnen also passieren, dass in einer Literaturstelle ein Teil der diskordanten Befunde nachgewiesen und biopsiert worden ist, ein anderer Teil aber nicht, weil eben genau diese Entscheidung in der Klinik getroffen wurde. Dadurch gerät das plötzlich in diese Publikation hinein.

Moderator Stefan Lange: Das ist ja blöd.

Rainer Fietkau: Natürlich ist das blöd. Aber einen Patienten, dem Sie eine Biopsie, etwa weil er 80 Jahre alt ist oder aus anderen Gründen, nicht zumuten können, können Sie auch innerhalb einer Studie nicht zu einer Biopsie zwingen. Damit haben Sie sozusagen sofort einen Ausreißer, der Ihr Ergebnis verwässert. Das ist so.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau, klar ist, dass es in Studien immer irgendwelche Unwägbarkeiten gibt, die Probleme bereiten können. Ich glaube, darin sind wir uns einig. Da wollen wir auch gar keine unrealistischen Anforderungen stellen.

So, wie Sie das formuliert haben, finde ich es sehr nützlich und hilfreich. Natürlich werden wir vermutlich dem Problem begegnen, dass es unter Umständen eine Vermischung gibt und man das vielleicht gar nicht so genau differenzieren kann. Das muss man dann im Einzelfall sehen.

Das war letztlich die Antwort auf unsere Frage. Oder haben Sie noch eine Nachfrage, Frau Raatz?

Heike Raatz: Wir haben diesen Referenzstandard genommen, weil man schon sehen muss, dass es sich um eine andere Erkrankung handelt als beim Lymphom. Es ist nicht primär eine so diffuse Erkrankung wie das Lymphom. Als eine der Standardinterventionen für Lymphknotenmetastasen werden häufig Neck Dissections durchgeführt. Das findet man relativ häufig auch als Referenzstandard.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau, bitte.

Rainer Fietkau: Jetzt muss ich einen kleinen Einwurf machen. Sie werfen Tumore der Kopf-Hals-Region in einen Topf.

Moderator Stefan Lange: Das ist unser Auftrag.

Rainer Fietkau: Das ist Ihr Auftrag. Aber Sie müssen über Ihren Auftrag auch kritisch nachdenken.

Moderator Stefan Lange: Das tun wir immer.

Rainer Fietkau: Das hoffe ich; ich gehe eigentlich davon aus. Deswegen erlauben Sie mir einen kleinen Hinweis: Tumore der Kopf-Hals-Region sind keine einheitliche Entität. Sie haben darunter Tumore, die sich biologisch komplett unterschiedlich verhalten. Das macht Ihre Aufgabe nicht leichter. Das heißt, Sie haben sehr viele Publikationen, in denen Nasopharynx-, Hypopharynx-, Mundhöhlen- und Larynxkarzinome zusammengeworfen werden. Das dürfen sie aber per se eigentlich nicht. Denn ein Larynxkarzinom verhält sich biologisch komplett anders als ein Nasopharynxkarzinom.

Über einen Punkt haben wir überhaupt noch nicht gesprochen, nämlich über den unbekanntem Primärtumor mit einer Hals-Lymphknoten-Metastase. Auch den müssen Sie eigentlich komplett anders behandeln, obwohl sie in sehr vielen Publikationen zusammengeworfen werden. Das erleichtert die Aufgabe nicht, aber es zeigt, wie schwierig es ist, dabei zu wirklich validen Aussagen zu kommen. Beim Nasopharynxkarzinom haben Sie zum Beispiel per se eine ganz andere Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit als beim Larynxkarzinom. Gleiches gilt für das Hypopharynxkarzinom. Wenn Sie als Standard etwas heranziehen wollen, ist die Biopsie natürlich immer der Goldstandard.

Aber Sie müssen auch definieren – so hatte ich Sie verstanden –, was denn sozusagen der diagnostische Standard-Work-up ist, den man im Moment bei diesen Patienten hat. Den werden Sie unterschiedlich definiert finden. Man muss ihn wahrscheinlich nach dem in Deutschland gängigen pragmatischen Vorgehen definieren.

Moderator Stefan Lange: Dann haben wir ein Problem, wenn ich das nur kurz einwerfen darf; das war ja auch der Vorschlag von Herrn Krummrey. Wenn wir gerade das PET mit dem Standardvorgehen vergleichen wollen, können wir nicht das Standardvorgehen zum Standard für die PET machen. Denn dann haben wir kein unabhängiges Außenkriterium mehr. Da haben wir ein gewisses Problem. Das ist logisch; das kann man sich sofort vorstellen: Ich will A mit B vergleichen und setze dann B aber plötzlich als Referenzstandard an. Dann kann ich A nicht mehr mit B vergleichen.

Rainer Fietkau: Wieso? Sie setzen B als PET/CT. A ist der üblicherweise durchzuführende Standard ohne PET/CT.

Moderator Stefan Lange: Aber ich möchte gerne A und B miteinander vergleichen. Im Falle der diskordanten Befunde empfehlen Sie uns: Dann ziehen wir doch A heran. – Das hat doch gar keinen Sinn. Dann hätte A immer recht.

(Rainer Fietkau: Nein!)

Doch, das haben Sie gerade gesagt.

Rainer Fietkau: Ich habe Ihnen gesagt: Wenn wir diskordante Befunde haben und es eine klinische Relevanz hat, wird die Biopsie als Goldstandard herangezogen.

Moderator Stefan Lange: Aber wenn wir den nicht haben können, müssen wir pragmatisch das diagnostische Work-up als Standardvorgehen nehmen.

Gert Krummrey: Aber mit zeitlichem Verlauf; das ist doch das Wichtige.

Moderator Stefan Lange: Ach so, mit zeitlichem Verlauf. Das heißt, der Unterschied ist dann der zeitliche Verlauf.

Andreas Bockisch: Das ist auch nicht so einfach, denn wenn therapiert wird, kann auch die Metastase wegtherapiert werden.

Frank Grünwald: Das war im Grunde, was ich sagen wollte. Der klinische Verlauf steht manchmal als Oberbegriff, ohne dass er genau spezifiziert ist. Manchmal wird er aber auch spezifiziert. Das kann man durchaus auch heranziehen.

Sagen wir einmal, im PET/CT treten im Rahmen einer Rezidivdiagnostik irgendwelche Befunde auf. Sie werden nicht bioptisch gesichert, weil sie für den Kliniker evident sind. Der Patient stirbt zwei Wochen später, weil sie in die Karotis eingebrochen sind und er verblutet ist. Hier brauchen Sie keine Biopsie, um zu wissen, dass das ein Rezidiv war. Das taucht in dieser Studie natürlich aber nur unter dem Stichwort „klinischer Verlauf“ auf. Das sollte man aber nicht ohne Weiteres ausschließen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Ich glaube, das haben wir so weit verstanden. – Frau Raatz, Sie haben noch eine Frage?

Heike Raatz: Ich wollte nur kurz anmerken, dass das Follow-up Teil des Referenzstandards ist, den wir akzeptieren würden. Das heißt, wir schließen das nicht aus.

Wie Herr Bockisch schon gesagt hat, sehen wir die Schwierigkeit beim Referenzstandard und auch beim Lymphomprojekt vor allen Dingen darin, dass das Follow-up problematisch ist, wenn eine Therapie dazwischen liegt. Denn dann stellt sich die Frage, ob der Befund weggegangen ist, weil man ihn therapiert hat, oder ob er sowieso weggegangen wäre. Da greift es nicht richtig. An diesem Punkt könnte es problematisch sein.

Moderator Stefan Lange: Gut. Wir sind nahezu pünktlich um 13 Uhr fertig. Jetzt haben wir noch den TOP 4 „Verschiedenes“.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Stefan Lange: Wenn von Ihrer Seite noch Punkte bestehen, die sich in den ersten drei Diskussionspunkten nicht wiedergefunden haben, möchten wir Ihnen jetzt Gelegenheit geben, Sie anzusprechen. – Herr Krummrey hat sich als Erster gemeldet.

Gert Krummrey: Ich habe eine kurze Frage. Herr Fietkau hatte gesagt, dass es sich um eine sehr heterogene Gruppe handele. Sie haben die Patientenvertreter eingebunden. Wahrscheinlich ging es darum, insbesondere Lebensqualität und Ähnliches zu definieren. Ich habe mich gewundert, dass der Verein Ohne Schilddrüse leben e. V. beteiligt war. Sie wollen aber nicht das Schilddrüsenkarzinom mitbehandeln?

Moderator Stefan Lange: Frau Scheike, vielleicht können Sie etwas dazu sagen.

Inger Scheike: Wir schreiben immer die Patientenvertreter im G-BA an, damit sie uns Adressen von Patienten und Gruppen nennen, die wir ansprechen können, um bei uns teilzunehmen. Irgendwie kam es auch dazu, dass der Vertreter des Vereins Ohne Schilddrüse leben e. V. angeschrieben wurde. Wir haben ihn darüber informiert, dass es ein neues Projekt geben wird, bei dem es nur um Schilddrüsentumore geht. Aber er wollte trotzdem an dem Treffen teilnehmen, auch wenn Schilddrüsentumore nicht in diesem Bericht behandelt werden.

Moderator Stefan Lange: Er ist uns von Herrn Danner, wenn ich das richtig sehe, als Ansprechpartner für dieses Projekt übermittelt worden. Da können wir jetzt erst einmal nichts anderes tun.

Gert Krummrey: Ich habe eine kurze Folgefrage: Zu Cancer of Unknown Primary werden Sie in Ihrem Bericht etwas sagen?

Moderator Stefan Lange: Ja, das ist doch als Fragestellung formuliert.

Gert Krummrey: Das wollte ich nur noch einmal wissen. Denn irgendwie stand das Thema heute ein bisschen am Rand, wobei das sicherlich eine wichtige Indikationsstellung ist.

Eine letzte Bemerkung: Beim letzten Bericht zu den Lymphomen haben wir uns ein bisschen über die Ersteller, nämlich Frau Prof. Kunz und ihr Team, sowie über den Reviewer, Herrn Kleijnen, gewundert. Das sind alles sehr kompetente Methodiker. Für uns war aber nicht ersichtlich, wo da der onkologische oder nuklearmedizinische Input war.

Moderator Stefan Lange: Frau Kunz ist Fachärztin für Innere Medizin. Zur Medizin gehört zum Beispiel auch die Onkologie. Frau Prof. Kunz arbeitet im Universitätsspital Basel.

(Gert Krummrey: In der Nephrologie!)

In der Nephrologie. Sie ist in der klinischen Epidemiologie tätig. Dort gibt es zahlreiche Hämatonkologen, Strahlentherapeuten und Nuklearmediziner. Ich bin sehr sicher, dass der Sachverstand eingeflossen ist, Herr Krummrey.

Aber wir fangen jetzt nicht an – das will ich sofort abwürgen –, über Personen zu sprechen. – Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich habe denselben Kritikpunkt zur Schilddrüse und kann nur meiner Hoffnung Ausdruck geben, dass derjenige im G-BA, der gesagt hat, dass der Verein Ohne Schilddrüse leben e. V. für diese Fragestellung zuständig sei, genug Kompetenz hat, Ihren Bericht entsprechend zu werten, in den das Schilddrüsenkarzinom natürlich nicht hineingehört.

Moderator Stefan Lange: Herr Grünwald, im Prinzip ist es das gleiche Problem: Wir können hier nicht über Personen diskutieren.

Frank Grünwald: Ich habe nur meiner Hoffnung Ausdruck gegeben, mehr nicht.

Moderator Stefan Lange: Das ist auch nicht angemessen. Es ist nun einmal so, dass die Ansprechpartner vonseiten der Patientenvertretungen und des Gemeinsamen Bundesausschusses natürlich begrenzt sind und tatsächlich nicht für jedes Krankheitsbild spezifische Selbsthilfegruppen oder Patientenvertretungen existieren, die sich auch noch im G-BA engagieren. Teilweise bekommen wir überhaupt keine Rückmeldungen, wenn wir das gerne hätten.

Aber ich glaube, man kann sicher sein, dass es dort auf kompetenten Boden fällt. Ich bitte darum, möglichst nicht über die Kompetenz einzelner Menschen zu sprechen. Das ist nicht Gegenstand unserer Erörterung.

Gert Krummrey: Es ist mir ganz wichtig zu sagen: Es ging nicht um die Kompetenz von Frau Prof. Kunz und auch nicht um die Kompetenz von Herrn Dr. Kleijnen als Methodiker und als Reviewer.

(Widerspruch von Moderator Stefan Lange)

Ganz kurz; lassen Sie mich bitte ausreden.

Moderator Stefan Lange: Nein, ich will das abbrechen, Herr Krummrey.

Gert Krummrey: Es geht darum, dass man die Akzeptanz ...

Moderator Stefan Lange: Nein, Herr Krummrey, ich möchte das nicht. Wir reden in diesem Rahmen nicht über einzelne Personen. Das ist einfach nicht Gegenstand dieser Erörterung.

Gert Krummrey: Das tue ich doch gar nicht.

Moderator Stefan Lange: Doch, das tun Sie. Sie wollten jetzt schon wieder anfangen. Ich möchte das nicht. Das ist nicht Gegenstand der Erörterung.

Glauben Sie uns, dass das IQWiG zusammen mit seinen externen Sachverständigen ausreichenden klinischen und methodischen Sachverstand hat. Dafür sorgen wir auch in unseren Verträgen mit den externen Sachverständigen. Das ist keine Frage von Personen, sondern der Institution IQWiG. Das IQWiG trägt Sorge dafür. Es hat einen gesetzlichen Auftrag, den es auch erfüllt. Das ist alles, was es dazu zu sagen gibt. – Herr Bockisch.

Andreas Bockisch: Sie hatten vorhin erwähnt: Wenn etwas zu kurz gekommen ist, haben wir noch den Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“. – Ich denke, CUP ist etwas zu kurz gekommen und ein typisches Beispiel für bestimmte Anliegen, dass man nämlich die Wertigkeit der Diagnostik und die Bedeutung auf die Therapie auch synthetisch sehen kann.

Es ist, denke ich, unbestritten – Sie werden es herausfinden –, dass die PET beim CUP, der so definiert ist, dass man den Tumor mit nichts anderem vorher gefunden hat, eine recht hohe Wahrscheinlichkeit hat, den Primärtumor noch zu finden. Dann muss man natürlich postulieren, dass die Kenntnis des Primärtumors einen Wert hat. Dieses Postulat ist ziemlich offensichtlich belegbar, denn sonst hätte die ganze Diagnostik keinen Sinn.

Wir haben also eine Methode, die es besser als alles andere kann. Das ist die Definition des CUPs. Durch Anwendung dieser Methode können wir den Patienten helfen, ohne dass wir randomisierte Studien durchführen müssen, die völlig indiskutabel wären. Denn wenn ich bei einem Patienten einen Tumor finde, kann ich nicht sagen: Die Hälfte von euch therapiere ich aber nicht.

Moderator Stefan Lange: Ich habe noch nicht ganz verstanden, wieso es die Definition des CUP ist, dass irgendwie ...

Andreas Bockisch: Cancer of Unknown Primary.

Moderator Stefan Lange: Das ist klar. Aber es geht mir darum, dass durch PET festgestellt wird, dass es ein CUP ist.

Andreas Bockisch: Der Patient kommt mit einer Vordiagnostik zur PET. Dabei hat man mit keiner Vordiagnostik etwas gefunden. Das ist die Definition.

Moderator Stefan Lange: Man hat schon irgendetwas gefunden, nur hat man es nicht als Primärtumor identifiziert, sondern als Metastase eines Primärtumors.

Andreas Bockisch: Genau. Man kennt den Primärtumor nicht. So kommt der Patient zur PET.

Moderator Stefan Lange: Er kommt so zur Untersuchung. Okay, das habe ich jetzt verstanden. Aber damit ist erst einmal nicht zwangsläufig verknüpft, dass ich im PET irgendetwas finde.

Andreas Bockisch: Nein, natürlich nicht.

Moderator Stefan Lange: Die Indikation ist, dass ich bisher außerhalb des Erstbefundes nichts gefunden habe.

Andreas Bockisch: Die Definition der Erkrankung lautet: Mit keiner vorhergehenden Methode, die natürlich suffizient gewesen sein muss, hat man eine positive Diagnostik bekommen.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Ich würde Sie bitten, dass der CUP auf jeden Fall gesondert und unabhängig von den anderen Therapieentitäten behandelt wird.

Inger Scheike: Das haben wir auch so geplant. Unter Punkt 2 im Berichtsplan „Ziele der Untersuchung“ haben wir als vierten Punkt extra den unbekannt Primärtumor allein stehen.

Rainer Fietkau: Ich hatte in meiner Stellungnahme geschrieben, dass ich in Sachen Therapie mit Ihren Aussagen nicht ganz einverstanden war. Sie haben geschrieben, die Therapie wäre bei Kopf-Hals-Tumoren nicht evidenzbasiert, wenn ich das richtig im Kopf habe. Das hatte mich so ein bisschen, ich möchte nicht sagen auf die Palme gebracht, sondern ...

Moderator Stefan Lange: Erschüttert.

Rainer Fietkau: Nein, nicht erschüttert. Ich bin vieles gewöhnt. Aber ich glaube, dass die Therapie gerade bei Kopf-Hals-Tumoren schon zum Teil evidenzbasiert ist, zumindest was die Strahlentherapie und die Radiochemotherapie betrifft. Ich habe Ihnen inzwischen, glaube ich, auch die entsprechende Literatur zugeschickt.

Moderator Stefan Lange: Frau Raatz.

Heike Raatz: Ich möchte das kommentieren. Ich nehme an, Sie beziehen sich auf eine Stelle, wo es darum ging, dass die ESMO gesagt hat ... Wissen Sie noch, auf welcher Seite Sie das gefunden haben?

Rainer Fietkau: So etwas verdränge ich schnell.

Heike Raatz: Denn an und für sich haben wir das nicht gesagt.

Rainer Fietkau: Sie haben so eine ähnliche Formulierung verwendet.

Heike Raatz: Es gibt eine Stelle, an der wir wiedergeben, dass die ESMO gesagt hat, dass es in bestimmten Fällen möglich ist, eine Einzeltherapie mit Radiotherapie und Chemotherapie – das war es, glaube ich – zu machen.

Rainer Fietkau: Sie hatten es ein bisschen schärfer formuliert, glaube ich.

Heike Raatz: Die einzige Aussage war, dass die gleichwertig sind und dass es nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden ist. In dem Zusammenhang war es ein bisschen missverständlich. Aber es bezog sich weder auf die gesamte Therapie von Kopf-Hals-Tumoren noch auf die Situation in Deutschland. Wir versuchen, das zu ändern, damit es klarer wird.

Rainer Fietkau: Sie haben irgendwo in Ihrem Bericht auch geschrieben, dass es in Deutschland keine Leitlinien gebe. Aber darüber müssen wir jetzt nicht diskutieren. Sie haben das von mir bekommen.

Heike Raatz: Wir hatten keine aktuellen Leitlinien gefunden. Sie haben uns ja noch etwas geschickt, wobei die halt nicht ...

Rainer Fietkau: Nicht gerade die neuesten sind.

Heike Raatz: Ja, beziehungsweise handelt es sich um Expertenleitlinien.

Rainer Fietkau: Gut, aber es sind immerhin Leitlinien.

Moderator Stefan Lange: Nur vielleicht zur Erläuterung: Wenn heute nicht alle Punkte beraten werden, die in den Stellungnahmen angesprochen wurden, kann es durchaus sein, dass wir gesagt haben: Das haben wir missverständlich oder gar falsch dargestellt. Für uns gibt es gar keinen Beratungsbedarf.

Gleiches gilt im Hinblick auf die Vorgehensweise. Es ist nicht der Fall, dass wir die Punkte, die hier nicht genannt werden, einfach unter den Tisch fallen lassen. Im Gegenteil, das wissen Sie, wird ein ausführliches Dokument erstellt, in dem wir uns mit Ihren Stellungnahmen noch einmal schriftlich auseinandersetzen. – Michael Kulig.

Michael Kulig: Ich habe noch eine Frage an die Runde zu CUP. Wird das PET in der Praxis meist nach schon erheblicher Vordiagnostik oder auch schon sehr früh eingesetzt, also bei einem Anhaltspunkt, dass man irgendeinen anderen Primary hat?

Meine zweite Frage lautet: Beeinflusst die Versorgungssituation in Deutschland, wann PET angewandt wird? Gibt es also eine gewisse Selektierung von Patienten, für die es PET in der Nähe gibt? Existieren also auch solche Einflussfaktoren auf die Anwendung der PET?

Andreas Bockisch: Sie haben mehrere Fragen gestellt. Zunächst zur letzten: Ich denke, dass PET mit akzeptabler Anreise in Deutschland flächendeckend verfügbar ist. Sie wird halt nur nicht bezahlt.

Realität ist natürlich, dass die Patienten eine umfangreiche Vordiagnostik haben, bevor Sie überhaupt so weit kommen, dass sich jemand intensiv im Rahmen eines Zentrums mit ihnen auseinandersetzt.

Es kann auch sein – das wäre meines Erachtens ersetzbar; zumindest sollte die Reihenfolge vertauscht werden –, dass eine Panendoskopie durchgeführt worden ist. Bei einem negativen Befund ist die PET immer noch durchaus erfolgreich. Aber das ist vergleichsweise aufwendig invasiv. Das könnte man hinter die PET schalten.

Moderator Stefan Lange: Herr Fietkau.

Rainer Fietkau: Die Verfügbarkeit der Anwendung hat sicherlich einen Einfluss auf die PET. Das ist ganz normal, wobei ich denke, dass bei den meisten Patienten mit unbekanntem Primärtumor heutzutage auch ein PET durchgeführt wird. Ich glaube, das wird von vielen schon akzeptiert.

Zur Reihenfolge: Ich hatte Ihnen in meiner Stellungnahme schon geschrieben, dass ich die Reihenfolge so nicht ganz sehe, dass erst der gesamte Work-up und dann das PET/CT gemacht wird. Zumindest an einigen großen Kliniken hat sich das inzwischen umgedreht. Dabei muss man auch wieder die Situation der Kopf-Hals-Tumore sehen: Ein unbekannter Primärtumor in der Kopf-Hals-Region unterscheidet sich sehr wesentlich von dem unbekanntem Primärtumor, bei dem Sie primär Metastasen haben, also Knochenmetastasen, Lebermetastasen oder eine Metastase irgendwo sonst.

Bei 50 % der Lymphknotenmetastasen – im Kopf-Hals-Bereich sind es überwiegend Lymphknotenmetastasen – kommt der Primärtumor aus dem Kopf-Hals-Bereich. Dort wird von vielen inzwischen vor der Endoskopie, bevor der Patient also überall durchgespiegelt wird, ein PET/CT favorisiert, um dann dort, wo der Patient eine verdächtige Stelle hat, ganz gezielt biopsieren zu lassen. Aber auch da werden Sie wahrscheinlich, auch wenn das in vielen Kliniken inzwischen sogar zum Standard gehört, nur wenige geguidete Untersuchungen finden, die zeigen, dass das ganz gut ist. Ich müsste unsere HNO-Ärzte einmal bitten, dass sie ihre Daten auswerten.

Wir sehen – nach gefühlter Evidenz; das gebe ich auch ganz offen zu – viele Patienten, bei denen wir ganz gezielt erst eine PET/CT machen und dann biopsieren. Dabei liegen wir und die HNO-Ärzte sehr häufig mit der PET/CT sehr gut. Aber wie gesagt: Ich kenne keine Daten. Das ist gefühlte Evidenz. Man müsste die Leute einmal bitten, die Daten auszuwerten.

Das wäre zum Beispiel auch eine Fragestellung: Wie hoch steigt die Trefferquote der entsprechenden Biopsiewahrscheinlichkeit, dass man den Tumor trifft, wenn man vor einer Endoskopie eine PET/CT durchführt? Aber ich kenne keine Studie; das gebe ich auch offen zu. Wahrscheinlich wird sie auch schwierig durchzuführen sein, denn Sie müssen den Patienten einmal mit und einmal ohne biopsieren.

Das Zweite ist: Wenn Sie einen normalen Work-up eines Patienten mit einem unbekanntem Primärtumor machen, dann gehört für die HNO-Ärzte, wenn sie ihn endoskopieren, die Biopsie des Nasopharynx, des Zungengrundes, die beidseitige Tonsillektomie und die Biopsie des Hypopharynx dazu. Das können Sie dem Patienten, wenn Sie vorher ein PET/CT machen und dann ganz gezielt biopsieren, in vielen Fällen ersparen. Aber wenn Sie mich jetzt nach Daten fragen, bin ich blank.

Moderator Stefan Lange: Okay, wir schauen, ob wir vielleicht dazu internationale Daten finden. CUP heißt erst einmal nur, dass man irgendetwas gefunden hat, aber nicht den dazugehörigen Primärtumor – möglicherweise unabhängig davon, was man vorher schon an Primärdiagnostik betrieben hat. So habe ich das jetzt verstanden.

Rainer Fietkau: Definitionsgemäß ist ein CUP ein unbekannter Primärtumor, ...

Moderator Stefan Lange: Genau.

Rainer Fietkau: ... wenn die gängige diagnostische Maschinerie keinen Primärtumor gezeigt hat.

Moderator Stefan Lange: Also doch.

Rainer Fietkau: So ist es definiert. Rein definitionsgemäß ist es einfach so. Sie müssen eigentlich einem Patienten, der einen CUP hat, ein CT Thorax/Abdomen, ein Skelettszintigramm, eine Kernspintomografie usw. angedeihen lassen. Nur wissen wir beim Kopf-Hals-Bereich, dass wir viele Patienten haben, bei denen der Primärtumor aus dem Kopf-Hals-Bereich kommt. Deswegen hat sich in vielen Kliniken, wenn man mit einer Lymphknotenmetastase am Halsbereich kommt, herauskristallisiert, erst einmal eine Endoskopie mit den ganzen Sachen durchzuführen, die ich Ihnen genannt habe, bevor man den Patienten diese ganze Prozedur machen lässt. Dann hat man schon in ungefähr 10 bis 20 % der Fälle den Primärtumor gefunden. Anschließend kommt erst der Rest. Das unterscheidet den CUP des Halses von den anderen CUPs.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich verstanden. Sie sagen, zur Definition eines CUP gehört: Ich habe das ganze diagnostische Armentarium schon ausgeschöpft. – Wie nennt man das denn in der Situation, die ich skizziert habe: Ich habe einen Lymphknoten, der biopsiert worden ist, bei dem man feststellt, dass es sich um eine Metastase und nicht um einen CUP handelt, wenn ich nicht vorher ein CT, ein MRT usw. gemacht habe?

Rainer Fietkau: Das ist eine Lymphknotenmetastase – eine Einweisungsdiagnose, eine ganz simple Diagnose. Im Kopf-Hals-Bereich – darin unterscheidet er sich, wie gesagt, von anderen – folgt dann erst einmal eine Endoskopie. Dabei finden Sie in vielen Fällen schon das Karzinom. Wenn die Endoskopie negativ ist, spricht man von einem unbekanntem Primärtumor des Kopf-Hals-Bereiches. Eigentlich müsste man diesen Patienten noch weiter mit allen möglichen anderen Maßnahmen untersuchen, weil er auch ein Bronchialkarzinom, ein Ösophaguskarzinom usw. haben könnte. Erst wenn man das alles ausgeschlossen hat, handelt es sich definitionsgemäß um ein CUP.

Nur um sich diese Maßnahmen alle zu ersparen, die ja für den Patienten doch eine gewisse Belastung darstellen, wenn Sie sich überlegen, was die alles an Diagnostik über sich ergehen lassen müssen, führen viele Kliniken in dieser Situation schon mal ein PET/CT durch, weil sie dann nämlich ihre diagnostischen Maßnahmen wirklich ganz gezielt führen können. Wenn er dann eben eine Ösophagusanreicherung hat, schaut man primär erst einmal im Ösophagus nach, bevor man woanders nachsieht. Das ist eine ganz andere Situation, die sich von der klinischen Situation unterscheidet. Ich weiß nicht, ob es dazu Daten gibt. Aber man könnte mal versuchen, das ...

Moderator Stefan Lange: Das werden wir nicht versuchen, weil es leider nicht zu unserem Auftrag gehört.

Rainer Fietkau: Das gibt es eben nicht.

Frank Grünwald: Entschuldigung, ich muss mich verabschieden. Mein Zug geht.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Herr Grünwald.

(Frank Grünwald verlässt den Raum.)

Robert Großelfinger: Was wäre denn die klinisch interessierende Fragestellung: dass PET als zusätzliche Instanz doch noch in der Lage ist, diesen unbekanntem Primärtumor zu diagnostizieren, oder dass PET in der Lage ist, möglicherweise ein auch teilweise invasives Arsenal zu ersparen?

Rainer Fietkau: Es ist beides. Ich persönlich würde mir folgende zwei wissenschaftliche Fragen stellen: Welche Untersuchungen kann ich dem Patienten in dieser Situation ersparen? Welche zusätzliche Information liefert mir das PET? Aber das ist keine Frage, die Sie erarbeiten müssen, sondern eine Frage, die wir erarbeiten müssen.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, damit haben wir von unserer Seite erst einmal alle Punkte erschöpfend besprochen und beschrieben. Sie hatten auch die Gelegenheit, noch etwas loszuwerden. Einen Punkt musste ich – Herr Krummrey, verzeihen Sie mir bitte – etwas deutlicher beenden.

Wir würden Sie gerne noch einladen, eine kleine Stärkung zu sich zu nehmen. Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme und auch für Ihre Stellungnahmen. Auch wenn das oftmals nicht geglaubt wird, helfen Sie uns sehr damit. Sie verbessern meines Erachtens in aller Regel die Berichte – auch wenn in der konkreten Empfehlung nicht immer das Ergebnis herauskommt, das Sie sich vielleicht gewünscht haben.

Ich hatte schon am Anfang gesagt: Es geht aus unserer Sicht nicht darum, einen Konsens zu finden. Wir müssen beschreiben, was da ist und was nicht da ist, auch wenn wir teilweise, wie Herr Fietkau sagte, am Anfang schon bestimmte Verdachtsmomente haben, dass vieles womöglich eben nicht da ist, was man gerne hätte. Aber dann muss das einfach auch einmal so gesagt werden. Der Überbringer schlechter Botschaften wird gerne geköpft. Das geht – Gott sei Dank – beim IQWiG nicht so leicht. So gesehen sind wir dabei ganz optimistisch.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1	Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen..... A 2
A 1.1	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. A 2
A 1.2	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V A 6
A 1.3	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie A 11
A 1.4	Deutsche Krankenhausgesellschaft..... A 17

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.

Autoren:

Bootz, Friedrich, Prof. Dr. med.

Adresse:

Ulrike Fischer
Hittorfstrasse 7
53129 Bonn

Berichtsplan des IQWiG:
„Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“
(vorläufige Version)

Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.

Auftrag D06-01B
Version 0.1
Stand: 27.05.2009

Ergänzungen, Korrekturen und Anmerkungen in rot markiert

Es fällt auf, dass neben einer allgemein für Laien verständlichen auch häufig Fach-Nomenklatur verwandt wird.

- Seite 6, Definition des Krankheitsbildes, 1. Absatz, letzter Satz:

Zusätzlich behandelt dieser Bericht die unbekannteren Primärtumoren, insbesondere mit zervikalen **Lymphknotenmetastasen** (...).

- Seite 6, Epidemiologie und individuelle Krankheitslast, 1. Absatz, Mitte:

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Kehlkopftumoren für Männer liegt bei **60 % (?)** und für Frauen bei ca. 62 %, (. . .).

- Seite 7, Ursache des Gesundheitsproblems bzw. der Erkrankung, 1. Absatz, 3. Satz:

Holzstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und, bei einigen Tumorarten Virusinfekte (z. B. humanes Papilloma-Virus [HPV]) -> **Dies ist bis dato wissenschaftlich nicht nachgewiesen, es gibt lediglich Hinweise**

- Seite 7, Ursache des Gesundheitsproblems bzw. der Erkrankung, 2. Absatz, 2. Satz:

Das EBV ist ein Risikofaktor für nasopharyngeale **Karzinome**.

- Seite 9, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 1. Absatz, letzter Satz:

In den frühen Stadien haben die Patienten z. T. **unspezifische** Symptome oder können asymptomatisch sein und der Befund wird nur **durch Zufall** erhoben.

- Seite 9, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 2. Absatz:

Patienten mit nasopharyngealen Karzinomen können sich mit **Nasenbluten**, Nasenobstruktion, Ausfluss, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Raumforderungen am Hals und zum Teil mit Kopfschmerzen, **Doppeltsehen**, Schmerzen oder verringerter Sensibilität im Gesicht präsentieren.

- Seite 9, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 3. Absatz, letzter Satz:

Patienten mit Tumoren im Hypopharynx präsentieren sich häufig erst spät im Krankheitsverlauf mit Dysphagie, Otagie, Heiserkeit und oft mit **Hals-Lymphknotenmetastasen**.

- Seite 10, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 1. Absatz, erster Satz:

Die Symptomatik **des Kehlkopfkarcinoms** hängt von der genauen Lokalisation des Befalls ab.

- Seite 10, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 1. Absatz, letzter Satz:

Supraglottische Tumoren werden erst in einem späteren Stadium entdeckt und es finden sich meist schon **Metastasen** am Hals. Sie können auch mit **Schmerzen, die auch ins Ohr ausstrahlen können**, Dysphagie oder Dysphonie verbunden sein.

- Seite 10, Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf), 2. Absatz:

Kopf- und Halstumoren metastasieren am häufigsten in **Lymphknoten, seltener in Lunge, aber auch in Leber und Knochen**. (...) Je nach Histologie sind die Prognose und die Tendenz zu metastasieren bei **Speicheldrüsenmalignomen** unterschiedlich. Nasopharyngeale **Malignome** metastasieren von den Kopf- und Halstumoren am häufigsten.

- Seite 12, Diagnostische Verfahren, 1. Absatz, 2. Satz:

Daher werden hier die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (...) und der **Deutschen Krebsgesellschaft** präsentiert.

Kommentar [W1]: Es gibt Leitlinien zur Behandlung von Malignomen des oberen Luft- und Speiseweges und der Speicheldrüsen, von der DKG veröffentlicht

- Seite 12, Diagnostische Verfahren, 2. Absatz, 2. Satz:

Abhängig von der Histologie und Lokalisation des Primärtumors werden weitere Abklärungen wie z. B. **Laboruntersuchungen auf EBV**, Endoskopien und (...) empfohlen. **> Hinweis: Beim Nasopharynx-Karzinom können serologische Untersuchungen auf EBV nützlich sein.**

- Seite 12, Diagnostische Verfahren, 3. Absatz:

Die empfohlene Bildgebung ist unterschiedlich, (...). Eine Bildgebung des Thorax wird sehr häufig und Panorama-Aufnahmen des Kiefers **nur** bei Tumoren der Mundhöhle, (...) empfohlen.

- Seite 12, Konventionelle Bildgebung: CT und MRT, 1. Absatz, 1. Satz:

In den Leitlinien **der Deutschen Krebsgesellschaft** von 2008 wird für (...).

- Seite 12, Konventionelle Bildgebung: CT und MRT, 1. Absatz, 2. Satz:

Für Tumoren der Mundhöhle soll eine Abklärung mit CT/MRT **nur bei entsprechender Indikation erfolgen** (...) **> Diese besteht aber immer**

- Seite 13, PET und PET/CT, 1. Absatz, 3. Satz:

Die WHO-Klassifikation wird laut NCCN am häufigsten für die Einteilung der nasopharyngealen Tumoren benutzt. Typ 1 nach WHO umfasst gut bis mäßig gut differenzierte Plattenepithelkarzinome, Typ 2 nicht verhornende Tumoren, inklusive Schneider'sches Papillom und Lymphoepitheliom, und Typ 3 undifferenzierte Karzinome, inklusive Lymphoepitheliom, anaplastischen, klar- und spindelzelligen Varianten. **> Das gehört nicht hierhin**

- Seite 13, PET und PET/CT, 2. Absatz, 3. Satz:

Auch in den Muskeln der Mundhöhle, des Halses und **des** Larynx sowie der Kaumuskulatur (...)

- Seite 13, Derzeit übliche Therapiepraxis, 1. Absatz:

(...), eine Reduktion der Therapie Nebenwirkungen und ein **ästhetisch** zufriedenstellendes Ergebnis.

- Seite 14, Allgemeine Prinzipien der Behandlung, 2. Absatz:

Die Therapie beim CUP unterscheidet sich je nach Histologie **und Grad der Metastasierung (N-Kategorie)**. **Bei Fernmetastasen (M1) erfolgt in Abhängigkeit der Behandelbarkeit der Metastase die Therapieentscheidung**. Der CUP ist sehr oft kurierbar, (...)

- Seite 14, Neck Dissection, 2. Absatz:

Bei der radikalen Neck Dissection entfernt man alle lymphatischen und nicht lymphatischen Strukturen (**M. Sternocleidomastoideus, N. accessorius und V. jugularis int.**) von der Mandibula zur Klavikula zwischen dem Platysma und der prävertebralen Faszie. **Bei der erweiterten radikalen Neck Dissection werden zusätzlich nicht lymphatische Strukturen wie z. B. die Schilddrüse entfernt.**

- Seite 14, Neck Dissection, 4. Absatz:

> streichen

- Seite 15, Neck Dissection, 1. Absatz, 1. Satz:

Für Patienten **der Kategorie** N2 oder N3 (...)

- Seite 15, Strahlentherapie, 1. Absatz, 4. Satz:

Um diese Schäden zu limitieren, wurden Methoden wie die Brachytherapie, die Hyperfraktionierung oder die stereotaktische Radiochirurgie entwickelt. **> Das ist falsch, Brachytherapie ist keinesfalls ein Standardverfahren und stereotaktische Bestrahlung findet im Kopf-Hals-Bereich nicht statt, allenfalls bei Tumoren des Felsenbeins.**

- Seite 15, Neuere Therapien:

> Änderung der Überschrift: Neuere Therapie**ansätze**

> Bemerkung zum nachfolgenden Absatz: **nicht in klinischen Studien; das ist experimentell!!! Das weckt unberechtigte Hoffnungen in den Patienten.**

Im zweiten Abschnitt über die Verfahren und Methoden zur Evaluation der Wertigkeit des PET im Kopf-Hals-Bereich sind erhebliche Unzulänglichkeiten zu bemängeln. Hier wird es eine ausführliche Stellungnahme aus der Strahlentherapie und der Nuklearmedizin geben.

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V

Autoren:

Bokisch, Andreas, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c.

Grünwald, Frank, Prof. Dr. med.

Adresse:

Andreas Bokisch

Nikolaistrasse 29

37073 Göttingen



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

EINGEGANGEN

09. Juli 2009

DGN e.V. c/o vokativ GmbH • Nikolaistr. 29 • D-37073 Göttingen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A

Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki

Dillenburg Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.

c/o vokativ GmbH

Nikolaistr. 29

D - 37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.551.48857-401

Tel. (Presse): +49.551.48857-402

Fax: +49.551.48857-79

e-mail: office@nuklearmedizin.de

Internet: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

7. Juli 2009

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan (vorläufige Version) D06-01B (Version 0.1) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Gelegenheit, zu dem genannten Berichtsplan in der vorliegenden vorläufigen Version vom 27. Mai 2009 Stellung nehmen zu können, den Sie zur öffentlichen Diskussion gestellt haben. Für die weitere Bearbeitung des Berichtsplans bitten wir, die folgende Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zu berücksichtigen. Hierbei heben wir auf das im Berichtsplan ausgeführte methodische Vorgehen in zwei wesentlichen Punkten ab (Nummerierung analog Berichtsplan):

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

Die Verknüpfung von diagnostischer und therapeutischer Strategie zur Bestimmung eines patientenrelevanten Nutzens ist grundsätzlich abzulehnen. Der Nutzen einer diagnostischen Methode ist bereits daran erkennbar, ob sie das therapeutische Management beeinflussen kann.

Die hier vorgeschlagene methodische Vorgehensweise ist im Wesentlichen zur Bewertung von Arzneimitteln geeignet, die in randomisierten Studien getestet wurden. Ausführungen zur Bewertung von diagnostischen Verfahren sind nicht zu finden.

In diesem Zusammenhang ist der „Nutzen“ für den Patienten ebenfalls durch die Möglichkeit gegeben, Fernmetastasen zu erkennen, was eine Änderung der Intention einer Strahlentherapie von „kurativ“ in „palliativ“ zur Folge hat. Die Reduktion der Toxizität mit einer einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität in dieser letzten Lebensphase ist offensichtlich und bedarf keiner Sicherung durch randomisierte Studien.

Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass die Forderung nach Evidenzklassifizierung des G-BA Stufe I unangemessen ist. Tricoci et al. (JAMA 301:831-41, 2009) untersuchten dabei die klinischen Leitlinien der AHA (American Heart Association) aus den Jahren von 1984 bis September 2008. Es zeigt sich, dass das, was den Empfehlungen entsprechend qualitativ gute klinische Praxis ist, nur in einem extrem geringen Prozentsatz durch Studien mit hohem Evidenzgrad belegt ist. Um

dies in Zahlen zu fassen: Von den 16 aktuellen Leitlinien, die einen Evidenzgrad aufführen, sind nur 11% der Empfehlungen mit Evidenz-Level A (Evidenz von mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen) hinterlegt. 41% der Empfehlungen basieren auf Studien des Evidenzlevels B (einzelne randomisierte Studie oder nichtrandomisierte Studien) und 48% auf dem Evidenzlevel C (Expertenmeinungen, klinische Praxis, Fallberichte, Beobachtungsstudien). Das bedeutet, dass in nur 11% der angestrebten und empfohlenen Krankenversorgung tatsächlich Studien eines hohen Evidenzlevels vorliegen.

Nimmt man die höchste Klasse der klinischen Empfehlung Level I (nützlich und wirksam) steigt zwar der Anteil der Arbeiten mit Evidenzklasse A, erreicht aber letztlich nur 18% Anteil. Die klinische Versorgung, die unstrittig als sehr vorteilhaft bewertet wird, beruht damit ganz überwiegend auf Studien und Informationen der Evidenzklasse B und C.

Bei Betrachtung dieser Zahlen kommen erhebliche Zweifel über die Anwendbarkeit ausschließlich des höchsten Evidenzlevels als einziges objektives Maß für den klinischen Nutzen und den Mehrwert für den Patienten in Hinblick auf Diagnostik und Therapiesteuerung.

Es scheint vielmehr umgekehrt einen Bias in der Praxis der klinischen Forschung zu geben, dass prospektiv randomisierte Studien aufgrund des aufwendigen Designs und dem damit verbundenen Aufwand nicht zu den bevorzugten Studienformen der Wissenschaftler gehören, was über den medizinischen Nutzen eines Verfahrens keinerlei Aussage macht. Ein Fehlen von Studien mit hohem Evidenzgrad zeigt daher in keiner Weise ein Fehlen des klinischen Nutzens an, was häufig suggeriert wird.

In der Zusammenfassung lässt sich damit festhalten, dass der Wert eines Verfahrens für die klinische Praxis und die allgemeine Krankenversorgung am besten zu beurteilen ist, wenn analog zur Erstellung einer klinischen Leitlinie vorgegangen wird: Ein interdisziplinäres Expertengremium bewertet den aktuellen Stand des Wissens unter Berücksichtigung aller Evidenzklassen und erstellt dann graduierte Empfehlungen bei realistischen klinischen Szenarien. Dies würde helfen, auch moderne Verfahren in der Krankenversorgung der Bevölkerung verfügbar zu machen.

Ferner weisen wir darauf hin, dass die methodische Differenzierung zwischen „PET“ und „PET/CT“ nicht mehr zeitgemäß ist, da heute nur noch Kombinationsgeräte hergestellt werden. Der Vorteil dieser methodischen Fortentwicklung liegt nicht ausschließlich in der Möglichkeit, auch eine diagnostische CT-Untersuchung in einer Sitzung durchführen zu können, sondern vor allem darin, dass neben der auch im Berichtsplan angeführten anatomisch vereinfachten Zuordnung der PET-Information auch die Schwächungskorrektur der primären Emissionsmessung durch die CT bei verkürzter Untersuchungszeit sehr präzise, zeitlich in gleich bleibender Qualität und mit einer dem Körpergewicht des Patienten angepassten Strahlungsbelastung erfolgen kann.

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit der PET bzw. PET/CT

Zur Vermeidung von „Redundanzen und Doppelarbeit“ ist die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von systematischen Übersichten vorgesehen (Meta-Meta-Analyse) und nicht aufgrund der Analyse von Primärliteratur.

Dieses Vorgehen lehnen wir entschieden ab.

Es hat sich bereits bei der Analyse der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen (D06-01A) gezeigt, dass sich dieses Vorgehen nicht bewährt hat:

Während des Bearbeitungsprozesses gestaltete es sich als schwierig, den Aufbau und die interne Strukturierung einer jeden Synthese für den vorliegenden Bericht in ein gemeinsames Sortierungsprinzip zu integrieren. ... Zum anderen betraf das die Darstellung der Evidenztabelle in den Evidenzsynthesen, die sich oft nur unvollständig aufbrechen und einzelnen Primärstudien zuordnen ließen. Häufig fehlte der eindeutige Bezug zwischen den Aussagen im Text und den jeweiligen Primärstudien, ... Oft ließ sich zwischen unvollständiger Datenextraktion und fehlender Information in den Primärstudien nicht unterscheiden. Wegen der begrenzten Möglichkeit, Evidenztabelle und Ergebnisberichte

eigenständig zu bewerten, erhielten die Bewertungen der Autoren der Evidenzsynthesen ein relativ hohes Gewicht.

(Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen, Abschlussbericht (D06-01A), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 31.03.2009, ISSN: 1864-2500, S. 117)

Weitere Anmerkungen

2 Ziele der Untersuchung

Nicht die Punkte 2 und 3, sondern die Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Tumorausdehnung und Unterstützung bei gezielter Biopsie (Punkt 1) und der Nachweis von Rezidiven (Punkt 3) behandeln ähnliche Konzepte, da es sich um Staging- und Re-Staging-Untersuchungen handelt. Die Messung des Therapie-Ansprechens hingegen stellt einen vollkommen anderen Aspekt dar.

Verwendete ein- und ausgeschlossene Literatur

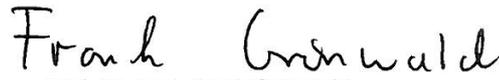
Wir bitten Sie, das Verzeichnis der verwendeten ein- und ausgeschlossenen Literatur – im Gegensatz zur Vorgehensweise im Vorbericht D06-01A – in alphabetischer Folge anzulegen, fortlaufend nummeriert. So sind die Informationen nachvollziehbar gelistet, was die Arbeit einer späteren Stellungnahme erleichtert.

Wir bedanken uns für die Berücksichtigung unserer Anmerkungen für die weitere Bearbeitung des vorläufigen Berichtsplans.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Bockisch
Präsident der DGN



Prof. Dr. med. Frank Grünwald
stellv. Präsident der DGN

Anlagen:

- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Berichtsplan
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. Dr. A. Bockisch
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. F. Grünwald
- Zitierte Literatur: Untersuchung klinischer Leitlinien der AHA (American Heart Association) „Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines“ [Tricoci et al. (JAMA 301:831-41, 2009)]

A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und AG Kopf-Halstumore der DKG

Autoren:

Fietkau, Rainer, Prof. Dr. med.

Nestle, Ursula, PD Dr. med.

Adresse:

Rainer Fietkau

Strahlenklinik

Universitätsstrasse 27

91054 Erlangen

Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic
Präsidentin der DEGRO

Tel.: 06421 586 6434
Fax: 06421 586 6426

Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, 35033 Marburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

INGEGANGEN
08. Juli 2009

Marburg, den 07.07.2009

Stellungnahme zum Berichtsplan des IQWiG

zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und zum PET- CT bei Kopf- und Hals-Tumoren der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Arbeitsgemeinschaft „Tumoren der Kopf-Hals-Region“ der Deutschen Krebsgesellschaft

In der vorläufigen Version des IQWiG sind mehrere missverständliche Darstellungen enthalten, die unbedingt der Korrektur bedürfen. Aufgrund der vorzunehmenden Korrekturen hat die DEGRO erhebliche Zweifel an der Tragfähigkeit des gewählten methodischen Konzepts.

Unsere Einwände zum Berichtsplan sind folgende:

1. Aussagen zur Therapie bei Tumoren der Kopf-Hals-Region

Im Bericht wird erwähnt, dass randomisierte Studien zur Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region fehlen. Des Weiteren sei die Behandlung in Deutschland sehr unterschiedlich und nicht Evidenz basiert. Diese Aussage ist falsch. Als Literatur kann das Lehrbuch „Radioonkologie, Band 2 Klinik“, herausgegeben von M. Bamberg, M. Molls, H. Sack (Zuckschwerdt Verlag 2009) mit den Kapiteln „Lippe und Mundhöhle“; „Rachen“; „Speicheldrüsen“; „Nase und Nasennebenhöhlen“; „Kehlkopf“; „Halslymphknotenmetastasen Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor“ herangezogen werden. In den genannten Kapiteln wird ausgeführt, dass bei der **definitiven** Radiochemotherapie (ohne Operation) eine simultane Radiochemotherapie der alleinigen Strahlenbehandlung in mehreren

randomisierten Studien sowie in Meta-Analysen (bei Bedarf bitte anfragen) hinsichtlich der Prognose überlegen ist. In der **adjuvanten** Situation gibt es drei randomisierte Studien der RTOG, der EORTC und der Deutschen ARO-Studiengruppe, die gezeigt haben, dass durch die simultane Radiochemotherapie eine Verbesserung der loko-regionären Kontrolle und des progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann. Die Konsequenz hieraus ist, dass in der definitiven Situation (Behandlung ohne Operation) heute die simultane Radiochemotherapie als Standard gilt; postoperativ bei Tumoren mit einem hohen lokoregionären Rezidivrisiko ebenfalls die simultane Radiochemotherapie der Standard ist. Es gibt sicher einige Grenzsituationen, die hier nicht näher diskutiert werden, die aber derzeit in Studien untersucht werden.

Der Einsatz von Cetuximab parallel zur Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie untersucht, die einen Vorteil für die Kombination monoklonaler Antikörper plus Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigt (Literatur auf Anfrage).

Nicht berücksichtigt wird im Berichtsplan das relativ häufige Auftreten von Zweitmalignomen, verursacht durch identische Karzinogene. Diese haben einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten.

2. Aussagen zu den Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Im Bericht wird angegeben, dass ein limitierender Faktor der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich die radiosensitiven gesunden Strukturen wie Hirnstamm, Auge und Speicheldrüsen sind. Das Auge wird in der Regel bei einer Strahlentherapie von Tumoren der Kopf-Hals-Region nicht erfasst (Ausnahmen Nasennebenhöhlen-Tumoren); durch moderne Bestrahlungstechniken ist der Hirnstamm nicht mehr die Dosis limitierende Struktur. Nekrosen des Schläfenlappens können zwar bei der Behandlung von Nasopharynx-Karzinomen auftreten, allerdings konnten bereits Shaw et al. 1994 zeigen, dass durch Abschirmung der Hypophyse und des Temporallappens das Auftreten dieser Spätfolge verhindert werden kann. Des Weiteren muss prinzipiell zwischen akuten Nebenwirkungen (Nebenwirkungen während und bis zu 6 Monate nach einer Strahlentherapie) und chronischen Spätfolgen (Nebenwirkungen später als 6 Monaten) unterschieden werden. Eine akute Mukositis oder der Geschmacksverlust sind reversible akute Nebenwirkungen, die durch supportive Maßnahmen gut behandelt werden können. Subkutane Fibrosen, Heiserkeit durch Ödeme des Larynx, Xerostomie (bei Ihnen nicht erwähnt) sind bekannte Spätfolgen der Strahlentherapie, die allerdings je nach Lokalisation unterschiedlich häufig auftreten. Inwiefern sich diese Nebenwirkungen durch Brachytherapie, Hyperfraktionierung oder stereotaktische Radiochirurgie verbessern lassen, muss derzeit noch abgeklärt werden. Für die IMRT gibt es erste Untersuchungen, die eine bessere Schonung der Speicheldrüsen und damit deren Funktionserhalt ermöglichen.

Insofern muss Ihr Kapitel zur Strahlentherapie überarbeitet werden, bei Bedarf stehen Ihnen die Verfasser dieses Beitrags zur Verfügung-

Aussagen zum unbekanntem Primärtumor

Patienten mit unbekanntem Primärtumor fallen definitionsgemäß durch eine Lymphknotenmetastase oder durch Fernmetastasen auf. Es muss darauf hingewiesen werden, dass unbekannte Primärtumoren im Bereich der Kopf-Hals-Region durch überwiegend das Auftreten von Lymphknotenmetastasen gekennzeichnet werden. Die Prognose dieser Patienten kann durch operative Maßnahmen und eine postoperative Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie deutlich verbessert werden (Literatur auf Anfrage).

Gewähltes Vorgehen bei der Untersuchung

Die Definition des Nutzens der FDG-PET bei Kopf-Hals-Tumoren (Punkt 2.1.) sollte um den Einfluss der PET-Untersuchung auf das individuelle Therapiekonzept erweitert werden. Der klinisch evidente Einfluss von PET-Befunden, z.B. im Falle einer Metastasierung oder eines Zweitmalignoms (insgesamt ca. 25-30% der HNO-Patienten), im Sinne der Änderung eines kurativen in ein palliatives Vorgehen ist durch die hier angegebenen Parameter (Mortalität, Morbidität, Auswahl optimal verträglicher Behandlungsmethoden) nicht messbar. Auch Wirtschaftlichkeits-Erwägungen (Nutzen der Allgemeinheit) sollten hierbei berücksichtigt werden (Kosten der kurativen Radiochemotherapie oder Operation plus adjuvante RT im Vergleich zur palliativen Behandlung).

Auch die in Punkt 4.1.2.3 zur Bewertung von Studien genannten Zielgrößen (Mortalität, krankheitsfreies Überleben, Morbidität, Funktionalität), analysiert anhand von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (4.1.2.4. Studientypen) sind nur bedingt geeignet, diesen möglichen Nutzen von Patient und Gesellschaft durch die PET-Bildgebung im Kopf-Hals-Bereich darzustellen.

Prinzipiell kann nicht zugestimmt werden, dass das PET-CT als Untersuchung nach einer Radiochemotherapie mit der Rezidiv-Diagnostik gemeinsam abgearbeitet werden soll. Beides sind unterschiedliche Vorgehensweisen. Wird das PET-CT bzw. PET als Untersuchung nach einer Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie eingesetzt, soll damit der Remissionsstatus und damit das Vorgehen im Anschluss: Operation, Radiotherapie, weitere Chemotherapie definiert werden. Im Gegensatz dazu hat das PET-CT in der Rezidiv-Diagnostik eine andere Aufgabe; es soll hier leitend für die Entscheidung sein, welche Regionen biopsiert werden müssen, ob Fernmetastasen vorliegen, ob ein unklarer Herd im CT oder MRT als suspekt oder nicht eingeteilt werden muss. Bereits daraus können Sie erkennen, dass diese

beiden Punkte nicht zusammen untersucht werden können.

3. Allgemeine Aussage zur geplanten Untersuchung

Methodisch sind unseres Erachtens zur Erfassung der PET-bedingten Änderung von Therapiekonzepten keine randomisierten Studien erforderlich, da als Kontrolle hier das Therapiekonzept dienen kann, das vor der PET Untersuchung festgelegt wurde. Die gesamte diesbezügliche Literatur wird durch das geplante Vorgehen des IQWiG ignoriert.

Zielsetzung des PET-CT ist der Ausschluss von Fernmetastasen und Zweittumoren und das Aufdecken unbekannter Lymphknotenmetastasen. Im Rahmen der strahlentherapeutischen Planung und Behandlung dient das PET-CT der exakten Festlegung des Zielvolumens. Dieser Aspekt ist im aktuellen Papier nicht bedacht. Es sollte berücksichtigt werden, dass Fernmetastasen abhängig von der unterschiedlichen Anatomie und Lokalisation der Primärtumoren unterschiedlich häufig sind. Zwar geben Sie den allgemeinen Hinweis, dass Nasopharynx-Karzinome die häufigste Rate an Fernmetastasen haben, dies muss aber wesentlich differenzierter für die einzelnen Tumoren erfolgen, da sich bereits daraus Schlussfolgerungen für den Einsatz des PET-CT ergeben werden. Im Vergleich zum konventionellen Staging (CT Hals, CT Thorax, CT Abdomen, Skelettszintigraphie, Ultraschall Hals) sollte untersucht werden, welche Untersuchungen dem Patienten durch den Einsatz der PET bzw. PET-CT ggf. erspart werden können.

4. Einsatz des PET-CT beim unbekanntem Primärtumor

Der Ansatz, das PET-CT beim unbekanntem Primärtumor erst nach allen anderen diagnostischen Methoden (CT usw.) einzusetzen, ist nicht korrekt. Es muss abgeklärt werden, inwiefern das PET-CT, wenn es am Anfang der Diagnostik steht, dem Untersucher das Auffinden des Primärtumors und die Biopsie erleichtert. Des Weiteren muss abgeklärt werden, inwiefern damit andere Untersuchungen erspart werden können.

5. Einteilung der Tumoren

Die Einteilung der Tumoren sollte nach der TNM-Version 6 und UICC-Klassifikation von 2005 erfolgen. Die Einteilung nach AJCC ist in Europa nicht üblich, auch wenn sich die beiden Klassifikationen im Wesentlichen angeglichen haben. Dennoch sollte aus Prinzip immer die UICC-Klassifikation als Grundlage dienen.

6. Untersuchungsmethoden

Bei den Untersuchungsmethoden wurde der Ultraschall des Halses nicht aufgeführt. Dieser ist gerade zur Detektion von Lymphknotenmetastasen wichtig.

7. Ethische Dimension

Anregen möchte die DEGRO, dass Ihr methodisches Konzept um eine ethische Dimension erweitert wird. Das PET-CT kann in ca. 20 % bei den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren das Therapiekonzept von kurativ auf palliativ ändern. Diese neue Information ist sowohl aus onkologischer Sicht wie für den Patienten und seine Familie für die Lebens- und Therapieplanung entscheidend. Daher müssen nicht allein die sozioökonomischen, sondern auch die ethischen Komponenten gesehen werden.

Aus dieser kurzen Zusammenfassung können Sie erkennen, dass aus Sicht der DEGRO Teile des Berichtsplanes dringend überarbeitet werden müssen. Diese Anmerkungen werden auch von der interdisziplinär besetzten Arbeitsgemeinschaft Tumoren der Kopf-Hals-Region der Deutschen Krebsgesellschaft getragen

Gerne unterstützt Sie die DEGRO bei der Überarbeitung des Berichtsplanes. Herr Prof. Dr. R. Fietkau, Direktor der Klinik für Radioonkologie Erlangen, sowie Frau PD Dr. U. Nestle, Oberärztin der Klinik für Radioonkologie Freiburg, stehen hierfür zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic
Präsidentin der DEGRO

Präsidentin: Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic
Geschäftsstelle: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin - Tel. +49 30 8441 9188 - Fax +49 30 8441 9189
E-Mail: office@degro.org www.degro.org Vereinsregister Berlin 28605 B Steuer-Nr.: 27/640/57459
Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG Tübingen BLZ 640 700 24 Konto 1234 111 00

A 1.4 Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autoren:

Brenske, Michael, Dr. med.

Krummrey, Gert, Dr. med.

Schlottmann, Nicole, Dr. med.

Adresse:

Gert Krummrey

Wegelystrasse 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan <D06-01B>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

- vorab per E-mail und Fax -

Unser Zeichen

Dez. V/ Dr. Kru

Telefon

Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 -

1510

Telefax

+49 (0) 30 3 98 01 -

3510

Datum

06.07.2009

INGEGANGEN
08. Juli 2009

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D06-01B „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zu oben genanntem Berichtsplan Stellung nehmen zu können bedanken wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 21.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der PET-Diagnostik bei Kopf- und Halstumoren beauftragt. Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bei o.g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigen Primärliteratur halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen zur allgemeinen Methodik des Instituts Stellung genommen und diesen Aspekt in der Auftragskonkretisierung (Sitzung der Themen-Gruppe PET vom 21.03.2007) thematisiert. Diese Einschränkungen führen gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil von wissenschaftlichen Erkenntnissen von vornherein

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10823 Berlin

Telefon +49 (0) 30 39801-0
Telefax +49 (0) 30 39801-3000

dkgmail@dkgev.de · www.dkgev.de

Rue d'Arlon 50
B-1000 Brüssel

Telefon +32 (0) 2 282-0594
Telefax +32 (0) 2 282-0598

europa@dkgev.de

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 668 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36

Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79

ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 21.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

Wie Ihnen bekannt ist, erfolgten in jüngster Vergangenheit durch den G-BA bereits Bewertungen der PET bei zwei anderen onkologischen Indikationen, dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinom. Im Rahmen dieser Bewertungen wurden vom G-BA auch Erkenntnisse als relevant für die Entscheidung eingestuft, welche nicht aus randomisierten und kontrollierten Studien stammen. Die Darstellungen des vorgelegten Berichtsplanes als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA hier voraussichtlich selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

2. Die betrachtete Krankheitsentität ist sehr komplex und heterogen, dies wird auch anhand Ihrer einführenden Darstellung ab Seite 6ff. deutlich. Einzelne Tumoren erfüllen zudem die Definition einer seltenen Erkrankung („Orphan disease“). Aufgrund unterschiedlicher Lokalisationen, histologischer Subtypen und prognostischer Faktoren sowie der Anwendung unterschiedlicher Therapieverfahren ist die Attribuierung von Effekten eines diagnostischen Verfahrens wie der PET auf den patientenrelevanten Nutzen zu einem diagnostischen Verfahren schwierig. Die Forderung nach einem Nutzenbeleg auf Stufe 5 nach Fryback und Thornbury (Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte) erscheint daher nicht angemessen. Wie von uns im Rahmen der Gespräche zur Auftragskonkretisierung bereits dargestellt ist eine Untersuchung der Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden und Auswirkungen auf den weiteren Behandlungsverlauf (Stufe 4) angemessener.
3. Wir begrüßen sehr, dass Sie Patientenvertreter bei der Erstellung des Berichtsplans eingebunden haben. Sie stellen in Aussicht, dass zudem externe Sachverständige in die Bearbeitung des Projekts eingebunden werden. Bei der Bearbeitung des letzten zum Bewertungsverfahren PET bzw. PET/CT vorliegenden Berichtes des Instituts (D06-01A PET bei malignen Lymphomen) blieb unklar, ob überhaupt klinische Fachexperten aus dem betreffenden Bereich (Nuklearmedizin/Onkologie) eingebunden wurden. Wir regen in Bezug auf das vorliegende Bewertungsverfahren an, bereits ab Erstellung des Berichtsplanes onkologische, nuklearmedizinische und chirurgische Expertise mit einzubeziehen.
4. Die deutsche Strahlenschutzgesetzgebung fordert bzgl. nuklearmedizinischer Diagnoseverfahren den Einsatz der jeweils geeigneten Methode, deren Anwendung die niedrigste mögliche Strahlenbelastung für den Patienten ermöglicht. Die Strahlenschutzkommission (SSK) stellt dar, dass sowohl die PET alleine als auch in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) zu einer deutlich geringeren Strahlenexposition (effektive Dosis) als die Gallium-Szintigraphie führt. Zudem sieht die SSK eine höhere Sensitivität und Spezifität der PET im Vergleich zur Szintigraphie als gegeben an. Eine Thematisierung von Strahlenschutzaspekten bereits im Berichtsplan halten wir daher für wichtig.
5. Als Verifikationsdiagnostik positiver PET-Befunde gilt als höchste Referenz die Biopsie. Aus ethischen und technischen Gründen sind meist jedoch nicht sämtliche PET-Befunde mittels Biopsie zu sichern. Ersatzweise muss daher ggf. eine definitive Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebenden Verlaufskontrollen (Regression/ Progress von Herden) bzw. des klinischen Verlaufs berücksichtigt werden.
6. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die FDG-PET in der Regel als sogenannter „add-on“ Test zum bestehenden diagnostischen Work-up durchgeführt wird, so dass es z. B. beim Staging ausreichend sein kann, nur die Patienten mit negativer Standarddiagnostik und positivem PET zu verifizieren.

7. Im Fazit des Abschlussberichtes des Instituts zur Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen (D06-01A) heißt es: „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“.

Es ist absehbar, dass sich die Problematik des fehlenden Referenzstandards auch bei der vorliegenden Indikation ergeben wird, da auch bei Kopf-Hals-Tumoren nicht immer eine Biopsie möglich sein wird. In Anbetracht der diversen, noch folgenden Bewertungsverfahren regen wir an, hier einen pragmatischen Ansatz im Umgang mit den sich daraus ergebenden Unsicherheiten der Bewertung zu finden.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer
Dezernat Medizin



Dr. G. Krummrey, MSc
Referent
Dezernat Medizin