

**Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT zur
Rezidivdiagnostik bei Gliomen
mit hohem Malignitätsgrad (III
und IV)**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag D06-01D
Version 1.0
Stand: 22.11.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01D

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.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	3
2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	3
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	5
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	6
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
3.4.1 Begrüßung und Einleitung	7
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1 (Einschluss von retrospektiven Studien zur Nutzenbewertung):	9
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2 (Suchstrategien):	18
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3 (Studien mit Einschlussforderung):	25
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4 (Verschiedenes):	45
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomographie
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 13.07.2010 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 05.07.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.08.2010 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 28.09.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ (Abschnitt 6.5) des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an 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.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name, Vorname	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Hellwig, Dirk, Prof. Dr. med. Dipl. Phys.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
	Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Langen, Karl-Josef, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Hirntumorhilfe	Schaaf, Sven	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft	Krummrey, Gert, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Neumeyer-Gromen, Angela, Dr. PH.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Rüther, Klaus, Prof. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Schlottmann, Nicole, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Klinik für Nuklearmedizin	Ahuja, Santo, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Es wurden keine Stellungnahmen durch Privatpersonen abgegeben.

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wolff, Robert, Dr. med.	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.

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Ahuja, Santo, Dr.	Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Klinik für Nuklearmedizin
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Hellwig, Dirk, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Janßen, Inger	IQWiG
Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Lange, Stefan, PD Dr.	IQWiG
Langen, Karl-Josef, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Rüther, Klaus, Prof. Dr.	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Sauerland, Stefan, PD Dr.	IQWiG
Scheibler, Fülöp, Dr.	IQWiG
Schröer-Günther, Milly, Dr.	IQWiG
Schürmann, Christoph, Dr.	IQWiG
Waffenschmidt, Siw	IQWiG
Windeler, Jürgen, Prof. Dr.	IQWiG
Wolff, Robert, Dr.	Kleijnen Systematic Reviews Ltd.

3.2 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 Hirntumorhilfe e. V.

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Einschluss von retrospektiven Studien zur Nutzenbewertung (Fragestellung 1)
TOP 2	Suchstrategien
TOP 3	Studien mit Einschlussforderung
TOP 4	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 28.09.2010, 11:00 bis 12:30 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Guten Morgen! Ich begrüße Sie beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und entschuldige mich für die leichte Verspätung. Aber ich denke, dass die Zeit für die Erörterung ausreichend bemessen ist. Mein Name ist Jürgen Windeler. Ich bin seit 4 Wochen der Leiter dieses Instituts und moderiere diese wissenschaftliche Erörterung.

Ich möchte am Anfang auf einige Punkte zur Einstimmung und zur Erläuterung hinweisen. Der wichtigste Punkt ist, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird. Sie sind auf diese Aufzeichnung hingewiesen worden, die auch veröffentlicht wird. Sie haben mit Ihrem Kommen sozusagen eingewilligt, dass Sie mit dieser Aufzeichnung und Veröffentlichung einverstanden sind. Falls das irgendjemandem noch nicht klar sein sollte und er etwas dagegen hat, kann er an dieser Erörterung nicht teilnehmen. – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Wir haben eine Tagesordnung verschickt, die die Punkte umfasst, die wir mit Ihnen besprechen möchten. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es bei dieser Erörterung – deswegen diese Tagesordnung – darum geht, bestimmte Punkte anzusprechen, die uns in Ihren Stellungnahmen unklar geblieben sind und bei denen wir der Auffassung sind, dass wir sie mit Ihnen besprechen, erörtern und zu klären versuchen wollen.

Es ist nicht Ziel der Erörterung, eine ausführliche Diskussion über den Vorbericht zu führen. Es ist insbesondere nicht Ziel der Erörterung, generelle Grundsatzdiskussionen über die EbM oder ähnliche Dinge zu führen. Der TOP „Verschiedenes“ bietet die Gelegenheit, auch Dinge anzusprechen, die über die drei anderen Tagesordnungspunkte hinausgehen. Aber im Wesentlichen sollten wir uns an den Punkten orientieren, die von unserer Seite zu klären sind.

Gibt es von Ihrer Seite Ergänzungs- oder Änderungswünsche zur Tagesordnung? – Das ist nicht der Fall. Dann gehen wir gemäß der Tagesordnung vor. Wir haben einen Zeitrahmen von 11 Uhr bis ca. 12:30 Uhr vorgesehen. Einige Teilnehmer werden auch an der zweiten Erörterung am heutigen Tage teilnehmen. Wir stellen Ihnen einen Raum zur Verfügung, in dem Sie sich in der Zwischenzeit aufhalten können.

Dann können wir in die Tagesordnung eintreten.

Jörg Kotzerke: Heute sind einige neue Gesichter am Tisch, die ich noch nicht kenne. Ich fände es ganz schön, wenn wir eine Begrüßungsrunde machen könnten.

Moderator Jürgen Windeler: Das können wir gern machen.

(Alle Anwesenden stellen sich kurz mit Namen, Institution und Funktion vor.)

Wir kommen nun zum ersten Tagesordnungspunkt.

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1 (Einschluss von retrospektiven Studien zur Nutzenbewertung):

Fülöp Scheibler: Die Deutsche Krankenhausgesellschaft weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass man auch bei der Bewertung der Nutzenstudie zur Fragestellung 1 des Berichtes den Einschluss der Studien um retrospektive Studien erweitern sollte. Unsere Frage ist nun, ob Ihnen retrospektive vergleichende Studien zur Rezidiverkennung maligner Gliome bekannt sind, die aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen wurden und die aus Ihrer Sicht relevant wären für die Nutzenbewertung.

Angela Neumeyer-Gromen: Wir haben allgemein immer wieder darauf hingewiesen, dass die Beauftragung dieses PET-Berichts umfasste, den aktuellen medizinischen Wissensstand darzustellen, das heißt, die bestverfügbare Evidenz darzustellen. Wir haben immer wieder angemerkt, dass man sich nicht nur auf Studien und Studiendesigns höchster Evidenzstufen beziehen sollte, sondern auch weitere Studiendesigns berücksichtigen sollte – dies insbesondere, wenn man, wie in diesem Fall, von einer Orphan Disease sprechen kann und wenn es sich um seltene Erkrankungen handelt, wenn die Machbarkeit auch von Studien begrenzt ist, weil es einfach sehr schwierig ist, ausreichend Patienten rekrutieren zu können.

Wir haben in unserer Stellungnahme zum Beispiel zwei retrospektive Studien angeführt, die sich durchaus auch zu der prognostischen Güte äußern. Das ist für sich genommen auch in Ihrem Bericht, so wie ich ihn verstanden habe, ein Outcome einer Zielgröße.

(Fülöp Scheibler: Die diagnostische Güte!)

Nicht die diagnostische Güte, die prognostische Güte. Das ist ein Unterschied.

(Fülöp Scheibler: Die prognostische Güte!)

Das sind Beispiele. Wir konnten in den vier Wochen auch nicht die gesamte Literatur durchgehen, die Sie genannt haben, und auch nicht komplett noch einmal eine eigene Recherche fahren. Aber das sind Beispiele von zwei retrospektiven Studien, die nicht einmal Erwähnung finden in Ihrem Bericht, nämlich die von van Laere (2005) und die von Pöpperl et al. (2004), die nicht einmal unter den ausgeschlossenen Studien geführt wird, sodass uns gar nicht klar war, warum sie jetzt eigentlich ausgeschlossen ist. Es war nur eine Vermutung.

Fülöp Scheibler: Eine kurze Antwort darauf. Lassen Sie uns zunächst einmal unter diesem Tagesordnungspunkt nur die Nutzenstudien, also die vergleichenden Studien abhandeln. Zu den prognostischen Studien und den diagnostischen Studien oder zu den ausgeschlossenen Studien kommen wir dann noch spezifisch bei Tagesordnungspunkt 3.

Im Tagesordnungspunkt 1 ging es um Folgendes: Wir können natürlich nicht im Nachhinein die Einschlusskriterien eines Berichtes ändern, denn der Berichtsplan ist verabschiedet, wurde bereits erörtert usw. Dennoch wären wir durchaus zu Folgendem bereit: Wenn Sie eine Studie

kennen würden, die eine große Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und retrospektiv eine Studie, in der eine Gruppe von Patienten, die mit PET diagnostiziert wurde, mit einer Gruppe ohne PET vergleicht, und wenn entsprechend für Confounder adjustiert würde, wäre es durchaus eine Möglichkeit, diese Studie im Rahmen der Diskussion dieses Berichtes zu würdigen.

Allerdings muss ich dazu sagen: Wir haben im Rahmen unserer Recherchen die Suchstrategie nicht auf prospektive Studien eingeschränkt. Die Suche nach vergleichenden Studien wurde sowohl für prospektive als auch für retrospektive Studien geplant und durchgeführt, sodass wir denken, dass uns bei dem Screening dieser Recherchen eine retrospektive vergleichende Studie aufgefallen wäre. Wir sind eigentlich ziemlich sicher, dass es solch eine Studie nicht gibt in dem Bereich.

Dennoch war das nicht die Fragestellung des Berichts. Es kann durchaus sein, dass uns so eine Studie sozusagen durch die Lappen gegangen ist, weil es nicht explizit unser Ziel war, solche Studien zu suchen. Insofern war meine Bitte: Falls Ihnen eine retrospektive vergleichende Studie bekannt ist, die wirklich eine Aussage zum Nutzen in dieser Indikation machen kann, nennen Sie diese uns bitte.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte, Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich möchte gerne eine Sache klarstellen. Herr Scheibler, Sie sagten gerade, der Berichtsplan wäre erörtert worden. Das hat nicht stattgefunden.

Fülöp Scheibler: Entschuldigung, es gab eine Anhörung. Das wollte ich sagen.

Dirk Hellwig: Es gab keine Anhörung.

Fülöp Scheibler: Die Anhörung beinhaltet die Stellungnahmen plus die Erörterung.

Dirk Hellwig: Aber es hat keine Erörterung stattgefunden zu diesem Berichtsplan. Das muss man klarstellen.

Fülöp Scheibler: Das ist richtig. Erörterungen führen wir nur durch, wie Herr Prof. Windeler schon erwähnt hat, wenn es unklare Aspekte aus den Stellungnahmen gibt. Es gab zu dem Berichtsplan aus unserer Sicht keine unklaren Aspekte.

Aber es gab eine Anhörung, die aus einer Stellungnahme bestand. Dazu wurden mehrere Stellungnahmen abgegeben. Diese Stellungnahmen wurden gewürdigt. Es gibt dieses Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“. Das ist im Internet veröffentlicht. Aus diesen Stellungnahmen ergeben sich aus unserer Sicht keine weiteren offenen Punkte für das IQWiG.

Dirk Hellwig: Noch einen anderen Punkt möchte ich anführen. Sie fragen konkret nach retrospektiven Studien, die uns bekannt sind. Es gibt eine wirklich große Zahl an retrospektiven Studien, die man für diese Bewertung der Literatur einschließen könnte. Ich fürchte, dass es einfach den limitierten Zeitrahmen dieser Anhörung bei Weitem überschreiten würde, wenn wir Ihnen jetzt haarklein auflisten, welche Studien von Ihrer Literaturrecherche übersehen wurden.

Wir können gerne einige Studien exemplarisch durchgehen. Uns ist beispielsweise auch daran gelegen, dass entsprechend gewürdigt wird, dass diese Fragestellung von großer klinischer Bedeutung ist bei kindlichen Gliomen. Dazu gibt es beispielsweise auch eine relativ neue Studie, die man nicht übersehen sollte. Selbst wenn das jetzt relativ neu ist, denke ich, muss so etwas in dem Bericht entsprechend noch gewürdigt werden.

Es gibt limitierte Dokumentationen der breiten Erfahrungen der PET-Diagnostik in der kideronkologischen Versorgung von Gliomkindern. Hier gibt es beispielsweise eine Studie, die in diesem Jahr publiziert wurde von Norbert Galldiks hier aus Köln, erschienen im „Journal of Neuro-Oncology“ im Jahr 2010, Seiten 231 bis 239, wo Methionin-PET analysiert wurde und wo auch gezeigt wurde, dass man mit einer sehr hohen Sensitivität von 83 % und Spezifität von 92 % die Differenzierung zwischen tumorösen und nicht neoplastischen Hirnläsionen durchführen konnte.

Ich denke, solche Studien sollte man unbedingt berücksichtigen, um eben auch bei der klinisch wichtigen Subgruppe der kindlichen Hirntumoren eine ordentliche Bearbeitung des Auftrages des Gemeinsamen Bundesausschusses zu gewährleisten.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Herr Scheibler hat eben schon darauf hingewiesen, dass wir unter TOP 1 nach sehr spezifischen Zielsetzungen zur Beantwortung von sehr spezifischen Fragestellungen fragen. Aber vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

Fülöp Scheibler: Genau. Der Bericht hat zwei Fragestellungen. Fragestellung 1 ist der patientenrelevante Nutzen der PET. Der ist, wie wir schon des Öfteren erörtert haben, nur mit vergleichenden Studien messbar. Also muss es immer eine Gruppe geben, die mittels PET diagnostiziert wurde, und eine Vergleichsgruppe, die mit konventioneller Diagnostik oder mit anderen diagnostischen Verfahren diagnostiziert wurde. So, wie ich das jetzt verstehe – ich kenne die Studie nicht; ich muss sie mir noch ansehen –, glaube ich aber, dass diese Studie eher zur diagnostischen Güte der PET ist. Das wäre Fragestellung 2 des Berichtes.

Fragestellung 2 ist die diagnostische und prognostische Güte der PET. Dazu können wir gerne noch einmal bei TOP 3 gezielt Stellung nehmen. Aber hier geht es mir wirklich darum, ob wir möglicherweise eine vergleichende Studie übersehen haben, also eine zweiarmige Studie, die einen PET-Arm und einen Nicht-PET-Arm hat und diese beiden Arme vergleicht. Wenn Ihnen solch eine Studie bekannt wäre ... Das muss auch nicht heute sein. Es geht nicht darum, dass das jetzt ein für alle Mal abgeschlossen ist. Sie können uns darauf gerne auch noch in

den nächsten Wochen, wenn Ihnen solch eine Studie tatsächlich in die Hände kommt, hinweisen.

Aber ich betone noch einmal: Wir können nicht im Nachhinein die Einschlusskriterien des Berichtes verändern. Das wäre trotzdem keine Studie, die im Rahmen der Nutzenbewertung eingeschlossen werden kann, weil wir im Berichtsplan festgelegt hatten, dass wir uns auf prospektive Studien konzentrieren.

Dennoch: Wenn es eine Studie wäre, die beispielsweise einen dramatischen Effekt in der PET-Gruppe im Vergleich zur Nicht-PET-Gruppe zeigt, ist das eine Studie, die entsprechend gewürdigt werden muss. Das können wir im Rahmen der Diskussion durchaus tun. Dann wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns genau solche Studien ... Denn das sind die Studien, die wir eigentlich brauchen, die wir eigentlich suchen. Da möchten wir wirklich nichts übersehen. Insofern wären wir dankbar – wie gesagt auch noch im Nachhinein, im Nachgang zu dieser Erörterung –, wenn Sie uns darauf hinweisen könnten. Diese Studie können wir noch einmal unter TOP 3 diskutieren bzw. auch im Nachgang der Erörterung noch einmal genauer anschauen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte darauf hinweisen, dass wir auch schon zum Berichtsplan zu Ihrer Methodik angemerkt haben – insofern haben wir da eine interne Konsistenz – und auch darauf hingewiesen haben, die Einschlusskriterien nicht so hoch zu hängen, sondern zumindest offener zu sein. Wir plädieren immer für ein abgestuftes Vorgehen, dass man sich, wenn man auf ganz hohem Evidenzniveau nicht ausreichend findet oder gar nichts findet, andere Evidenzstufen anschaut. Insofern war das konsistent.

Aber ich möchte noch einmal betonen: Wir sind nicht in der Lage, innerhalb von vier Wochen eine Komplettrecherche nachzuvollziehen oder neu zu machen. Insofern möchte ich mich für das Angebot bedanken. Wir nehmen das gerne an und werden, wenn uns etwas auffällt, das nachreichen.

Dann möchte ich noch etwas zur prognostischen Güte sagen. Sie haben diese Fragestellung in Ihrem Berichtsplan oder in Ihrem Vorbericht auch so aufgeteilt. Aber die prognostische Güte ist, noch einmal, nicht nur einfach die Testgenauigkeit, sondern hat viel mit Lebensqualität zu tun. Das ist auch ein sehr wichtiger Outcome, was dazwischen steht, würde ich sagen. Wenn man sich Evidenzhierarchien wie zum Beispiel die von Fryback und Thornbury anschaut, stellt man fest: Auch das steht über der reinen Testgenauigkeit. Dann steht die prognostische Güte zwischen Testgenauigkeit und Nutzen im Sinne von patientenrelevantem Nutzen auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.

Auch in der internationalen Literatur und bei internationalen Anhörungen wird diskutiert, dass dieser Outcome einen Wert für sich hat, der stark die Lebensqualität berührt. Das möchte ich

zur Begriffserläuterung sagen. Deswegen meine ich, das nicht so eng fassen zu können, dass es sich nur um reine Testgenauigkeit handelt – auch im Zusammenhang mit den beiden Studien, die wir genannt haben. Die gehen darüber hinaus.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Frau Neumeyer-Gromen, noch einmal, meine Bitte ist, dass wir das im Rahmen der Tagesordnung abhandeln. Grundsätzlich haben wir dieses Thema schon in mehreren Erörterungen hier diskutiert. Wenn Sie wollen, können wir heute beim Tagesordnungspunkt 4 „Verschiedenes“ gerne noch einmal über dieses Thema diskutieren.

Ich würde nur gerne bei der Tagesordnung bleiben. Wir sind jetzt bei der Frage von Tagesordnungspunkt 1: Gibt es weitere vergleichende Studien zum Nutzen der PET bei der Rezidivdiagnostik maligner Gliome, die wir möglicherweise nicht berücksichtigt haben, insbesondere retrospektive? Wenn das nicht der Fall ist, würde ich vorschlagen, in der Tagesordnung einfach weiterzugehen und diesen Punkt im Hinterkopf zu behalten.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte darauf hinweisen, dass es uns eigentlich nicht darum geht, Sie zu wochenlangen Recherchen zu animieren. Es geht eigentlich darum, dass wir aus den Stellungnahmen den Hinweis entnommen haben, dass man solche Studien sinnvollerweise berücksichtigen sollte, und dann den Eindruck hatten, dass jemand von Ihnen eine solche Studie im Kopf hat oder kennt, möglicherweise auch eine nicht publizierte Studie. Das ist durchaus denkbar. Deswegen lautete unsere ausdrückliche Nachfrage, ob Ihnen solche Studien bekannt sind.

Ich kann mir kaum vorstellen, dass Sie, wenn Sie noch einmal längere Recherchen machen, die im IQWiG auch schon gemacht worden sind, zu neuen, von uns nicht identifizierten Studien kommen. Das kann zwar sein, aber die entscheidende Frage ist: Sind Ihnen vielleicht andere Quellen zugänglich oder andere Informationen bekannt, sodass wir noch Studien einbeziehen können, die wir mit den üblichen Quellen auf den üblichen Wegen nicht gefunden haben?

Aber ich habe auch den Eindruck – Herr Scheibler hat das gerade beschrieben –, dass dieser Tagesordnungspunkt eigentlich im Moment abgeschlossen ist. Es bleibt bei dem Angebot bzw. der Bitte an Sie, gegebenenfalls im Nachgang zu der Erörterung uns noch auf solche Quellen zu retrospektiven vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung hinzuweisen. – Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich habe noch eine Rückfrage. Sie sagen, Sie formulieren Ein- und Ausschlusskriterien, mit dem man dann methodisch arbeitet und mit dem man so eine Review- oder auch jede andere Studie macht: mit den Methoden, die man in einem Ausschlusskriterium vorab festgelegt hat.

Ich finde es sehr schön, dass Sie sich sehr wohl auch retrospektive Studien angeschaut haben. Aber mich erstaunt, dass Sie so selbstverständlich sagen: Natürlich haben wir das alles getan. – Eigentlich müsste man Ihren Ausschlusskriterien entnehmen, dass Sie das eventuell nicht getan haben. Ich bin sehr dankbar für diese Information, dass Sie das tun.

Aber unsere Forderungen gingen noch weiter, sich nicht nur retrospektive Studien, sondern im Zweifel auch Fallserien anzuschauen. Sie haben selektiv jetzt einen Punkt herausgenommen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Grundsätzlich zu dem Thema Fallserien: Man könnte dann auch über Einzelfallberichte diskutieren und noch weiter heruntergehen. Ich glaube, das haben wir im Rahmen von Erörterungen zu Berichtsplänen schon öfter getan. Es ist eigentlich auch nicht der Platz hier. Es ist eine Erörterung zu einem bereits abgeschlossenen Vorbericht. Die Methodik ist im Rahmen des Berichtsplanes eigentlich festgeklopft worden.

Wir haben aber über diese methodischen Probleme schon beispielsweise im Rahmen der Erörterung zum Berichtsplan zum Sammelprojekt diskutiert. Wir sind nach wie vor der Auffassung, dass es eigentlich keinen Sinn hat, wenn es darum geht, den kausalen Nutzen einer Intervention nachzuweisen. Dann haben Fallserien, Fallberichte oder auch retrospektive Studien keinen Sinn, weil die Studie nicht darauf ausgelegt war, den Nutzen dieser Intervention nachzuweisen.

Was Ihre Frage anbelangt: Es ist einfach so, dass wir insbesondere in solch kleinen Indikationen, in kleinen Fragestellungen natürlich sehr daran interessiert sind, irgendetwas zu finden. Auch wenn wir das dann im Rahmen der Nutzenbewertung nicht einschließen, können wir sagen: Das haben wir nicht. – Zum Beispiel haben wir eine Studie zur Bestrahlungsplanung im Rahmen der Diskussion erwähnt, weil wir sagen: Wir sehen das wie Sie. Die Indikation Rezidiverkennung alleine ist vielleicht etwas eng gefasst. Das ist aber nicht unsere Entscheidung.

Wir erweitern ein bisschen den Horizont im Rahmen der Diskussion. Es steht uns frei zu sagen: Es gibt übrigens andere Indikationen, wo möglicherweise die PET bei Gliomen einen höheren potenziellen Nutzen hat. – Genauso könnte man theoretisch auch im Rahmen dieses Abschlussberichtes schreiben: Wir hatten zwar nicht vor, retrospektive Studien einzuschließen, und können daher auch retrospektive Studien nicht in die Nutzenbewertung aufnehmen. Aber es gibt eine Studie mit 10 000 eingeschlossenen Patienten, die wunderbar adjustiert für Confounder, die einen dramatischen Effekt für die PET zeigt. Darauf möchten wir mit unserem Bericht hinweisen. – Das ist durchaus machbar.

Das ist auch schon diverse Male vorgekommen. Auch im Lymphombericht haben wir Studien diskutiert und gewürdigt, die streng genommen nicht den Einschlusskriterien entsprechen.

Man muss es dann ganz sauber machen und sagen: Wir haben unseren Bericht ursprünglich so geplant. Das sind die Einschlusskriterien. Insofern passen diese Studien nicht in die Nutzenbewertung. Dennoch sind sie interessant und sollten gewürdigt werden.

Warum wir diese Studien trotzdem finden? Wenn Sie Titel und Abstracts screenen und sehen, dass es eine Kontrollgruppe gibt, springt Ihnen diese ins Auge. Dann würden Sie sich diese Studie genauer anschauen, auch wenn darüber „retrospektiv“ steht. Das ist bei einer kleinen Indikation im Prinzip kein Problem. Ich weiß nicht, wie du das siehst, Robert, aber ich kann mir kaum vorstellen, dass wir solch eine Studie übersehen haben.

(Zustimmung von Robert Wolff)

Moderator Jürgen Windeler: Ich bitte darum, jetzt nicht in eine Grundsatzdiskussion zu kommen, sondern bei diesem Punkt zu bleiben, den ich schon fast als abgeschlossen betrachtet habe. Aber ich lasse ausdrücklich natürlich noch Wortmeldungen zu. – Frau Neumeyer-Gromen und dann Herr Hellwig.

Angela Neumeyer-Gromen: Sie sagen selbst: Es ist eine sehr kleine Indikation. Natürlich schauen wir dann auch, ob es andere Studien gibt, und wollen sie dann würdigen. – Warum werden sie dann ausgeschlossen? Warum wird a priori gesagt: Aber die eigentliche Bewertung der Literatur erfolgt auf ganz anderem Niveau? – Das verstehe ich nicht. Warum sind Sie nicht methodenoffener an der Stelle? Das, finde ich, weicht auch nicht von dem Thema ab, sondern es ist genau das Thema, um das es jetzt gerade in diesem TOP geht, den Sie auch selbst so genannt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Nicht ganz, würde ich sagen. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich möchte noch etwas zu diesem Punkt anmerken; das wird sicherlich auch nachher bei der Frage nach den Suchstrategien besprochen. Ich bin ein bisschen verwundert, dass Sie jetzt erst einmal nur retrospektive Studien zur Nutzenbewertung nachfragen. Es gibt eine ganze Reihe von Studien, die einfach von Ihrem Suchalgorithmus übersehen wurden. Wir können Ihnen gerne helfen, diesen Mangel auszugleichen. Wir können auch von unserer Fachgesellschaft aus zusagen, das zu unterstützen. Ich würde auch gerne jetzt schon eine Deadline festklopfen, wann das der Fall sein soll. Denn ich möchte ungern weggehen und nicht wissen, bis wann diese Arbeit erledigt werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Ganz kurz zu den Ausführungen von Frau Neumeyer-Gromen: Es ist sowohl bei klinischen Studien als auch bei systematischen Übersichten gängige Praxis, dass man zunächst einmal eine Fragestellung formuliert. Diese Fragestellung beinhaltet auch die Ein- und Ausschlusskriterien. Es ist äußerst verpönt, wenn man im Nachhinein in Betracht

der gefundenen Daten beschließt, seine Fragestellung zu ändern. Das gilt für systematische Übersichtsarbeiten genauso wie für klinische Studien.

Würden wir sagen: „Na ja, wir haben jetzt bei den prospektiven Studien, so wie wir das festgelegt haben, nicht das gewünschte Ergebnis gefunden, also schließen wir noch die retrospektiven ein. Dann haben wir immer noch nicht das gewünschte Ergebnis, also schauen wir uns jetzt auch noch die Fallserien an“, würden Sie uns wahrscheinlich vorwerfen, wir wären nicht konsistent mit unseren Methoden oder wir hätten gar keine Methoden, wir würden unsere Methoden sozusagen den gewünschten Ergebnissen anpassen.

Ich glaube, es ist schon sinnvoll, dass man vorher diesen Berichtsplan macht, in dem man sehr strikt festlegt, welche Fragestellungen man mit welchen Studientypen beantworten will. Wenn zu diesen Studientypen die Recherche keine entsprechenden Studien oder nur qualitativ minderwertige Studien liefert, muss man einfach sagen: Die Fragestellung konnte nicht beantwortet werden. – Das ist, glaube ich, gängige Praxis in der evidenzbasierten Medizin.

(Angela Neumeyer-Gromen: Nicht immer!)

Zu Herrn Prof. Hellwig: Wir sind absolut nicht der Auffassung, dass die Recherche unvollständig war. Wir sind auch nicht der Auffassung, dass weitere Studien eingeschlossen werden müssten. Das werden wir dann beim nächsten Tagesordnungspunkt diskutieren. Wir könnten im Prinzip zum nächsten Tagesordnungspunkt übergehen.

Dirk Hellwig: Meine Frage nach dem Zeitpunkt war, bis wann Sie die Studien genannt haben möchten. Können wir das fixieren?

Fülöp Scheibler: Welche Studien?

Dirk Hellwig: Sie haben vorhin angeboten, dass wir Ihnen

(Fülöp Scheibler: Ach so!)

retrospektive Studien nennen können. Wir wüssten gerne genauer, bis wann das der Fall ist.

Fülöp Scheibler: So schnell wie möglich. Es liegt im Prinzip außerhalb des üblichen Stellungnahmeverfahrens. Das Stellungnahmeverfahren beinhaltet vier Wochen. Das ist nicht speziell bei diesem Bericht so, sondern gilt für alle Berichte des Instituts. Es geht uns auch darum, dass wir versuchen, die Projektlaufzeiten so kurz wie möglich zu halten. Wir halten gerade für so einen eher kleinen Bericht mit einer kleinen Indikation mit wenigen Fallzahlen eine Stellungnahmefrist von vier Wochen für durchaus angemessen. Wir würden es für unangemessen halten – insbesondere den Patienten gegenüber –, wenn wir das jetzt wahnsinnig ausdehnen würden.

Gleichzeitig brauchen wir natürlich für die interne Bearbeitung auch noch ein bisschen Zeit. Wenn Sie uns zum Beispiel im Rahmen der nächsten beiden Wochen weitere Studien nennen würden – ich weiß nicht, wie das die Ressortleitung sieht –, könnten wir das durchaus noch berücksichtigen.

Dirk Hellwig: Vielen Dank.

Moderator Jürgen Windeler: Ich stelle mir natürlich vor – ich frage noch einmal nach –, dass Sie die Studien, die Sie gerade im Kopf haben, die, wie Sie sagen, von den Suchstrategien nicht gefunden werden, in der Stellungnahme genannt haben.

(Dirk Hellwig: Das ist richtig!)

Insofern geht es jetzt um eine letzte Aktualisierung, wenn man so will.

Stefan Sauerland: Ich möchte darauf hinweisen, dass wir natürlich auch eine Aktualisierung der Literaturrecherchen machen, um einen Bericht auf dem bestverfügbaren aktuellen Stand des Wissens erstellen zu können. Weitere Hinweise sind sicherlich interessant für uns. Unser Ziel ist es, diesen Bericht bis Weihnachten fertig zu haben.

Dieser Hinweis, den Sie auf dieses aktuelle Papier von den Kölner Kollegen gegeben haben, ist für uns natürlich schon interessant. Aber wenn ich mir den Artikel anschau, sehe ich schon gleich: Das ist eine diagnostische Genauigkeitsstudie, die noch nicht einmal angibt, ob sie eine prospektive oder retrospektive Methodik hat.

Es ist wahrscheinlich Ihre Fehlinterpretation, dass Sie glauben, da sei sehr viel übersehen worden. Ich sehe nicht, dass das der Fall ist. Daher glaube ich auch nicht, dass noch sehr viele neue Dinge hinzukommen können.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Siw Waffenschmidt: Ich habe mir die Studie auch eben angeschaut. Sie würde durch die Suchstrategie, durch die Aktualisierungen, auf jeden Fall gefunden. Das sage ich nur schon einmal zur Sicherheit.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Dann würde ich jetzt TOP 1 noch einmal mit dem ausdrücklichen Angebot abschließen, das IQWiG auf ergänzende vergleichende Studien zur Nutzenbewertung hinzuweisen.

Wir kommen zum Tagesordnungspunkt 2 „Suchstrategien“. Herr Scheibler.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2 (Suchstrategien):

Fülöp Scheibler: Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass mit der Suchstrategie unserer Literaturrecherche keine vollständige Erfassung der relevanten Literatur möglich sei. Sie verweist auf die publizierte Suchstrategie von Mijnhout 2004, die wir allerdings bei der Erarbeitung unserer Suchstrategie kannten und berücksichtigt haben.

Wir gehen davon aus, dass unsere Strategie sensitiver als die von Mijnhout ist. Uns interessiert daher, woran Sie festmachen, dass unsere Suchstrategie nicht vollständig ist.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Sie schauen mich an, Herr Scheibler; deswegen antworte ich darauf. Wir machen das ganz konkret daran fest, dass gewisse Studien, die wir in unserer Stellungnahme benannt haben, nicht identifiziert wurden. Das legt den Verdacht nahe, dass die Suchstrategie mangelhaft ist.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Dann würde ich vorschlagen, wir gehen direkt zu Tagesordnungspunkt 3 über. Denn darin wollen wir auf die einzelnen Studien, die Sie genannt haben in Ihren Stellungnahmen, eingehen. Wir können aber auch gerne über die ...

(Dirk Hellwig und Jörg Kotzerke melden sich zu Wort.)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig hat sich zuerst gemeldet.

Dirk Hellwig: Die Frage ist, ob man jetzt direkt zum nächsten Punkt übergeht oder ob man sich noch einmal Gedanken zur Suchstrategie macht. Mir ist bei der Durchsicht Ihrer Methodik im Berichtsplan aufgefallen, dass beispielsweise von dem eigentlich üblichen Vorgehen überhaupt keine Rede ist, dass man die Literaturverzeichnisse in der identifizierten Literatur noch einmal durchgeht, um weitere potenziell infrage kommende Studien zu identifizieren. Das wird nicht gemacht. Das ist eigentlich ein übliches Vorgehen. Die Studien, die wir genannt haben, die der Recherche entgangen sind, hätte man auch mit dieser Methodik finden können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Zur Frage nach der Suchstrategie möchten wir darauf hinweisen: Wir haben den Eindruck gewonnen, als würde sich alles nur um den radioaktiven Zucker drehen, um das FDG. Das tut es bei Hirntumoren aber ganz und gar nicht, sondern da geht es auch um radioaktive Aminosäuren oder sehr viel eher um radioaktive Aminosäuren. Das müsste

entsprechend in der Suchstrategie berücksichtigt werden, sodass derartige Studien nicht einfach ausgeschlossen werden. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist: Uns ist nicht so ganz klar geworden, wann das Datum der letzten Abfrage gewesen ist. Über welche Aktualität reden wir eigentlich? Denn wir brauchen Ihnen nicht vorzuwerfen, dass bestimmte Dinge nicht identifiziert worden sind, wenn der Abfragezeitpunkt davor lag.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Waffenschmidt.

Siw Waffenschmidt: Der letzte Suchzeitpunkt war der 11.11.2009. Er ist auch im Anhang A des Berichts zu finden. Daher haben sich schon einmal zwei Dinge erledigt, weil die Publikationen aus 2010 natürlich erst jetzt neu erfasst werden. Sie werden auch alle mit der Suchstrategie gefunden.

Das Zweite ist: Wir haben uns auf jeden Fall diese Strategie angeschaut, haben aber eine eigene gemacht, da unsere etwas sensitiver ist, also viel mehr erfasst. Wenn Sie Treffer interessieren: Unsere Strategie würde eben 50 000 Treffer – alleine der PET-Block – erreichen. Bei der von Mijnhout sind es 15 000 Treffer. In Mijnhout wird auch nur die PubMed-Recherche vorgeschlagen. Wir haben natürlich auch noch weitere ... Auf jeden Fall ist unsere viel sensitiver. Deswegen haben wir uns dazu entschieden, sie zu machen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Ich habe schon bei einer der letzten Anhörungen den Wunsch oder die Bitte geäußert darzustellen, wie viel mehr relevante Artikel denn diese sehr viel sensitivere Strategie und die Nutzung von sehr viel mehr Datenbanken zutage fördern. Denn ich bin der Ansicht, dass die wirklich relevanten Artikel mit einer sehr viel einfacheren, fokussierteren Strategie gewonnen werden können. Mich würde das einfach interessieren.

Siw Waffenschmidt: Sie haben völlig recht. Mit einer fokussierteren Suche könnte man bestimmt bessere Ergebnisse erreichen. Aber wir müssen hier sensitiv arbeiten, das heißt wirklich alle Studien erreichen. Deswegen ist es uns ein Anliegen, dass die Suche wirklich ganz breit angelegt wird. Deswegen haben wir das gemacht. Aber wenn Sie wirklich nur die ganz guten, großen Studien haben wollen, würde ich das auch anders machen. Aber das ist nicht unser Ziel gewesen.

Jörg Kotzerke: Darf ich noch einmal?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte.

Jörg Kotzerke: Nein, ich möchte dokumentiert sehen, dass das, von dem Sie behaupten, dass es erforderlich ist, so sensitiv, so breit einzusteigen und beliebig viele Sachen zu scannen,

auch definitiv relevanten Output hat. Sonst haben Sie einfach viel Arbeit investiert und viel Papier erzeugt, ohne dass das zielführend ist.

Moderator Jürgen Windeler: Ich verstehe die Diskussion im Moment nicht. Wenn wir über Tagesordnungspunkt 2 „Suchstrategien“ sprechen und zum Ausdruck bringen, dass wir eine möglichst sensitive Suchstrategie machen, ist doch eigentlich Ihr Plädoyer, nicht über die Suchstrategie, sondern über das Ergebnis zu sprechen. Das haben wir für den Tagesordnungspunkt 3 angeboten.

(Widerspruch)

Aber ich habe Sie richtig verstanden, dass Sie das Ergebnis eigentlich interessiert, nicht die Strategie selber?

Jörg Kotzerke: Die Strategie, wie feingefächert sie angelegt ist und welche Punkte sie tatsächlich benennt, weil ich gesagt habe: Aminosäuren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Wir hatten darüber schon diskutiert, Herr Prof. Kotzerke, im Rahmen der Erörterung zum Berichtsplan zum Sammelprojekt.

(Zustimmung von Jörg Kotzerke)

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es Ihnen darum, dass Sie sagen: Man braucht gar nicht so eine aufwendige Suche; man kann mit viel einfacheren Suchen die relevanten Treffer finden.

Da könnten Sie durchaus recht haben, aber das ist nicht Teil unserer Aufgabe im Rahmen dieser Berichterstellung. Unsere Aufgabe im Rahmen der Berichterstellung ist, mit einer möglichst sensitiven Suche möglichst alle Studien zu finden.

Die Fragestellung, die Sie jetzt haben, ob man mit einer etwas vereinfachten Suche in weniger Datenbanken möglicherweise die gleiche Trefferanzahl findet, also einfach die Suche effizienter gestaltet, ist natürlich aus wissenschaftlichem Interesse sehr spannend, aber nicht wirklich das Problem dieses Auftrages.

Wir haben das übrigens im Rahmen einer Vorrecherche zum ersten Projekt gemacht, als es um die Recherche nach systematischen Übersichten ging. Da haben wir zunächst einmal auch alle Datenbanken und selbst die Webseiten der HTA-Agenturen tage- und wochenlang durchsucht und das dann mit einer sehr einfachen Suchstrategie, bei der wir eigentlich nur in 3 Datenbanken gesucht haben, verglichen. Wir haben festgestellt: Bis auf einen systematischen Review haben wir alles gefunden. Das ist auch als Abstract publiziert. Das kann ich Ihnen gerne zur Verfügung stellen.

Nur nützt uns das nichts. Denn wir haben tatsächlich mit der vereinfachten Suche einen ganz aktuellen Bericht – ich weiß nicht mehr, ob HTA-Bericht oder systematischen Review – übersehen. Jetzt ist die große Frage: Kann man auf diese eine Sache verzichten oder muss man doch auf die aufwendigen Suchstrategien zurückgreifen? Derzeit fahren wir noch die sichere Strategie und machen aufwendige Recherchen in möglichst vielen Datenbanken, haben dann viel Arbeit mit dem Screening, sind aber sicher, dass wir tatsächlich alles finden, was relevant ist.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Klaus Rüter: Ich habe natürlich Verständnis dafür, dass Sie eine sehr sensitive Analyse machen wollen. Das halte ich auch für notwendig. Wir selber haben natürlich nur die Möglichkeit, cursorisch zu schauen. Wir haben weder die Zeit noch die Möglichkeiten, das sehr ausgiebig zu machen. Für uns ist aber auffällig, dass wir in einer solchen cursorischen Prüfung doch in diesem Zusammenhang 2 Publikationen finden, die eigentlich aus unserer Sicht zumindest hineingehören. Es macht uns natürlich äußerst hellhörig, wenn wir innerhalb von einer Woche 2 Publikationen finden. Das ist, finde ich, alarmierend.

Ich möchte auf einen Punkt von Herrn Hellwig zurückkommen: Ich halte es auch für sinnvoll, dass man an Publikationen, auch gerade neue Publikationen, kommt, die als solche keine ausreichende Qualität, aber einen Übersichtscharakter haben. In diesen Publikationen können meistens die primären Literaturdaten sehr interessant sein. Das ist ein Appell an Sie, das vielleicht auch aufzunehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Frau Waffenschmidt hat es erwähnt: Der Ablauf unserer Berichterstellung funktioniert so, dass wir zunächst einmal eine Literaturrecherche durchführen. Sie wurde im November 2009 durchgeführt. Dann wird der Vorbericht publiziert. Unmittelbar danach fangen wir mit der Nachrecherche an, sodass wir dann sichergehen. Denn zwischen der Publikation des Vorberichtes und der Publikation des Abschlussberichtes vergeht wieder Zeit, und wir wollen nicht 2 Nachrecherchen machen, weil das den Prozess wahnsinnig ausdehnen würde. Deswegen versuchen wir, die Nachrecherchen möglichst spät nach der Publikation des Vorberichtes zu machen.

Eine der Publikationen – Sie sprechen wahrscheinlich Piroth an; wir können aber noch im Tagesordnungspunkt 3 darauf zu sprechen kommen – haben wir mit unserer Nachrecherche gefunden. Um Sie zu beruhigen, sage ich: Bestimmte Publikationen, die relevant sind, werden wir mit der Nachrecherche finden.

Obwohl es eine sehr einfache Indikation ist, haben wir sehr viele Einschlussgründe. Es geht um maligne Gliome vom Grad III und vom Grad IV WHO. Es geht nur um die Rezidiverkennung und um nichts anderes. Dann geht es eben einmal um die prognostische

Güte und einmal um die diagnostische Güte. Dann geht es auch wirklich nur um die Technologie der PET und keine anderen diagnostischen Verfahren.

Ich habe bei den Stellungnahmen das Gefühl gehabt, dass vielleicht manchmal der eine oder andere Ausschlussgrund bei Ihnen nicht in den Hinterköpfen war. Dann haben Sie eine Studie gefunden, die für uns klarerweise ausgeschlossen war, und Sie fragen: Wieso ist die nicht eingeschlossen? Deswegen wollen wir darüber mit Ihnen sprechen.

Klaus Rütter: Ganz kurz dazu: Die Studien, die ich gemeint habe, sind von 2004 und 2005, also nicht Thema in der Nachrecherche,

(Fülöp Scheibler: Ach so! Alles klar!)

und ich möchte eigentlich nur zum Ausdruck bringen, dass wir natürlich bei einer ganz kurzen Recherche – und das noch als

(Angela Neumeyer-Gromen: Genau!)

Nichtnuklearmediziner und Nichtgliomtherapeuten – hellhörig werden.

(Fülöp Scheibler: Ist klar!)

Das macht uns unsicher.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Wenn wir über Suchstrategien sprechen, geht es zum einen um die Identifikation von Studien innerhalb von Datenbanken durch die Abfrage, zum anderen aber auch darum, dass identifizierte Studien durch kompetentes Sichten für die weitere Analyse akzeptiert oder verworfen werden. Wir hatten den Eindruck, dass einige Studien nicht kompetent genug angesehen wurden. So kam es zu unberechtigten Ausschlüssen von relevanter Literatur von der weiteren Analyse.

Beispielsweise ist die größte prospektive Studie zur Bewertung der diagnostischen Testqualität der PET-Diagnostik bei Rezidiven höhergradiger Gliome nicht in die Analyse aufgenommen worden mit dem falschen Argument, es würde sich nicht um einen Vollring-Scanner handeln. Da stellt sich die Frage: Mit welcher Kompetenz wird die Sichtung der Literatur durchgeführt?

Es sind für uns Nuklearmediziner relativ einfache Dinge, die zu beachten sind. Allein durch die Bezeichnung der Bauart des PET-Scanners weiß ich: Ist das ein Vollring-Scanner? Ist das eine Koinzidenz-Gammakamera? Für uns stellt sich ganz konkret die Frage: Wer hat wie kompetent diese Literatur gesichtet? Wie ist zukünftig zu vermeiden, dass falsche Ausschlüsse der identifizierten Literatur erfolgen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Herr Hellwig, auch da kann ich Sie beruhigen. Wir haben selbstverständlich sehr kompetente Teams, die zusammenarbeiten. Wir können gerne die entsprechenden Namen nennen. Ich möchte Sie nur darum bitten, in Zukunft das Thema Kompetenz etwas sensibler anzufassen. Denn Sie müssen bedenken, dass es Ihre Kollegen sind, die Sie vielleicht ein bisschen durch die Blume, vielleicht ein bisschen indirekt, aber doch relativ stark kritisieren. Möglicherweise finden es manche Leute einfach unfreundlich, wenn man das so macht.

Wir können gerne über Studien, die fälschlicherweise ausgeschlossen wurden, reden. Aber grundsätzlich über Kompetenzen zu sprechen, finde ich in diesem Zusammenhang problematisch. Insofern ist meine Bitte, das auch in schriftlicher Form in den Stellungnahmen etwas vorsichtiger oder kollegialer zu formulieren. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Bei der Studie, die Sie ansprechen, liegt es nicht daran, dass es keine Vollring-PET war, sondern es geht darum, dass wir fordern, dass lediglich die PET untersucht wurde und nicht ein kombiniertes Verfahren. In dieser Studie, die Sie ansprechen, sind die Ergebnisse der PET nicht trennbar von den Ergebnissen der MRT. Wir können unter Tagesordnungspunkt 3 noch einmal ganz genau hinschauen.

Das Problem ist – da haben Sie durchaus recht –, dass wir bei den im Volltext gescreenten und ausgeschlossenen Studien in dieser Liste im Anhang beschreiben, aus welchem Grund sie ausgeschlossen wurden. Es werden Studien, bei denen die PET alleine nicht abgebildet ist als diagnostische Güte, aus diesem Ausschlussgrund ausgeschlossen. Wenn Sie so wollen, ist das eine etwas ungenaue Bezeichnung des Ausschlussgrundes.

Aber die Tatsache, dass wir keine Angaben zu der diagnostischen Güte aus dieser Studie entnehmen können, die sich allein auf die PET bezieht, führt dazu, dass wir sie mit dem Ausschlussgrund ausschließen müssen. Ich würde vorschlagen: Lassen Sie uns das unter Tagesordnungspunkt 3 genauer diskutieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Herr Scheibler, nur, weil Sie darauf zu sprechen kommen und uns mahnen oder bitten, vorsichtiger zu sein, was den Gebrauch des Wortes „Kompetenz“ angeht, möchte ich im Gegenzug genauso darum bitten, dass Sie Ihre Stellungnahmen sehr viel vorsichtiger abfassen, ehe man dann im „SPIEGEL“ zu lesen bekommt, dass das PET keinen Nutzen habe.

Fülöp Scheibler: Da müssen Sie denjenigen Kollegen ansprechen, der diese Stellungnahme im ...

Jörg Kotzerke: Der ist nicht anwesend.

Fülöp Scheibler: Deswegen würde ich vorschlagen, vielleicht persönlich darauf hinzuweisen. Ich habe hier jetzt jemanden persönlich sitzen. Grundsätzlich finde ich es sinnvoll, dass wir uns einfach kollegial verhalten, auch wenn wir nicht nur unter Nuklearmedizinern, aber unter Erwachsenen und Wissenschaftlern sind.

Es kann schon passieren, dass wir uns auch einmal irgendwie, wie soll ich sagen, in einer Formulierung vergreifen. Dann ist es selbstverständlich, dass wir entsprechend zurückrudern und uns zurücknehmen werden.

Moderator Jürgen Windeler: Zumal die Frage nach der Kompetenz von Personen keine entscheidende Rolle spielen muss, solange die Ergebnisse stimmen. Wir sagen immer wieder, dass wir über diese Ergebnisse, über bestimmte Ausschlussgründe – das haben wir gerade schon gesagt – mit Ihnen sprechen wollen. Deswegen sitzen wir hier. Wir könnten genauso über diese Ergebnisse sprechen, wie wir über die Ergebnisse der Suchstrategien und nicht über die Durchführung der Suchstrategien sprechen sollten. Ich glaube, dass es dazu gar nicht erforderlich ist, Diskussionen über persönliche Kompetenzen zu führen.

Ich glaube, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Dirk Hellwig: Mir geht es auch weniger um die persönliche Kompetenz als um die sachliche Kritik, dass es zu sachlich falschen Beurteilungen gekommen ist. Für uns ist einfach die Schwierigkeit nachzuvollziehen, mit welcher fachlichen Kompetenz diese Ausschlüsse erfolgten. Das ist mein Kritikpunkt.

Sie sagen, dass Sie die Kollegen auch mit Namen identifizieren wollen.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Das habe ich noch nicht einmal gefordert. Gerade das sehe ich als problematisch an, wenn man eben hier gerade von Kollegialität spricht. Das war auch nicht meine Forderung. Mir geht es darum, dass mit entsprechender fachlicher Kompetenz eine Datenbasis für die weitere Bearbeitung im Gemeinsamen Bundesausschuss geschaffen wird.

Moderator Jürgen Windeler: Sind wir noch beim TOP 2 oder können wir zu TOP 3 übergehen? Ich blicke in alle Richtungen. – Herr Scheibler nickt heftig. Bitte.

Fülöp Scheibler: Ich würde vorschlagen, Tagesordnungspunkt 3 zu eröffnen. Dann können wir wirklich auf diese Studien im Einzelnen en détail zu sprechen kommen. Einverstanden?

Moderator Jürgen Windeler: Gut, wenn alle einverstanden sind, schließe ich TOP 2 ab und gehe zu TOP 3 über. Herr Scheibler.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3 (Studien mit Einschlussforderung):

Fülöp Scheibler: Im Zuge der Stellungnahmen wurden uns insgesamt 9 Studien genannt, die zwar nach Ansicht der Stellungnehmenden den Einschlusskriterien des Berichtes genügen würden, aber nicht eingeschlossen sind. Wir sind weiterhin der Auffassung, dass diese Studien die geforderten Kriterien nicht erfüllen. Falls Sie zu der einen oder anderen dieser Studien noch Rückfragen haben, stehen wir Ihnen jetzt gerne Rede und Antwort.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich kann gerne direkt bezüglich der Studie Stellung nehmen, die Sie gerade schon angeführt haben.

Jörg Kotzerke: Das IQWiG nimmt Stellung. Wir dürfen fragen.

Fülöp Scheibler: Ja, wir stehen Rede und Antwort.

Jörg Kotzerke: Genau. Wir bekommen jetzt erklärt, warum die eine oder andere Studie ausgeschlossen ist. Wir brauchen also nur den Namen der Studie zu nennen.

Fülöp Scheibler: So ist es.

Dirk Hellwig: Dann nenne ich die Studie Gomez-Rio aus dem „European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging“ aus dem Jahre 2008.

Robert Wolff: Die Studie haben wir uns natürlich sehr genau angeschaut. Sie wurde auch durch die Suchstrategie gefunden. Wir haben sie im Titel- und Abstractscreening – ich war eine der Personen – für relevant befunden und natürlich auch im Volltext angeschaut.

Bei der Studie war das Problem, dass die Ergebnisse in einer Tabelle berichtet sind. In dieser Tabelle sind nur die Ergebnisse für eine kombinierte FDG-PET plus MRT berichtet und nicht für die PET alleine. Die Fragestellung des Berichtes war: PET oder PET-CT, aber nicht PET-MRT. Deswegen ist diese Arbeit aus unserer Sicht zu Recht ausgeschlossen worden.

Moderator Jürgen Windeler: Unmittelbar dazu?

Dirk Hellwig: Ich bin jetzt wirklich entsetzt.

(Klaus Rüther: Ich auch!)

Ist es Ihr Ernst, das als Ausschlussgrund zu nehmen? Was glauben Sie, wie klinische Realität läuft? Würden Sie sich eine PET machen lassen, ohne dass der befindende Arzt auf das MRT schaut? Das ist doch nicht Ihr Ernst.

Stefan Sauerland: Es geht doch hier darum, den Zusatznutzen der PET zu bestimmen. „Zusatznutzen“ heißt, dass ich tatsächlich die PET als zusätzliche Diagnostik nach Durchführung eines Kernspins betrachten muss. Daher ist dieser Ausschlussgrund, es handele sich hier natürlich nicht um eine diagnostische Genauigkeitsstudie zur Vollring-PET, zutreffend, weil eben hier ineinander gemischt wird. Wir haben vielleicht die Sensitivitäten und Spezifitäten, aber für beide Testverfahren in Kombination. Ich weiß dann nicht, ob ich diesen Befund testpositiv oder testnegativ habe: Weil die PET gut ist oder weil das Kernspin gut ist?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Es gibt zwei Probleme. Die Fragestellung des G-BA ist: Sollen wir zukünftig die Durchführung einer PET über die gesetzlichen Krankenkassen finanzieren lassen oder nicht? – Bei diesem Studiendesign, wie es hier vorliegt, wissen Sie nicht, ob diese diagnostische Güte, die erzielt wurde, möglicherweise schon allein durch die MRT erzielt wurde und die PET keinen Beitrag zu dieser diagnostischen Güte leistet oder vielleicht genau umgekehrt. Vielleicht ist es komplett die PET und die MRT spielt überhaupt keine Rolle, sodass für die Fragestellung des G-BA diese Studie absolut nichts nützt.

Zweitens. Wenn der Test daraus besteht, dass Sie zwei diagnostische Verfahren kombinieren, müssten Sie auch etwas zu diesem Auswertungsalgorithmus wissen, also: Wie wurde letztlich entschieden, wann das Gesamtergebnis aus PET und MRT positiv war? Wann war es negativ? War das sozusagen ein onkologisches, ein radiologisches oder ein nuklearmedizinisches Board, das sich die Bilder angeschaut und gesagt hat: „MRT sieht so aus, PET sieht so aus, aber aus unserer Erfahrung sagen wir: Das ist jetzt positiv“? Wie lief das genau? Das alles wird nicht genau beschrieben. Wie gesagt können wir die Ergebnisse der PET alleine hier nicht herauslesen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich wollte auch noch Studien benennen. Können Sie uns vielleicht die Studien erläutern, die wir genannt haben, also einmal die von Rachinger et al. von 2005 und die Studie von Grosu et al.? Warum wurden sie ausgeschlossen? Erläutern Sie uns das noch einmal genau.

Warum erscheinen die beiden Studien van Laere et al. 2005 und Pöpperl et al. 2004 nicht einmal in Ihrer Liste der ausgeschlossenen Studien?

Ich möchte noch einmal bekräftigen, was auch mein Kollege Prof. Rütger gesagt hat: Uns kam es sehr komisch vor, dass sie nicht einmal in der Ausschlussliste auftauchen, obwohl thematisch relevante Fragen in diesen Studien bearbeitet wurden.

Stefan Sauerland: Vielleicht kann ich kurz zu den letztgenannten Studien etwas sagen. Bei van Laere et al. 2005 und Pöpperl et al. 2004 handelt es sich eigentlich um einen Sachverhalt, der sich schon beim Betrachten Ihrer Stellungnahme erklärt, weil Sie dort ganz korrekt beschreiben, dass es sich um retrospektive Fallstudien handelt.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Daher erfüllt diese Studie nicht unsere Einschlusskriterien. Ich gehe davon aus, dass es bei solchen Studien allein, wenn das Wort „retrospektiv“ auftaucht und die Studiengröße sehr klein ist, sicherlich schwierig ist, irgendwo eine Relevanz für den Bericht zu erkennen.

Moderator Jürgen Windeler: Wollen Sie hierzu etwas ergänzen?

Robert Wolff: So ist es für die zwei Studien genau richtig.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich finde Sie an der Stelle inkonsistent. Wenn Sie im Screening „retrospektiv“ lesen, dann kommt die entsprechende Studie raus. Herr Scheibler hat eben gesagt ...

(Widerspruch von Fülöp Scheibler)

Ich verstehe es nicht. Wir hatten am Anfang auch noch einmal gesagt: Wir sind da intern konsistent. Wir hatten das zu dem Berichtsplan gesagt. Man kann Einschlusskriterien auch formulieren, indem Sie eine Offenheit zeigen und sagen: Wir gehen bis zu einer bestimmten Evidenzstufe herunter. – Sie machen den Cut in der Regel immer sehr hoch.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Man kann den Cut auch tiefer setzen. Dann bleibt man bei den Einschlusskriterien. Natürlich kann man im Nachhinein sagen: Wir haben jetzt die Einschlusskriterien einmal so gesetzt und dann gehen wir nicht weiter herunter.

Aber irgendwie ist Ihnen offenbar auch unbehaglich, weil es eine so kleine Krankheitsentität ist, wie Sie eben selbst gesagt haben. Dann schaut man sich doch auch retrospektive und auch andere Studiendesigns als prospektiv vergleichende an. Ich verstehe nicht, wie man bei einer solch kleinen Krankheitsentität die Latte so hoch hängen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Frau Neumeyer-Gromen, ich habe vorhin versucht zu unterscheiden. Es gibt wirklich zwei Fragestellungen dieser Berichte und aller PET-Berichte, die vom IQWiG bearbeitet werden.

Die erste Fragestellung ist der Nutzen. Der Nutzen kann im Prinzip nur durch prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit adäquater Kontrolle und fairem Vergleich der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Solche Studien sind selten, aber sie sind vorhanden, und zwar mindestens ein Dutzend solcher Studien im Bereich der PET. Wenn es sie aber für eine dieser Indikationen nicht gibt, sind wir durchaus bereit, retrospektive Studien, andere Studiendesigns, mitzubetrachten, aus denen möglicherweise Hinweise auf Nutzen ableitbar sind.

Die Studien, über die wir jetzt reden, sind Studien zur diagnostischen Güte. Die diagnostische Güte ist Fragestellung 2 dieser Berichte und, wenn Sie so wollen, nicht einmal ein sekundärer Endpunkt, sondern ein Surrogatparameter. Auch das haben wir schon im Rahmen der Erörterung zu verschiedenen Berichtsplänen diskutiert.

Unser Auftrag ist, den Nutzen der PET in dieser Indikation nachzuweisen. Gut, da gibt es wenig. Dann gehen wir so weit, dass wir uns die diagnostische und prognostische Güte anschauen. – Aber dann muss man Studiendesigns fordern, die wenigstens zu diesen Fragestellungen diagnostischer und prognostischer Güte verlässliche Daten liefern.

Wir sind der Überzeugung, dass retrospektive Diagnosestudien in den meisten Fällen ein zu hohes Verzerrungspotenzial haben, um noch irgendeine verlässliche Aussage zu der diagnostischen Güte machen zu können. Wie gesagt, es ist ein Surrogatendpunkt. Das ist Fragestellung 2. Da erlauben wir uns als IQWiG zu sagen: Zugunsten der einigermaßen zeitnahen Bearbeitung dieser vielen Indikationen verzichten wir auf den Einschluss dieser Berichte.

Noch einmal zu Ihrer Feststellung, wir hätten irgendwie ein komisches Gefühl dabei: bei dieser Indikation ganz bestimmt nicht und auch bei den anderen Berichten nicht. Ich weise darauf hin, dass das der umfassendste systematische Review weltweit – das wage ich jetzt einfach einmal größtenwahnsinnig zu behaupten – zum Thema „PET bei der Rezidiverkennung maligner Gliome“ ist. Wir haben verglichen mit allen Leitlinien, mit allen HTA-Berichten, mit allen systematischen Übersichten, die es zu diesem Thema gibt. Niemand hat so gründlich die Literatur recherchiert wie wir. Daher fühlen wir uns eigentlich ganz wohl in unserer Haut.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Langen.

Karl-Josef Langen: Ich erforsche nun seit über 20 Jahren die Anwendung der radioaktiven Aminosäuren bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen. Ich möchte Ihrer Darstellung energisch widersprechen.

Der Bericht geht meines Erachtens vollständig an dem heutigen Stand der Problemstellung vorbei. Das Problem, das die Neurochirurgen und die Strahlentherapeuten konkret in der

Situation der Behandlung der zerebralen Gliome haben, ist die Frage: Wo ist eigentlich der Tumor? Wie groß ist er? Wohin ziehe ich mit meiner Behandlung?

Wir haben in vielen Fällen gesehen – da gibt es auch viele biopsiekontrollierte Studien –, dass die MR-Diagnostik den Tumor in der Ausdehnung nicht korrekt wiedergibt. Diese Studien zur Tumorausdehnung, die biopsiekontrollierten Studien, werden in dem ganzen Bericht überhaupt nicht erfasst. Unsere Studien an Primärtumoren zeigen, dass die Spezifität der MR sehr gering ist: Sie liegt bei 50 %. Da könnten Sie also auch würfeln.

Das heißt, in der Praxis wird bei vielen Patienten an einer völlig falschen Stelle im gesunden Gehirn biopsiert. Es wird an einer völlig falschen Stelle operiert und auch an einer völlig falschen Stelle bestrahlt. Wir haben also eine völlige Fehlbehandlung bei vielen Tumoren. Darauf muss sich doch unsere Sensibilität erst einmal richten: Haben wir hier ein Verfahren, mit dem wir den Tumor erst einmal überhaupt besser sehen können?

Das wird eigentlich auch durch diese beiden Studien von Rachinger und Pöpperl bestätigt. Die haben nachgeschaut: Sehen wir mit der Aminosäure-PET ein Rezidiv – ja oder nein? Da kommen die Prozentzahlen genauso wie bei unseren biopsiekontrollierten Studien heraus: 50 % Spezifität bei MRT, 90 % bei Aminosäure-PET. Das heißt, wir haben hier einen dramatischen Zugewinn an diagnostischer Aussagekraft. Man kann jetzt diskutieren, ob die ein bisschen verzerrt sind. Man sieht einen Unterschied wie Schwarz und Weiß. Der bestätigt sich in allen biopsiekontrollierten Studien.

Ich habe, wenn Sie sich das einmal veranschaulichen wollen, aus meiner umfangreichen Sammlung – wir haben über 1000 Untersuchungen gemacht – ein paar Fallbeispiele herausgesucht, die ich Ihnen einmal zur Anschauung herüberreichen möchte.

(Karl-Josef Langen übergibt Fülöp Scheibler einige Dokumente.)

Sie werden sehen: Sie wissen mit dem MR oft überhaupt nicht, wo Sie sind. Wenn man diese Befunde dem Strahlentherapeuten und dem Neurochirurgen zeigt, sind die völlig schockiert. Die sagen: Wir arbeiten mit der konventionellen Diagnostik völlig im Nebel.

Ich möchte einen von Ihnen sehen, der einen Hirntumor hat und dann an einer völlig falschen Stelle biopsiert werden möchte. Diese Aspekte muss man doch jetzt einmal berücksichtigen.

Etwas bestätigt mich auch in dem unguuten Gefühl, das Herr Hellwig eben geäußert hat bei dem Bericht. Ich möchte auf Seite 76, „Diskussion“, erster Absatz hinweisen. Da schreibt der Autor:

„Beim Einsatz der PET bei malignen Gliomen hofft man, regional oder disseminiert kleine und sehr kleine Prozesse aufzufinden, die sich einer Darstellung in der CT oder MRT entziehen (...)“

Das zeigt eigentlich, dass der Autor die Problematik nicht richtig kennt, denn PET hat eine schlechtere Auflösung als die MRT. Es geht also überhaupt nicht darum, kleine oder disseminierte Prozesse aufzufinden. Es geht innerhalb dieser gigantischen unspezifischen Veränderung, die man in dem MRT sieht, darum, den tatsächlichen Tumor, das biologisch relevante Gewebe zu identifizieren. Das ist die Fragestellung, vor der der Kliniker steht. Da bietet diese Aminosäureuntersuchung einen wirklich dramatischen diagnostischen Zusatzgewinn.

Ich möchte erwähnen, dass in einigen großen Zentren in Brüssel, in Louvain-la-Neuve oder auch jetzt hier in Deutschland diese Diagnostik heute schon zur Standarddiagnostik gehört und bei unklaren Fällen kein Patient mehr biopsiert und auch nicht mehr bestrahlt oder operiert wird, bevor man nicht diese Diagnostik hat. Man ist in vielen Fällen wirklich blind. Ich möchte Sie doch für diesen enormen Fortschritt sensibilisieren.

Der Bericht beschäftigt sich fast ausschließlich mit dieser FDG-Diagnostik, die aus meiner Sicht eigentlich heute weitgehend überholt ist bzw. durch die Aminosäurediagnostik überholt oder wesentlich verbessert wird.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Wolff, Herr Scheibler und Frau Neumeyer-Gromen.

Robert Wolff: Ich glaube, der Punkt zu den Aminosäuretracern wurde schon mehrfach geäußert. Ich möchte darauf hinweisen, dass das durch die Suchstrategie nicht ausgeschlossen war. Die Suchstrategie hat nach Gliomen und nach PET gesucht, aber keine Einschränkung nach Aminosäuretracern gemacht. Wir haben auch Aminosäuretracerstudien in diesen Bericht eingeschlossen.

Dann hatten Sie gerade die Studie von der Arbeitsgruppe Rachinger et al. genannt. Diese Studie haben wir auch identifiziert. Dabei war das Problem, dass ein Viertel der Patienten niedriggradige Gliome aufwies. Dieser Bericht beschäftigt sich aber mit hochgradigen Gliomen. Es war ein Viertel der Patienten, also zu viel. Der Schwellenwert, den wir im Vorfeld definiert haben, war überschritten. Zudem war diese Studie auch retrospektiv, sodass wir schon zwei Gründe hatten, sie auszuschließen.

Was die Behandlungsplanung angeht – das hat auch Ihr Vorredner schon erwähnt –, haben wir sowohl aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan als auch von unseren klinischen Sachverständigen, die wir dazu befragt haben, die Rückmeldung bekommen: Diese Behandlungsplanung ist eine sehr wichtige Indikation. – Deswegen hatten wir hier natürlich ein bisschen das Problem, dass es nicht die Fragestellung des vorliegenden Berichtes war, wir aber die Rückmeldung von Ihnen und von unseren Sachverständigen bekommen haben, dass das heilwichtig ist, sodass wir dies zumindest in der Diskussion gewürdigt haben.

2 Seiten nach der von Ihnen gerade zitierten Stelle geht es genau darum. Dort ist auch die Studie von Frau Grosu genannt, die Sie, glaube ich, eben erwähnten. Diese Studie haben wir

aus den genannten Gründen nicht eingeschlossen, weil es um Behandlungsplanung und Bestrahlungsplanung nach Primärtherapie ging und die Studie somit leider nicht die Einschlusskriterien für diesen vorliegenden Bericht erfüllte.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Dazu habe ich eine Rückfrage. Warum haben Sie diese Grosstudie ausgeschlossen? Das verstehe ich nicht ganz.

Robert Wolff: Dort ging es um die Bestrahlungsplanung

(Angela Neumeyer-Gromen: Ja!)

nach Primärtherapie. Der Bericht beschäftigt sich mit Rezidiverkennung von hochgradigen Gliomen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich weiß nicht, ob wir die gleiche Studie meinen.

Robert Wolff: Es gibt 2. Vielleicht meinen wir unterschiedliche Studien.

Angela Neumeyer-Gromen: Es gibt 2 große Studien. In der, die ich zitiert habe, geht es um Recurrent Gliomas; da geht es um Rezidive.

Fülöp Scheibler: Ja, aber da geht es darum, dass das Rezidiv bereits erkannt ist, und jetzt geht es darum: Wie wird dieses erkannte Rezidiv behandelt? Da wird dann dieses bereits erkannte Rezidiv bestrahlt und es geht um die Frage, wie das Bestrahlungsvolumen gewählt wird.

Angela Neumeyer-Gromen: Dann verstehe ich aber Ihre doch sehr ausführlich immer wieder diskutierte Forderung nach der diagnostisch-therapeutischen Einheit nicht. Ich komme langsam ins Schwimmen, was Sie eigentlich untersuchen, wenn Sie dann immer wieder neue Partial- ... Was, wenn nicht das, ist die diagnostisch-therapeutische Einheit, die ich untersuche?

Fülöp Scheibler: Ganz einfache Antwort, Frau Neumeyer-Gromen – aber langsam zweifle ich daran, dass Sie das ernst meinen, weil auch das keine vergleichende Studie ist: Bei der diagnostisch-therapeutischen Einheit geht es darum, dass man in einer vergleichenden Studie die diagnostisch-therapeutische Einheit, Diagnostik und Therapie bei zum Beispiel Gliomrezidiven mittels PET mit einer diagnostisch-therapeutischen Einheit ohne PET vergleicht. Das heißt, Sie brauchen einen Kontrollarm. Diese Studie hat keinen Kontrollarm. Als kontrollierte Studie scheidet sie also schon von vorneherein aus.

Das heißt, sie kommt, wenn überhaupt, nur für Fragestellung 2 infrage. Aber Fragestellung 2 ist die diagnostische Güte bei der Erkennung von Gliomrezidiven. Diese Frage wird nicht gestellt und nicht beantwortet in dieser Studie von Grosu.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Sie rekurren immer wieder darauf, dass es der Auftrag des G-BA an Sie sei, eine Nutzenanalyse durchzuführen. Wenn man sich aber im „Bundesanzeiger“ anschaut, wie der Auftrag an Sie explizit heißt, dann geht es um die Erkennung von Gliomrezidiven – um die Erkennung.

Fülöp Scheibler: Ja, aber davor steht: „Nutzenbewertung der PET bei der Erkennung“.

Dirk Hellwig: Sie wollen sich jetzt beispielsweise auch auf die Bewertung der diagnostischen Aussagekraft beschränken. Erkennung einer Erkrankung bedeutet nicht nur, dass man das Vorliegen oder das Fehlen eines Erkrankungsmerkmals anschaut, sondern wir haben es mit einem bildgebenden Verfahren zu tun. Das bedeutet, dass es auch um die Darstellung der Ausdehnung geht. Das fällt bei Ihnen komplett herunter.

Also Sie ignorieren – wenn Sie sagen, Sie wollten sich gar nicht den Bestrahlungsplan anschauen –, dass wir es mit einem bildgebenden Verfahren zu tun haben. Das ist kein, was weiß ich, Laborparameter, der uns sagt: ja / nein, Erkrankung liegt vor / Erkrankung liegt nicht vor. – Wir erzeugen Bilder, die uns die räumliche Verteilung des Tumors darstellen können, und zwar mit der derzeit bestmöglichen Methode.

Im Rahmen dessen halten wir es für gerechtfertigt, sich intensiver mit der Bestrahlungsplanung in dem Zusammenhang zu befassen. Sie haben sicherlich recht, dass die höchste methodische Güte erfüllt wird von mehrarmigen prospektiven Vergleichsstudien. Da gibt es sehr wenige Daten. Deswegen muss man sich Gedanken dazu machen, inwieweit man Surrogatmarker gerade hieraus ableiten kann, dass über die Definition des Zielvolumens für die Strahlentherapie zum einen eine für den Patienten effektivere Behandlung im Sinne einer Dosisescalation für den Tumor und zum anderen eine Schonung des Normalgewebes erreicht werden kann. Denn man muss auch Strahlenschutzaspekte mitbetrachten, dass die deterministischen Strahlenschäden durch die Schonung von Normalgewebe minimiert werden. Das ist ein ganz wichtiger Aspekt, der eigentlich auch betrachtet werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Wir sind nach wie vor der Auffassung, dass die Rezidiverkennung als Indikation für den Einsatz der PET von der Darstellung der Größe zu unterscheiden ist, also nach dem Erkennen: Sie wissen, es gibt ein Rezidiv. Jetzt geht es darum, die Ausdehnung dieses Rezidivs möglichst präzise darzustellen, um das für eine weitere Therapie zu verwenden, sei es eine Bestrahlungsplanung, ein chirurgischer Eingriff etc. – Das sind aus

unserer Sicht 2 verschiedene Fragestellungen. Wenn Sie sich die Arbeit anschauen, werden Sie feststellen, dass es in der Fragestellung tatsächlich nicht um die Erkennung von Rezidiven geht, sondern wirklich darum, bei erkanntem Rezidiv die Bestrahlung zu planen. Das, meinen wir, geht über unseren Auftrag hinaus.

Wir haben darauf hingewiesen, dass das wichtige Fragestellungen sind; keine Frage. Aber wir sind nicht in der Lage und nicht dazu berechtigt, weil wir ein anderes interessantes Thema entdecken, umzuschwenken und ein neues Thema zu bearbeiten. Nein, wir müssen das Thema bearbeiten, mit dem wir beauftragt wurden. Wir glauben, dass es nicht sinnvoll ist, die Bestrahlungsplanung im Rahmen der Rezidiverkennung abzuhandeln, weil das wirklich 2 verschiedene Indikationen sind.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte auch noch einmal ergänzen: Da wurde verglichen. Denn Sie sagten eben, da würde gar nichts miteinander verglichen; das sei keine vergleichende Studie. – Ich habe sie gelesen und inhaliert. Da wird die MET-PET oder das PET mit dem MRT oder CT alone verglichen. Das möchte ich an der Stelle deutlich korrigieren.

Fülöp Scheibler: Ich habe gerade die beiden Grosu-Arbeiten verwechselt. Sie haben recht. In der einen Grosu-Arbeit ...

Angela Neumeyer-Gromen: Deswegen habe ich darauf hingewiesen: Es gibt 2 Studien im gleichen Jahr.

Fülöp Scheibler: Genau. Die eine Grosu-Arbeit ist eine vergleichende Studie. Allerdings geht es um Bestrahlungsplanung. Zweitens ist sie methodisch sehr problematisch. Aber es ist gar nicht unser Thema, sie methodisch zu bewerten, weil sie einfach nicht in das ... Es geht in diesen Grosu-Arbeiten um Bestrahlungsplanung, und das ist nicht die Fragestellung unseres Problems.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich möchte noch einmal auf TOP 3 „Studien mit Einschlussforderung“ eingehen, und zwar auf die Studie von Pöpperl, die wir schon genannt haben. Ich habe natürlich Respekt und Verständnis dafür, dass Sie von vorneherein festlegen müssen, welche methodische Voraussetzungen Sie erfüllt haben wollen. Das ist völlig klar. Aber Sie haben heute schon zu Recht gesagt, dass Sie durchaus im Rahmen der ganzen Beurteilungen auch einmal am Ende zu dem Schluss kommen, dass man, wenn es nicht genügend Studien gibt, eventuell auch retrospektive Studien einschließen könnte. Ich möchte noch auf einen anderen Aspekt hinweisen ...

Fülöp Scheibler: Nein, Entschuldigung, ich muss Ihnen widersprechen. Nicht „einschließen könnte“, sondern man kann sie im Rahmen der Diskussion würdigen.

Klaus Rüter: Man kann sie würdigen, gut.

Ich möchte noch auf einen anderen Aspekt in diesem Zusammenhang zu sprechen kommen. Den Gemeinsamen Bundesausschuss interessiert die Relevanz der PET bei der Erkennung von malignen Gliomen und Rezidiven von malignen Gliomen. Da muss man auch schauen: Welche Studien sind überhaupt möglich? Welche Studien sind überhaupt denkbar? Dann werden Sie schnell dazu kommen, dass die denkbaren Studien schon sehr eingegrenzt sind. Ich möchte jetzt nicht näher darauf eingehen, warum das so ist; das werden die Strahlentherapeuten und die Nuklearmediziner noch besser wissen als ich.

Wenn man dann aber eine Arbeit wie die von Pöpperl et al. sieht, eine retrospektive Studie, muss auffallen, dass sie im klinischen Kontext eine sehr große Bedeutung hat. Diese Studie ist aus meiner Sicht sehr wichtig, um therapeutischen Studien oder diagnostisch-therapeutischen Studien überhaupt den Weg zu bahnen. Insofern ist die Relevanz dieser Studie aus meiner Sicht jedenfalls sehr groß.

Es wäre sehr schön, wenn Sie in dem Bericht tatsächlich sagen würden: Wir haben diese methodischen Voraussetzungen erfüllt, aber aus diesem und jenem Grund, wie in diesem Fall gerade geschildert, betrachten oder würdigen wir auch diese Studie. Ich finde, das ist eigentlich eine Anregung, die für den G-BA zumindest sehr sinnvoll wäre.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte eine Ergänzung zu den Ausführungen von Herrn Prof. Langen und Herrn Prof. Rüter machen und Folgendes noch einmal in Erinnerung rufen: Auch in Ihrem grundsätzlichen Methodenpapier schreiben Sie über dramatische Effekte. Das, was Prof. Langen eben bei diesen Studien, von Pöpperl zum Beispiel, oder Herr Rüter beschrieben haben, sind erhebliche Effekte, die sich zeigen. Ich möchte in Erinnerung rufen, dass das auch ein Argument oder ein Kriterium ist, wie ich methodisch die Dinge bewerte.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland, Herr Hellwig, Herr Langen.

Stefan Sauerland: Dramatische Effekte muss man ganz klar unterscheiden hinsichtlich dessen, was dramatisch verändert wird. Ist es nur die Testgüte oder ist es tatsächlich im Sinne eines diagnostisch-therapeutischen Konstruktes das therapeutische Ergebnis? Das ist ein Riesenunterschied.

Angela Neumeyer-Gromen: Das meinen Sie so in Ihrem Methodenpapier? Also, das bezieht sich nicht auf Diagnostik, grundsätzlich, oder dramatische Effekte?

(Zustimmung von Fülöp Scheibler und Stefan Sauerland)

Das erstaunt mich aber. Das habe ich so bisher nicht gelesen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich möchte noch einen Punkt anmerken als Reaktion auf die Äußerung von Herrn Wolff zu der Kritik an dem Rachinger-Paper. Sie sagten, dass wegen des hohen Anteils an niedriggradigen Gliomen diese Studie nicht eingeschlossen wurde. Wenn Sie im klinischen Alltag niedriggradige Gliome zu versorgen haben, ist es ein ganz wichtiges Problem, dass im Laufe der Zeit ein sogenanntes Upgrading auftreten kann.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler und Robert Wolff)

Deswegen kann ich es nicht akzeptieren, dass diese Studien einfach nur vor dem Hintergrund ausgeschlossen werden, dass bei der Primärdiagnose bzw. Primärtherapie ein niedriggradiges Gliom festgestellt wurde. Wenn Sie das ausschließen, entspricht das nicht der klinischen Situation, die wir zu bewerten haben.

Wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die mit niedriggradigen Gliomen aus der Erstdiagnose für die weiter gehende Diagnostik zu uns geschickt werden und letztlich mit der Diagnose eines höhergradig malignen Hirntumorrezidives aus der Diagnostik herauskommen. Deswegen kann es nicht akzeptiert werden, nur aufgrund des Einschlusses von in der Erstdiagnose niedriggradigen Gliomen, ganze Studien von der weiteren Analyse auszuschließen.

Es drängt sich wirklich der Verdacht auf, dass ganz bestimmte Dinge bei der Bewertung der Literatur nicht bekannt sind. Herr Langen hatte vorhin die eine Seite aus der Zusammenfassung zitiert. Man kann auch weiterlesen. Da ist auf einmal vom sogenannten Staging von Hirntumoren die Rede. Das gibt es nicht. Man spricht vielleicht von Grading von Hirntumoren, aber ein Staging von Hirntumoren haben wir nicht. Das sind wirklich schwere Mängel in dem Bericht.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, dass wir den Fachleuten ausführlich Gelegenheit geben, diese Mängel anzuzeigen und uns kenntlich zu machen. Dann können wir sie, sofern sie richtig sind, korrigieren.

Zweitens. Wenn die Fragestellung ist, sich über die Aussagekraft von PET bei Gliomen eines bestimmten Malignitätsgrades zu äußern, ist es relativ naheliegend, dass eine Studie, die Gliome anderer Malignitätsgrade einschließt, für solch eine Aussage nicht geeignet ist – es sei denn, sie differenziert zwischen diesen beiden Gliomformen. Insofern würde erst einmal die Situation, die Sie beschrieben haben, die ich akzeptiere und auch nachvollziehen kann, in keiner Weise gegen den Ausschluss dieser Studien sprechen. – Herr Langen, dann Frau Neumeyer-Gromen.

Karl-Josef Langen: Ich möchte auch noch einmal betonen, dass ich für den Einschluss der Rachinger-Studie plädiere. Man muss sich überlegen: Warum hat der G-BA die Fragestellung auf Rezidive hochgradiger Gliome damals begrenzt? Das resultierte aus der Ansicht, dass man mit PET – und damals wurde eigentlich nur die reine FDG-PET betrachtet – nur hochgradige Gliome sehen kann, weil nur diese anreichern. Das heißt, die Rezidive von niedriggradigen Gliomen waren mit dieser Methode per se überhaupt nicht zu erfassen. Deswegen hat natürlich der Ausschuss so reagiert.

Wenn wir es aber aus der Sicht heute vernünftigerweise betrachten und sehen, dass die Aminosäuren aufgrund der hohen Anreicherung in niedriggradigen Gliomen auch diese Rezidive erfassen können, können wir jetzt nicht im Umkehrschluss sagen: Okay, jetzt haben wir ein schönes formelles Kriterium und damit schließen wir Studien, die eigentlich das Problem, was der G-BA beantwortet haben wollte, beantworten können, per se von vorneherein aus.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen, Herr Rüter, Herr Wolff, Herr Scheibler.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte Folgendes anmerken zur Pöpperl- und zur Van-Laere-Studie: Wenn Ihre Suche so sensitiv war, wieso taucht sie nicht einmal in der Ausschlussliste auf? Das ist für uns nicht nachvollziehbar. Wir diskutieren jetzt heftig auch über die Pöpperl-Studie und deren Bedeutung, und sie taucht nicht einmal in der Ausschlussliste auf. Wie kann es sein, dass Sie immer sagen, Sie suchten so sensitiv? Also, irgendwo ist da ein Wurm oder ein Dreher darin.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich habe eine kurze Nachfrage. Vielleicht habe ich nicht richtig zugehört, als Herr Wolff das erklärt hat. Bei Rachinger haben wir das Verhältnis 34:11, also 34 Grad III und IV und 11 niedriggradige Gliome. Das ist schon ausreichend, um sie auszuschließen?

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt spricht Herr Wolff.

Robert Wolff: Vielleicht ist es das Einfachste, an der Stelle den Vorbericht zu zitieren. Dort findet sich die entsprechende Passage auf Seite 14. Dort heißt es:

„Studien zu folgender Patientenpopulation wurden eingeschlossen: Patienten mit nachgewiesenen Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) gemäß WHO-Klassifikation nach Primärtherapie, bei denen aufgrund eines begründeten Verdachts oder auch im Rahmen routinemäßiger Nachuntersuchungen ein Rezidiv erkannt bzw. ausgeschlossen werden sollte.“

Weiter heißt es:

„Sofern in einzelnen Studien die Zahl der Patienten mit anderen histologischen Typen maligner Gliome, die nicht WHO-Grad III oder IV entsprechen, einen Anteil von 20 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten nicht überschritt und die Ergebnisse für die eingeschlossene Population nicht separat dargestellt waren, wurden die entsprechenden Arbeiten ebenfalls berücksichtigt.“

In der Beziehung stimme ich Herrn Windeler zu, dass wir auf einen bestimmten Malignitätsgrad festgelegt waren, aber dass wir natürlich auch Studien betrachtet haben, die gemischt waren. Solche Studien haben wir erwartet. Allerdings haben wir diese Grenze von 20 % gezogen, weil das sonst unserer Ansicht nach in der Aussage zu verwässert gewesen wäre.

Dann zu Ihrer Frage bezüglich der Suche und der sensitiven Suche: Es sind nur jene Arbeiten im Anhang aufgeführt, die im Volltext bestellt worden sind, sprich: Alle Arbeiten, die im Titel- und Abstractscreening aussortiert worden sind, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben, sind dort nicht genannt. Denn wir haben etliche Tausend Treffer gehabt. Das wäre ein sehr langer Anhang. Wir haben also nur die Studien gelistet, die wir im Volltext geordert haben und die wir nach Volltextscreening nicht eindeutig ausschließen konnten.

Das Verfahren ist so: Wenn wir keinen eindeutigen Hinweis im Titel- und Abstractscreening finden, um diese Studie klar und sicher ausschließen zu können, wird der Volltext geordert, sodass wir uns die Studien dann im Volltext anschauen. Diese Ausschlussgründe sind im Anhang dokumentiert.

Dann kam die Frage nach der Studie von Herrn Rachinger noch einmal auf. Da verweise ich auf das Zitat. 11 von 45 sind mehr als 20 %. Außerdem möchte ich auch noch einmal darauf hinweisen, dass es auch eine retrospektive Studie ist. Das ist das zweite Problem mit der Arbeit.

Als letzter Punkt kam die Frage nach der Studie Pöpperl auf. Das ist eine Korrelationsstudie, ohne dass dort Grenzwerte klar definiert waren. Das ist das erste Problem. Wenn man sich die Arbeit anschaut, ist es nicht möglich, daraus Vierfeldertafeln zu entwickeln. Es ist auch ein Einschlusskriterium, dass wir Vierfeldertafeln aus den Daten erstellen können wollen, die in dem Bericht angegeben sind. Das kann man bei der Arbeit nicht. Des Weiteren ist bei Pöpperl auch das Problem, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Auch da sind wir der Meinung, dass wir sie berechtigt ausgeschlossen haben nach den Einschlusskriterien, die wir definiert hatten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler, Herr Sauerland, Frau Neumeyer-Gromen.

Fülöp Scheibler: Eine ganz kurze Antwort an Herrn Prof. Langen. Berechtigterweise fordern Sie, dass wir auch um andere Indikationen oder die Indikationen der Rezidiverkennung

erweitern, beispielsweise indem die maligne Differenzierung berücksichtigt werden sollte. – Das kann ich aus Ihrer Perspektive als Kliniker sehr gut verstehen.

(Zustimmung von Robert Wolff)

Das Problem ist: Wo hört man dann auf? Dann kann man auch die Bestrahlungsplanung dazunehmen. So, wie ich die Literatur verstehe – ich bin kein Nuklearmediziner – und wie ich unsere externen Sachverständigen verstehe, ist die Rezidiverkennung gar nicht so sehr die Indikation, bei der die PET oder insbesondere die Aminosäure-PET ihren großen Nutzen entfaltet. Da gibt es andere Bereiche wie zum Beispiel das Restaging oder eben die Bestrahlungsplanung, in denen das möglicherweise viel interessanter wäre. Nur, leider Gottes ist das nicht unsere Fragestellung.

Das liegt vielleicht auch an der Dauer der Prozesse im G-BA und im IQWiG, bis solch ein Bericht dann tatsächlich erstellt wird. Es ist einfach nur das Problem, dass unser Verfahren nicht vorsieht, dass wir sozusagen im laufenden Prozess unsere Fragestellungen verändern. Das hat auch sein Gutes. Ich glaube, es würde sehr stark in Beliebigkeit ausarten, wenn wir sozusagen während der Berichtserstellung plötzlich sagen würden: Es gibt eigentlich viel interessantere Fragestellungen. Es gibt Studientypen, die vielleicht doch geeigneter wären. – Denn dann würde man sich sehr unkontrolliert durch den Raum bewegen und käme zu einem Fazit, zu dem es keine Fragestellungen mehr gibt.

Deswegen bitte ich, uns nachzusehen, dass diese Fragestellung vielleicht nicht mehr ganz en vogue ist. Das sehen wir auch so, aber ich glaube, das Verfahren hat seinen Sinn. Das führt manchmal dazu, dass bestimmte Fragestellungen beantwortet werden – sie werden sehr präzise beantwortet –, die aber vielleicht heutzutage nicht mehr ganz aktuell sind.

Wir haben den G-BA aufgrund Ihrer Stellungnahme zum Berichtsplan informiert und gesagt: Wir glauben, dass es andere Indikationen im Bereich der malignen Gliome gäbe, die mit der heutigen Technologie und mit den heutigen Tracern durchaus interessanter wären. – Es liegt jetzt am G-BA. Ich bitte Sie wirklich ausdrücklich darum, sich an den G-BA zu wenden und zu sagen: Bitte beauftragt das IQWiG mit den Fragestellungen, die heutzutage interessant sind und bei denen die Musik spielt, auf gut Deutsch. – Wir werden das gerne tun. Wir sind auch daran interessiert, Berichte zu schreiben, bei denen etwas Sinnvolles herauskommt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland.

(Stefan Sauerland zieht seine Wortmeldung zurück.)

Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich habe doch einmal eine grundsätzliche Frage in Bezug auf diese Rachinger-Studie. Wenn Sie diese 10, 11 Patienten so stören, die eben Grad II waren – obwohl es gute klinische Gründe gibt, auch anders zu argumentieren; damit müssen wir auch

arbeiten –, so gibt es auch die Möglichkeit, Autoren anzuschreiben und zu fragen: Können Sie uns das separat ausrechnen? Verwässert da wirklich etwas oder nicht? – Das war Ihr Argument bei dieser 20 %-Hürde. So etwas kann man machen. Tun Sie das dann?

Genauso war mir im Bericht an anderen Stellen aufgefallen, dass so manches unklar geblieben ist. Das finde ich systematisch immer ganz wichtig, um zum einen den Autoren Gelegenheit zu geben, Dinge klarzustellen und zu korrigieren. Zum anderen steigert man damit die Validität. Ich würde zum Beispiel bei der Rachinger-Studie ein pragmatisches Vorgehen vorschlagen: Können Sie uns Daten mit einer separaten Auswertung zur Verfügung stellen? – Trotzdem würde ich prinzipiell immer noch dabeibleiben, die Studien einzuschließen.

Aber das wäre ein Vorgehen, bei dem man prüfen kann: Verwässert da wirklich etwas – diese These mit den 20 % Cut-off, rein oder raus, je nach Patientenzusammensetzung, wenn das eben zu wenig höhergradige Gliome sind? Man setzt solch eine Grenze, weiß das aber nicht. Man weiß erst, wenn man sich Daten angeschaut hat, ob das tatsächlich ab da verwässert oder nicht. Vielleicht verwässert es auch gar nicht. Dafür gäbe es auch gute Argumente.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke, unmittelbar dazu? Oder wollen wir erst kurz Gelegenheit zu einer Antwort geben?

Jörg Kotzerke: Sie hat meine Argumente vorgetragen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, alles klar. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Vielleicht ist es wichtig, diese 20 % zu erklären. Das ist eine Grenze, die auch in anderen Berichten so festgelegt wird. Man muss sich prospektiv auf irgendeine Grenze einigen. Wie macht man das? Prof. Rüter hat ein bisschen gelächelt, als es um diese 20 % ging.

Man überlegt sich einfach im Vorfeld bei der Erstellung des Berichtsplans, ab welcher Verwässerung der ursprünglichen Stichprobe man davon ausgehen muss, dass die Daten zur diagnostischen Güte, die erzielt werden, nicht mehr valide genug sind. Man kann sich gerade bei den Gliomen vorstellen, dass sich die diagnostische Güte – Herr Prof. Langen hat es vorhin sehr gut beschrieben – in unterschiedlichen Schweregraden des Tumors sehr stark unterscheiden kann, wie Sie das für FDG-PET zum Beispiel gezeigt haben: für niedriggradige überhaupt keine diagnostische Güte, für höhergradige durchaus vorhanden.

Das kann man sozusagen durchdeklinieren. Man kann sich überlegen: Wie wäre das, wenn Sie zum Beispiel 80 % niedriggradige Patienten hätten und nur 20 % höhergradige? Würden Sie dann den Ergebnissen zur diagnostischen Güte noch trauen? Die meisten von uns wahrscheinlich eher nicht. Jetzt können Sie heruntergehen. Wie weit gehen Sie herunter?

Wir haben im Vorfeld gesagt: 20 % andersartiger Patienten – das bezieht sich nicht nur auf den Grad, sondern möglicherweise auch auf andere Eigenschaften dieser Patienten – können wir noch akzeptieren. Vielleicht waren wir da zu streng; vielleicht hätten wir auch 22,5 % sagen können. Nur bei allem, was darüber hinausgeht, können wir keine verlässlichen Aussagen mehr zur diagnostischen Güte machen. Ich will das noch einmal erwähnen: Diagnostische Güte ist ein Surrogat. Dann wollen wir wenigstens präzise Daten berichten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Wolff, Herr Langen.

Robert Wolff: Ich kann mich Herrn Scheibler im Wesentlichen anschließen, möchte aber noch Folgendes ergänzen: Wäre dies eine Studie gewesen, die prospektiv war – bei Rächinger handelt es sich auch noch um eine retrospektive Studie, noch einmal zur Erinnerung –, hätten wir sicherlich diskutiert und unter Umständen die Autoren angeschrieben, ob sie in der Lage sind, uns diese Daten zur Verfügung zu stellen, sodass wir uns nur die Gruppe der 34 Patienten mit hochgradigen Gliomen anschauen.

Zur anderen Frage von Ihnen bezüglich der unklaren Punkte in der Qualitätsbewertung von Studien: Wir haben einige wenige Autorenanfragen gestartet, um unklare Punkte zu klären. Wir haben aber nicht generell bei unklaren Punkten in der Qualitätsbewertung die Autoren angeschrieben, schlichtweg aus zwei Gründen: Zum einen sind die Studien nach wie vor sehr klein und die Effektschätzer sind mit hoher Unsicherheit und mit breiten, weiten Konfidenzintervallen behaftet, sodass die Klärung von 2, 3 unklaren Punkten bezüglich der Qualität das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt wahrscheinlich nicht wesentlich geändert hätte.

Der zweite Grund ist, aufbauend auf dem ersten, dass das natürlich auch mit Aufwand verbunden ist. Teilweise sind Studien 5 oder 6 Jahre alt. Natürlich kann man Glück haben, dass man jemanden erwischt, der tatsächlich noch unter der angegebenen Adresse zu erreichen ist, auch noch da arbeitet und Zugang zu den Daten hat. Aber oftmals – das werden Sie selbst wissen – sind die Leute weitergezogen. Keiner beschäftigt sich mehr mit dem Projekt. Keiner hat Zugriff auf die Daten. Das ist teilweise sehr aufwendig, weil man immer wieder nachhaken muss, um überhaupt an Daten zu kommen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Langen.

Karl-Josef Langen: Ich möchte mit Blick auf die Uhr noch auf die Studie Piroth et al. 2010 zu sprechen kommen, die in Kooperation mit meiner Arbeitsgruppe erstellt wurde. Darin haben wir die Aussagekraft der Aminosäure-PET untersucht.

Gerade bei dem Standardschema, das bei Glioblastomen angewandt wird, dem Stupp-Schema, also Bestrahlung plus Temozolomid, konnten wir feststellen, dass dieses Verfahren sehr aussagekräftig ist, um zu erfassen, ob diese Behandlung anschlägt, ob der Tumor noch vorhanden ist, also ein Rezidiv vorliegt, oder ob er gut anspricht und damit eben das

therapeutische Management beeinflusst werden kann, indem man bei den Non-Respondern auf andere therapeutische Regime zurückgreifen kann.

Da wäre meine Frage – wir hatten das auch in der Kritik bzw. in der Stellungnahme erwähnt: Wie stehen Sie zum Einschluss dieser Studie? Werden Sie sie entsprechend würdigen? Hat das einen Einfluss auf den Bericht?

Robert Wolff: Die Studie ist tatsächlich nicht durch unsere erste Suche gefunden worden, was einfach den Hintergrund hat, dass wir im November 2009 gesucht haben. Sie wurde aber in der Nachsuche gefunden. Deswegen haben wir uns die Studie natürlich angeschaut.

Sie sagen aber selbst, dass dort in Responder / Non-Responder unterteilt wurde, sodass unserer Meinung nach die Indikation eine leicht andere ist, dass es nicht um die Rezidiverkennung geht, sondern eher um das Restaging dieser Patienten, wenn ich diesen Begriff benutzen darf. Aber wenn Sie gute Gründe haben, warum diese Studien eingeschlossen werden sollen ... Das ist, glaube ich, der Sinn und Zweck dieses Treffens.

Karl-Josef Langen: Sie haben die Studie von Chen et al. zum Fluorthymidin eingeschlossen

(Zustimmung von Robert Wolff)

und auch diskutiert, die eine ähnliche Problematik behandelt. Ich kann nicht erkennen, warum man diese Studie, die sich eigentlich mit dieser selteneren Chemotherapie mit Avastin beschäftigt, nun berücksichtigt in dem Gutachten, aber das Standardschema, das bei allen Glioblastomen angewendet wird, mit solchen Kriterien ausgeschlossen wird. Denn das ist wirklich für die klinische Anwendung relevant. Genau vor dem Problem stehen die Strahlentherapeuten nach Abschluss der Behandlung: Spricht dieser Tumor an oder nicht? Man kann es im MR nicht erkennen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Eine Verständnisfrage dazu: Es geht um die Primärbehandlung? Also, geht es um primäre Tumoren, die behandelt wurden? Jetzt wollen Sie mithilfe der PET wissen: Hat diese Behandlung angeschlagen oder nicht?

Karl-Josef Langen: Ja, nach Abschluss der Behandlung kann man sehen, ob das nun ein Rezidiv oder ein Tumorrest ist. Das ist die Frage. Das kann man zu dem Zeitpunkt nicht unterscheiden.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Die Untersuchung wird erst nach 6 bis 8 Wochen durchgeführt. In dem Zeitraum können durchaus schon die Rezidive auftreten.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Das ist genau die klinische Fragestellung, die der Kliniker braucht: Greift unsere Therapie? Kommt es zum Rezidiv? Oder meinetwegen: Bleibt der Tumor? Müssen wir eventuell auf andere Therapieformen zurückgreifen?

Fülöp Scheibler: Bisher war unsere Systematik immer, dass wir gesagt haben: Es muss nach Abschluss der Primärbehandlung zunächst einmal festgelegt worden sein, dass der Patient tumorfrei ist. Aber wie Sie das jetzt beschreiben, ist das wahrscheinlich nicht möglich oder sehr schwierig bei den Gliomen. Dann fließen möglicherweise diese Indikationen Restaging und Rezidiverkennung ineinander über. Dann ist wahrscheinlich tatsächlich die Indikation auch Rezidiverkennung. Ich glaube, wir müssen die Arbeit auf jeden Fall ...

Robert Wolff: Wir können die Arbeit einfach noch einmal anschauen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich denke, dieser Punkt, Herr Scheibler, den Sie gerade ansprechen, ist wirklich ein ganz wichtiger Verständnispunkt. Bei den Gliomen hat man so gut wie immer einen Rest an Tumorzellen im normalen Hirngewebe, die beispielsweise bei einer Operation nicht entfernt werden können, ohne zu große funktionelle Beeinträchtigungen durch den operativen Eingriff zu provozieren.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Die Frage nach dem nach der Primärtherapie verbliebenen Tumorrest ist meines Erachtens in dieser beauftragten Fragestellung zu bearbeiten. Das betrifft dann zum einen die gerade genannte Studie, die aus Jülich stammt, zum anderen aber auch gerade die Studien von Frau Grosu, die in 2005 publiziert wurden, in denen es auch um die Nachbestrahlung nach einer Operation geht. Hier werden auch zunächst Tumorreste mittels PET dargestellt und dann der Bestrahlung zugeführt. Diese Fragestellungen kann man nicht trennen. Resttumor und Rezidivtumor sind halt bei höhergradigen Gliomen nicht wirklich zu unterscheiden.

Karl-Josef Langen: Ich möchte noch auf eine weitere Studie hinweisen von Yamani et al., die auch in diesem Jahr erschienen ist. Sie hat den klinischen Impact der Methionin-PET beim Management von Patienten mit zerebralen Gliomen durch Befragung der behandelnden Ärzte untersucht. Darin sind auch 69 rezidivierende Gliome eingeschlossen. Es kam hier in 50 % der Fälle zu einer Änderung des Patientenmanagements. Sie ist zwar leider auch retrospektiv, aber ich möchte sie Ihnen auch noch zur Kenntnis bringen.

(Karl-Josef Langen überreicht Fülöp Scheibler ein Dokument.)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Ich habe eine kurze Frage an Herrn Hellwig. Es ist so, dass in all den Studien, die ich gesehen habe, das Rezidiv schon sehr genau definiert wird, also zum Beispiel ein plötzliches, quasi explosionsartiges Wachstum, das beispielsweise in einer Veränderung des FDG-Uptakes messbar ist. Es gibt bestimmte Kriterien, nach denen man sagt: Jetzt handelt es sich um ein Rezidiv oder nicht.

Denn ansonsten wäre es dann tatsächlich so, dass Restaging und Rezidiverkennung im Prinzip eine Indikation wären. Ich denke schon, dass es einen Unterschied gibt: beispielsweise die Studie von Frau Grosu, die davon ausgeht, dass es sich um einen Tumor handelt. Ihre Fragestellung ist nur: Wie kann ich am besten das Volumen definieren, damit ich die Bestrahlung möglichst exakt planen kann? – Diese Fragestellung ist für mein Verständnis eine völlig andere als die Frage: Ist da ein Tumor oder ist da kein Tumor?

Ich kann Sie auch gut verstehen. Ich kann prinzipiell immer sagen: Es ist ein Tumor vorhanden. Aber gerade bei den höhergradigen infiltrativen Tumoren kann ich ihn nicht völlig eliminieren. Das heißt, es wird immer irgendwo Tumorgewebe bzw. Restgewebe da sein. Das heißt, ich kann eigentlich immer davon ausgehen, dass da Tumor ist.

Aber dann brauche ich irgendeine Art von Definition, nach der ich sage: Ab wann spreche ich von Rezidiv? Ab wann sage ich: Die Primärtherapie ist abgeschlossen; der Patient ist im Prinzip austherapiert? Es gibt dann irgendwann den Moment, an dem ich entscheide: Ich muss ihn wieder behandeln. – Dieser Moment wird in vielen Studien einfach mit einem ganz bestimmten Algorithmus definiert: klinische Symptomatik oder eben massive Zunahme des Tumolvolumens etc.

Meine Frage richtet sich darauf: Gibt es gängige Definitionen, wann man von Rezidiv spricht? Oder wie würden Sie uns empfehlen zu unterscheiden?

Dirk Hellwig: Das ist gewiss ein Problem. Ich habe jetzt auch nicht präsent, wie Sie selbst das in Ihrem Berichtsplan definiert haben. Das sollte eigentlich schon prospektiv definiert worden sein.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Das ist völlig korrekt. Es gibt Studien, die aus der morphologischen Bildgebung einen Rezidivverdacht ableiten und dann die weitere Abklärung anstrengen. Es gibt Studien, die das klinisch über die Zunahme der Häufigkeit von Anfällen definieren. Das ist relativ unterschiedlich. Ich weiß nicht, was Sie jetzt in Ihrem Berichtsplan als prospektives Kriterium angesetzt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Das Einschlusskriterium E1 betrifft Patienten im Zustand nach abgeschlossener Primärtherapie. Das ist sozusagen die jeweilige Definition in den einzelnen

Studien. Wann beschließt ein onkologisches Team: Jetzt ist die Primärtherapie abgeschlossen? Wir können den Patienten nach Hause schicken und hoffen, dass er eine Zeit lang ohne weitere Therapie gut lebt?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich möchte darauf direkt antworten: Ich glaube, wir können uns wirklich darauf einigen, dass man wahrscheinlich noch einmal den G-BA konsultieren muss, um eine Neudefinition der Fragestellung, die auch dem aktuellen Stand der Entwicklung der klinischen Versorgung von Gliomen entspricht, anzustrengen, wenn wir vom Abschluss der Primärtherapie bei höhergradigen Gliomen heutzutage reden – das war sicherlich noch nicht im Jahre 2006 so:

Heutzutage ist das Stupp-Schema Standard, dass also operiert und bestrahlt wird. Dann wird das Präparat Temodal häufig verordnet, damit das Ganze noch entsprechend chemotherapeutisch begleitet wird. Da ist wirklich die Frage: Zähle ich diese quasi angewandte Behandlung zur Primärtherapie? Das muss man sicherlich noch einmal neu definieren. Das macht die ganze Sache schwierig.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Langen, nur kurz: Wir haben jetzt TOP 3, soweit ich das wahrnehme, verlassen und sind gerade im Grunde schon bei einer Thematik von TOP 4 gelandet. Vielleicht sollten wir uns dann auch kurz darauf verständigen, dass wir uns jetzt in TOP 4 befinden. Ich will niemandem untersagen, noch Studien mit Einschlussforderungen zu nennen und zu diskutieren, aber ich habe den Eindruck, TOP 3 ist an der Stelle durch. Deswegen möchte ich jetzt mit der Antwort von Herrn Scheibler darauf hinweisen, dass wir uns zu TOP 4 bewegen.

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4 (Verschiedenes):

Fülöp Scheibler: Die Diskussion ist eröffnet.

Moderator Jürgen Windeler: Gerade gab es einen Hinweis, noch einmal mit dem G-BA in Kontakt zu treten, was – Herr Scheibler hat das beschrieben – wir aber schon getan haben.

Fülöp Scheibler: Noch ganz kurz zur Erläuterung, Herr Hellwig: Wenn es nicht möglich ist, zwischen Primärstaging und Rezidiverkennung zu unterscheiden, und wenn das tatsächlich der Fall ist, ist der Auftrag eine „Mission Impossible“, weil der Auftrag lautet: Rezidiverkennung maligner Gliome. – Dann hätten wir tatsächlich ein Problem.

Wir können uns aber darauf zurückziehen zu sagen: Wir schließen die Studien ein, die von sich selbst sagen, sie beschäftigten sich mit der Rezidiverkennung. Das tun die meisten, die wir eingeschlossen haben. Das ist jetzt vielleicht vor dem ...

Jörg Kotzerke: Ich weiß, dass meine Äußerung jetzt eigentlich gar nicht genau Sie betrifft, sondern eher den G-BA, weil er Sie beauftragt hat und Sie im Moment nur diesem Auftrag nachkommen.

Ich möchte jedenfalls doch noch einmal im Protokoll festgehalten haben, dass die Positronenemissionstomografie keine neue Methode ist, sondern eine alte – sie ist genauso alt wie die Kernspintomografie –, sodass meines Erachtens die Grundlage für diese Beauftragung fehlt.

Im Zusammenhang dessen, was jetzt benannt worden ist, dass Sie zwar an den G-BA herantreten sind, man Ihnen aber nicht entgegengekommen ist, wird die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gern ebenfalls ein Schreiben formulieren, um auf Unstimmigkeiten oder auf Wünsche aufmerksam zu machen.

Moderator Jürgen Windeler: Wollen Sie etwas dazu sagen?

Fülöp Scheibler: Ich würde nicht sagen, dass man uns nicht entgegengekommen ist. Man ist uns insofern entgegengekommen, als man gesagt hat, man würde sich in den entsprechenden Arbeitsgruppen und im Unterausschuss mit dieser Thematik beschäftigen.

Aber Sie wissen auch als Teilnehmer und Teilnehmerinnen an diesen Arbeitsgruppen, dass das manchmal sehr lange dauert. Ich will nicht sagen, dass das abgesagt wurde, sondern das ist möglicherweise noch in Bearbeitung.

(Zustimmung von Jörg Kotzerke)

Aber ich denke, dass so ein Brief zur Unterstützung der Arbeit dort nicht schadet.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Langen.

Karl-Josef Langen: Ich möchte noch einmal kurz auf die Frage nach der Differenzierung des Rezidivs eingehen. Gerade bei der Behandlung der Gliomblastome mit dem Stupp-Schema ist heute in 25 % bis fast 50 % der Fälle eine Pseudoprogression zu beobachten. Das heißt, der Tumor wird im MR größer; man hat vermehrte Kontrastmittelanreicherung. Auch die klinische Symptomatik kann sich verschlechtern. Aber wenn man das weiter beobachtet, ist ein Teil der Patienten wieder rückläufig. Ein Teil hat tatsächlich einen Progress.

Das heißt, hier die strenge Trennung zwischen Rezidiv oder noch nicht reagierendem Tumor zu ziehen, ist schwierig. Es gibt keine klaren Kriterien. Vor dem Dilemma steht der Therapeut nach Abschluss der Therapie heutzutage.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Santo Ahuja: Es gibt alte Studien, die sich mit IMT-SPECT beschäftigt hatten, also auch mit einem Aminosäuretracer. Damit hat man schon über 20 Jahre Erfahrungen, mit der FET-PET erst etwa 10 Jahre. Das FDG hatte damals, als der G-BA den Auftrag erteilte, noch einen relativ hohen Stellenwert, auch bei Hirntumoren. Diesen Stellenwert hat das FDG eigentlich verloren. Dafür hat das FET-PET gewonnen, da es etwas besser als das IMT-SPECT ist.

Deshalb sollte man eventuell den Auftrag so formulieren, dass man nicht allgemein von PET-Untersuchung spricht, sondern direkt schreibt: Aminosäure – seien es PET- oder SPECT-Untersuchungen – versus andere Möglichkeiten. Man hatte damals, weil man da schon sehr viel längere Erfahrung hat, bei der IMT-Diagnostik, wenn man kurzfristig, postoperativ eine Untersuchung durchführte, doch relativ häufig noch einen Resttumor gesehen.

Insofern ist es natürlich – um auf die vorige Frage zurückzukommen – schwierig zu sagen: Wann ist es das Rezidiv, oder ist es einfach ein Resttumor, der wieder gewachsen ist? Das sage ich zu diesen beiden Punkten in aller Kürze.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Langen.

Karl-Josef Langen: Dazu zur Ergänzung: Es gibt genau zu diesem Thema aus dem Jahr 2009 noch eine weitere Studie von Piroth aus Brüssel. Die haben auch das residuelle Aminosäurespeichernde Volumen nach der Operation im Vergleich zur Kontrastmittelanreicherung in der MRT untersucht. Sie haben festgestellt, dass das Volumen, das man mit der Aminosäure-PET sieht, streng mit dem Überleben des Patienten korreliert, während die Kontrastmittelanreicherung keine Korrelation zum Überleben zeigt. Das bestätigt diese ganzen Studien, die zeigen: Wir sehen mit diesem Verfahren die Ausdehnung des tatsächlichen Tumors wesentlich zuverlässiger.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Santo Ahuja: Die Arbeiten, die Frau Grosu geschrieben hat, waren interessant. Sie hatte gesehen: Wie ist es, wenn die Bestrahlung postoperativ erfolgt? Richtet man sich jetzt nur

nach dem MRT, nur nach der Kontrastmittelaufnahme im MRT? Wie verhält es sich, wenn man diesen Befund mit dem SPECT- oder PET-Befund vergleicht?

Dabei hat sie herausgefunden, dass man bei der ersten Bestrahlung, bei der man ein größeres Zielvolumen hat, also bei der Target-Volumen-Bestrahlung, den gesamten Tumor oder Resttumor im Bestrahlungsfeld hat. Dann wird das Bestrahlungsvolumen verkleinert. Es wird ein Boost gegeben. Da sah sie, dass in 30 % der Fälle – das heißt, sie hatte sogar 37 % der Fälle angegeben – der Tumor außerhalb des Bestrahlungsvolumens liegt. Das heißt, dass wir dann dort auch die Randrezidive haben können.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Zum Punkt „Verschiedenes“ möchte ich anmerken, dass Sie bei den von Ihnen eingeschlossenen Studien auch erwähnt haben, dass das Verzerrungspotenzial sehr hoch war und die Effektschätzungen sehr unpräzise waren – auch zu Recht zum Teil. Es ist so, dass das gerade bei dieser Krankheitsentität aber auch begründbar ist, weil eben das therapeutische Vorgehen sehr individuell und sehr unterschiedlich ist, sodass solche Studien immer an diesem Problem kranken werden.

Natürlich trifft sehr häufig das Problem der kleinen Zahl an Erkrankungen zu. Ich fände es eigentlich ganz schön, wenn Sie in dem Bericht noch einmal darauf eingehen, das dann auch erklären oder auch darauf hindeuten würden, dass eigentlich nichts anderes zu erwarten ist. Selbst wenn es gut gemeinte und gut geplante Studien geben wird, ist die Gefahr eines hohen Verzerrungspotenzials einfach sehr groß.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: An Ihren Äußerungen verstehe ich nicht, warum eine kleine Fallzahl oder auch ein individuelles therapeutisches Vorgehen einen Kompromiss bei der Studienqualität erfordert.

Klaus Rüter: Das liegt in diesem Fall daran, dass die Patienten einbezogen werden müssen, was die Therapieplanung angeht. In diesem Moment haben Sie gerade beim Gliom, weil da die Entscheidungen sehr unterschiedliche Motive haben, ein ganz großes, von vorneherein gegebenes Verzerrungspotenzial. Das ist eine Problematik, die sich bei dieser Erkrankung stellt. Das ist bei anderen Erkrankungen anders.

(Stefan Sauerland: Das kann ich nicht ganz nachvollziehen!)

Sie müssen sich die Klinik der Gliome anschauen. Dann werden Sie wissen, warum das so ist. Die Antwort auf die Frage, ob man eine Therapie oder gar nichts macht, ist sehr individuell.

Moderator Jürgen Windeler: Wobei diese Situation, die Sie da beschrieben haben, möglicherweise bei den Gliomen besonders eindrucksvoll ist, aber viele andere Entitäten, auch Tumorentitäten, betrifft, wo große Studien gemacht werden, die hierbei vielleicht nicht groß sein können. Aber sie können, glaube ich, von ihrem Verzerrungspotenzial her auch so gemacht werden, dass sie belastbare Aussagen erlauben. Insofern muss man mit der Kombination zwischen Individualität, die zugestanden wird und in vielen Situationen auch notwendig ist, und der Verbindung zum Verzerrungspotenzial ein bisschen vorsichtig sein. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich kann nur noch einmal unterstreichen, was Herr Rüter sagt, dass eben gerade bei Gliomen die Variabilität der Behandlungsentscheidungen besonders groß ist, was in der Natur der Gliome liegt, bei der nicht nur das biologische, lokale Verhalten eine Rolle spielt, sondern auch die Lage des Tumors und der mögliche operative Zugangsweg, was sehr individuelle Entscheidungen erfordert. Das ist ein Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial von Studien.

Der andere Grund liegt sicherlich auch darin, dass wir es mit einer seltenen Erkrankung zu tun haben,

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern. Bei Kindern spielt diese Erkrankung wiederum eine besondere Rolle, weil ein Großteil der kindlichen Tumortoten aufgrund von Hirntumoren auftritt. Das unterstreicht die Bedeutung dieser Fragestellung bei kindlichen Tumoren.

Eine Frage habe ich noch insbesondere im Hinblick auf die kleinen Fallzahlen. Von vielen Thinktanks oder Health-Technology-Assessment-Institutionen werden quantitative Informationssynthesen erstellt, um die weitere Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren zu unterstützen. Können Sie es leisten, dass beispielsweise aus den diagnostischen Testparametern, die in den Studiendaten erfasst wurden, beispielsweise kumulative Sensitivitäten und Spezifitäten erstellt werden? Das ist in Ihrem Bericht nicht zu finden. Stattdessen werden nur die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien dargestellt, die natürlich eine sehr große Streubreite haben. Aber man kann die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses, der für die weitere Bewertung Ihrer Nutzenanalyse zuständig ist, indem man eben gerade solche zusammenfassenden Daten in einer quantitativen Informationssynthese präsentiert, unterstützen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: Ich kann dazu Folgendes sagen, wenn Sie die Richtung meinen, dass man, wenn man eine Art Meta-Analyse macht, natürlich die Voraussetzung dafür erfüllen muss, dass die einzelnen Studienergebnisse, die man in dieser Meta-Analyse berücksichtigt

möchte, auch möglichst homogen hinsichtlich der Einschlusskriterien sind, die sie erfüllen müssen. Bei einer sehr hohen Heterogenität erhöhe ich natürlich die Variabilität der jeweiligen Ergebnisse noch zusätzlich zu den ursprünglich sowieso schon für die Studie vorliegenden, wie in diesem Fall sehr hohen Konfidenzintervallbreiten.

Moderator Jürgen Windeler: Möchten Sie noch etwas ergänzen?

Fülöp Scheibler: Ich würde gerne noch ergänzen, dass es – abgesehen von der statistischen Heterogenität oder der Heterogenität der Ergebnisse – auch eine Heterogenität der Fragestellungen und der Studiendesigns gibt.

Zu Ihrer ersten Frage, ob die Kompetenz im Institut vorhanden ist oder die Möglichkeit besteht: Prinzipiell bestünde die Möglichkeit. Für andere Berichte, auch für diagnostische Berichte, führen wir durchaus auch Meta-Analysen durch. Nur in dem Fall sind wir zu der Erkenntnis gelangt, dass diese 12 eingeschlossenen Studien zu unterschiedlich sind, was die eingesetzte Technologie anbelangt, was zum Beispiel die Tracer oder die klinische Fragestellung ganz konkret anbelangt. Beispielsweise geht es in 2 dieser Studien, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, um die Frage der Unterscheidung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose. Das ist eine andere Frage als die reine Rezidiverkennung.

Was habe ich vergessen? Die verwendeten ...

(Robert Wolff: Tracer?)

... Goldstandards sind unterschiedlich. Die Tracer habe ich schon erwähnt.

Das heißt insgesamt: Man legt sich die untereinander und fragt, ob es 2 Studien gibt, die einigermaßen ein und dieselbe Fragestellung beantworten? Wir sind zu dem Ergebnis gekommen: Das ist nicht der Fall. Die Studien sind von ihren Fragestellungen und von ihrer Methodik her zu unterschiedlich, als dass es Sinn hätte, sie quantitativ zu aggregieren.

Natürlich, bei den diagnostischen Studien haben Sie Vierfeldertafeln. Technisch ist es machbar. Ich bin auch ziemlich sicher, dass es dann zu enormen Heterogenitäten kommt. Sie bekommen dann einen I^2 , das bei 95 % oder 98 % liegt. Wir könnten das ausprobieren, aber eigentlich ist es nicht sauber, etwas zu poolen, bei dem man schon sozusagen theoretisch davon ausgeht, dass das nicht zusammenpasst. Man poolt nicht Äpfel und Birnen. Wir haben sehr stark das Gefühl bei diesen Studien, dass das der Fall ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zum Punkt „Verschiedenes“? – Herr Langen.

Karl-Josef Langen: Ich möchte eine kleine Anmerkung, die mir gerade aufgefallen ist, zur Studie von Chen et al. 2007 machen. Auf Seite 83 wird ein Review vom gleichen Autor zitiert. Es gibt eine gleichlautende Studie aus dem Jahr. Hier ist also ein falsches Zitat

offensichtlich verwendet worden, auf Seite 83, Nummer 17. Chen et al. ist ein Review. Diese Studie, die da behandelt wird, gibt es schon. Das ist falsch zitiert.

Fülöp Scheibler: Das werden wir prüfen. Bei Chen haben wir die Autorenanfrage gestellt und hatten gehofft, dass wir noch zusätzliche Daten bekommen. Ich weiß darum Bescheid, dass es sowohl den Review als auch die Primärstudie gibt. Es kann sein, dass mir da ein Lapsus beim Zitieren unterlaufen ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Bemerkungen zum Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“? – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Eine Anmerkung vielleicht noch, die wir bei vorangegangenen Anhörungen schon gemacht haben: Wir bitten höflichst darum, das Literaturverzeichnis alphabetisch zu sortieren. Das ist wieder nicht gemacht worden. Das würde uns allen die Arbeit erleichtern. Das ist ja wirklich eine kurze Stellungnahmefrist. Deswegen nochmals die Bitte, bei zukünftigen Vorberichten einfach nur die Sortierfunktion des Literaturverwaltungsprogramms zu bemühen.

(Jörg Kotzerke: Nicht nur für den Ausschluss, sondern auch für die verwendeten!)

Fülöp Scheibler: Das ist ein Problem. Wir hatten Sie bisher immer so verstanden, dass Sie sich auf die im Volltext überprüften und ausgeschlossenen Studien beziehen. Das haben wir einmal falsch gemacht. Seither lege ich wirklich darauf Wert, dass es jetzt richtig ist. Wir haben es so alphabetisch wie möglich bei den ausgeschlossenen gemacht.

Bei den zitierten Studien ist es eine Stilfrage. Wir haben eine Corporate Identity: Bei allen Berichten dieses Institutes wird die zitierte Literatur in der Reihenfolge der Zitierung gelistet. Es liegt nicht in meiner und nicht in unserer Macht in diesem Ressort, das für einen Bericht zu ändern.

Das tut uns schrecklich leid, aber ich muss darauf verweisen, dass Sie bisher die Einzigen sind, die das angemerkt haben. Wenn mehrere Stellungnehmende immer wieder darauf hinweisen würden: „Liebes IQWiG, macht doch endlich einmal eure zitierte Literatur alphabetisch“, würden wir vielleicht umschwenken. Aber nachdem das nicht der Fall ist, möchten wir einfach um Verständnis bitten.

Es ist auch in internationalen Journals durchaus üblich, dass man in der Reihenfolge der Zitierung die Literaturlisten anfertigt. Insofern ist das in allen IQWiG-Berichten derzeit Stand der Dinge. Wir geben das aber gerne an die ... Wie heißt die Gruppe, die sich um die Layouts kümmert?

(Zuruf: Style Guide!)

An die Style-Guide-Gruppe des Instituts wird es weitergegeben.

(Siv Waffenschmidt: Die AG Zitierstil!)

Die AG Zitierstil wird informiert.

Moderator Jürgen Windeler: Ich stelle noch einmal die Frage, ob noch jemandem eine Bemerkung, ein Kommentar, eine Frage auf den Nägeln brennt. – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Immer, wenn ich hier bei Ihnen gesessen habe, habe ich den Eindruck: Es geht Ihnen wirklich um die Sache. Ich gehe trotzdem völlig gefrustet nach Hause. Dort erlebe ich, dass PET irgendwie voll im Alltag in der Klinik ist. Ich habe einfach Schwierigkeiten, das zusammenzubringen.

Moderator Jürgen Windeler: Möchten Sie das noch kommentieren?

Fülöp Scheibler: Ich habe einen kurzen Kommentar dazu. Wir würden uns wünschen – das ist wahrscheinlich auch in Ihrem Interesse –, gute Studien zu machen. Dann könnten wir diese guten Studien gut zusammenfassen. Es ist ja nicht so, dass wir nicht davon überzeugt wären, dass das ein durchaus vielversprechendes diagnostisches Verfahren ist. Aber unsere Aufgabe ist nicht, das Potenzial, sondern die vorhandenen Studien zu bewerten.

Insofern, glaube ich, täten wir der Sache auch nicht gut, wenn wir sagen würden: Wir gehen herunter auf Fallserien. Aufgrund von Fallserien oder Einzelfällen sagen wir: Die PET ist ein tolles Verfahren. – Ich glaube, es wäre wirklich sinnvoll ... Man sieht das in der internationalen Literatur: Es gibt prospektiv geplante vergleichende Studien. Gerade bei den Effekten, die Sie beschreiben, könnte man das mit sehr kleinen Fallzahlen machen. Dann hätten wir endlich tolle Ergebnisse und könnten wirklich sagen: Da gibt es einen Zusatznutzen im Vergleich zu der bisherigen Diagnostik. Der liegt auf der Hand. Umso einfacher ist er nachzuweisen. – Ich glaube, es wäre beiden geholfen, wenn wir endlich vernünftige Studien machen würden.

Moderator Jürgen Windeler: Das können wir jetzt wirklich beinahe als Schlusswort verstehen. Trotzdem wiederhole ich noch einmal meine Frage, ob jemand zu „Verschiedenes“ noch etwas ergänzen möchte. – Das ist jetzt wirklich nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich sehr, dass Sie bei dieser wissenschaftlichen Erörterung gewesen sind, bedanke mich für Ihre Beiträge und schließe diese wissenschaftliche Erörterung. Herzlichen Dank, dass Sie da gewesen sind.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Deutsche Hirntumorhilfe e. V.	A 2
A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	A 7
A 1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	A 14
A 1.4 Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Klinik für Nuklearmedizin	A 20

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Hirntumorhilfe e. V.

Autor:

Schaaf, Sven

Adresse:

Sven Schaaf

Deutsche Hirntumorhilfe e. V.

Karl-Heine-Straße 27

04229 Leipzig

Deutsche Hirntumorhilfe e.V. · Karl-Heine-Straße 27 · 04229 Leipzig

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan D06-01D -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

- vorab per E-Mail und Fax -

10. August 2010

Stellungnahme der Deutschen Hirntumorhilfe e.V. zum IQWiG-Vorbericht D06-01D

„Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“

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

als gemeinnützige Organisation zur Förderung der neuroonkologischen Forschung und Verbesserung der Patientenversorgung engagiert sich die Deutsche Hirntumorhilfe seit über zehn Jahren auch im gesundheitspolitischen Bereich. Aus diesem Grunde möchten wir die Gelegenheit einer Stellungnahme zum oben genannten IQWiG-Vorbericht nutzen und uns damit für eine Verbesserung der Versorgung von gesetzlich Krankenversicherten einsetzen.

Wir begrüßen es sehr, dass der Versuch einer Nutzenbewertung der Positronenemissionstomographie (PET) unternommen wurde, um bestehende Unklarheiten bezüglich der Leistungserstattung zu beseitigen. Bedauerlicherweise werden momentan im ambulanten Bereich die Kosten für PET-Diagnostik bei Hirntumoren nicht übernommen, was zu einer zeitlich verzögerten und ungenauen Diagnosestellung sowie ggf. auch zur Verzögerung einer adäquaten Behandlung führen kann.

Ein Aufschub der Zulassung für den ambulanten Bereich bedeutet für Patienten einen schwereren Zugang zu dieser effektiven und schonenden Diagnostik. Zudem besteht unsererseits Sorge darüber, dass eine mögliche negative Einschätzung der Positronenemissionstomographie zu einem Wegfall dieser Leistung aus dem stationären Bereich der gesetzlichen Krankenversorgung führen könnte.

Wir halten einige Punkte der vorliegenden IQWiG-Untersuchung für nicht zielführend, die wir Ihnen im Folgenden gern anhand Ihrer Vorgaben strukturiert darlegen.

Deutsche Hirntumorhilfe e.V.
Karl-Heine-Straße 27 · 04229 Leipzig

Telefon 0341. 590 93 96
Telefax 0341. 590 93 97
E-Mail info@hirntumorhilfe.de
Internet www.hirntumorhilfe.de

Vorstand
Sven Schaaf · Barbara Braun
Nancy Poser · Anja Urbanek
Mirka Dax · Alfred Lubjuhn

Registergericht
Amtsgericht Leipzig
Registernummer 3323 VR

Spendenkonto Sparkasse Muldentale
BLZ 860 50 200 · Kto. Nr. 10 100 36 900

IBAN DE 83 8605 0200 1010 0369 00
BIC SOLADES 1 GRM

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Wir finden es bedauerlich, dass einige unserer Einschätzung nach wichtige und relevante Studien bei der Literaturrecherche zwar gefunden, bei der Analyse aber ausgeschlossen wurden. Dies betrifft beispielsweise die größte prospektive Studie zum FDG-PET bei Gliomrezidiven, bei Ihnen Referenznummer 150¹ und auch eine Publikation zur Optimierung der Re-Bestrahlung, bei Ihnen Referenznummer 152².

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Auch neuere Forschungsergebnisse fanden keinen Eingang in die Untersuchung, so zum Beispiel eine Veröffentlichung zur Untersuchung des Therapieansprechens bei Glioblastompatienten mittels PET³, die wir Ihnen als Anlage beifügen. Diese Auslassung scheint dem aktuellen wissenschaftlichen Stand nicht Rechnung zu tragen.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Wir möchten an dieser Stelle die Berücksichtigung der Nutzenbewertung der PET/CT-Diagnostik durch eine amerikanische Studie⁴ anregen. In dieser wurde im Jahr 2008 erstmals PET nach ihrem Nutzen für Krebspatienten anstatt nach technischen Parametern bewertet. Die Ergebnisse der sog. NOPR-Studie von Hillner, Siegel, Liu et al. belegen einen großen Nutzen der PET/CT für die Krebsdiagnostik und -therapie im Allgemeinen, ganz unabhängig von der Tumorart, wodurch eine für den Patienten belastende Diagnoseodyssee vermieden werden kann. Bei mehr als 20 Tumorarten hatte das Ergebnis der PET-Untersuchung in 75% der Fälle eine Therapiekorrektur zur Folge. Auf der Grundlage dieser Studie hat das staatliche Versicherungsprogramm der USA, medicare, die PET/CT ohne Einschränkung für sämtliche Krebsarten in der Tumordiagnostik anerkannt.

¹ Gomez-Rio M, Rodriguez-Fernandez A, Ramos-Font C, Lopez-Ramirez E, Llamas-Elvira JM. Diagnostic accuracy of 201Thallium-SPECT and 18F-FDG-PET in the clinical assessment of glioma recurrence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(5): 966-975.

² Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Pierr M, Thamm R et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(2): 511-519.

³ Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, Coenen HH, Kaiser HJ, Langen KJ, Eble MJ. Prognostic Value of Early [18 F]Fluoroethyltyrosine Positron Emission Tomography After Radiochemotherapy in Glioblastoma Multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21 June 2010; 1-9.

⁴ Hillner BE, Siegel BA, Liu D et al. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management with Cancer: Initial Results from the National Oncologic PET Registry. J Clin Oncol 26. 2155-61.

Hinzuzufügen sei an dieser Stelle auch der Hinweis auf die Bewertung des Diagnoseverfahrens mit PET und PET/CT in anderen europäischen Ländern. In den meisten Ländern Europas, insbesondere in den Industrieländern, ist PET inzwischen Bestandteil der allgemeinen Gesundheitsversorgung. Deutschland steht hier im internationalen Vergleich deutlich zurück.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Uns erscheint die Fragestellung des Berichtes als zu begrenzt, um eine Nutzenbewertung des diagnostischen Verfahrens PET vorzunehmen. Die Beschränkung auf die Rezidivdiagnostik schließt die vielen Fälle aus, bei denen die PET zur Verbesserung der Sicherheit der Primärdiagnose bereits eingesetzt wird.

Zudem stellt die Beschränkung auf hochgradige Gliome der Malignitätsgrade III und IV einen hohen methodischen Anspruch dar, der bei solch seltenen Erkrankungen wie Gliomen unangemessen scheint und auch aus ethischen Gründen schwer erfüllbar sein dürfte. Wir verweisen hier auf den 4. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA, wo es in § 13, Absatz 2 heißt: „Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen.“ Gerade aufgrund der geringen Patientenzahlen ist außerdem ein Einschluss dieser Patienten in Therapiestudien anstatt in reine Diagnostikstudien von höherer Priorität.

Des Weiteren gerät bei der vorliegenden Untersuchung die Frage nach der Therapieoptimierung durch die PET-Diagnostik völlig ins Hintertreffen. Die große Bedeutung der PET für die individuelle Optimierung der Behandlung, insbesondere der Strahlentherapie, erhält keine ausreichende Beachtung. Dabei liegt hierin ein nicht zu unterschätzender Vorteil der PET-Diagnostik, der für den Patienten eine individuell optimierte Therapie und eine verkürzte Behandlungszeit bedeuten kann. Durch den Einsatz der PET ist eine exaktere Darstellung des Tumors in seiner Ausdehnung und damit eine genauere Bestrahlungsplanung und Definition des Zielvolumens möglich. Dadurch ist die Behandlung für den Patienten wirksamer und weniger toxisch. Somit hat die durch PET mögliche Anpassung des Zielvolumens einen Einfluss auf die Morbidität, was man als Surrogatmarker für die untersuchten Kriterien anerkennen sollte.

Auch diagnostische Treffsicherheiten, die in der Wissenschaft wichtiges Kriterium bei der Bewertung eines Untersuchungsverfahrens bilden, sollten einen größeren Stellenwert bei der Nutzenbewertung einnehmen, um den tatsächlichen Vorteilen gerecht zu werden. Die PET hat sich beispielsweise bei der Unterscheidung von Rezidiv und nekrotischen Erscheinungen bewährt. Auch der Übergang von niedriggradigen zu höhergradigen Tumoren lässt sich mittels PET genauer bestimmen.⁵

⁵ Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, et al. Methyl-L-11C-Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma. J Nucl Med 2009; 50:1962–1968.

Es stellt sich die grundsätzliche Frage, ob diese Art der Nutzenbewertung medizinischer Innovationen sinnvoll ist. Zum einen bewirkt die lange Dauer der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden eine Verzögerung der Verbesserung der Patientenversorgung, zum anderen gilt es zu prüfen, ob eine qualifizierte Bewertung eines Verfahrens möglicherweise besser durch ein Expertengremium unter Berücksichtigung der speziellen Anforderungen der aktuellen klinischen Situation zu bewerkstelligen ist. Wir hoffen, dass unsere Anmerkungen Eingang in anschließende Diskussionen finden und fragliche Qualitätskriterien einer neuerlichen Überprüfung unterzogen werden.

Bei zukünftigen patientenrelevanten Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich jederzeit gern zur Verfügung und bieten Ihnen auch für weitere Untersuchungen unsere aktive Unterstützung an.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Hirntumorhilfe e.V.



Sven Schaaf
Vorsitzender

Anlagen

Hillner BE, Siegel BA, Liu D et al. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management with Cancer: Initial Results from the National Oncologic PET Registry. J Clin Oncol 26. 2155-61.

Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, Coenen HH, Kaiser HJ, Langen KJ, Eble MJ. Prognostic Value of Early [18 F]Fluoroethyltyrosine Positron Emission Tomography After Radiochemotherapy in Glioblastoma Multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21 June 2010; 1-9.

Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, et al. Methyl-L-11C-Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma. J Nucl Med 2009; 50:1962–1968.

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.

Hellwig, Dirk, Prof. Dr.

Langen, Karl-Josef, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. med Jörg Kotzerke

DGN e. V.

Nikolaistr. 29

37073 Göttingen



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01 D
Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.

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

- vorab per Email -

Göttingen, den 5. August 2010

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-01D „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“, Version 1.0 vom 05.07.2010

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu oben genanntem Berichtsplan vom 05.07.2010 Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Zunächst möchten wir uns dafür bedanken, dass unserer Bitte, das Literaturverzeichnis alphabetisch zu sortieren, im Gegensatz zu vorausgegangenen PET-relevanten IQWiG-Dokumenten wenigstens in Teilen entsprochen wurde. Dies hat die Lesbarkeit des Vorberichtes wesentlich verbessert, was angesichts der in der Urlaubszeit unangemessenen Stellungnahmefrist von 4 Wochen hilfreich war. Zukünftig wünschen wir uns jedoch, dass – wie schon wiederholt angemahnt und Ihrerseits zugesagt – tatsächlich alle Literaturverzeichnisse sortiert im Dokument erscheinen.

Gerne kommen wir Ihrem Wunsch nach und strukturieren unsere Stellungnahme nach Ihrer Vorgabe.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Sie haben die prospektive Studie zu FDG-PET bei Gliom-Rezidiven von Gomez-Rio et al., publiziert im Jahr 2008 im EJM (Referenznummer 150 in Anhang B Ihres Berichtes), zwar identifiziert, allerdings von der Analyse ausgeschlossen, weil Ihrer Einschätzung nach kein Vollring-PET-System verwendet wurde (Ausschlussgrund E2).

Ihre Einschätzung der eingesetzten PET-Gerätschaft ist jedoch falsch. Im Methodik-Teil der Publikation wird das PET-Gerät angegeben („Siemens ECAT EXACT 47 PET tomograph (CTI PET Systems, Knoxville, Tennessee)“). Dieses Gerät ist definitiv ein Vollring-Scanner, so dass die Studie in die Gruppe der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Tabelle 8 Ihres Berichtes) aufzunehmen ist und in die Bewertung einfließen muss.

IQWiG_D06-01D_stellungnahme_dgn100805.doc

Diese mit 76 Patienten größte prospektive Studie zu der zu begutachtenden Fragestellung schloss das klinisch relevante Patientenkollektiv ein. Die Prävalenz an Gliom-Rezidiven lag mit 72% im klinisch zu erwartenden Bereich. Die Ergebnisse erlaubten die Erstellung von Vierfeldertafeln bzw. Berechnung diagnostischer Testparameter (bei High-grade-Gliomen: Sensitivität 83% und Spezifität 100%).

Ebenso wird die Publikation von Grosu et al. aus dem Jahr 2005, erschienen im IJROBP (Referenznummer 152 in Anhang B), mit dem Ausschlussgrund E2 (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT) exkludiert, was nicht zutreffend ist. Die PET-Untersuchungen wurden an der TU München an einem Vollring-Scanner durchgeführt.

Um solche Fehler zukünftig frühzeitig bei der Berichterstellung zu vermeiden, stehen wir Ihnen als Fachgesellschaft gerne beratend zur Seite, wenn es um die Klassifikation der PET-Apparaturen in wissenschaftlichen Publikationen geht.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Von der gerade genannten Autorin fehlt eine weitere Arbeit, die im gleichen Jahr in der gleichen Zeitschrift erschienen ist und sich ebenfalls mit dem Einsatz der PET-Diagnostik bei Rezidiven von höhergradig malignen Gliomen befasst (1).

Auch wenn dies keine Studie zur Erfassung von diagnostischen Testparametern, sondern zur Verbesserung der Definition von Zielvolumina der Strahlentherapie anhand von C-11-Methionin-PET ist, sehen wir dennoch eine große Relevanz dieser Studie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Wir sind uns einig, dass wenig Literatur zu dem beauftragten Begutachtungsthema existiert. Insbesondere fehlen prospektive Interventionsstudien, die den Nutzen anhand von Vorteilen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität betrachten. Daher ist der Rückgriff auf Studien mit geringerem Evidenzniveau erforderlich, wie in Tabelle 3 Ihres Berichtes dargestellt. Die Anpassung der strahlentherapeutischen Zielvolumina stellt einen nach unserer Auffassung adäquaten Surrogatmarker dar. Dies ist darin begründet, dass mit der exakteren Definition des Bestrahlungszieles durch die Konzentration der Strahlendosis auf den tatsächlichen Tumorbereich ein besseres Ansprechen des Tumors und somit geringere Mortalität sowie, wegen der Schonung von Normalgewebe, eine geringere Toxizität und daher geringere Morbidität bei insgesamt verbesserter Lebensqualität zu erwarten steht (siehe Grosu Strahlenther Onkol 2005, Referenznummer 151, Anhang B).

Gerade diese Aspekte werden in der fehlenden Studie von Grosu et al. zum Einfluss der PET-Diagnostik auf das Bestrahlungsvolumen von vorbehandelten Gliomen mit Rezidivverdacht betrachtet (1). Daher müssen die Erkenntnisse berücksichtigt werden.

Ergänzend sei bemerkt, dass wir ein grundsätzliches methodisches Problem für Ihre Berichtserstellung gerade in diesem Zusammenhang sehen, da dieser enorm wichtige Aspekt der Anpassung des Zielvolumens der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der mittels PET dargestellten Biodistribution des radioaktiven Tracers nicht so recht in das Klassifikationsschema Ihrer Tabelle 3 (Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren) passt.

Weiterhin wurde die Studie von Pöpperl et al., publiziert im Jahr 2004 im EJNMMI (5), nicht in die Auswertung einbezogen, ja noch nicht einmal in der Trefferliste der gesichteten Literatur erwähnt (Anhang B Ihres Berichtes). Diese Studie beschäftigt sich gerade mit der Fragestellung Ihres Berichtsauftrages. Die fehlende Berücksichtigung dieser Studie ist bedauerlich, zumal die Datenlage zu der von Ihnen auftragsgemäß betrachteten Fragestellung insgesamt limitiert ist.

Des Weiteren möchten wir auf eine kürzlich erschienene Publikation von Piroth et al. hinweisen, die die Bedeutung der Aminosäure-PET zur frühzeitigen Erfassung von Therapieeffekten untersucht hat (4). Im Rahmen dieser Studie wurde nachgewiesen, dass sich mit der Aminosäure-PET der Erfolg der Standardtherapie nach Stupp-Schema frühzeitig vorhersagen lässt. Bei Non-Respondern kann mit Hilfe dieser Diagnostik eine ineffiziente, kostenintensive und belastende Therapie vermieden und frühzeitig eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Keine

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Wie oben unter Punkt 2 erwähnt, mussten wir feststellen, dass mit der Suchstrategie Ihrer Literaturrecherche keine vollständige Erfassung der relevanten Literatur möglich war. Seit einigen Jahren existieren Empfehlungen zur Durchführung von Literaturrecherchen zur Erfassung der FDG-PET-Literatur (2), welche offenbar nicht angewendet wurden, wie die Dokumentation der Datenbankabfragen in Anhang A zu Ihrem Bericht zeigt. Wir bitten daher, eine vollständige Abfrage gemäß der Empfehlungen durchzuführen, die in der erwähnten Arbeit von Mijnhout et al. (2) dargelegt sind.

Maligne Gliome erfüllen die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ (Prävalenz weniger als 5 pro 10.000 Einwohner). Nach der aktuellen Schätzung des Robert-Koch-Institutes ist - projiziert auf das Jahr 2010 - in Deutschland mit 7.500 bösartigen Neubildungen des Nervensystems zu rechnen (6). Da die malignen Gliome nur eine Teilmenge dieser Tumorentität darstellen, die allerdings mit einer hohen Mortalität einhergeht, kann die Prävalenz mit unter 1 Erkrankung auf 10.000 Einwohner abgeschätzt werden. Die "VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES" vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden legt in Absatz 5 fest: "(5) Für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden sollten objektive Kriterien festgelegt werden. Bei diesen Kriterien sollte man sich auf die Prävalenz des Leidens stützen, für das eine Diagnose, Vorbeugung oder Therapie benötigt wird. Eine Prävalenz von nicht mehr als fünf von zehntausend Personen wird allgemein als geeigneter Schwellenwert angesehen. Ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei über fünf von Zehntausend liegt."

Die Anwendung der harten Kriterien für die Auswahl von Literaturdaten für die weitere Bewertung der PET/CT-Diagnostik ist inadäquat für seltene Erkrankungsentitäten. Die geringe Häufigkeit erschwert die Durchführung von diagnostischen Interventionsstudien wegen zu niedriger erwarteter Fallzahlen. In absehbarer Zeit sind keine Daten zu erwarten, die eine Bewertung des Nutzens nach den von Ihnen gewählten Kriterien erlauben.

Insbesondere muss man überdenken, ob diese methodische Vorgehensweise gerechtfertigt ist, wenn doch ZNS-Tumoren 22,9% der kindlichen Krebserkrankungen ausmachen (6).

In der Stellungnahme der DGN zum Berichtsplan D06-01D vom 14. Dezember 2009 hatten wir insbesondere darauf hingewiesen, dass die Einschränkung des Berichtsplans auf die Rezidivdiagnostik von hochgradigen Gliomen im Hinblick auf die Entwicklung und zunehmende Anwendung der Aminosäure-PET bei Hirntumoren nicht mehr zeitgemäß ist und wichtige Einsatzgebiete der PET bei dieser Erkrankung außer Betracht lässt. Deshalb hatten wir vorgeschlagen, die Fragestellung zu erweitern und den Titel des Berichtsplans zu ändern:

„Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Primär- und Rezidivdiagnostik bei zerebralen Gliomen“.

Diese Änderung hätte es ermöglicht, eine kritische Betrachtung wichtiger Einsatzgebiete wie z. B. der verbesserten Darstellung der Tumorausdehnung für die Therapieplanung sowie das Therapiemonitoring mit der Aminosäure-PET vorzunehmen.

In der Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan vom 25.2.2010 stellt das IQWiG auf Seite 2 fest, dass diese Einwände die grundlegende Fragestellung des Berichts betreffen und somit Gegenstand der Beauftragung durch den G-BA sind. Die zuständige Themengruppe (heute: „Arbeitsgruppe“) des G-BA hätte in ihrer Konkretisierung vom 11.03.2008 diesen Auftrag eindeutig auf die Rezidiverkennung höhergradiger Gliome (III und IV WHO) eingegrenzt.

Das IQWiG werde die Arbeitsgruppe über diese Anregungen der DGN informieren und der G-BA könne ggf. das Institut mit einer Erweiterung der Fragestellung bzw. mit neuen Indikationen beauftragen.

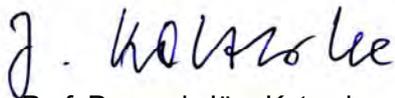
Aus unserer Sicht fokussiert sich der gesamte Bericht damit nur auf einen Teilaspekt der PET-Diagnostik bei zerebralen Gliomen und lässt insbesondere die Aminosäure-PET, die große Fortschritte in der Patientenversorgung durch eine verbesserte Therapieplanung verspricht, außer Acht.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch einmal betonen, dass die Problematik der optimalen Definition des Tumorumfanges in der Strahlentherapie zerebraler Gliome die Unangemessenheit der Forderung der Evidenzklassifizierung diagnostischer Methoden nach Stufe I des G-BA besonders deutlich macht. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie haben sich hierzu gemeinsam geäußert und fordern die Nutzung der PET-Information zur Reduktion der Interobserver-Variabilität der Zielvolumen-Definition, was eine Qualitätssteigerung durch eine bessere Standardisierung der Therapie bedeutet (3).

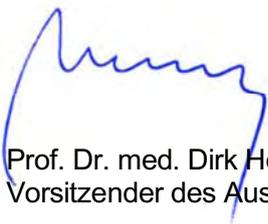
Fordert man hier vor Einsatz eines optimierten Bildgebungsverfahrens den Nachweis, dass sich das Überleben der Patienten durch den Einsatz des Bildgebungsverfahrens tatsächlich verlängert, so ist bei diesem schwerwiegenden Krankheitsbild davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patienten mehrere Jahre auf der Basis einer unzureichenden Bildgebung einer Fehlbestrahlung ausgesetzt wird. Dies ist ethisch nicht vertretbar und erfüllt aus unserer Sicht den Tatbestand einer durch die Verantwortungsträger angeordneten Körperverletzung.

Es ist paradox, dass auf der einen Seite enorme Finanzmittel aufgewendet werden, um die Bestrahlungstechnik zu optimieren und andererseits Bildgebungsverfahren, die die notwendige Voraussetzung für eine exakte Lokalisation der biologisch relevanten Tumorteile zerebraler Gliome darstellen, durch absurde Qualitätskriterien nicht zum Einsatz kommen können.

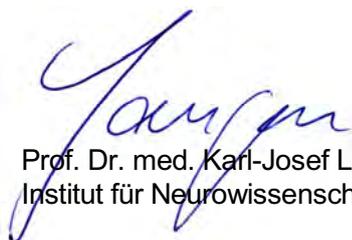
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)



Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
Vorsitzender des Ausschusses Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der DGN



Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen
Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. K.-J. Langen

Anhang)**Literaturverzeichnis:**

1. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:64-74.
 2. Mijnhout GS, Riphagen, II and Hoekstra OS. Update of the FDG PET search strategy. *Nucl Med Commun* 2004; 25:1187-9.
 3. Nestle U, Kotzerke J. [PTV–PET traced volume?]. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 127-129.
 4. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, Coenen HH, Kaiser HJ, Langen HJ, Eble, MJ. Prognostic Value of Early 18F-Fluoroethyltyrosine PET after Radiochemotherapy in Glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, Epub 2010 Jun 21, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.055
 5. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC and Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1464-70
 6. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010
- Anmerkung: Dieses Literaturzitat wird ihnen mit E-Mail vom 5. August 2010 ausschließlich in elektronischer Form (PDF) zur Verfügung gestellt.

A 1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Schlottman, Nicole, Dr.

Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.

Krumrey, Gert, Dr.

Rüther, Klaus, Prof. Dr.

Adresse:

Dr. Nicole Schlottman

DKG e. V.

Wegelystr. 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01D>
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	Telefon Durchwahl +49 (0) 30 398 01 -	Telefax +49 (0) 30 398 01 -	Datum
Dez. V/Dr. Neu	1510	3510	10.08.2010

**Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht D06-01D
„Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) zur Rezidiverkennung bei
Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“**

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, Nr. 1 SGB V am 19.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) beauftragt. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bzw. PET/CT 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 Vorbericht des Instituts wie folgt Stellung:

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10623 Berlin
Telefon +49 (0) 30 39801 -0
Telefax +49 (0) 30 39801 -3000
dkg@mail@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, Konto-Nummer 666 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36 1007 0000 0666 1177 00
Deutsche Bank AG Düsseldorf, Konto-Nummer 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79 3007 0010 0740 7307 00
USt-IdNr. DE119355528

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich prospektiv-vergleichende Studien (S. 17, Tabelle 5) zu dem von Ihnen definierten ersten Berichtsziel des patientenrelevanten Nutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) halten wir für nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Auf diese Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen und diesen Aspekt sowohl im Rahmen der Beratungen im G-BA zu einer Auftragskonkretisierung (Sitzung der Themengruppe PET vom 21.03.2007) als auch in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) vom 15.12.2009 thematisiert. Die Einschränkungen führen auch in diesem Fall dazu, dass viele Studien von vornherein ausgeschlossen bleiben, sodass insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 19.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen kann.

Die Verfahrensordnung nimmt zur Bewertung diagnostischer Methoden lediglich auf Evidenzstufe Ia und Ib eine Einschränkung des Studiendesigns auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vor (2. Kapitel § 11 Abs. 2). Bereits auf der ebenfalls hohen Evidenzstufe Ic sind für Fragen zum Nutzen, die über die diagnostische Genauigkeit hinausgehen, unterschiedliche Studiendesigns denkbar. Dies entspricht auch dem von Ihnen vielfach zitierten Klassifikationsschema von Fryback und Thornbury, welches die Evidenzstufen hinsichtlich der Bewertung der Sicherheit des Testverfahrens, der Testgenauigkeit und prognostischen Güte, des Patientenmanagements, Nutzens und Schadens bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bis hin zur gesundheitsökonomischen Evaluation hierarchisch integriert.¹ Wenn auch RCTs zum Nutznachweis sehr wünschenswert sind, so beschreiben die Autoren verschiedene Studiendesigns, von Fallserien über beobachtende Studien (wie z.B. retrospektive Fall-Kontroll-Studien oder prospektive Kohortenstudien) bis hin zu experimentellen prospektiv-vergleichenden Designs (wie kontrollierte klinische Studien/CCT oder im Idealfall RCT) als Möglichkeit, um Fragen, die über die diagnostische Testgenauigkeit hinausgehen, zu beantworten. Wir möchten Sie dementsprechend bitten, für Ihr erstes Berichtsziel zum patientenrelevanten Nutzen weitere Studiendesigns als ausschließlich prospektiv-vergleichende in Betracht zu ziehen. Hierbei könnten Sie somit sogar die hohe Evidenzstufe I der VerfO beibehalten. Die Darstellungen des vorgelegten Berichtes als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA ansonsten erneut selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

2. Analog zu Ihrem ersten Berichtsziel möchten wir auch zum zweiten Berichtsziel der diagnostischen und prognostischen Güte anregen, die Einschlusskriterien nicht von vornherein auf bestimmte Studiendesigns zu beschränken, sondern generell Studien der Evidenzstufe II und III nach VerfO zu berücksichtigen, um die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“ vornehmen zu können.

¹ Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.

Im Vorbericht werden Studien berücksichtigt, deren Publikationsdatum eine sehr lange Zeitspanne umfasst (1980 – 2009). Dieses ist aufgrund der relativ begrenzten Anzahl von Publikationen auch gerechtfertigt. Sie führen aus, dass 12 Studien zur Testgüte gefunden werden konnten, von denen Sie nur einer ein niedriges Verzerrungspotential attestieren. Ihre Studienbewertungen begründen Sie an verschiedenen Stellen mit Unklarheiten, die evtl. per Nachfrage bei den Autoren geklärt werden könnten. Dies könnte die Gesamtbewertung möglicherweise verbessern.

Als Hauptkritikpunkte bei der Beurteilung der eingeschlossenen Studien führen Sie die geringe Patientenzahl mit unpräzisen Effektschätzungen und ein hohes Verzerrungspotenzial an. Während die Anzahl der eingeschlossenen Patienten vor allem die niedrige Prävalenz der Erkrankung widerspiegelt, resultiert das Verzerrungspotenzial u. a. aus dem individualisierten therapeutischen Vorgehen im Falle eines Rezidivs. Die von Ihnen untersuchte Krankheitsentität erfüllt zum einen die Definition der „Orphan Diseases“, zum anderen konfrontieren Rezidive Patienten und Behandler generell mit einer schwierigen Situation: Oft sind hier aufgrund der individuellen Ausprägung des Tumors und der individuell unterschiedlichen Vorbehandlung keine „standardisierten“ Behandlungsempfehlungen verfügbar. Unter Einbeziehung des zu erwartenden Verlaufes der Erkrankung und der Patientenpräferenzen sind Entscheidungen herbeizuführen, welche zwischen ggf. invasiver und belastender Therapie und dem Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität abwägen. Die geschilderte Problematik erschwert die Verifizierung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET.

3. Gleichwohl eine detaillierte Überprüfung Ihrer umfangreichen Literaturliste und –bewertung innerhalb der vierwöchigen Stellungnahmefrist nicht möglich ist, sind bei einer cursorschen Prüfung Unklarheiten aufgetreten:
 - So erscheint uns z.B. in der Studie von Grosu et al. 2005² der von Ihnen angeführte Ausschlussgrund „Keine Vollring-PET bzw. – PET/CT“ (S. 109) anhand des Zeitfensters der Studie nicht plausibel. Es handelt sich um eine prospektive Studie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe, welche den Einsatz der PET bei der Therapieplanung untersucht. Somit dürfte diese Studie auch Ihre hohen methodischen Einschlusskriterien erfüllen.
 - Darüber hinaus wird die Studie von Rächinger et al. 2005³ zur diagnostischen Genauigkeit der PET bei Rezidiverkennung von Gliomen mit der Begründung „Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien“ (S. 113) von Ihnen ausgeschlossen. Möglicherweise ist diese Einordnung durch den Einschluss von einigen Patienten mit niedriggradigen Gliomen bedingt. Ggf. wäre es möglich, die Autoren um eine separate Auswertung zu bitten.

² Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Oct 1;63(2):511-519.

³ Rächinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC. Positron emission tomography with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. Neurosurgery 2005; 57(3): 505-511.

In einer orientierenden PubMed-Recherche fanden wir zusätzliche Publikationen, die im Vorbericht nicht aufgeführt sind und deren Berücksichtigung wir ebenfalls anregen möchten. Dazu zählen *van Laere et al. 2005*⁴ und *Pöpperl et al. 2004*.⁵

- *Van Laere et al. 2005* vergleichen in einer retrospektiven Fallstudie mit 30 Patienten, von denen 15 unter einem Glioblastom (Grad IV) oder anaplastischem Astrocytom (Grad III) litten, die Sensitivität, die Untersucherübereinstimmung und den prognostischen Wert von FDG- und MET-PET. Trotz der methodischen Schwächen der Untersuchung werden für die Betreuung der Patienten relevante Faktoren erkennbar. So stellt die MET-PET im Vergleich zur FDG-PET eine Verbesserung hinsichtlich der Untersucherübereinstimmung dar. Beide Methoden weisen sowohl im Cox-Regressions-Modell als auch in der Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten prognostischen Wert auf. Obwohl die Frage des therapeutischen Managements in dieser Studie nicht adressiert wird, wird die Bedeutung der PET-Diagnostik für diese Problematik aufgrund der prognostischen Aussagekraft deutlich.
- In einer ebenfalls retrospektiven Fallstudie beschreiben *Pöpperl et al. 2004* die Relevanz des FET-PET für die Erkennung von Tumorrezidiven. Von den insgesamt 53 eingeschlossenen Patienten litten 43 unter einem Gliom höhergradiger Malignität (III oder IV). Der Nachweis eines Rezidivs wird hier mittels Biopsie (bei allen Grad III-Gliomen und bei 14 von 30 Grad IV-Gliomen) oder mittels eindeutigem klinischen Verlauf plus MRT-Verlauf (16 von 30 Grad IV-Patienten) gestellt. Bei allen auf diese Weise identifizierten Rezidiven kann eine entsprechende Diagnose mit der FET-PET gestellt werden. Angaben zur Sensitivität sind allerdings auf dem Hintergrund des letztlich unbekanntem Schicksals der Patienten ohne erfolgten Rezidiv-Nachweis nach oben genannten Kriterien nicht möglich.

Soweit solche Studien mit spezifischen berichtsrelevanten Fragestellungen ausgeschlossen werden, wäre es hilfreich, wenn diese Arbeiten mit konkreten Ausschlussgründen in der Literaturliste erscheinen, damit Ihr Vorgehen nachvollziehbar ist.

Abschließend möchten wir zusammenfassen, dass es angesichts der Seltenheit dieser Krebserkrankungen nicht wundert, dass nur Studien mit eher kleinen Patientenkollektiven und infolgedessen eher unpräzisen Effektschätzungen gefunden werden konnten. Aufgrund der Erschwernis der Durchführbarkeit von Studien bei Rezidiven dieser Krankheitsentität ist es besonders wertzuschätzen, dass sich verschiedene Wissenschaftler um Studien bei diesen seltenen Erkrankungen bemühen. Die sehr hohen methodischen Vorgaben Ihres Instituts an das Studiendesign erscheinen dabei eine sachgerechte Bewertung zu erschweren. Da Sie aufgrund dieser methodischen Vorgaben in Ihrer Literaturbewertung zu dem Schluss kommen, dass zu beiden Berichtszie-

⁴ Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, Bormans G, Mortelmans L. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2005) 32:39–51.

⁵ Pöpperl G, Götz C, Rächinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2004) 31:1464–1470.

len – d.h. zum patientenrelevanten Nutzen bzw. Patientenmanagement sowie zur diagnostischen und prognostischen Genauigkeit – keine belastbaren Aussagen getroffen werden können und Sie allein wegen des Studientyps vorab 46 Studien ausgeschlossen haben (Abbildung 1, S. 33), ist es bedeutend, auch weitere als die von Ihnen definierten Studiendesigns zuzulassen, um den aktuellen medizinischen Wissensstand und damit die bestverfügbare Evidenz abzubilden.

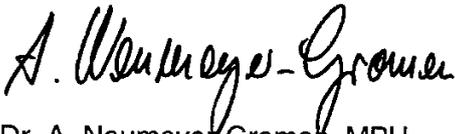
Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen. Die genannten Studien haben wir dieser Stellungnahme beigelegt.

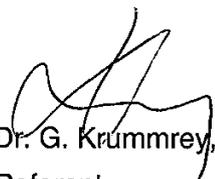
Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung

gez. Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag


Dr. A. Neumeyer-Gromen, MPH
Referentin
Dezernat Medizin


Dr. G. Krümmrey, MSc
Referent
Dezernat Medizin


Prof. Dr. K. Rüther
Referent
Dezernat Medizin

A 1.4 Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Klinik für Nuklearmedizin

Autoren:

Ahuja, Santo, Dr.

Adresse:

Dr. Santo Ahuja,

Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH

Müllroser Chaussee 7

15236 Frankfurt (Oder)

Sehr geehrte Damen und Herren,

erlauben Sie mir nur eine kurze Stellungnahme zu Ihrem o.g. Vorbericht.

In Ihrem Bericht führen Sie einen Publikationszeitraum von 21 Jahren an, ohne anzugeben, welche PET-Tracer (radioaktiv markierte Substanzen für die PET-Untersuchung) in Ihre Prüfung einbezogen wurden.

Bei Ihrer Untersuchung haben Sie nicht berücksichtigt, dass man bei einer PET-Untersuchung zur Frage nach Glioblastom-Rezidiv ganz andere PET-Tracer (radioaktiv markierte Substanzen) einsetzt, als beispielsweise bei der Frage nach einem Lungenkarzinom.

Während das Lungenkarzinom einen erhöhten Glukose- (Zucker-)Stoffwechsel hat – ebenso wie auch das normale Gehirn - sind Glioblastome durch einen erhöhten Aminosäurestoffwechsel charakterisiert, aber in der Regel nicht durch einen erhöhten Zuckerstoffwechsel. Deshalb stellen sich hochmaligne Hirntumore in der Regel auch nicht in der FDG-PET-Untersuchung (Zuckerstoffwechsel) dar, wohl aber beim Einsatz von Aminosäure-Tracern.

Heute ist es in der Nuklearmedizin Standard, FDG-PET nicht mehr bei der Frage nach Glioblastomrezidiv einzusetzen, sondern stattdessen bei dieser gezielten Fragestellung einen Aminosäuretracer (Fluorethyltyrosin, FET-PET). Allerdings ist diese Untersuchungsmöglichkeit nur wenigen Zentren vorbehalten, die die Möglichkeit zur Eigenherstellung dieser Substanz besitzen.

Andere Kliniken – wie wir beispielsweise -, die über eine eigene Radiochemie verfügen, setzen die mit ¹²³Jod markierte Aminosäure Alphanethyltyrosin als Tracer ein. Mit diesem Tracer gelingt auch mit konventioneller Nuklearmedizin (SPECT-Kamera) die Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv nach operativer oder Strahlentherapie eines Glioblastoms ebenso gut wie mit FET-PET. Hierzu darf ich Ihnen ein Beispiel aus der eigenen Klinik übersenden, das dies eindrucksvoll belegt.

Mit freundlichen Grüßen



Dr.med. Santo Ahuja
Chefarzt
Klinik für Nuklearmedizin
Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH

PS: Bei der Fragestellung Glioblastomrezidiv/Narbe kommt es also weniger auf das Gerät an, als vielmehr auf die eingesetzte radioaktive Substanz (Tracer). Deshalb spricht man heute

beispielsweise auch häufig vom „FDG-PET“ (Verwendung eines radioaktiv markierten Zuckers), vom FET-PET (Verwendung einer radioaktiv markierten Aminosäure) etc.

Deshalb ist m.E. nur sinnvoll, bei der o.g. Fragestellung FET-PET oder Jod-123 Alphamethyltyrosin (J-123 IMT)-SPECT zu untersuchen, aber nicht das FDG-PET.

Somit hätte m.E. die Fragestellung lauten müssen:

„FET-PET und J-123 IMT bei Glioblastomrezidiven“
oder
„FET-PET und J-123 IMT bei malignen Gliomen“.