

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag D06-01D
Version 1.0
Stand: 05.07.2010

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:

D06-01A

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Kurzfassung

Hintergrund

Maligne Gliome (III und IV nach WHO) zählen zu den bösartigsten Krebsformen, die mit massiven Einschränkungen neurologischer Funktionen einhergehen können und in den meisten Fällen eine infauste Prognose aufweisen. Die Entstehung von Gliomen konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Nach der Diagnose ist meist eine operative Entfernung die Therapie der ersten Wahl. Bei hochgradigen Gliomen ist eine vollständige chirurgische Entfernung meistens nicht möglich. Das Ziel der Operation ist primär die Eingrenzung der Raumforderung und der mit ihr einhergehenden neurologischen Symptome. Die operative Entfernung wird durch Chemo- bzw. Strahlentherapie ergänzt.

Erste Studien zur PET in der Diagnostik von Hirntumoren wurden bereits in den frühen 1980er-Jahren veröffentlicht. 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, nachgewiesene Tumoren mit größerer Zuverlässigkeit in das korrekte Stadium einzuteilen und bei begründetem Verdacht mit höherer Gewissheit ein Rezidiv zu diagnostizieren (oder auszuschließen). Insbesondere in der Rezidivdiagnostik ist es entscheidend, „echte“ Rezidive genauer von Strahlennekrosen unterscheiden zu können.

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele:

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

Das primäre Ziel dieses Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten bei der Rezidivdiagnostik von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden hierbei Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

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

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die korrekte Diagnose bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ähnlich gelagert ist die Frage, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische

Aussagen für das Auftreten eines Rezidivs treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte) kontrollierte Vergleichsstudien – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden. Für die Beurteilung der Testgüte sollten Evidenzsynthesen bzw. prospektive Kohorten- und Querschnittstudien systematisch recherchiert und zusammengefasst werden.

Zur Identifikation von Primärstudien wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich recherchiert in den Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA). Darüber hinaus wurde über die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, Autorenanfragen, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinien-erstellern recherchiert. Erfasst wurde der Zeitraum bis zum 11.11.2009. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wird im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt.

Ergebnisse

Die systematische Recherche nach publizierter Literatur ergab keine vergleichende Primärstudie, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET in der Rezidiverkennung maligner Gliome zulassen würde. Es fand sich auch keine Evidenzsynthese in ausreichender Qualität, die die vorhandenen Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei malignen Gliomen zusammengefasst hätte. Daher wurde die 2. Fragestellung auf Basis der Primärliteratur beantwortet.

Von 12 identifizierten Primärstudien, die den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprachen, waren 11 mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Die einzige Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial enthielt die Daten von nur 12 Patienten und erzielte ausschließlich richtig -positive Ergebnisse. Darüber hinaus erstrecken sich die Studien über einen Publikationszeitraum von 21 Jahren, was zwangsläufig mit einer enormen Heterogenität der Gerätequalitäten und der klinischen Erfahrung in dieser Indikation einhergeht.

Die Punktschätzer zur Sensitivität und Spezifität der PET und des integrierten Verfahrens (PET/MRT) schwankten erheblich, wobei nicht klar war, ob dies an der niedrigen Zahl eingeschlossener Patienten, an den unterschiedlichen Tracern, den festgelegten Trennwerten für positive PET-Ergebnisse, den verwendeten Referenztests oder an dem hohen Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien lag. Aus diesen Gründen ist keine verlässliche Aussage möglich, weder über die diagnostische Güte, noch über den prognostischen Wert der PET bei der Rezidiverkennung maligner Gliome. Vergleiche unterschiedlicher Arten der PET (Tracer, integrierte Geräte versus Einzelgeräte, etc.) oder der PET mit anderen bildgebenden Verfahren sind aus den eingeschlossenen Studien nicht ableitbar.

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete, welche Konsequenzen die veränderte Diagnostik auf die Versorgung (= Management) der untersuchten Patienten hatte.

Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung maligner Gliome ist nicht belegt.

Bislang existieren nur wenige Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT in dieser Indikation. Die 12 in diesen Bericht eingeschlossenen Primärstudien sind alle sehr klein und bis auf eine mit methodischen Mängeln behaftet (geringe Präzision und hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse). Außerdem unterscheiden sich die untersuchten Patientengruppen, eingesetzten Tracer, Grenzwerte und Referenztests so erheblich, dass keine zusammenfassenden Aussagen oder Vergleiche der unterschiedlichen Arten der PET-Diagnostik (Geräte, Tracer, etc.) möglich sind.

Weitere Studien sind dringend erforderlich, um die diagnostische und prognostische Güte und insbesondere den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung maligner Gliome verlässlich bewerten zu können. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der infausten Prognose vieler Patienten mit malignen Gliomen bedarf es multizentrischer Studien und im Idealfall internationaler Kooperationen und vor allem methodisch hochwertiger Studiendesigns, um in vertretbarer Zeit belastbare Daten zu gewinnen.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Gliome, Rezidiv, Behandlungsresiduen, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Hintergrund	iv
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung	2
1.4 Verlauf der Erkrankung	2
1.5 Klassifikation	3
1.6 Diagnostische Verfahren	3
1.7 Konventionelle Diagnostik: CT und MRT	4
1.8 PET und PET/CT	4
1.9 Empfehlungen zum Einsatz der PET und PET/CT bei Gliomen	6
1.10 Derzeit übliche Therapiepraxis	8
2 Ziele der Untersuchung	9
2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	9
2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	10
3 Projektablauf	11
4 Methoden	12
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	13
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen.....	14
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien	14
4.1.2.1 Population.....	14
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	14
4.1.2.3 Zielgrößen	15
4.1.2.4 Studientypen.....	16
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika	17

4.1.3	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Nutzenstudien).....	17
4.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	18
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	18
4.2.1.1	Population.....	18
4.2.1.2	Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	18
4.2.1.3	Zielgrößen	19
4.2.1.4	Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen	19
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten	20
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte).....	21
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)	21
4.2.2.1	Population.....	21
4.2.2.2	Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	21
4.2.2.3	Zielgrößen	22
4.2.2.4	Studientypen.....	22
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika	22
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte).....	22
4.3	Informationsbeschaffung	23
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche	23
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	23
4.3.3	Selektion relevanter Studien	24
4.4	Informationsbewertung	24
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden	24
4.4.2	Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	25
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte .	26
4.5	Informationssynthese und -analyse	26
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse	26
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	27
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	27
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	28

4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche (Robustheitsprüfung)	28
4.5.2	Meta-Analysen.....	28
4.5.3	Sensitivitätsanalysen.....	29
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
4.6	Änderungen im Vorbericht gegenüber dem Berichtsplan	31
4.6.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	31
5	Ergebnisse	32
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	32
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	34
5.1.2	Studienregister	34
5.1.3	Anfrage an Autoren	34
5.1.4	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter	34
5.1.5	Resultierender Studienpool.....	34
5.1.5.1	Studien zur Nutzenbewertung	34
5.1.5.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	34
5.1.5.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	35
5.2	Teilziel 1: Studien zur Nutzenbewertung.....	36
5.3	Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Evidenzsynthesen.....	36
5.4	Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)	36
5.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	36
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	36
5.4.1.2	Studien- und Publikationsqualität	57
5.4.2	Ergebnisse.....	60
5.4.2.1	Diagnostische und prognostische Güte der PET bzw. PET/CT.....	60
5.4.2.2	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management	74
5.5	Zusammenfassung.....	75
6	Diskussion	76
6.1	Gesamtbewertung der Evidenzlage	76
6.2	Vergleich mit internationalen Empfehlungen	77
6.3	Weitere relevante Indikationen im Rahmen der Rezidiverkennung.....	78
7	Fazit	79
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	80
9	Literatur.....	82
Anhang A:	Suchstrategien.....	89

**Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Primärstudien
mit Ausschlussgründen 94**

**Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen
Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen 117**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hochgradige Gliome mit WHO-Grad und zugehöriger ICD-Kodierung	3
Tabelle 2: Empfehlungen der DGN und internationaler Fachgesellschaften zum Einsatz der PET und PET/CT bei Gliomen.....	7
Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren	12
Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	13
Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT	17
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	21
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	22
Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	35
Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien.....	44
Tabelle 10: Index- und Referenztest	49
Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten	54
Tabelle 12: Qualität der diagnostischen Studien.....	58
Tabelle 13: Qualität der prognostischen Studien	59
Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien	62
Tabelle 15: Ergebnisse der prognostischen Studien.....	71
Tabelle 16: Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen bildgebenden Verfahren.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger
Studienpool für die Nutzenbewertung 33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Radiology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CCT	Controlled Clinical Trial
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EEG	Elektroenzephalographie
FDG	[18F-]Fluordeoxyglukose
FLT	[18F-]Fluorthymidin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HTA	Health Technology Assessment
IMT	L-3-[123I-]Iod- α -Methyltyrosin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MET	[11C-]Methionin
MOOSE	Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NGC	National Guideline Clearinghouse
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät
QUADAS	Quality of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGNM	Schweizerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUV	Standardized Uptake Value
SROC	Summary Receiver Operating Characteristic
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VOPT	Verification of Only Positive Testers
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Als Gliome bezeichnet man eine Gruppe von Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks. Sie entstehen aus glialen Zellen und neuronalen Stammzellen. Die Namensgebung verschiedener Gliome basiert auf dem Zelltyp mit der höchsten histologischen Ähnlichkeit. Entsprechend erfolgte die Benennung von Astrozytomen, die Astrozyten (Sternzellen) ähneln, sowie Oligodendrogliomen (ähneln Oligodendrozyten) und Ependymomen, die Ependymzellen ähneln, welche Hirnventrikel und Rückenmark auskleiden [1].

Nach der aktuellen Klassifikation der WHO werden Gliome in 4 verschiedene Malignitätsgrade eingeteilt [2]. Im Vergleich zu niedriggradigen Gliomen (Grad I und II nach WHO) wachsen höhergradige Gliome (Grad III und IV nach WHO) üblicherweise schneller und infiltrativer, die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe ist meist schwerer und sie neigen eher zur Metastasenbildung und Rezidivierung. Glioblastome stellen 60 bis 70 % der höhergradigen Gliome, während anaplastische Astrozytome für 10 bis 15 %, anaplastische Oligodendrogliome und anaplastische Oligoastrozytome für 10 % und anaplastische Ependymome und Gangliogliome für den Rest der Fälle verantwortlich sind [3].

Für diesen Bericht soll in erster Linie die Rolle der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. von Kombinationsgeräten (PET/CT) in der Diagnostik, Prognostik und Therapieplanung bzw. -bewertung von Rezidiven von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III / IV, vgl. Abschnitt 1.5 „Klassifikation“) betrachtet werden.

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Maligne Neubildungen des Nervensystems machen mehr als 2 % aller malignen Neubildungen aus [4]. In Deutschland erkranken etwa 3700 Männer und etwa 3400 Frauen jährlich an bösartigen Neubildungen des Nervensystems. Etwa 10 % der Fälle treten bereits im Kindes- und Jugendalter auf. Mehr als die Hälfte der Fälle bei Männern und gut ein Drittel der Fälle bei Frauen tritt vor dem 60. Lebensjahr auf [4].

Hochgradige Gliome zählen zu den bösartigsten Krebsformen, die mit massiven Einschränkungen neurologischer Funktionen einhergehen können und in den meisten Fällen eine infauste Prognose aufweisen [5].

In Deutschland beträgt die Inzidenz der Gliome etwa 5 bis 6/100 000 pro Jahr [6]. In den USA machen Gliome mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) rund 70 % der jährlichen 22 500 Neuerkrankungen mit primären Hirntumoren aus. Die jährliche Inzidenz ist in den USA mit 5/100 000 vergleichbar mit derjenigen in Deutschland [3]. Nach Angaben des schwedischen Krebsregisters machen hochgradige Gliome 30,5 % aller primären Hirntumoren

aus [7]. Das Glioblastom (Glioblastoma multiforme) ist das häufigste Gliom und zugleich der häufigste bösartige Hirntumor des Erwachsenen [4].

Weltweit betrachtet beträgt die altersstandardisierte Mortalität für primäre bösartige Neubildungen des Gehirns 2,8/100 000 Personenjahre für Männer und 2,0/100 000 Personenjahre für Frauen. Im Vergleich zu weniger entwickelten Ländern wird eine höhere Mortalität in entwickelten Ländern beobachtet mit 4,1/100 000 Personenjahre für Männer bzw. 2,7/100 000 Personenjahre für Frauen [7]. Unterschiedliche Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen werden diskutiert [8].

1.3 Ursache der Erkrankung

Die Entstehung von Gliomen konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden und ist Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen.

Es gibt starke Hinweise darauf, dass Gliome nach Strahlentherapie wegen anderer Tumorerkrankungen gehäuft auftreten [3,4,7]. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gliomen und einer vorausgegangenen Hochdosischemotherapie besteht, wird diskutiert [7]. Genetische Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Entstehung von Gliomen nach einer Exposition mit äußeren Faktoren zu haben [8,9].

Ein Zusammenhang zwischen der Benutzung von Mobiltelefonen und der Entstehung von Gliomen scheint nicht zu bestehen [7,10]. Ein ebenfalls diskutierter Einfluss von elektromagnetischen Feldern, Nitrosamin in der Nahrung oder Kopfverletzungen konnte auch nicht belegt werden [3].

1.4 Verlauf der Erkrankung

Nach der Diagnose ist meist eine operative Entfernung die Therapie der ersten Wahl [11]. Bei hochgradigen Gliomen ist eine vollständige chirurgische Entfernung meistens nicht möglich. Das Ziel der Operation ist primär die Eingrenzung der Raumforderung und der mit ihr einhergehenden neurologischen Symptome. Die operative Entfernung wird durch Chemo- bzw. Strahlentherapie ergänzt [6].

Nach Daten der American Cancer Society (ACS) beträgt die 5-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate für Hirntumoren in den USA insgesamt 29,1 bzw. 25,3 % [7]. Diese Zahlen sind jedoch erheblich vom Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und vom Alter des Patienten sowie von der Histopathologie des Tumors abhängig [3,7]. So hat das Glioblastoma multiforme eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3,3 %, während die entsprechende Rate bei niedriggradigen Gliomen bei über 70 % liegt [7,12].

Bei Rezidiven von anaplastischen Astrozytomen können je nach Therapieansatz progressionsfreie Intervalle zwischen 13 und 23 Wochen bzw. ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten bei 31 bis 46 % der Patienten erzielt werden [13,14]. Bei

rezidivierenden Glioblastomen kommt für etwa 30 % aller Patienten eine erneute operative Entfernung in Betracht [6]. In Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapieprotokollen können mediane progressionsfreie Intervalle zwischen 9 und 25 Wochen bzw. ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten bei 15 bis 44 % aller Patienten mit Rezidiv erzielt werden [6].

1.5 Klassifikation

Nach ihrer histologischen Erscheinung werden Gliome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2007 in 4 Grade unterteilt [15]. Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf Rezidive der in Tabelle 1 dargestellten hochgradigen Tumoren (Grad III und IV nach WHO). Als hochgradig werden dabei Gliome eingestuft, die aggressiv-infiltrativ wachsen. Dabei wird mit der Einteilung in Grad III die Erwartung einer Reduktion und in Grad IV einer deutlichen Reduktion der Lebenszeit durch die Tumorerkrankung zum Ausdruck gebracht [15].

Tabelle 1: Hochgradige Gliome mit WHO-Grad und zugehöriger ICD-Kodierung

Tumor	WHO-Grad [2]	ICD-O [16]
Astrozytome		
Anaplastisches Astrozytom	III	9401/3
Glioblastom	IV	9440/3
Riesenzellglioblastom	IV	9441/3
Gliosarkom	IV	9442/3
Gliomatosis cerebri	III	9381/3
Oligodendrogliome		
Anaplastisches Oligodendrogliom	III	9451/3
Tumoren des Plexus choroideus		
Plexuskarzinom	III	9390/3
Ependymome		
Anaplastisches Ependymom	III	9392/3
Gemischte Tumoren		
Anaplastisches Oligoastrozytom	III	9382/3

1.6 Diagnostische Verfahren

Neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle, fokale Ausfälle, Verwirrung, Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen sind häufig die ersten Anzeichen bei

Patienten mit Gliomen, welche zu einer Vorstellung bei einem Arzt führen [3]. Bei der Diagnose von Gliomen können entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie folgende Schritte zum Einsatz kommen [6]:

- Anamneseerhebung
- Klinische Untersuchung
- Neuroradiologische Diagnostik
- Elektroenzephalographie (EEG)
- Biopsie oder Resektion
- Zytologische Diagnostik und Grading
- Ggf. Liquordiagnostik (z. B. bei Verdacht auf ein Ependymom)

1.7 Konventionelle Diagnostik: CT und MRT

In der 2008 veröffentlichten Leitlinie „Gliome“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel als Methode der Wahl bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor bzw. bei (Verdacht auf ein) Rezidiv genannt. MRT-Kontrollen nach 3 (Glioblastom) bzw. 4 Monaten (anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, Oligoastrozytom) werden empfohlen, wenn keine klinischen Hinweise auf eine Verschlechterung (Progression bzw. Rezidiv) bestehen [6].

Bei bestimmten Fragestellungen, wie z. B. in der Differenzialdiagnose von Oligodendrogliomen, kann die Computertomographie (CT) durch die bessere Möglichkeit, Verkalkungen darzustellen, ergänzende Informationen liefern [6]. Neben der konventionellen Diagnostik mit CT und MRT werden in der Diagnostik von Hirntumoren unter anderem die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), die Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT), die funktionelle MRT und die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) eingesetzt [3,6].

1.8 PET und PET/CT

PET und PET/CT sind minimalinvasive diagnostische Verfahren, die freigesetzte Photonen registrieren. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen, die im Körper vorhanden sind. Mittels ringförmig um den Patienten angeordneter Photonendetektoren werden die dabei freigesetzten Photonen erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz (des sogenannten Tracers) im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war den ursprünglichen so stark überlegen, dass nur diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Sensitivität des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde [6].

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und damit die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte morphologische Bildgebung), kann die PET komplementär dazu Funktion und Metabolismus der Gewebe charakterisieren (sogenannte metabolische Bildgebung). Dadurch können biochemische und physiologische Prozesse sichtbar gemacht werden, weswegen man die PET zu den Verfahren der funktionellen Bildgebung zählt.

Als Tracer finden unterschiedliche radioaktiv markierte Substanzen Verwendung, die bei den verschiedensten Stoffwechselfvorgängen eine Rolle spielen. Je nach Fragestellung variiert die Auswahl des Tracers. Zur Diagnostik von Gliomen wird meist Fluor-18-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) oder aminosäurebasierte Tracer eingesetzt [17-19].

Zur Befundung wird unter anderem die Stoffwechselaktivität eines bestimmten Areals mit der des umliegenden „normalen“ Gewebes verglichen. Aufgrund von Unterschieden in der physiologischen Aufnahme des Tracers in verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als potenziell pathologischer sogenannter „erhöhter Uptake“ schwierig sein und sie erfordert eine erhebliche Expertise des Untersuchers. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Metabolismus als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben werden. Allerdings ist ein erhöhter Umsatz nicht malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Umsatz dahinter verbergen (z. B. Entzündungen).

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die begrenzte Ortsauflösung von etwa 4 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt eine Kombination aus PET und CT in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringssysteme der CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (Ortsauflösung < 1 mm) mit den hochsensitiven Stoffwechselfinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuanschaffungen in deutschen Krankenhäusern [20].

Mittels moderner Software lässt sich eine Überlagerung (sogenannte Soft-Fusion bzw. Koregistrierung) von CT-Bildern und PET-Daten auch aus separaten Untersuchungsschritten

berechnen. Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa Knochenstrukturen oder anhand externer Positionsdaten. Die Bildqualität eines durch eine solche Rekonstruktion von PET- und CT-Daten entstehenden Bildes ist allerdings i. d. R. schlechter als die einer kombinierten PET/CT.

Erste Studien zur PET in der Diagnostik von Hirntumoren wurden bereits in den frühen 1980er-Jahren veröffentlicht [21]. Mögliche Einsatzgebiete der PET bzw. von kombinierten PET/CT-Geräten sind die Diagnose und das Staging bzw. Restaging von Gliomen, das Erkennen von Rezidiven sowie die Therapieplanung bzw. -bewertung [22,23].

1.9 Empfehlungen zum Einsatz der PET und PET/CT bei Gliomen

Die 2008 veröffentlichte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verweist darauf, dass „modernere bildgebende Methoden (Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT], Positronenemissionstomographie [PET], Magnetresonanztomographie [MRS], funktionelle MRT) für die klinische Routine Gegenstand aktueller Untersuchungen“ sind [6].

Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) hat im Jahr 1995 in einer interdisziplinären Konferenz mit Experten aus 9 Fachgebieten eine Bewertung des Standes der PET bzw. der PET/CT in der Onkologie erarbeitet [24]. Diese Arbeitsgruppe tagte im Juli 1997 zum 2. Mal, um eine Indikationsliste zum klinischen Einsatz der PET bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zu erstellen [25]. Mittlerweile wurden bereits die Ergebnisse der 3. Konsensuskonferenz zur PET-Diagnostik bei onkologischen Erkrankungen publiziert [26].

Im Folgenden sind die von der DGN und 3 internationalen Fachgesellschaften bisher empfohlenen Indikationen für eine PET-Diagnostik von malignen Gliomen tabellarisch aufgelistet:

Tabelle 2: Empfehlungen der DGN und internationaler Fachgesellschaften zum Einsatz der PET und PET/CT bei Gliomen

Indikation	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) 2001 Onko-PET [26]	Schweizerische Gesellschaft für Nuklearmedizin (SGNM) 2008 [27]^a	American College of Radiology (ACR) 2007 [22]	European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2006 [19]
Tracer: Fluor-18-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG)				
1 Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen	empfohlen 1a ^b	empfohlen	empfohlen	— ^c
2 Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (bzw. -reliktes)	empfohlen 1a ^b	empfohlen	empfohlen	— ^c
3 Bestimmung des Biopsieortes bei Verdacht auf Gliom	empfohlen 1a ^b	empfohlen	empfohlen	— ^c
4 Beurteilung der biologischen Aggressivität von Hirntumoren (Raumforderungen)	empfohlen 1b ^b	empfohlen	empfohlen	— ^c
5 Nachweis von Resttumor bei malignen Gliomen nach Operation	empfohlen 1b ^b	empfohlen	empfohlen	— ^c
6 Differenzierung zwischen zerebralem Lymphom und Toxoplasmose	empfohlen 1b ^b	— ^c	— ^c	— ^c
Tracer: markierte Aminosäure				
7 Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen	— ^c	— ^c	— ^c	empfohlen
8 Abgrenzung des Tumors	— ^c	— ^c	— ^c	empfohlen
9 Bestimmung des besten Entnahmeortes als Vorbereitung einer Biopsie	— ^c	— ^c	— ^c	empfohlen
10 Nicht invasives Grading von Hirntumoren	— ^c	— ^c	— ^c	empfohlen
11 Therapieplanung bzw. -bewertung	— ^c	— ^c	— ^c	empfohlen

a: nach Angaben der Autoren an die Empfehlungen des ACR angelehnt

b: 1a: „Angemessen, klinischer Nutzen ist erwiesen“, 1b: „Akzeptabel, Ergebnisse deuten auf klinischen Wert hin“

c: keine Angabe

Dieser Bericht bewertet lediglich den Einsatz der PET bzw. PET/CT im Rahmen der Rezidivdiagnostik (vgl. Kapitel 2). Daher sind nicht alle in Tabelle 2 angeführten Indikationen für diesen Bericht relevant. Außerdem könnten bei der Sichtung neuerer Arbeiten weitere Indikationen identifiziert und im Rahmen der Rezidivdiagnostik betrachtet werden.

1.10 Derzeit übliche Therapiepraxis

Nach der Erstdiagnose von hochgradigen Gliomen wird i. d. R. eine chirurgische Entfernung des Tumors angestrebt. Aufgrund ihres diffus-infiltrativen Wachstums sind hochgradige Gliome meist nicht vollständig zu entfernen. Daher wird meist eine postoperative oder, bei Inoperabilität, primär palliative Bestrahlung durchgeführt, die oft mit einer Chemotherapie kombiniert wird [3,6]. Es wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie, die zusätzlich zu einer chirurgischen Tumorentfernung durchgeführt wird, das mediane Überleben von Patienten mit Glioblastomen um 3 bis 4 Monate auf eine Spanne von 7 bis 12 Monaten verlängert [28,29]. Eine Chemotherapie zusätzlich zur postoperativen Strahlentherapie kann die 1-Jahres-Überlebensrate absolut um bis zu 10 % steigern [30]. Die 1-Jahres-Überlebensrate kann so auf 46 % angehoben werden [5].

Mögliche Erfolge der Therapie sind meist auf eine Lebensverlängerung beschränkt; eine Heilung ist nur in den seltensten Fällen möglich [4]. Das weitere therapeutische Vorgehen wird vom Alter und Zustand des Patienten sowie von klinischen Faktoren wie z. B. der erreichbaren Radikalität der Resektion oder dem Tumorgrad und der Tumorlokalisation beeinflusst [6]. Viele therapeutische Maßnahmen erfolgen dabei beschwerdeorientiert, auch zur Behandlung der häufig mit hochgradigen Gliomen einhergehenden Begleitkomplikationen wie Krampfanfälle, Ödeme im Bereich der Neubildung, venöse Thrombosen oder Erschöpfungszustände [3,6].

Im Falle eines Rezidivs kann eine erneute Operation empfehlenswert oder erforderlich sein. Strahlen- und Chemotherapie kommen bei verschiedenen Gliomsubtypen zum Einsatz [6]. Die Indikationen werden derzeit noch diskutiert und sind u. a. abhängig von verschiedenen klinischen Faktoren sowie vom Ursprungsgewebe des Tumors [3]. Die Ergebnisse aus PET bzw. PET/CT-Untersuchungen könnten dabei einen unmittelbaren Einfluss auf die weitere Behandlung, z. B. auf die Wahl des Zielgebietes für eine Strahlentherapie, haben [6].

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung sollte als Erstes prüfen, welcher patientenrelevante Nutzen und Schaden mit der bildgebenden Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT im Vergleich oder in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik bei der Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) verbunden ist.

Falls dies aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich ist, weil keine oder zu wenige aussagekräftige Studien vorliegen, sollte als Zweites untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der Diagnosestrategie verbessert.

Eine präzise Abgrenzung der Definitionen für die Primärtherapie, Progression und Rezidiverkennung wird bei malignen Gliomen als schwierig beschrieben [31]. Zum einen ist durch das infiltrative Wachstum eine vollständige Entfernung des Tumors im Rahmen der Primärtherapie in den meisten Fällen nicht möglich, sodass nur äußerst selten von einer kompletten Remission ausgegangen werden kann. Daher werden die Begriffe „Rezidiv“ und „Progression“ häufig synonym verwendet [31]. Zum anderen existiert eine große Zahl unterschiedlicher Definitionen. Diese reichen von dem Wechsel eines tumorfreien Intervalls zu einer Phase des unkontrollierbaren Wachstums [31] bis hin zu einer bestimmten prozentualen Zunahme des Volumens (oder Durchmessers) im Vergleich zum Residuum (z. B. 25 % [32]). Andere Definitionen legen eine prozentuale Vergrößerung der Aufnahmewerte zugrunde (z. B. 50 % [33]). Aus diesen Gründen wird im Rahmen dieses Berichts jeweils die Definition der eingeschlossenen Studien verwendet.

Alle Befunde sollten im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert werden.

2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

Das 1. Ziel dieses Berichts war die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei der Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen.

Als zu untersuchende Indikation für den Einsatz des Verfahrens bei dieser Patientengruppe sollte gemäß Auftragskonkretisierung durch die Arbeitsgruppe des G-BA der Nachweis eines Rezidivs betrachtet werden.

Folgende Technologievergleiche sollten betrachtet werden:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik

- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Unter „konventioneller diagnostischer Strategie“ wurden in diesem Bericht primär die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) verstanden. Es sollten aber darüber hinaus alle in den gefundenen Studien dargestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Bei allen Vergleichen wurden Studien, in denen der Tracer FDG verwendet wurde, getrennt von solchen, in denen Aminosäuretracer oder andere zur Anwendung kamen, ausgewertet. Die unterschiedliche Biologie der Tracer spricht für unterschiedliche diagnostische Methoden und steht daher u. U. einer aggregierten Auswertung dieser Studien entgegen.

Unter „patientenrelevanter Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) wurden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ wurden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich zu einer klar definierten anderen Intervention, einer Scheinintervention oder keiner Intervention [34].

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

Im Fall, dass ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorgelegen hätte, war vorgesehen, eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung durchzuführen. In diesem Fall wäre die Nutzenbewertung abgeschlossen gewesen. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorlag, sollte eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT erfolgen. Das impliziert folgende Fragestellungen:

- Verbessert sich durch den (zusätzlichen) Einsatz der PET bzw. PET/CT die diagnostische Güte bei der Erkennung von Gliomrezidiven (III und IV nach WHO)?
- Lassen sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen über die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Ereignisse (Hospitalisierung, Notwendigkeit einer Operation, Tod) machen, als es mit den konventionellen diagnostischen Verfahren möglich ist?

Unter „diagnostische Güte“ wird eine korrekte Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter „prognostische Güte“ eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern bzw. insgesamt 21 Indikationen beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu der Indikation Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV).

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Vertreter der Deutschen Hirntumorhilfe e. V. konsultiert. Die Konsultation wurde am 04.09.2009 durchgeführt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.11.2009 wurde am 18.11.2009 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 16.12.2009 Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan keine unklaren Aspekte ergaben, wurde in diesem Projekt keine wissenschaftliche Erörterung durchgeführt. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 10.02.2010) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seine Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [35]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich die Betrachtung des Stellenwerts diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [36,37]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [36] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [37]	Fryback & Thornbury [36]	Evidenzklassifizierung G-BA [38]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-) diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung von 2006 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 7) dieser Sichtweise angeschlossen [38]. In Tabelle 3 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 4) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [37] mit aufgenommen.

Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse nach G-BA [38]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET und PET/CT für die Behandlung von Patienten mit Gliomen zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Rezidivs (bzw. seiner Ausbreitung im Körper) überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management des Patienten auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich durch Studien untersuchen, in denen die Patienten z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte Managementstudien). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [39]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (s. auch Abschnitt 4.2.1.3).

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen

Vorrecherchen haben ergeben, dass keine qualitativ ausreichende systematische Übersicht zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bei Gliomen vorliegt. Daher wurde der patientenrelevante Nutzen in diesem Bericht nicht auf Basis systematischer Übersichten, sondern anhand von Primärstudien (sogenannten Nutzenstudien) untersucht.

4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

4.1.2.1 Population

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

Zu den Gliomen mit hohem Malignitätsgrad zählten im Rahmen dieses Berichts alle in Tabelle 1 (WHO-Klassifikation) angeführten Tumorentitäten.

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.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT (Indextest I). Als Vergleichsintervention (Indextest II) wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltete eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-

PET/CT als Prüfintervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET (ohne CT) als Indextest II. Folgende Vergleiche wurden betrachtet:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [39].

4.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden die nachfolgend angeführten Endpunkte verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichten:

- Mortalität
- Ereignisfreies Überleben
- Morbidität (z. B. unerwünschte Ereignisse durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung)
- Funktionalität (z. B. Sprechen, Bewegen, Karnofsky- oder ECOG-Index)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. SF-36)

Da Gliome mit hohem Malignitätsgrad die Lebenserwartung in den meisten Fällen deutlich reduzieren, erfolgte die Bewertung der Zielgrößen ereignisfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität.

Eine Änderung lediglich im Patientenmanagement (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellt keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar. Änderungen im klinischen Management der Patienten, die sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte auswirken (wie z. B. Vermeidung von nebenwirkungsreichen Therapien, Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren, Zeitdauer bis zur Sicherung der Diagnose), wären ergänzend dargestellt worden, sofern solche Studien identifiziert worden wären.

Neben den hier aufgelisteten Zielen wurde bei dem Gespräch mit Patientenvertretern am 04.09.2009 der Informationszugewinn als ein weiteres Behandlungsziel genannt. Je nach

Indikation und Tumorentität könne valide Information aus Patientensicht sehr hilfreich sein und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar verbessern (z. B. der Nicht-nachweis eines Rezidivs in einer Kontrolluntersuchung). Ferner wurde genannt, dass alleine das Wissen der Patienten darum, dass alle diagnostischen Verfahren ausgeschöpft wurden, einen beruhigenden Effekt haben könne. Andererseits könne – als negative Konsequenz – die frühzeitige Diagnose eines nicht kurativ behandelbaren Rezidivs oder die Feststellung nicht behandelbarer Metastasen auch die sorgenfreie Lebenszeit verkürzen. Außerdem müsse auch für potenziell heilbare Tumoren, die durch eine verbesserte Diagnostik zusätzlich gefunden würden, zunächst geprüft werden, ob vorhandene Therapien auch für diese Entitäten effektiv anwendbar seien. Damit erweist sich der Zugewinn an Information als intermediärer Endpunkt, wie er in der Fragestellung 2 dieses Berichts untersucht wird. Der diagnostische Informationszugewinn müsste daher, sofern er in relevanten Änderungen des therapeutischen Managements oder der Lebensführung des Patienten mündet, in letzter Konsequenz einen Effekt auf die oben angeführten patientenrelevanten Endpunkte haben und entsprechend gemessen werden können. Aus den genannten Gründen und aufgrund der Probleme mit der Operationalisierbarkeit wurde der Endpunkt Informationszugewinn nicht in die Bewertung aufgenommen.

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens und Schadens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Es wurden deshalb primär RCTs betrachtet.

Im Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend sein sollte, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials; CCTs), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Im Fall, dass sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden würden, sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der

Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien – wie oben skizziert – Hinweise auf die Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien.

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Nutzenstudien)

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten im Zustand nach Primärtherapie von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichender auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien (mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung), wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT- [40], STROBE- [41] oder MOOSE-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich 7 HTA-Berichte, die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Gliomen untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Stufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von HTA-Berichten und systematischen Übersichten (= Evidenzsynthesen) erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllen. Im Fall, dass sich keine geeignete systematische Übersicht bzw. kein geeigneter HTA-Bericht zu einer Fragestellung finden würde, sollte die diagnostische und prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Falls eine eingeschlossene Arbeit nicht mehr aktuell sein sollte (Suchzeitraum vor Februar 2009), sollte für den Zeitraum, den sie nicht abdeckt, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt werden (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von systematischen Übersichten / HTA-Berichten in die Bewertung aufgeführt (Abschnitt 4.2.1) Anschließend erfolgt die Darstellung für einzuschließende Primärstudien (Ergänzungsrecherche; Abschnitt 4.2.2).

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten

4.2.1.1 Population

Die Evidenzsynthesen mussten Angaben enthalten zu Patienten im Zustand nach Primärtherapie von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV; vgl. Abschnitt 4.1.2.1).

4.2.1.2 Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest

Die den systematischen Übersichten zugrunde liegenden Primärstudien mussten die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie (Indextest I) war die Vollring-PET bzw. -PET/CT, als Vergleichstechnologie (Indextest II) diente jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT (konventionelle Diagnostik). Außerdem wurde der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (s. Abschnitt 2.1).

Indextest I und Indextest II mussten zu einem Referenztest (= der beste zur Verfügung stehende Test) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und/oder Variabilitätsschätzer hätte kommen können (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [43-46].

Als Referenztest galt bei der Bewertung der diagnostischen Güte der histopathologische Befund ggf. in Kombination mit dem individuellen Krankheitsverlauf und bei der Bewertung der prognostischen Güte der tatsächlich beobachtete individuelle Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachbeobachtung. Obwohl in vielen Fällen bei der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorlag, muss konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease Progression Bias, Differential Verification Bias). In vielen Fällen war beispielsweise schwer zu beurteilen, was als adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest anzusehen ist.

4.2.1.3 Zielgrößen

Es wurden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhen, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthielten:

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei mussten die Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.
- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen)

4.2.1.4 Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen

Berücksichtigt wurden Ergebnisse systematischer Übersichten, die auf Daten beruhen, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben wurden:

Diagnostische Güte

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [37])

Prognostische Güte

- Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum Zweiten sollten die PET-Positiven und die PET-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche oder der Vergleich

positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefert keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

- Für die Interpretation des Überlebens war ein Follow-up von mindestens 6 Monaten entscheidend. Systematische Übersichten, die sowohl prospektive als auch retrospektive Studien enthielten, wurden nur dann berücksichtigt, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien möglich war.
- Diskordanzstudien und VOPT-Design
- Im Fall, dass die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt vergleichen, unzureichend sein sollte, konnten auch systematische Übersichten der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde der alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchten. Diskordanzstudien mußten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht wurden (s. Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv waren, mit dem Referenztest verglichen werden [47].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten

Neben diesen genannten Charakteristika mussten die Übersichten folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Übersichten handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [48,49].
- Die jeweilige Forschungsfrage sollte im Format einer sogenannten PICO-Frage formuliert werden, die Population, Indextest I, ggf. Indextest II, Referenztest und Endpunkte explizit benennt, oder die PICO-Fragestellung sollte sich der Publikation eindeutig entnehmen lassen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierendes Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) sollte adressiert worden sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollten transparent und vergleichbar abgebildet sein und die Daten sollten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.

4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es sollten alle Evidenzsynthesen einbezogen werden, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	
E1b	Patienten im Zustand nach Primärtherapie von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Systematische Übersichten aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [50] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wurde in Ergänzung der Evidenzsynthesen Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

4.2.2.1 Population

Patienten im Zustand nach Primärtherapie von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

4.2.2.2 Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest

Prüftechnologie ist die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenztest und Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben.

4.2.2.3 Zielgrößen

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den Evidenzsynthesen (vgl. Abschnitt 4.2.1.3).

4.2.2.4 Studientypen

- Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die in den Evidenzsynthesen enthaltenen Primärstudien (vgl. Abschnitt 4.2.1.4).

4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patienten im Zustand nach Primärtherapie von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (WHO III und IV) wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.1.2.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [51], STROBE-Statements [41] oder MOOSE-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA)

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen:

- Durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Öffentlich zugängliche Studienregister
- Gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- Gegebenenfalls Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen
- Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung durchgeführt wurden und die möglicherweise nicht durch die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar sind, wurde eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (G-I-N) und National Guideline Clearinghouse (NGC).

Im Fall, dass relevante HTA-Berichte gefunden worden wären, welche die Einschlusskriterien für systematische Übersichten erfüllen, sollten die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt werden.

4.3.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Die Fragestellung zur diagnostischen und prognostischen Güte sollte primär auf Basis systematischer Übersichten und HTA-Berichte beantwortet werden. Zunächst wurde daher systematisch nach Evidenzsynthesen gesucht (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend sollte für den Zeitraum, der durch den Recherchezeitraum der Evidenzsynthesen nicht abgedeckt wurde, eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt werden (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Da für die Fragestellung jedoch keine ausreichend belastbaren Daten aus Evidenzsynthesen vorlagen, wurde sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Gutachter führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern, ggf. unter Hinzuziehung einer 3. Person, aufgelöst.

4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiteren Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobene Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision, überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, sollte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet werden. Ansonsten sollten die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und die Sicherheit der Aussage beeinflussen.

4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es sollte eine Übersicht über die in den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt werden. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien sollten dabei nach den Technologien Indextest I, ggf. Indextest II und Referenztest und den Studientypen aufgeteilt werden.

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. eines HTA-Berichts sollte mindestens anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt erfolgen [49,52].

Diese Kriterien hätten bei Bedarf um weitere (z. B. zum Umgang mit Verifikations- bzw. Inkorporationsbias, Angabe von Interessenkonflikten) ergänzt werden können.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Die Studien wurden zunächst nach Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu den Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Qualitätsbewertung der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe des QUADAS-Instruments durchgeführt [45]. Dieses kann bei Bedarf an die Fragestellungen angepasst werden (z. B. für Konkordanzstudien). Für die Qualitätsbewertung von prognostischen Studien wurde zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern als ein weiteres Qualitätskriterium berücksichtigt [53].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen sollten einer Informationssynthese und -analyse unterzogen werden. Wenn möglich, sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgen. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten sollten entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet werden. In jedem Fall sollte eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie erfolgen. Zusammenfassende Ergebnisse der systematischen Übersichten sollten ebenfalls berichtet werden.

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Weiterhin sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung erfolgen.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt werden bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollten insbesondere dann zutreffen, wenn Daten zu vielen Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die

Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [54]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene Vorgehen sollte auch angewendet werden, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [55]. Das beschriebene Vorgehen sollte auch angewendet werden, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens

Im Bericht sollten die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zugeteilten Patienten, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben werden. Darüber hinaus sollten die in der jeweiligen Studie verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, eventuelle Effekte der Vorselektion der Patienten etc.) dargestellt werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Dazu sollten zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet werden. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, sollten als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollten zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet werden. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien sollten dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien Indextest I (z. B. PET), Indextest II (z. B. PET/CT) und Referenztest klassifiziert und qualitativ zusammengefasst werden. Zudem sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen erfolgen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung sollten

mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben werden [56].

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen Evidenzsynthesen noch weitere relevante Primärstudien identifiziert werden, so sollten diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens präsentiert werden (s. Abschnitt 4.5.1.3).

4.5.1.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Im Bericht sollten die Studien anhand der zugrunde liegenden Methodik (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte) beschrieben werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollten die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet werden. Die Ergebnisse sollten dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien Indextest I, Indextest II und Referenztest klassifiziert und qualitativ zusammengefasst werden. Bei prognostischen Primärstudien sollten – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen und der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert werden.

4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche (Robustheitsprüfung)

Hätten sich sowohl relevante Evidenzsynthesen als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche gefunden, wäre geprüft worden, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der Evidenzsynthesen infrage stellen könnten (Robustheitsprüfung). Nur wenn dies zu erwarten gewesen wäre, wären zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl jene, die in den Evidenzsynthesen vorhanden waren, als auch jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen worden.

4.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden.

Die Meta-Analysen sollten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [57]. Nur in begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorgelegen hätten, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedge's g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. Bei Diagnostikstudien sollte, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt gewesen wären, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt werden [58]. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf das Vorliegen von Heterogenität erfolgen [59]. Wäre die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam gewesen ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wäre der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt worden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

4.5.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Dies betraf sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte. Bei einem Einschluss von mehreren Evidenzsynthesen sollte eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [49,52] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 werden ausgeschlossen). Weitere methodische Faktoren konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. durch die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen oder Schaden attestiert wird.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede bzw. Unterschiede in der diagnostischen und prognostischen Güte zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder)
- Tumorentitäten
- Vorangegangene Therapie: Die diagnostische Güte und die Präzision der PET oder PET/CT nach einer Strahlentherapie sollten mit der diagnostischen Güte nach einer Chemotherapie verglichen werden, da es z. B. denkbar ist, dass eine vorherige Strahlentherapie durch eine stärkere Entzündungsreaktion vermehrt zu falsch positiven Befunden führt.
- Zeitpunkt der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie

Hätten in den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorgelegen, hätten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

4.6 Änderungen im Vorbericht gegenüber dem Berichtsplan

Im Vorbericht wurde als Sammelbegriff für systematische Übersichten, HTA-Berichte und Leitlinien, die auf einer systematischen Aufarbeitung der Literatur basieren, durchgehend der Begriff Evidenzsynthese verwendet. Diese begriffliche Vereinheitlichung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Berichtsmethodik.

4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

In Abschnitt 4.2.1.2 wurden zur ergänzenden Erläuterung die folgenden beiden Sätze ergänzt:

Obwohl in vielen Fällen der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorlag, muss konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease Progression Bias, Differential Verification Bias). In vielen Fällen war beispielsweise schwer zu beurteilen, was als adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest anzusehen ist.

Diese Ergänzung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Berichtsmethodik.

Abschnitt 5.4.2.1.1:

In einigen der Studien wird als Referenztest für negative PET-bzw. PET/CT-Ergebnisse ein Ereignis in der Zukunft (Rezidiv, Operation, Tod, ...) verwendet. Streng genommen entsprechen diese Studien nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Als Prognosestudien sind sie ungeeignet, da bei den positiven Befunden zwar das Ergebnis der Histologie, in den meisten Fällen jedoch kein Ergebnis zu patientenrelevanten Endpunkten in der Nachbeobachtung vorliegt. Außerdem sind sie allesamt nicht für Störgrößen adjustiert, sodass nicht von geeigneten statistischen Maßzahlen im Sinne des Abschnitts 4.2.1.3 auszugehen ist. Als Diagnosestudien sind sie im Grunde genommen ebenfalls nicht geeignet, da positive und negative Ergebnisse des Indextests (PET oder PET/CT) mit unterschiedlichen Referenztests verifiziert werden (Differential Verification Bias, s. Abschnitt 4.2.1.2).

Aufgrund der stark begrenzten Anzahl eingeschlossener Studien wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts diese Studien dennoch berücksichtigt. Gemäß den Angaben der Autoren in den Fragestellungen wurden 2 unter die Kategorie „Prognosestudien, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwenden (Prognostic Accuracy Studies)“ eingeteilt [61,68]. Die restlichen Studien wurden unter die Kategorie „Diagnosestudien mit gemischten Referenztests“ subsumiert. Es muss jedoch konstatiert werden, dass das Verzerrungspotenzial derartiger Studien grundsätzlich hoch ist.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken der Leitlinienanbieter und das Literaturscreening gemäß den Einschlusskriterien. In dieser Abbildung ist sowohl die Recherche nach Evidenzsynthesen als auch jene nach Primärliteratur dargestellt. Die Suchstrategien sind in Anhang A aufgeführt.

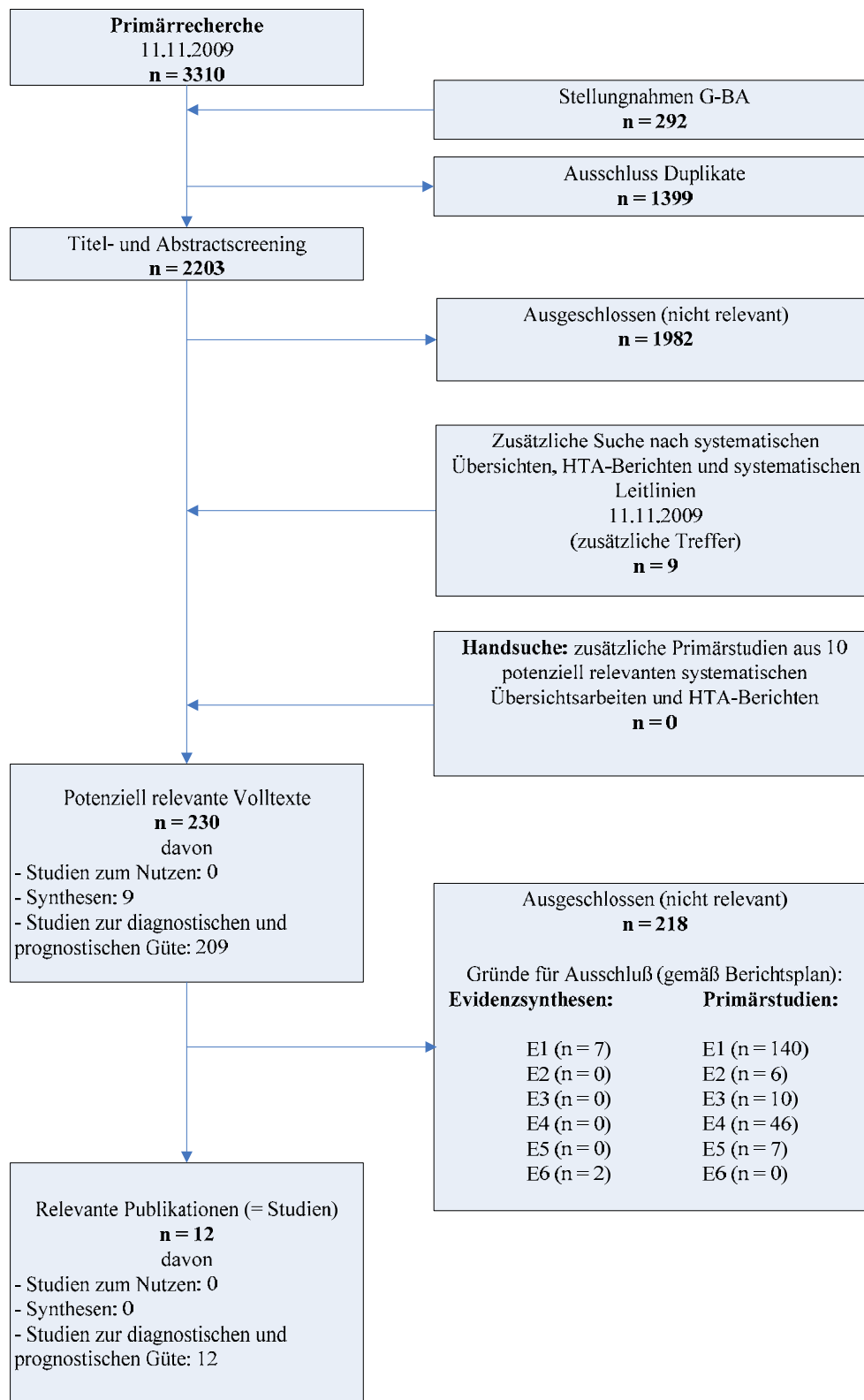


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

In der Primärrecherche wurden 3310 Referenzen identifiziert. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen 292 Referenzen in den Literaturpool ein. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 2203 Referenzen im Titel- und Abstractscreening geprüft. Ausgeschlossen wurden 1982 Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht der Fragestellung des Berichts entsprachen. Durch die Suche nach systematischen Übersichten und HTA-Berichten wurden 9 weitere potenziell relevante Referenzen identifiziert. In den Literaturlisten der 9 potenziell relevanten Evidenzsynthesen fand sich jedoch keine zusätzliche potenziell relevante Primärstudie, die nicht durch die systematischen Recherchen identifiziert worden wäre. Das Volltextscreening beinhaltete 230 potenziell relevante Referenzen. Die im Volltext gescreenten, aber ausgeschlossenen Referenzen sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang B gelistet.

5.1.2 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

5.1.3 Anfrage an Autoren

Bezüglich einer Publikation [60] wurde am 03.03.2010 eine Anfrage an den Erstautor gerichtet. Dieser verwies in seiner Antwort auf die bereits eingeschlossene Publikation [17]. Bezüglich der ersten Publikation [60] führte die Antwort daher zum Ausschluss der Arbeit.

5.1.4 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter

Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) ergab keine zusätzlichen Evidenzsynthesen.

5.1.5 Resultierender Studienpool

5.1.5.1 Studien zur Nutzenbewertung

Durch die systematische Literaturrecherche konnte keine vergleichende Studie zum Nutzen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entspricht.

5.1.5.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es konnte keine Evidenzsynthese zur diagnostischen oder prognostischen Güte der PET oder PET/CT identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entspricht.

5.1.5.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich 12 Primärstudien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen und im Detail ausgewertet wurden (vgl. Tabelle 8). Die Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang B.

Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte

Studien	Volltextpublikationen
Alavi 1988	Alavi JB et al. Cancer 1988; 62(6): 1074-1078.
Bader 1999	Bader JB et al. Eur J Nucl Med 1999; 26(2): 144-151.
Barker 1997	Barker FG et al. Cancer 1997; 79(1): 115-126.
Belohlavek 2002	Belohlavek O et al. Nucl Med Rev Cent East Eur 2002; 5(2): 127-130.
Chen 2007	Chen W. J Nucl Med 2007; 48(9): 1468-1481.
Doyle 1987	Doyle WK et al. J Comput Assist Tomogr 1987; 11(4): 563-570.
Estrada 2008	Estrada G et al. Rev Esp Med Nucl 2008; 27(5): 329-339.
Kahn 1994	Kahn D et al. AJR Am J Roentgenol 1994; 163(6): 1459-1465.
Kim 1992	Kim EE et al. Radiographics 1992; 12(2): 269-279.
Pötzi 2007	Pötzi C et al. J Neurooncol 2007; 84(3): 305-314.
Tsuyuguchi 2004	Tsuyuguchi N et al. Ann Nucl Med 2004; 18(4): 291-296..
Valk 1988	Valk PE et al. J Neurosurg 1988; 69(6): 830-838.

5.2 Teilziel 1: Studien zur Nutzenbewertung

Es konnten keine Studien zur Nutzenbewertung der PET zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad identifiziert werden.

5.3 Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Evidenzsynthesen

Es konnten keine Evidenzsynthesen zur diagnostischen oder prognostischen Güte der PET oder PET/CT zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprochen hätten.

5.4 Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beim Vergleich der Ziele der 12 eingeschlossenen Studien fällt auf, dass verschiedene Fragestellungen mit sehr unterschiedlichen Methoden über einen Publikationszeitraum von 21 Jahren untersucht werden (vgl. Tabelle 9). Laut den publizierten Fragestellungen untersuchen 10 der 12 eingeschlossenen Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT [61-70] und 2 die prognostische Wertigkeit [17,71]. 4 der 12 Studien verwenden als Referenztest alleine die klinische Nachbeobachtung [17,61,68,71]. 1 dieser Studien verfolgt alle Patienten bis zu ihrem Tod nach [17]. Alle anderen Studien verwenden eine Mischung aus histologischen Untersuchungen und Nachbeobachtung. Als Tracer wird in 9 Studien Fluorodeoxyglukose (FDG), in 1 Fluorthymidin (FLT) und in 1 weiteren Methionin (MET) benutzt. In der Studie von Doyle et al. wird eine sequenzielle Diagnostik mit Rubidium-PET und FDG-PET durchgeführt [64].

1 Studie vergleicht die diagnostische Güte der FDG-PET mit jener der MET-PET [68]. In 3 Studien wird die FDG-PET mit der MRT verglichen, wobei sich hier die Referenzstandards unterscheiden [63,65,68]. 1 Studie vergleicht die FDG-PET mit der Iod- α -Methyltyrosin-(IMT)-SPECT und verwendet als Referenz die Biopsie [62]. Eine weitere Studie vergleicht die Thalliumchlorid-(TlCl)-SPECT mit der FDG-PET zur Unterscheidung von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen [66]. Eine neuere Arbeit vergleicht das integrierte PET/MRT mit getrennten PET- und MRT-Aufnahmen anhand unterschiedlicher Referenzstandards [65]. Chen et al. untersuchen die Frage, ob eine frühe PET (1 bis 2 Wochen nach Behandlungsbeginn) eine vergleichbare prognostische Güte besitzt wie eine spätere PET (nach ca. 6 Wochen) [17]. Schließlich untersuchen Tsuyuguchi et al. sowie Kahn et al. die Fähigkeit der MET-PET bzw. der FDG-PET, zwischen Tumorrezidiven und Strahlennekrose zu unterscheiden [66,69].

Im Folgenden werden die Fragestellungen, wesentlichen methodischen Charakteristika und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien kurz zusammengefasst:

Alavi 1988 [61]

Für diese Arbeit wurden 29 Patienten (27 mit histologischer Diagnose eines malignen Glioms und 2 ohne pathologischen Befund) untersucht. Es wurden sowohl Patienten mit niedrig- als auch mit hochgradigen Gliomen eingeschlossen, wobei die Ergebnisse getrennt berichtet wurden.

Primäres Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen dem Glukosemetabolismus des Tumors (Ergebnisse der FDG-PET) und dem Überleben der Patienten zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden als vergleichende Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt für die erhöhte und verringerte Traceraufnahme der Patienten (hyper- bzw. hypometabolisch) dargestellt. Statistische Unterschiede in der Verteilung der Überlebenszeiten wurden durch den generalisierten Wilcoxon-Test untersucht.

Die Studie wurde in der vorliegenden Arbeit nicht als prognostische Arbeit eingeschlossen, da kein multivariates Modell verwendet wurde (Störgrößen wurden im Vergleich zwischen Ergebnissen der 18-FDG-PET und dem Überleben nicht berücksichtigt). Da die Anteile von hypo- und hypermetabolischen Patienten, die nach 6 bzw. 12 Monaten noch lebten, berichtet wurden, konnte diese Arbeit als Studie zur (prognostischen) Güte eingeschlossen werden. Ergebnisse der Nachbeobachtung wurden als Referenzstandard verwendet, sodass die Berechnung der Sensitivität und Spezifität basierend auf den Überlebensdaten nach 6 und 12 Monaten möglich war. So ist eine Einschätzung der diagnostischen Genauigkeit der FDG-PET zur Vorhersage des Überlebens möglich.

Die Aussagekraft der Studie ist durch eine Reihe von Problemen mit möglichem Verzerrungspotenzial begrenzt. So war die Darstellung der Studie in der Publikation sehr ungenau und der Schwellenwert für hyper- bzw. hypometabolisch wurde nicht ausreichend beschrieben. Zudem wurden die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf eingeschlossen und es wurde nicht beschrieben, ob und wie sie während der Nachbeobachtung behandelt wurden. Darüber hinaus konnten nur wenige Patienten (n = 17) in unsere Analyse eingeschlossen werden, wodurch die Konfidenzintervalle der Schätzer weit waren und die klinische Aussagekraft der Ergebnisse daher stark beschränkt ist.

Bader 1999 [62]

Diese prospektive diagnostische Kohortenstudie schloss 30 Patienten mit Verdacht auf ein Gliomrezidiv in der Nachbeobachtung ein. Das Ziel der Arbeit war es, die Genauigkeit nicht invasiver Methoden (FDG-PET und IMT-SPECT) zur Erkennung von Gliomrezidiven zu bestimmen.

Die Studie schloss sowohl Patienten mit niedrig- als auch mit hochgradigen Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein. Da Ergebnisse für die einzelnen Patienten berichtet wurden, ließen sich Angaben zur diagnostischen Güte der FDG-PET für die Gruppe der Patienten mit hochgradigen Gliomen extrahieren. In allen Fällen wurden Biopsien (durch offene Chirurgie oder durch stereotaktische Gewinnung) als Referenzstandard verwendet.

Die Studie schloss nur wenige Patienten ein, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen (12 mit initialer Diagnose eines hochgradigen Glioms). Alle Fälle wurden durch die FDG-PET als positiv klassifiziert, was in allen Fällen auch durch eine Biopsie bestätigt wurde.

Barker 1999 [71]

In dieser Studie wurden die Überlebenszeiten von 55 Patienten mit hochgradigen Gliomen berichtet. Ziel der Arbeit war es, die prognostische Güte der FDG-PET zu bestimmen.

Ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde verwendet. Mittels einer schrittweisen Analyse wurden zunächst Variablen eingeschlossen, die in einem univariaten Modell signifikant ($p < 0,10$) waren. Außerdem wurde eine Reihe von Störgrößen im Modell berücksichtigt: Alter, Karnofsky-Index, Tumorgrad bei Erstdiagnose, Vor- und Begleitbehandlungen, Zeit zwischen Erstdiagnose und PET-Untersuchung sowie Rezidivhäufigkeit. Die PET-Diagnose wurde auf 2 unterschiedliche Arten operationalisiert: Zum einen wurde eine dichotome Variable (geringe im Vergleich zu hoher Aufnahme) eingeschlossen, zum anderen kamen Punktzahlen der PET-Bewertung zum Einsatz (0–3, wobei 0 keine Aktivität beschreibt). 3 Faktoren waren in der multivariaten Analyse signifikant: Alter, Rezidivhäufigkeit und FDG-PET-Punktzahl.

Diese Arbeit hat die höchste Anzahl eingeschlossener Patienten im Vergleich zu den anderen in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Arbeiten ($n = 55$). Bei allen Patienten wurde ein hochgradiges Gliom diagnostiziert, sodass sie die Einschlusskriterien für diesen Bericht erfüllten. Die verwendeten statistischen Methoden sind angemessen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen einen signifikanten Effekt der FDG-PET als Prädiktor für das Überleben, der daher von klinischer Relevanz sein könnte. Dieses Ergebnis muss jedoch wegen der verschiedenen Behandlungen der Patienten während der Nachbeobachtung und wegen der Nicht-Verblindung von Patienten und Klinikern mit entsprechender Vorsicht bewertet werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Patientenzahl bezüglich der Anzahl berücksichtigter Kovariablen gering ist und damit weitere möglicherweise vorhandene Effekte weniger wahrscheinlich nachgewiesen werden können (vergl. dazu [72]).

Außerdem ist kein direkter Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren vorgenommen worden.

Belohlavek 2002 [63]

In dieser prospektiven diagnostischen Kohortenstudie wurden insgesamt 30 PET-Untersuchungen an 29 Patienten mit dem Verdacht auf ein Gliomrezidiv durchgeführt. Das

Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit nicht invasiver Verfahren (FDG-PET und MRT) zur Diagnostik von Gliomrezidiven zu bestimmen.

Dazu wurden Patienten mit den zugrunde liegenden Diagnosen niedrig- und hochgradiger Gliome in die Studie eingeschlossen. Allerdings lag in den meisten Fällen (26 Patienten) ein hochgradiges Gliom vor und Angaben wurden für diese Gruppe getrennt berichtet. Als Referenzstandard diente meist die Biopsie, die entweder stereotaktisch oder während einer Operation durchgeführt wurde (28 Untersuchungen). In 2 Fällen wurde die Diagnose nach der klinischen und radiologischen Nachbeobachtung gestellt.

Die Zeit zwischen der FDG-PET-Untersuchung und der Bestätigung durch die Biopsie konnte mehr als 2 Monate betragen (bis 9,5 Wochen), sodass falsch negative Ergebnisse allein durch ein Fortschreiten der Krankheit in dieser Zeit möglich sind. Die klinische Aussagekraft der Ergebnisse ist des Weiteren durch die geringe Zahl der eingeschlossenen Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle der Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität eingeschränkt. Für die Umsetzung in der Praxis scheint erwähnenswert, dass 6 der 30 PET-Untersuchungen als „equivocal“ (= nicht eindeutig) eingestuft wurden (diese wurden in der Analyse als negative Ergebnisse gewertet).

Chen 2007 [17]

Ziel dieser Arbeit war es, den prognostischen Wert der FLT-PET für Patienten, die mit Bevacizumab und Irinotecan behandelt wurden, zu bestimmen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob frühe(re) im Vergleich zu späteren PET-Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse liefern und die prognostische Aussagekraft mit jener der MRT vergleichbar ist. Dazu wurden Überlebensdaten von 21 Patienten mit hochgradigen Gliomrezidiven eingeschlossen.

Ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, in das alle in einer univariaten Analyse signifikanten Variablen eingeschlossen wurden. Dabei wurde eine Reihe von Störgrößen wie Alter, Anzahl der Rezidive, Anzahl der Vorbehandlungen, Tumorgrad, Begleitbehandlung mit Dexamethason und Zeit seit Bestrahlung einbezogen. Andere mögliche Störgrößen wie Art der Vorbehandlung oder der Karnofsky-Index wurden nicht berücksichtigt.

Die prognostische Güte der FLT-PET basierte auf der Traceraufnahme zu Studienbeginn („baseline“), nach 1 bis 2 Wochen und nach 12 Wochen sowie auf einer im Vergleich zum Studienbeginn fehlenden Reduktion der FLT-Aufnahme nach 1 bis 2 Wochen und nach 6 Wochen. Nichtansprechen auf die Behandlung (keine Reduktion der FLT-Aufnahme) nach 6 Wochen war die einzige Variable, die in der multivariaten Analyse signifikant ($p < 0,05$) blieb.

Alle eingeschlossenen Patienten der Arbeit erfüllten die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht. Die verwendeten statistischen Methoden erscheinen adäquat. Die Ergebnisse legen nahe, dass fehlendes Behandlungsansprechen nach 6 Wochen (Messung mittels FLT-PET) ein Prädiktor für das Nichtüberleben ist, wobei frühere Messungen der FLT-PET zu Studienbeginn oder nach 1 bis 2 Wochen das Überleben nicht signifikant voraussagen können. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist allerdings auch in dieser Studie durch die relativ geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur Anzahl der verwendeten Variablen eingeschränkt.

Doyle 1987 [64]

Diese diagnostische Kohortenstudie schloss 9 Patienten mit hochgradigen Gliomen ein, die nach einer Strahlentherapie Anzeichen einer Strahlennekrose oder eines Gliomrezidivs aufwiesen. Das Ziel der Arbeit war es, die Genauigkeit einer kombinierten Rb/FDG-PET-Diagnostik bei der Differenzierung von Strahlennekrosen und Gliomrezidiven zu bestimmen.

In 7 Fällen wurden Biopsien (nach offener Chirurgie oder durch partielle Resektion) als Referenzstandard verwendet. Die beiden weiteren Patienten wurden klinisch nachbeobachtet, wobei keine Angabe zur Dauer der Nachbeobachtung gemacht wurde.

Die Studie schloss nur wenige Patienten ein, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen (9 Patienten). 4 Fälle wurden durch die FDG-PET als positiv, 5 Fälle als negativ klassifiziert, was in allen Fällen auch histopathologisch bzw. in der Nachbeobachtung bestätigt wurde.

Estrada 2008 [65]

Bei dieser Studie handelt es sich um eine diagnostische Kohortenstudie, die 30 Patienten mit dem Verdacht auf ein Rezidiv eines Glioms einschloss. Das Ziel der Arbeit war die Bestimmung der Genauigkeit der FDG-PET/MRT. Zudem sollte untersucht werden, ob die Integration von PET und MRT in einem Gerät (= PET/MRT) genauere Ergebnisse liefert als die PET oder MRT als jeweils separate Untersuchung. Da Angaben zu individuellen Patienten gemacht wurden, konnten Ergebnisse der FDG-PET extrahiert und für den vorliegenden Bericht verwendet werden.

Alle eingeschlossenen Patienten hatten hochgradige Gliome und erfüllten somit die Einschlusskriterien für diesen Bericht. 2 verschiedene Referenzstandards wurden zur Diagnose(sicherung) verwendet. Bei rund 50 % der Patienten wurden stereotaktische Biopsien durchgeführt, die Diagnose für die verbleibenden Patienten wurde nach klinischer und radiologischer Nachbeobachtung gestellt.

Die Zeit zwischen der Untersuchung (FDG-PET) und der Bestätigung durch die Biopsie wird in dem Artikel nicht berichtet. Die Zeit für die Nachbeobachtung betrug mindestens 6 Monate

(bis zu 21 Monate). Da die Diagnose von etwa der Hälfte der Patienten nach der klinischen und radiologischen Nachbeobachtung gestellt wurde, besteht die Möglichkeit, dass durch das Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Tests falschnegative Ergebnisse aufgetreten sind. In einigen Fällen wurde die PET im Rahmen der radiologischen Diagnosestellung eingesetzt, sodass das Auftreten von Verzerrungen (Incorporation Bias) möglich ist, welche zu einem Überschätzen der Sensitivität und Spezifität geführt haben könnten. Die klinische Aussagekraft ist durch die geringe Anzahl von eingeschlossenen Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle beschränkt.

Kahn 1994 [66]

In diese prospektive diagnostische Kohortenstudie wurden 19 Patienten mit dem Verdacht auf ein Gliomrezidiv eingeschlossen, an welchen insgesamt 21 Untersuchungen durchgeführt wurden. Das Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET und TlCl-SPECT zur Erkennung von Rezidiven zu bestimmen.

In die Arbeit wurden sowohl Patienten mit niedrig- als auch mit hochgradigen Gliomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeschlossen. Da alle Testergebnisse für einzelne Patienten berichtet wurden, war es möglich, Ergebnisse für die Gruppe der 12 Patienten mit hochgradigen Gliomen zu bestimmen. 2 verschiedene Referenzstandards wurden zur Diagnose(sicherung) verwendet: stereotaktische Biopsien innerhalb von 3 Monaten nach PET-Untersuchung bei 4 Patienten mit hochgradigen Gliomen sowie klinische und radiologische Nachbeobachtung für die restlichen Patienten.

Es ist denkbar, dass für die 2 Patienten, für die falschnegative Ergebnisse berichtet wurden, eine Verzerrung (Disease Progression Bias) eine Rolle spielen könnte. Allerdings wurde für beide Fälle eine Strahlennekrose als wahrscheinlichste Ursache für die falschnegativen Ergebnisse angesehen. Die klinische Aussagekraft ist durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle eingeschränkt.

Kim 1992 [67]

Diese Studie ist als prospektive diagnostische Kohortenstudie angelegt, in die 68 Patienten eingeschlossen wurden, bei denen der Verdacht auf ein Tumorrezidiv bestand. Das Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Güte der FDG-PET zur Unterscheidung von Tumorrezidiven und Veränderungen durch die Behandlung (Strahlennekrosen) zu bestimmen.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen verschiedene Primärtumoren auf. 12 Patienten hatten eine Diagnose eines hochgradigen Glioms und erfüllten die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht. Ergebnisse wurden lediglich für 6 dieser Patienten berichtet, wobei unklar ist, warum keine Angaben zu den anderen Patienten gemacht wurden. Als

Referenzstandards wurde eine Operation oder die klinische und radiologische Nachbeobachtung für mindestens 9 Monate verwendet.

Angesichts der sehr geringen Anzahl von Patienten, die für diesen Bericht eingeschlossen werden konnten, variieren die Schätzungen für die Sensitivität und Spezifität zwischen 0,8 und 99,2 % und sind daher nicht aussagekräftig. Die klinische Aussagekraft der Ergebnisse ist daher erheblich limitiert.

Pötzi 2007 [68]

In diese Arbeit wurden 28 Patienten mit vorbehandelten Glioblastomen (Glioblastoma multiforme) eingeschlossen. Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET und MET-PET zu bestimmen und die Ergebnisse der PET mit jenen der MRT zu vergleichen.

Die Patienten wurden bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Die Überlebenszeit wurde bestimmt und 12 Monate als Schwellenwert („cut-off“) benutzt, um die Patienten in lang- und kurzfristig Überlebende einzuteilen. Die Magnetresonanztomographie wurde alle 3 Monate durchgeführt. Die Ergebnisse wurden für jeden Patienten und jede Untersuchung separat berichtet. Sie deuten darauf hin, dass die PET in der Lage ist, das Überleben nach 12 Monaten oder das Ergebnis der MRT vorherzusagen: Sowohl für die Vorhersage des Überlebens als auch für die Vorhersage der MRT-Ergebnisse war die Sensitivität der MET-PET hoch und die Spezifität gering. Im Gegensatz dazu war die Spezifität der FDG-PET hoch, während die Sensitivität gering war. Diese Ergebnisse könnten einen Hinweis auf eine unterschiedliche Wertigkeit verschiedener Tracer für verschiedene Fragestellungen liefern.

Die Aussagekraft der Arbeit ist durch eigene Schwächen gemindert. So ist beispielsweise unklar, ob den Untersuchern, die eine Diagnose im Rahmen der Nachbeobachtung stellten, die Ergebnisse der PET-Untersuchungen bekannt waren. Zudem ist unklar, warum Patienten während der Nachbeobachtung unterschiedlich behandelt wurden. Die klinische Aussagekraft ist außerdem durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle beschränkt.

Tsuyuguchi 2004 [69]

Diese Arbeit ist eine prospektive diagnostische Kohortenstudie. Sie schloss 11 Patienten mit hochgradigen Gliomen und Verdacht auf ein Rezidiv ein. Dabei war das Ziel, die diagnostische Genauigkeit der MET-PET zur Unterscheidung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose zu bestimmen.

2 verschiedene Referenzstandards wurden zur Diagnose(sicherung) verwendet: stereotaktische Biopsien innerhalb von 3 Monaten nach PET-Untersuchung bei 8 Patienten mit

hochgradigen Gliomen sowie klinische und radiologische Nachbeobachtung für mindestens 5 Monate bei den restlichen Patienten. Die Studie berichtet keine falschnegativen Ergebnisse.

Die Aussagekraft der Arbeit ist durch einige Schwächen gemindert. So ist beispielsweise unklar, ob den Untersuchern, die eine Diagnose im Rahmen der Nachbeobachtung stellten, die Ergebnisse der PET-Untersuchungen bekannt waren. Zudem ist unklar, warum Patienten während der Nachbeobachtung unterschiedlich behandelt wurden. Die Ergebnisse deuten auf eine hohe Sensitivität der MET-PET für die Diagnose von Rezidiven bei gleichzeitig geringer Spezifität hin. Diese Ergebnisse entsprechen denen weiterer eingeschlossener Arbeiten wie etwa der von Pötzi et al. [68]. Die klinische Aussagekraft beider Arbeiten ist jedoch durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle beschränkt.

Valk 1988 [70]

Diese Arbeit schloss 34 Patienten ein, die wegen eines Glioblastoms vorbehandelt worden waren. Für 2 Patienten lagen jeweils 2 PET-Untersuchungen vor, von 2 weiteren wurden jeweils 3 Untersuchungen berücksichtigt, sodass insgesamt 40 PET-Untersuchungen berichtet wurden. Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET zur Unterscheidung von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen zu bestimmen.

Die Diagnose wurde durch Nachbeobachtung gestellt. Die Zeitdauer der Nachbeobachtung reichte von 8 bis 142 Wochen, sodass die Ergebnisse der PET eher Hinweise auf die Vorhersage von zukünftigen Rezidiven als auf die Unterscheidung zwischen dem Vorhandensein und Nichtvorliegen von Rezidiven zum Zeitpunkt der Untersuchung liefern.

Eine Reihe von Schwächen mindert die Aussagekraft der Arbeit. Für 2 Patienten wurden ohne Angabe von Gründen keine Ergebnisse angegeben. Außerdem wurden während der Nachbeobachtung verschiedene Verfahren zur Diagnosestellung eingesetzt. Die klinische Aussagekraft der Arbeit ist zudem durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die daraus resultierenden weiten Konfidenzintervalle beschränkt.

In den Tabellen 9 bis 15 sind die Studienziele und -charakteristika, die verwendeten Index- und Referenztests, die Spektren der eingeschlossenen Patienten, die Qualitätsbewertungen sowie die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium ^b	Evidenzstufe ^c	Verzerrungspotenzial
Alavi 1988	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum USA	Untersuchung des Zusammenhangs von FDG-PET und Überleben bei Patienten mit primären Hirntumoren.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern mit klinischer Nachbeobachtung (6 und 12 Monate) hinsichtlich des Überlebens.	II b	hoch
Bader 1999	Prospektiv Patienten konsekutiv im Zeitraum von 30 Monaten rekrutiert Deutschland	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET und IMT-SPECT zur Diagnose und zum nicht invasiven Grading von Gliomrezidiven.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern und IMT-SPECT mit histopathologischen Befunden nach stereotaktischer Biopsie.	II b	niedrig
Barker 1997	Prospektiv Untersuchungszeitraum: September 1992 bis Januar 1994 USA	Bestimmung der prognostischen Güte der FDG-PET in Bezug auf die Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gliomen.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern mit Überlebenszeit.	II ^d	hoch
Belohlavek 2002	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Tschechien	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET zur Diagnose von Gliomrezidiven im Vergleich zur MRT.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern und MRT mit histopathologischen Befunden nach stereotaktischer Biopsie bzw. OP, Bildgebung oder klinischer Nachbeobachtung.	II b	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^e	Zielkriterium ^f	Evidenzstufe ^g	Verzerrungspotenzial
Chen 2007	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum USA	Untersuchung, ob - FLT-PET Zielgrößen von Patienten mit Gliomrezidiven, die mit Bevacizumab und Irinotecan behandelt wurden, vorhersagen kann, - frühere im Vergleich zu späteren PET-Aufnahmen ähnliche Ergebnisse zeigen, - sich durch MRT-Untersuchungen ähnliche Ergebnisse wie durch PET-Untersuchungen erzielen lassen.	Bestimmung der prognostischen Güte der FLT-PET (Baseline, nach 1–2 Wochen und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn) bei der Bestimmung des Gesamtüberlebens.	II ^d	hoch
Doyle 1987	Diagnostische Kohortenstudie ^h Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum USA	Ziel der Studie war es, - weitere Erfahrungen zur Verwendung der FDG-Aufnahme für die Diagnose von Tumorrezidiven zu erhalten und - dabei den Wert von Rb zur Diagnose von Strahlennekrosen zu untersuchen.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern mit klinischer Nachbeobachtung und histopathologischen Ergebnissen.	II b	hoch
Estrada 2008	Prospektiv Durchführung zwischen Juli 2004 und März 2006 Mexiko	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET/MRT in der Rezidiverkennung primärer Hirntumoren im Vergleich zur PET und MRT alleine.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern, MRT und PET/MRT-Fusion mit klinischer Nachbeobachtung, Bildgebung und stereotaktischen Biopsien.	II b	hoch
Kahn 1994	Prospektiv Rekrutierungszeitraum: 20 Monate USA	Vergleich von Sensitivität und Spezifität von TLCL-SPECT und FDG-PET bei Patienten mit Verdacht auf ein Hirntumorrezidiv.	Diagnostische Güte der FDG-PET und TICI-SPECT zur Unterscheidung von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen bei Patienten mit hochgradigen Gliomen.	II b	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ⁱ	Zielkriterium ^j	Evidenzstufe ^k	Verzerrungspotenzial
Kim 1992	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum USA	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET bei Patienten mit malignen Tumoren zur Erkennung von Rezidiven.	Vergleich der Interpretation von PET-Bildern mit klinischer und radiologischer Nachbeobachtung (CT oder MRT) sowie Operationen.	II b	hoch
Pötzi 2007	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Österreich	Bestimmung der prognostischen Güte der FDG-PET und MET-PET bei Patienten mit vorbehandelten Glioblastomen. Vergleich der Ergebnisse der PET und MRT.	Diagnostische Güte der FDG-PET, MET-PET und MRT verglichen mit dem Überleben nach 12 Monaten und den Ergebnissen aus MRT-Untersuchungen.	II b	hoch
Tsuyuguchi 2004	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Japan	Bestimmung der klinischen Wirksamkeit der MET-PET zur Unterscheidung zwischen Rezidiven maligner Gliome und Strahlennekrose nach SRS.	Diagnostische Genauigkeit der MET-PET bei der Unterscheidung von Rezidiven und Strahlennekrose bei Patienten mit hochgradigen Gliomen.	II b	hoch
Valk 1988	Prospektiv Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum USA	Vergleich von FDG-PET-Aufnahmen mit nachfolgenden klinischen Ergebnissen und Histopathologie (sofern verfügbar).	Diagnostische Güte der FDG-PET im Vergleich zur klinischen Nachbeobachtung hinsichtlich des Auftretens von Tumorrezidiven.	II b	hoch
<p>FDG = [18F-]Fluorodeoxyglukose, FLT = [18F-]Fluorthymidin, IMT = L-3-[123I-]Iod-α-Methyltyrosin, MET = [11C-]Methionin, MRT = Magnetresonanztomographie, OP = Operation, PET = Positronenemissionstomographie, Rb = [82Rb-]Rubidium, SPECT = Einzelphotonen-Emissionstomographie, SRS = stereotaktische Radiochirurgie, TlCl = [201Tl-]Thalliumchlorid, USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

a: wie von den Autoren der Publikation berichtet

b: für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

c: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

d: Die Verfahrensordnung des G-BA sieht derzeit keine Evidenzstufe für prognostische Studien vor. Sie werden im Rahmen dieses Berichts daher als Stufe 2 gekennzeichnet.

e: wie von den Autoren der Publikation berichtet

f: für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt

g: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

h: Ob die Studie tatsächlich prospektiv geplant war, bleibt unklar.

i: wie von den Autoren der Publikation berichtet

j: für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt

k: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

Als Indextest diente in allen Studien die PET (als Einzelgerät), nur in einer Studie kam ein integriertes Gerät (PET/MRT) zur Anwendung [65]. In 9 der Studien kam der Tracer FDG, in einer Rb in Kombination mit FDG, in 1 FLT und in 2 Studien MET zum Einsatz. Als Referenztest diente entweder die klinische Nachbeobachtung (4 Studien), die Histologie (1 Studie) oder Mischformen (7 Studien). Index- und Referenztests sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest
Alavi 1988	<p>PET (PETT-V) nach i.v.-Injektion von 4,218 MBq/kg^a FDG. 2 Durchgänge mit je 7 Zeilen, Schichtdicke 1,5 cm. Der Zeitpunkt der PET-Untersuchung variierte zwischen wenigen Tagen vor OP bis zu 7 Jahren nach Diagnose.</p> <p>Resultierende Bilder wurden visuell beurteilt und als hypo- bzw. hypermetabolisch eingestuft (keine weiteren Angaben).</p> <p>Es finden sich keine Angaben zur Konsensusfindung, zum Vorliegen klinischer Informationen zum Zeitpunkt der Befundung sowie zur Anzahl und Expertise der Untersucher.</p>	<p>Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate nachverfolgt (Bereich 6 bis 84 Monate, Median 24 Monate für die 9 Patienten, die zum Studienende noch lebten).</p> <p>Die Angaben zum Überleben nach 6 und 12 Monaten wurden im Rahmen dieser Auswertung verwendet.</p>
Bader 1999	<p>PET (ECAT ART PET Scanner [Siemens/CTI, USA]) nach i.v.-Injektion von 200 MBq FDG. Bildfeld (FOV): 16,2 cm (räumliche Auflösung in Ebene 6,4 mm, Abstand zwischen Ebenen 8,2 mm, Radialabstand 9 cm).</p> <p>IMT-SPECT (entweder doppel- [Multispect 2] oder dreifachköpfige [Multispect 3] Gammakamera [Siemens Medical Systems, USA]) 10 Minuten nach i.v.-Injektion von 200–230 MBq IMT. Multispect 2: 60 Abbildungen, Multispect 3: 120 Abbildungen, jeweils 64x64 Matrix.</p> <p>PET- und SPECT-Bilder wurden durch 2 Befunder unabhängig ohne Kenntnis der Krankengeschichte der Patienten oder weiterer Befunde visuell beurteilt. Beurteilung, ob Tumorgewebe vorliegt (positiv / negativ). Einbeziehung eines 3. Befunders bei diskordanten Befunden.</p>	<p>Histopathologie: In einem Fall wurde die Probe während einer OP gewonnen, sonst durch stereotaktische Biopsien.</p>
Barker 1997	<p>PET (ECAT Exact 921/47 [Siemens, USA], 24-Zeilen-Tomograph) nach i.v.-Injektion von 5,291 MBq/kg FDG (Durchschnittsdosis 10 mCi, entsprechend 370 MBq).</p> <p>Abschnittdicke: 3,4 mm, longitudinaler Bildbereich (FOV): 16,2 cm. Im Median lagen 13 Monate (3–67 Monate) zwischen initialer Diagnose und PET-Untersuchung.</p> <p>Bilder wurden nach der Aufnahme durch 2 erfahrene Untersucher befundet. Einstufung erfolgte in 4 Grade: 0 (kein erhöhter FDG-Umsatz), 1 (FDG-Umsatz erhöht, aber weniger als im angrenzenden Gewebe), 2 (FDG-Umsatz höher als im angrenzenden Gewebe, aber weniger als auf der Gegenseite), 3 (FDG-Umsatz höher als auf der Gegenseite).</p>	<p>Überleben</p> <p>Nachbeobachtung bis Februar 1995. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 40 Patienten verstorben. 15 Patienten lebten noch (Nachbeobachtungszeit im Median: 20 Monate [12–27 Monate]).</p> <p>Behandelnde Ärzte und Schwestern waren nicht verblindet gegenüber den PET-Ergebnissen.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Belohlavek 2002	<p>PET (ECAT EXACT [Siemens/CTI, USA]) nach i.v.-Injektion von 210 MBq/70 kg FDG. Wenige Serien wurden im 2D-Modus gewonnen und später rekonstruiert (keine weiteren Angaben). Untersuchung 13 Monate nach Therapie (Median, Spannweite 4–64 Monate). Bilder wurden retrospektiv verblindet ausgewertet (keine Angaben, was mit „Verblindung“ gemeint ist: z.B. Referenzstandard, andere Testergebnisse oder weitere Angaben; keine Angaben zur Anzahl und Expertise der Befunder). Einstufung erfolgte in negativ (kein fokal erhöhter FDG-Umsatz), verdächtig (z.B. leicht erhöht oder keine Unterscheidung zu Gyrus möglich) oder positiv (erhöhter Umsatz von FDG).</p> <p>MRT mittels Magnetom Impact Expert (Siemens and Magnetom Symphony). Erhöhte Kontrastmittelaufnahme eines Befundes im Vergleich zu Voraufnahmen wurde als Tumorrezidiv gewertet. Keine weiteren Angaben.</p>	<p>Histopathologie: Nach OP oder stereotaktischer Biopsie (28 Patienten)</p> <p>Klinische Nachbeobachtung mit Bildgebung: 2 Patienten, Nachbeobachtungszeit 12 und 28 Monate</p>
Chen 2007	<p>Hochauflösende PET (ECAT HR+ [Siemens/CTI, Deutschland]) nach i.v.-Injektion von 2 MBq/Kg FLT. 63 Schichten. Dynamische Emissionsaufnahmesequenz, 3-D, 60 Minuten Aufnahmezeit. PET wurde als Baseline (innerhalb 1 Woche vor Behandlungsbeginn) sowie 1–2 Wochen und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn angefertigt.</p> <p>Prognostische Variablen wurden anhand der FLT-Aufnahme bestimmt (Beurteilung stets durch denselben erfahrenen Neuroradiologen). Eine Reduzierung der FLT-Aufnahme wurde als Ansprechen, eine erniedrigte FLT-Aufnahme als Nichtansprechen definiert. Mögliche Störgrößen (confounding factors) wie Alter, Rezidivhäufigkeit, Anzahl vorheriger Behandlungen, Tumorgrad, Begleitbehandlung mit Dexamethason und Zeit nach Strahlentherapie wurden berücksichtigt.</p>	<p>Überleben (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Tod).</p> <p>Alle Patienten wurden bis zu ihrem Tod nachverfolgt.</p>
Doyle 1987	<p>PET (Donner 280 Kristalltomograph) zur Erkennung von Störungen der Blut-Hirn-Schranke mittels Rb (15 mCi pro Aufnahme). 6–10 mCi FDG wurden anschließend im Bolus i.v. appliziert.</p> <p>Aufnahmen wurden überlagert. Die Glukoseaufnahme in Regionen mit mutmaßlichen Störungen der Blut-Hirn-Schranke wurden mit dem umgebenden Gewebe und mit der entsprechenden kontralateral gelegenen Region verglichen.</p> <p>Alle Aufnahmen wurden durch 2 Bewerter befundet. Keine Angaben zur Expertise oder zur Konsensfindung.</p>	<p>Operation mit nachfolgender Histopathologie in der Abteilung der Uniklinik oder klinische Nachbeobachtung. Keine weiteren Angaben.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Estrada 2008	<p>PET (Ecat exact HR (+)) 30 bis 40 Minuten nach i.v.-Injektion von 185 MBq FDG. Aufnahmezeit 30 Minuten. Bildfeld (FOV): 35 cm, Schichtdicke: 3 mm.</p> <p>Befundung durch 2 zertifizierte Nuklearmediziner. Dabei Abgleich mit MRT-Bildern. Aufnahme von FDG wurde visuell beurteilt und eingestuft (0 = keine Aufnahme, 1 = weniger als im kontralateralen Kortex, 2 = gleich dem kontralateralen Kortex, 3 = mehr als im kontralateralen Kortex und weniger als in normaler grauer Substanz, 4 = mehr als im kontralateralen Kortex und in normaler grauer Substanz). 0 wurde als negativ und 1 bis 4 als positiv im Sinne eines Rezidivs eingestuft.</p> <p>Es finden sich keine Angaben zur Konsensfindung.</p> <p>MRT und perfusionsgewichtete MRT durch einen 3-Tesla-Scanner mit zirkular-polarisierter Kopfspule. Kontrastmittel: 0,2 mmol/kg Gadolinium-DTPA im Bolus (5 ml/Sekunde). Aufnahmeparameter: TR/TE = 1399/33 ms; Flipwinkel: 20°; Auflösung = 96x96; Bildfeld (FOV) = 24 cm; Schichtdicke = 1,5 mm; Aufnahmezeit = 57 Sekunden.</p> <p>Auswertung unabhängig durch 2 Neurologen, die gegenüber PET-Ergebnissen verblindet waren. Erhöhte Kontrastmittelaufnahme eines Befundes in T1-Wichtung im Vergleich zu konventionell gewichteten Aufnahmen wurde als Tumorrezidiv gewertet. Keine Angaben zur Konsensfindung.</p> <p>Fusion von PET und MRT mittels der kostenlosen Software Rview.</p>	<p>Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate nachverfolgt (Bereich 6 bis 21 Monate).</p> <p>3 Verfahren zur Beurteilung des Vorliegens von Rezidiven: stereotaktische Biopsie (50 % der Patienten), Bildgebung (Gd-verstärkte MRT oder PET), klinische Nachbeobachtung (Vorliegen von Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen).</p>
Kahn 1994	<p>PET (GE-4096 Plus PET [General Electric Medical Systems, USA]) nach i.v.-Injektion von 370 MBq FDG. Schichtdicke: 5,5 mm (15 Schichten).</p> <p>PET-Bilder wurden durch 3 erfahrene Nuklearmediziner unabhängig von anderen bildgebenden Verfahren visuell beurteilt. Positiver Tumorbefund bei erhöhter FDG-Aufnahme im Vergleich zum angrenzenden Gewebe.</p> <p>TlCl-SPECT (Triad, Trionix Research Labs Inc. USA) 30 Minuten nach i.v.-Injektion von 4 mCi TlCl. 90 Projektionen in 4°-Schritten auf 64x64 Matrix.</p> <p>Auswertung durch 3 Nuklearmediziner, die gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren verblindet waren. Auswertung erfolgte qualitativ und quantitativ. Keine Angaben zur Konsensfindung.</p>	<p>Histopathologie: Biopsie innerhalb von 3 Monaten nach Bildgebung.</p> <p>Klinische Nachbeobachtung: Beurteilung durch Team der Neurochirurgie, welches die Ergebnisse der Bildgebung nicht kannte.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Kim 1992	PET (Posicam 6.5 [Positron, USA]) nach i.v.-Injektion von 185-370 MBq FDG. 3 Beobachtungssätze mit jeweils Aufnahmezeit 20 Minuten. Bildbereich (FOV): 60x12 cm. Visuelle Befundung der PET-Bilder. Keine Angaben zu den Untersuchern.	Bestätigung durch Operation oder klinisch-radiologische Nachbeobachtung (alle 3 Monate für mindestens 9 Monate) ^b
Pötzi 2007	PET (GE Advanced PET Scanner [General Electric Medical Systems, USA]) nach i.v.-Injektion von 200–300 MBq FDG bzw. 800-850 MBq C-MET. 3-D. Bildbereich (FOV): 14,875 cm. Schichtdicke: 4,25 mm (35 Schichten). Aufnahmezeit: 15 Minuten. Visuelle Beurteilung der Traceraufnahme gemäß Chung 2002 (-1 bis +3; +1 bis +3 wurden als „positiv“ befundet). PET-Untersuchungen wurden unabhängig durch zwei Befunder bewertet. Diese waren gegenüber klinischen Angaben verblindet. Gadolinium-verstärkte MRT, sowie T1- und T2-gewichtete MRT-Aufnahmen in externen Einrichtungen. Basierend auf dem schriftlichen Befund erfolgte Einteilung in 4 Grade: 0 = keine Tumorprogression; 1 = Tumorprogression (definiert durch erhöhte Gadoliniumaufnahme und / oder Tumorvergrößerung); 2 = Strahlennekrose; 3 = nicht eindeutig.	Überlebenszeit nach PET-Untersuchung (Cut-off ≤ 12 Monate) Gd-verstärkte MRT (keine Progression oder Nekrose im Vergleich zu Progression)
Tsuyuguchi 2004	PET (HEADTOME IV PET Scanner (Shimadzu, Japan)) nach i.v.-Injektion von 370 MBq MET. Schichtdicke: 6,5 mm (14 Schichten). Aufnahmezeit: 10 Minuten. Visuelle Beurteilung der MET-Aufnahme. Befundung durch 2 erfahrene Nuklearmediziner.	Histopathologie: Biopsie oder chirurgische Resektion innerhalb von 3 Monaten nach PET-Untersuchung (8 Patienten). Klinische Nachbeobachtung: mindestens 5 Monate (3 Patienten)
Valk 1988	PET (Donner 280-crystal tomographic imager [Donner Laboratories, USA]) nach i.v.-Injektion von 370 MBq FDG. Visuelle Beurteilung durch Vergleich von FDG-Aufnahme im Herd und umgebenden Gewebe. Beurteilung durch 2 Untersucher.	Klinische Nachbeobachtung (8–142 Wochen): Rezidiv definiert durch kontinuierliche Verschlechterung, die Therapie bedurfte, und das nachfolgende Ansprechen auf Therapie oder Tod durch den Tumor.
<p>DTPA = Diethylenetriaminpentaessigsäure, FDG = [18F-]Fluorodeoxyglukose, FOV = field of view, Gd = Gadolinium, HR = high resolution, IMT = L-3-[123I-]Iod-α-Methyltyrosin, i.v. = intravenös, kg = Kilogramm, MBq = Megabecquerel, mCi = Millicurie, MET = [11C-]Methionin, MRT = Magnetresonanztomographie, OP = Operation, mm = Millimeter, PET = Positronenemissionstomographie, Rb = [82Rb-]Rubidium, SPECT = Einzelphotonen-Emissionstomographie, T1 = Längsrelaxationszeit T1, T2 = Querrelaxationszeit, TE = Echozeit, TlCl = [201Tl-]Thalliumchlorid, TR = Repetitionszeit, USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

a Der besseren Vergleichbarkeit halber sind alle Werte, die in den Publikationen in mCi angegeben wurden, in MBq umgerechnet worden.

b Es ist unklar, welcher Referenzstandard bei Patienten mit hochgradigen Gliomen zum Einsatz kam.

In Tabelle 11 sind die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten vergleichend dargestellt. Die Patientenzahlen, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts ausgewertet wurden, liegen in einem Bereich zwischen 9 und 55 (Median: 19). Sofern entsprechende Angaben vorliegen, übersteigt die Anzahl der Männer geringfügig diejenige der Frauen, was ungefähr die Unterschiede in den Inzidenzen widerspiegelt. Für die Auswertungen des vorliegenden Berichts wurden nur die Daten der Patienten mit höhergradigen Gliomen berücksichtigt. Die Vorbehandlungen waren unterschiedlich und beinhalteten die Operation, die Bestrahlung und die Chemotherapie.

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (Median; ar. Mittel; Spannweite) in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Alavi 1988	29 (17) ^a	k.A.	k.A.; k.A.; 20-73 ^b	5 Pat. niedriggradiges Astrozytom, 11 Pat. maligner Hirntumor (Grad III, keine weiteren Angaben), 10 (Grad IV oder Glioblastom), 1 PNET, 2 keine pathologische Diagnose	Strahlen- / Chemotherapie: Niedriggradiges Astrozytom: 4/3; maligner Hirntumor Grad III: 8/4; Grad IV oder Glioblastom: 7/7; PNET: 1/1
Bader 1999	30 (12) ^a	22, 8 (9, 3) ^a	50 ^c ; 50,6 ^c ; 32-70 ^c (57 ^c , 57,5 ^c ; 41-68 ^c) ^a	Initiale Diagnose: 9 Astrozytom (Grad II), 10 Gliom (Grad IV), 3 Oligoastrozytom (Grad II), 6 Oligodendrogliom (Grad II), 2 anaplastisches Oligodendrogliom (Grad III)	Operation, Strahlentherapie oder beides (keine weiteren Angaben)
Barker 1997	55	28, 27	45; k.A.; (11-65) ^a	13 anaplastisches Astrozytom (Grad III), 2 anaplastisches Oligoastrozytom (Grad III), 1 Oligodendrozytom (Grad IV), 39 Glioblastome (Grad IV)	21 Patienten wurden wegen Verdachts auf Tumorrezidiv behandelt: 12 erneute OP, 6 stereotaktische Radiochirurgie mit Gamma-Knife, 6 Chemotherapie, 4 Brachytherapie, 1 Bestrahlung, 1 Immuntherapie
Belohlavek 2002	29 (26) ^{a,c,d,e}	21, 8	k.A.; k.A.; 17-65	Untersuchung erfolgte für Fälle mit „Verdacht auf Rezidiv eines Glioms“ (keine weiteren Angaben)	Verschiedene Behandlungen einschließlich Operation (keine weiteren Angaben)
Chen 2007	21	11, 10	58; 53,0 ^c ; 26-78	Initiale Diagnose: 17 Glioblastom, 3 anaplastisches Astrozytom, 1 gemischt-anaplastisches Gliom Alle Tumoren wurden als hochgradig eingestuft.	Alle Patienten waren vorbehandelt (chirurgisch, Strahlen- oder Chemotherapie).
Doyle 1987	9	7, 2	43 ^c , 43,2 ^c , 22-61	4 Astrozytom (2 anaplastisch, 1 maligne, 1 gemistozytisch), 2 Gliome (gemischt-maligne), 3 Glioblastom (2 multiforme)	Chirurgische Entfernung oder Biopsie, gefolgt von externer und interner Strahlentherapie und dreifacher Chemotherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (Median; ar. Mittel; Spannweite) in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Estrada 2008	30 ^f	20, 10	44,5 ^c ; 43, 17-77	Histologisch bestätigte Diagnose eines primären Hirntumors (Grad III oder IV nach WHO): 13 Glioblastom, 12 anaplastisches Astrozytom, 3 anaplastisches Oligoastrozytom, 1 Gliosarkom, 1 Plexuskarzinom	Chirurgische Resektion und/oder Strahlentherapie
Kahn 1994	19 (12) ^{a,g}	10, 9	38 ^c ; 40; 26-58 (37 ^c , 39,4 ^c ; 26-57 ^c) ^a	Initiale Diagnose: 17 Astrozytom (1 Grad I, 4 Grad II, 7 Grad III und 5 Grad IV), 1 Metastase eines Nierenzellkarzinoms, 1 Neuroblastom	k.A.
Kim 1992	68 (12) ^{a,h}	k.A.	k.A.	Keine Angaben für die Gruppe der Patienten mit hochgradigen Gliomen	Alle Patienten waren vorbehandelt (Operation, Strahlen- oder Chemotherapie sowie Kombinationen).
Pötzi 2007	28	15, 13	45,5 ^c ; 47 ; 26-65	Alle Patienten: supratentorielle Glioblastomae multiformae (alle hochgradig)	OP und nachfolgende Strahlen- und Chemotherapie Ein Patient hatte lediglich Strahlentherapie, ein weiterer Patient lediglich Chemotherapie, im Anschluss an OP
Tsuyuguchi 2004	11	8, 3	31 ^c ; 35,5; 23-62 ^c	Initiale Diagnose: 8 Glioblastom, 3 anaplastische Astrozytome Alle Patienten wurden als hochgradig eingestuft.	Alle Patienten hatten eine OP, Strahlen- (60 Gy) und Chemotherapie (Numustinhydrochlorid und Interferon β)
Valk 1988	34	k.A.	k.A.	Initiale Diagnose ⁱ (alle als hochgradig eingestuft): 2 gemischt-maligne Gliome, 16 Glioblastome, 12 anaplastische Astrozytome, 2 gemistozytische Astrozytome („gemistocytic astrocytoma“)	Resektion oder Biopsie mit nachfolgender Strahlen- und/oder Chemotherapie

Gy = Gray, k.A. = keine Angabe, m = männlich, PNET = primärer neuroektodermaler Tumor, w = weiblich, WHO = Weltgesundheitsorganisation

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten (Fortsetzung)

-
- a: Angaben in Klammern beziehen sich auf die vorbehandelten Patienten mit höhergradigen Gliomen (Grad III / IV), die die Einschlusskriterien für diesen Bericht erfüllen
- b: Für alle eingeschlossenen Patienten. Keine getrennten Angaben für die relevante Gruppe der hochgradigen Gliome
- c: eigene Berechnung
- d: Unklar ist, ob die zweifache Messung bei einem Pat. mit höher- oder niedrigergradigen Gliomen erfolgte. Da es mehr Pat. mit höhergradigen Gliomen gibt, wurde die Doppelmessung dieser Gruppe zugeordnet, vgl. FN.
- e: An einem eingeschlossenen Patienten erfolgte eine zweifache Messung. Die Angabe erfolgt unter der Annahme, dass dieser Patient zur Gruppe derer mit höhergradigen Gliomen zählt. Andernfalls wäre von 27 Patienten für diese Gruppe auszugehen.
- f: Ursprünglich waren 36 Patienten verfügbar, wovon 6 nicht eingeschlossen wurden (3 keine PET/ MRT, 1 keine PET, 2 Teilnahme verweigert).
- g: 13 Untersuchungen (1 Patient hatte 2 Untersuchungen)
- h: Von 6 Patienten mit höhergradigen Gliomen sind Ergebnisse verfügbar.
- i: Für die verbleibenden 2 Patienten ist keine Diagnose angegeben.

5.4.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Nur 1 der 12 Studien (Bader 1999) konnte in die Kategorie „niedriges Verzerrungspotenzial“ eingestuft werden [62]. Allerdings geht aus der Publikation dieser Studie nicht hervor, welcher Zeitraum zwischen Indextest (PET) und Referenztest (Biopsie) lag. Alle anderen eingeschlossenen Arbeiten wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Die methodischen Mängel der 9 Diagnosestudien werden in Tabelle 12 detailliert dargestellt. Sie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- F1 (Beschreibung des Referenztests): Bei 2 Studien fehlen genaue Angaben zum Referenztest, sodass nicht beurteilt werden kann, ob dieser akzeptabel ist.
- F2 (Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest): Bei 3 Studien erscheint die Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest als nicht adäquat, bei weiteren 5 können in den Publikationen keine diesbezüglichen Angaben gefunden werden.
- F3 (Vermeidung partieller Verifikation): Bei 1 Studie gibt es Hinweise auf ein partielles Verifikationsbias. Dieses entsteht, wenn nur ein Teil der ursprünglich eingeschlossenen Patienten den Referenztest erhält.
- F4 (Vermeidung differenzieller Verifikation): Bei 5 Studien gibt es Hinweise auf ein differenzielles Verifikationsbias (Positive und Negative werden mit unterschiedlichen Referenzstandards nachuntersucht). Bei 1 weiteren bleibt dies unklar.
- F5 (Vermeidung eines Inkorporationsbias): Bei 1 Studie muss von einem Inkorporationsbias ausgegangen werden (Incorporation Bias entsteht, wenn der Indextest ein Teil des Referenzstandards ist).
- F6 (Verblindung): Bei 7 Studien bleibt unklar, ob die Untersucher, die den Referenztest durchführten, gegenüber den Ergebnissen der PET verblindet waren.
- F7 (Nicht interpretierbare Werte): 1 Studie berichtet über uninterpretierbare Werte, in 1 weiteren bleibt dies unklar.
- F8: (Fehlende Werte): Bei 2 Studien ist davon auszugehen, dass eine systematische Verzerrung aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte vorliegt.
- F9 (Ergebnisunabhängige Berichterstattung): Bei 2 Studien ist unklar, ob die Darstellung der Ergebnisse in Anbetracht der Resultate verändert wurde (ergebnisgesteuerte Berichterstattung).
- F10 (Sonstige Aspekte): In allen Studien gab es darüber hinaus sonstige Aspekte, die sich nachteilig auf das Verzerrungspotenzial auswirken. Häufig blieb z. B. unklar, ob und welche Therapien die Patienten zwischen dem Index- und Referenztest erhielten.

Tabelle 12: Qualität der diagnostischen Studien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Alavi 1988	+	+	+	+	+	+	+	+	? ^a	-	hoch
Bader 1999	+	? ^a	+	+	+	+	+	+	+	-	niedrig
Belohlavek 2002	+	-	+	-	+	? ^a	+	+	+	-	hoch
Doyle 1987	+	?	+	-	+	?	+	+	+	-	hoch
Estrada 2008	+	? ^a	+	-	-	? ^a	+	+	+	-	hoch
Kahn 1994	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	hoch
Kim 1992	? ^a	-	-	? ^a	+	? ^a	-	-	? ^a	-	hoch
Pötzi 2007	? ^a	? ^a	+	+	+	? ^{a,b}	? ^a	+	+	-	hoch
Tsuyuguchi 2004	+	? ^a	+	+	+	? ^a	+	+	+	-	hoch
Valk 1988	+	+	+	-	+	? ^a	+	-	+	-	hoch

a: Weil unklar ist, ob die Ergebnisse des Indextests bei Follow-up-Beurteilung vorlagen.

b: Bei der MRT können subjektive Beurteilungskomponenten nicht ausgeschlossen werden.

Die beiden Studien zur prognostischen Güte der PET wurden ebenfalls in die Kategorie „hohes Verzerrungspotenzial“ eingestuft. Folgende Gründe waren für diese Bewertung ausschlaggebend:

- Bei der Studie von Barker (1997) bleibt unklar, ob die Patienten gegenüber dem Ergebnis des Indextests verblindet waren (F10). Diejenigen Personen, die das Zielkriterium beurteilten (F12), waren diesbezüglich sicher nicht verblindet. Außerdem waren die Behandlungen nach Durchführung des Indextests nicht standardisiert (F15). Daher wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch bewertet.
- In der Studie von Chen (2007) sind keine klaren Selektionskriterien für die eingeschlossenen Patienten definiert (F1). Außerdem wurden Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf rekrutiert (F3). Des Weiteren ist unklar, ob die Patienten gegenüber dem Ergebnis des Indextests verblindet waren (F10). Selbiges gilt auch für diejenigen Personen, die das Zielkriterium erfassten (F13). Analog zur Studie von Barker waren die der PET nachfolgenden Behandlungen nicht standardisiert (F15). Daher wird auch für diese Studie das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 13: Qualität der prognostischen Studien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Barker 1997	+	+	+	+	+	+	+	+	+	? ^a	+	+	-	+	-	+	+	hoch
Chen 2007	-	+	-	+	+	+	+	+	? ^a	? ^a	+	+	?	+	-	+	+	hoch

a: unklar

5.4.2 Ergebnisse

5.4.2.1 Diagnostische und prognostische Güte der PET bzw. PET/CT

Die Bewertung der diagnostischen bzw. prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT fand auf Basis der Primärliteratur statt, da keine Evidenzsynthese zu diesem Thema die Einschlusskriterien des Berichts erfüllte. Der vorliegende Bericht beinhaltet daher 10 Primärstudien zur diagnostischen und 2 zur prognostischen Güte der PET (vgl. Abschnitte 5.4.2.1.1 und 5.4.2.1.2).

5.4.2.1.1 Diagnostische Güte

Anhand der Fragestellungen, Tracer, Index- und Referenztests werden zunächst die 10 Studien zur diagnostischen Güte in 2 Gruppen unterteilt dargestellt. Die beiden Studien zur prognostischen Güte werden in Abschnitt 5.4.2.1.2 beschrieben.

In einigen der Studien wird als Referenztest für negative PET- bzw. PET/CT-Ergebnisse ein Ereignis in der Zukunft (Rezidiv, Operation, Tod, ...) verwendet. Streng genommen entsprechen diese Studien nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Als Prognosestudien sind sie ungeeignet, da bei den positiven Befunden zwar das Ergebnis der Histologie, in den meisten Fällen jedoch kein Ergebnis zu patientenrelevanten Endpunkten in der Nachbeobachtung vorliegt. Außerdem sind sie allesamt nicht für Störgrößen adjustiert, sodass nicht von geeigneten statistischen Maßzahlen im Sinne des Abschnitts 4.2.1.3 auszugehen ist. Als Diagnosestudien sind sie im Grunde genommen ebenfalls nicht geeignet, da positive und negative Ergebnisse des Indextests (PET oder PET/CT) mit unterschiedlichen Referenztests verifiziert werden (Differential Verification Bias, s. Abschnitt 4.2.1.2).

Aufgrund der stark begrenzten Anzahl eingeschlossener Studien wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts diese Studien dennoch berücksichtigt. Gemäß den Angaben der Autoren in den Fragestellungen wurden 2 unter die Kategorie „Prognosestudien, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwenden (Prognostic Accuracy Studies)“ eingeteilt [61,68]. Die restlichen Studien wurden unter die Kategorie „Diagnosestudien mit gemischten Referenztests“ subsumiert. Es muss jedoch konstatiert werden, dass das Verzerrungspotenzial derartiger Studien grundsätzlich hoch ist.

Gruppe 1: Studien zur diagnostischen Güte der FDG-PET mit gemischten Referenztests (Histologie und Nachbeobachtung) [62-67,69,70]

Diese 8 Studien berichten über Sensitivitäten in einer Spannbreite von 50 % bis 100 % Die Spezifitäten reichen ebenfalls von 50 % bis 100 %. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich in einigen dieser Studien die Tracer unterscheiden und die Zeitpunkte bzw. Trennwerte der Index- und Referenztests (vgl. dazu auch Abschnitt 5.4.2.1.3). Die Doyle-Studie stellt insofern eine Ausnahme dar, als sie ein gestuftes Diagnoseverfahren mit 2

verschiedenen Tracern (Rb und FDG) validiert [64]. In der Studie von Estrada et al. wird ein integriertes Gerät verwendet (PET/MRT; [65]). In der Studie von Bader et al. erzielt die FDG-PET mit alleiniger Biopsie als Referenzstandard bei 12 Patienten 12 richtig positive Befunde, was einer Sensitivität von 100 % entspricht [62]. Aussagen zur Spezifität sind in diesem Fall nicht möglich, da der Nenner des zu erstellenden Bruchs die Zahl 0 enthält.

Die FDG-PET wird in diesen Studien direkt mit der MRT [63,65], der PET/MRT [65], der PMRT [65] und der TlCl-SPECT [66] verglichen. Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind in Tabelle 16 dargestellt.

Gruppe 2: Prognosestudien, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwenden (Prognostic Accuracy Studies) [61,68]

In der Studie von Alavi wird über Nachbeobachtungszeiten zwischen 6 und 12 Monaten berichtet. Die FDG-PET erzielt eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 70,0 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten und eine Sensitivität von 80,0 % bei einer Spezifität von 85,7 % und einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten.

Die Studie von Pötzi berichtet für die FDG-PET bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten eine Sensitivität von 7,1 % bei einer Spezifität von 92,3 %. Die MET-PET hat im Gegensatz dazu eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 7,7 %. Die MRT erzielt in dieser Studie eine Sensitivität von 72,3 % bei gleichzeitiger Spezifität von 23,1 %.

Meta-Analysen

Die Fragestellungen der 8 potenziell für eine metaanalytische Zusammenfassung infrage kommenden Studien (Gruppe 1) sind sehr unterschiedlich (Grenzwerte für positive PET-Diagnosen, keine standardisierten Behandlungen nach der PET, Nachbeobachtungszeiten, etc.). Die Ergebnisse der beiden Studien aus der Gruppe 2 werden nicht metaanalytisch zusammengefasst, da sich die Nachbeobachtungszeiten unterscheiden. Außerdem ist nicht klar, ob die verwendeten Trennwerte vergleichbar sind.

Aufgrund dieser deutlichen Heterogenität der Studien wurde von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse abgesehen. Die Ergebnisse aller 10 Studien zur diagnostischen Güte sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl der Studien, der Heterogenität der Fragestellungen, der Patientenpopulationen und der Methoden der PET-Diagnostik (insbesondere Tracer und Trennwertdefinitionen) konnten keine Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ^a	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
Alavi 1988	17 ^b	FDG-PET	hypermetabolisch (+), hypometabolisch (-) (keine weiteren Angaben)	Überleben nach 6 Monaten ^c 12 Monaten ^c	Tod (+), Überleben (-)	6	1	3	7	85,7 (42,1; 99,6) ^c	70,0 (34,8; 93,3) ^c	k.A.	k.A.
					Tod (+), Überleben (-)	8	2	1	6	80,0 (44,4; 97,5) ^c	85,7 (42,1; 99,6) ^c	k.A.	k.A.
Bader 1999	12 ^b	FDG-PET	Vorhandensein von Tumorgeewebe: ja (+), nein (-)	Histopathologie (nach OP bzw. stereotaktischer Biopsie)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	12 ^c	0	0	0	100 (73,5; 100) ^c	-	n.z.	n.z.
		IMT-SPECT				12 ^c	0	0	0	100 (73,5; 100) ^c	-	n.z.	n.z.
Belohlavek 2002	26 ^{b,d}	FDG-PET	fokal erhöhter FDG-Umsatz (+), kein erhöhter oder unbestimmbarer FDG-Umsatz (-)	Histopathologie (nach OP bzw. stereotaktischer Biopsie) oder klinisch-radiologische Nachbeobachtung (12 bzw. 28 Monate)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	15 ^e	6 ^e	1 ^e	5 ^e	71,4 (47,8; 88,7) ^c	83,3 (35,9; 99,6) ^c	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ^f	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
		MRT	Kontrastmittelaufnahme eines Befundes im Vergleich zu Vor-aufnahmen (+), keine Veränderung (-)			23 ^e	1 ^e	3 ^e	3 ^e	95,8 (78,9; 99,9) ^c	50,0 (11,8; 88,2) ^c	k.A.	k.A.
Doyle 1987	9	Rb / FDG-PET	erhöhte FDG-Aufnahme im Vergleich zu umgebendem Gewebe: Tumor (+), niedrigere FDG-Aufnahme: Strahlennekrose (-)	Histopathologie oder klinische Nachbeobachtung	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	4	0	0	5	100 (39,8; 100) ^c	100 (47,8; 100) ^c		
Estrada 2008	30	FDG-PET	Bewertung der FDG-Aufnahme auf 5-stufiger Skala: 1-4 (+), 0 (-)	klinische Nachbeobachtung für min. 6 Monate (klinische Untersuchung, Bildgebung, stereotaktische Biopsie)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	12 ^g	6 ^g	2 ^g	9 ^g	66,7 (41,0; 86,7) ^c	81,8 (48,2; 97,7) ^c	4 Astrozytome, 1 Glioblastom, 1 Sarkom	1 chronische Entzündung, 1 Fremdkörpergranulom
						12 ^c	7 ^{c,g}	2 ^{c,g}	9 ^{c,g}	63,1 (38,4; 83,7) ^c	81,8 (48,2; 97,7) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ^h	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
		MRT	Kontrastmittelaufnahme eines Befundes im Vergleich zu Vor-aufnahmen (+), keine Veränderung (-)	klinische Nachbeobachtung für min. 6 Monate (klinische Untersuchung, Bildgebung, stereotaktische Biopsie)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	17 ^g	1 ^g	9 ^{c:g}	3 ^{c:g}	94 ^g	25 ^f	1 Glioblastom	k.A.
						18 ^c _g	1 ^c	8 ^{c:g}	3 ^{c:g}	94,7 (74,0; 99,9) ^c	27,3 (6,0; 61,0) ^c		
		PMRT	Kontrastmittelaufnahme eines Befundes im Vergleich zu Vor-aufnahmen (+), keine Veränderung (-)	klinische Nachbeobachtung für min. 6 Monate (klinische Untersuchung, Bildgebung, stereotaktische Biopsie)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	12 ^c	7 ^c	2 ^c	9 ^c	63,2 (38,4; 83,7) ^c	81,8 (48,2; 97,7) ^c	k.A.	k.A.
		PET/MRT	Bewertung der FDG-Aufnahme auf fünfstufiger Skala: 1-4 (+), 0 (-), Koregistrierung von und Vergleich zu MRT	Nachbeobachtung für min. 6 Monate (klinische Untersuchung, Bildgebung, stereotaktische Biopsie)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	19 ^c	0 ^c	2 ^c	9 ^c	100 (82,3; 100) ^c	81,8 (48,2; 97,7) ^c	n.z.	1 chronische Entzündung, 1 Fremdkörpergranulom

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ⁱ	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
Kahn 1994	12 ^b	FDG-PET	FDG-Aufnahme im Vergleich zum umgebenden Gewebe: erhöht (+, Bewertung als Tumorrezidiv), reduziert oder keine (-, Bewertung als Strahlennekrose)	Histopathologie oder klinische Nachbeobachtung (keine genaueren Angaben)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	6 ^j	2	2	2	50,0 (6,8; 93,2) ^c	50,0 (6,8; 93,2) ^c	1: Biopsie 9 Monate nach der Untersuchung zeigte kleinen niedriggradigen Tumor (als Strahlennekrose behandelt) 1: Biopsie zeigte Grad-III-Rezidiv mit Anteilen einer Strahlennekrose.	1: Mehrzahl der Ärzte vermutete Tumorrezidiv. Biopsie nach 1,5 Jahren zeigte Astrozytom. Klinischer Verlauf eher wie bei einer Strahlennekrose 1: keine Angaben
						7 ^j	2	2	2	77,8 (40,0; 97,2) ^c	50,0 (6,8; 93,2) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ^k	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
		TICl-SPECT	TICl-Aufnahme im Vergleich zum umgebenden Gewebe und im kontralateralen Vergleich erhöht (+, Bewertung als Tumorrezidiv), keine erhöhte Aufnahme (-)	Histopathologie oder klinische Nachbeobachtung (keine genaueren Angaben)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	6 ^j	2	2	2	50,0 (6,8; 93,2) ^c	50,0 (6,8; 93,2) ^c	s.o.	s.o.
						7 ^j	2	2	2	50,0 (6,8; 93,2) ^c	50,0 (6,8; 93,2) ^c		
Kim 1992	26 ^{b,l}	FDG-PET	FDG-Aufnahme im Vergleich zu der des umgebenden Gewebes: keine weiteren Angaben	OP oder klinisch-radiologische Nachbeobachtung (keine weiteren Angaben)	Tumorbefund (+), kein Befund (-)	2	2	1	1	50 (6,8; 93,2) ^c	50 (1,3; 98,7) ^c	k.A.	k.A.
Pötzi 2007	28 ^m	MET-PET	Bewertung der Traceraufnahme auf 5-stufiger Skala: 1-3 (+), -1-0 (-)	Überleben	≤ 12 Monate (+), > 12 Monate (-)	12	2	12	1	85,7 (57,2; 98,2) ^c	7,7 (0,2; 38,4) ^c	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ⁿ	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
		FDG-PET	Bewertung der Traceraufnahme auf 5-stufiger Skala: 1-3 (+), -1-0 (-)	Überleben	≤ 12 Monate (+), > 12 Monate (-)	1	13	1	12	7,1 (0,2; 33,9) ^c	92,3 (64,0; 99,8) ^c	k. A.	k. A.
		MET-PET	Bewertung der Traceraufnahme auf 5-stufiger Skala: 1-3 (+), -1-0 (-)	MRT	Tumorprogression (+), keine Progression oder Nekrose (-), nicht eindeutig (0)	16 ^o	2 ^o	5 ^o	2 ^o	88,9 (65,3; 98,6) ^c	28,6 (3,7; 71,0) ^c	2 Krankheitsprogressionen	k. A.
		FDG-PET	Bewertung der Traceraufnahme auf 5-stufiger Skala: 1-3 (+), -1-0 (-)	MRT	Tumorprogression (+), keine Progression oder Nekrose (-), nicht eindeutig (0)	2 ^o	16 ^o	0 ^o	7 ^o	11,1 (1,4; 34,7) ^c	100 (50,0; 100) ^c	k. A.	k. A.
						2 ^p	19 ^p	0 ^p	7 ^p	9,5 (1,2; 30,4) ^c	100 (50,0; 100) ^c		
		MRT	Tumorprogression (+), keine Progression oder Nekrose (-), nicht eindeutig (0)	Überleben	≤ 12 Monate (+), > 12 Monate (-)	8	3	8	3	72,3 (39,0; 94,0) ^c	23,1 (5,0; 53,8) ^c	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert / Diagnose	Referenztest	Trennwert / Diagnose ^q	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [%] (95 %-KI)	Spezifität [%] (95 %-KI)	Details der FN	Details der FP
Tsuyuguchi 2004	11	MET-PET	MET-Aufnahme (keine weiteren Angaben): ja (+), nein (-)	Histopathologie (Biopsie oder chirurgische Resektion) oder klinische Nachbeobachtung	Pathologie: Tumorbefund (+), kein Befund (-) klinische Nachbeobachtung: Läsionsvergrößerung: ja (+), nein (-)	6	0	2	3	100 (54,1; 100) ^c	60,0 (14,7; 94,7) ^c		2 Tumornekrosen
Valk 1988	341	FDG-PET	FDG-Aufnahme im Herd größer oder gleich der im umgebenden Gewebe (+, Bewertung als Rezidiv), geringere Aufnahme (-, Bewertung als kein Rezidiv)	klinische Nachbeobachtung ^r und/oder Überleben	therapiebedürftige Verschlechterung mit Therapieansprechen oder Tod: ja (+), nein (-)	15 ^s	2 ^s	4 ^s	17 ^s	88,2 (63,6; 98,5) ^c	81,0 (58,1; 94,6) ^c	1: 9 Wo. bis erneute OP, 11 Wo. bis Chemotherapie, gutes Anspr. 1: 10 Wo. bis erneute OP, 10 Wo. bis CTx, gutes Ansprechen, aber Therapieversagen nach 20 Wo.	2: Keine Verschlechterung nach 30/38 Wo. 1: 2 Wo. bis erneute OP, keine Verschlechterung nach 63 Wo. 1: 5 Wo. bis erneute OP, keine Verschlechterung nach 31 Wo.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

CTx = Chemotherapie, FDG = [18F-]Fluorodeoxyglukose, IMT = L-3-[123I-Iod- α -Methyltyrosin, k.A. = keine Angabe, MET = [11C-]Methionin, MRT = Magnetresonanztomographie, OP = Operation, PET = Positronenemissionstomographie, PMRT = perfusionsgewichtete MRT, SPECT = Einzelphotonen-Emissionstomographie, n.z. = nicht zutreffend, TlCl = 201-Thaliumchlorid

- a: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- b: Angaben beziehen sich auf die vorbehandelten Patienten mit höhergradigen Gliomen (Grad III / IV), die die Einschlusskriterien für diesen Bericht erfüllen
- c: eigene Berechnung
- d: An einem eingeschlossenen Patienten erfolgte eine zweifache Messung. Die Angabe erfolgt unter der Annahme, dass dieser Patient zur Gruppe derer mit höhergradigen Gliomen zählt. Andernfalls wäre von 27 Patienten für diese Gruppe auszugehen.
- e: Angaben gelten für 27 erfolgte Messungen. Es ist unklar, ob und ggf. welche 2 Messungen dabei an demselben Patienten erfolgten (vgl. Fußnote d).
- f: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- g: Unterschiedliche Angaben in Tabelle und Text der Publikation. Die Ergebnisse in der ersten Zeile beziehen sich auf Angaben im Text, die Angaben in der zweiten Zeile auf die Tabelle.
- h: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- i: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- j: Ein Patient wurde 2-mal untersucht. Die erste Angabe bezieht sich auf das Ergebnis der ersten Messung, die zweite auf die Ergebnisse beider Messungen.
- k: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- l: Ergebnisse wurden nur für 6 dieser Patienten angegeben.
- m: Anzahl der Patienten variiert. Beim Vergleich zur Überlebenszeit wurde 1 (lost to follow-up nach 5 Monaten) Patient ausgeschlossen.
- n: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- o: Angaben beziehen sich auf Auswertung, in der die nach MRT uneindeutigen Fälle nicht berücksichtigt wurden
- p: Angaben beziehen sich auf Auswertung, in der die nach MRT uneindeutigen Fälle als FP bzw. FN angesehen werden (Worst-Case-Betrachtung)
- q: positiver Befund (+): Gliomrezidiv, negativer Befund (-): kein Gliomrezidiv (weitere Differenzialdiagnose variiert je nach Studie)
- r: Tumorrezidiv während klinischer Nachbeobachtung. Histologische Diagnose wurde für 18 Patienten verwendet
- s: Ergebnisse nach 38 Messungen an 32 Patienten. Es blieb unklar, welche Diagnosen durch den Index- und Referenztest für die fehlenden 2 Patienten gestellt wurden und an welchen Patienten mehrfache Messungen durchgeführt wurden.

5.4.2.1.2 Prognostische Güte

Zur prognostischen Güte fanden sich 2 Arbeiten. Barker et al. prüfen den prognostischen Wert der FDG-PET anhand zweier unterschiedlicher Operationalisierungen der prognostischen Variablen PET (zum einen eine 4-stufige Bewertung und zum anderen ein dichotomer Trennwert) [71]. In der univariaten Analyse erweisen sich beide Trennwerte als signifikante Prädiktoren des Überlebens. Unter diesen verbleibt im multivariaten Modell nach einer schrittweisen Variablenselektion jedoch nur der durch die 4-stufige Bewertung gebildete Prädiktor statistisch signifikant.

Chen untersucht ebenfalls den prognostischen Wert zweier unterschiedlicher Trennwerte bei der FLT-PET (25 % Reduktion der FLT-Aufnahme nach 1–2 bzw. nach 6 Wochen). Auch in dieser Arbeit finden sich signifikante Unterschiede zwischen positiven und negativen Diagnosen, was die univariate Vorhersage der Überlebenszeit (ab Behandlungsbeginn) betrifft. In einer multivariaten Analyse wird nur das Merkmal der FLT-Aufnahme nach 6 Wochen, spezifiziert durch den Trennwert der 25 %-Reduktion, berücksichtigt. In einem (vermutlich univariaten) Vorhersagemodell, das die MRT als erklärende Variable enthält, ist diese nicht signifikant ($p = 0,060$, falls die Aufnahme nach 7 Wochen erfolgt). Die Ergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Meta-Analysen

Aufgrund der unterschiedlichen Tracer wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl der Studien, der Heterogenität der Fragestellungen, der Patientenpopulationen und der Methoden der PET-Diagnostik (insbesondere Tracer und Trennwertdefinitionen) können keine Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Tabelle 15: Ergebnisse der prognostischen Studien

Studie	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Patienten	Prognostisches Merkmal	Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse ^a		Ergebnisse aus multivariater Analyse	
					p-Wert	HR	p-Wert	HR
Barker 1997	Überleben	55	FDG-PET (Grad 0–3 ^b)	14 (0), 10 (1), 18 (2), 13 (3)	0,005	k.A.	0,019 ^c	k.A. ^c
			FDG-PET (niedrig, hoch)	24, 31 ^c	0,006	k. A.	nicht berechnet / k.A. ^{c,d}	nicht berechnet / k.A. ^{c,d}
Chen 2007	Überleben (Zeit von Behandlungsbeginn bis Tod)	19	Keine 25 %-Reduktion der FLT-Aufnahme zum Zeitpunkt 1–2 Wo.	9	0,001	4,746	k.A.	k.A.
			Keine 25 %-Reduktion der FLT-Aufnahme zum Zeitpunkt 6 Wo.	7 ^c	0,005	6,594	0,02 ^f	4,955
		21	50 %-Reduktion der Anreicherung zwischen MRT-Aufnahme 1 Woche vor und 7 Wochen nach Beginn der Behandlung	8	0,60 ^g	k.A.	k.A.	k.A.

a: Cox-Regression (Proportional-Hazards-Modell)

b: Angabe in der Publikation „0–4“ vermutlich Tippfehler

c: In der multivariaten Analyse wurden als weitere Kovariablen einbezogen: Alter und Anzahl der Rezidive. In einer univariaten Auswertung wurde auch der Zusammenhang zwischen der Zielgröße und den Kovariablen KPS-Wert, Tumorgrad bei initialer Diagnose, Strahlendosis, Fraktionierung, adjuvante Chemotherapie, (Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

vorherige Chemotherapie, adjuvante Brachytherapie, vorherige Brachytherapie, vorherige Brachytherapie oder Gamma-Knife, Zeit zwischen initialer Diagnose und PET-Untersuchung und Erstmaligkeit des Rezidivaufretens untersucht. Es ist unklar, ob diese Variablen auch in das multivariate Modell eingeschlossen wurden.

d: Es ist unklar, ob die PET als prognostische Variable in die multivariate Analyse eingeschlossen wurde oder ob nur Angaben zu den Ergebnissen in der Publikation fehlen.

e: Bis zum Zeitpunkt 6 Wochen hatten 16 Patienten überlebt.

f: In der multivariaten Analyse wurden als weitere Kovariablen eingeschlossen: Anzahl der Rezidive, Anzahl vorheriger Behandlungen.

g: keine Angaben über Berechnungsmethode für den p-Wert

5.4.2.1.3 Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen bildgebenden Verfahren

Die in den Studien angestellten direkten Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren bzw. zwischen unterschiedlichen Arten der PET sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen bildgebenden Verfahren

Indextest I	Indextest II	Ergebnis ^a	Studie(n)	Referenzen
FDG-PET	MRT	Inkonsistent: Belohlavek et al. finden für die PET eine niedrigere Sensitivität bei höherer Spezifität. Estrada et al. finden eine höhere Sensitivität bei geringerer Spezifität. Pötzi et al. finden eine viel niedrigere Sensitivität bei viel höherer Spezifität.	Belohlavek 2002, Estrada 2008 Pötzi 2007	[63,65,68]
FDG-PET	IMT-Spect	gleichwertig	Bader 1999	[62]
frühe FLT-PET (1–2 Wochen)	spätere FLT-PET (6 Wochen)	spätere FLT-PET in der multivariaten Analyse signifikanter Prädiktor; frühere FLT-PET nicht	Chen 2007	[17]
FLT-PET	MRT	Spätere FLT-PET in der multivariaten Analyse signifikanter Prädiktor. MRT in der univariaten Analyse nicht signifikant. Keine Angaben zu multivariaten Analysen	Chen 2007	[17]
FDG-PET	PMRT	FDG-PET erzielt vergleichbare Ergebnisse wie PMRT	Estrada 2008	[65]
FDG-PET	FDG-PET/MRT	FDG-PET/MRT erzielt deutlich bessere SE bei gleicher SP als FDG-PET alleine	Estrada 2008	[65]
FDG-PET	TICI-SPECT	gleichwertig	Kahn 1994	[66]
FDG-PET	MET-PET	FDG-PET deutlich weniger sensitiv und deutlich spezifischer als MET-PET.	Pötzi 2007	[68]

a: laut den Angaben zur diagnostischen Güte in den Studien

Nur 1 direkter Vergleich wird in 3 unabhängigen Studien untersucht (FDG-PET versus MRT). Diese liefern jedoch stark diskrepante Ergebnisse. Alle anderen Vergleiche werden jeweils nur in 1 Studie angestellt.

5.4.2.2 Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

In den 12 eingeschlossenen Arbeiten finden sich keine Angaben zu Änderungen im klinischen Management aufgrund der PET-Diagnostik.

5.5 Zusammenfassung

Die systematische Suche ergab keine vergleichende Studie zum Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung von hochgradigen Gliomen. Die Literaturrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET ergab keine Evidenzsynthesen (systematischen Übersichten und HTA-Berichte bzw. Leitlinien, die auf systematischen Übersichten basieren), die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen. Es fanden sich jedoch 12 Primärstudien, 10 zur diagnostischen Güte und 2 zur prognostischen Wertigkeit der PET (als Einzelgerät) in der Rezidiverkennung. Eine der 10 Studien untersuchte die diagnostische Güte der PET/MRT.

Bis auf eine Arbeit [62] haben alle gefundenen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial sowie sehr heterogene Fragestellungen und Referenzstandards. Außerdem sind die Fallzahlen sehr gering. Aus diesen Gründen können die Ergebnisse der einzelnen Studien weder metaanalytisch zusammengefasst noch aussagekräftig miteinander verglichen werden.

Die Punktschätzer zur Sensitivität und Spezifität der PET bzw. der PET/MRT schwanken erheblich, wobei nicht klar ist, ob dies an der niedrigen Zahl eingeschlossener Patienten, an den eingesetzten Tracern, an den unterschiedlichen Trennwerten für die PET, an den unterschiedlichen Referenztests oder an dem hohen Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien liegt. Aus diesen Gründen ist keine verlässliche Aussage möglich, weder über die diagnostische Güte noch über den prognostischen Wert der PET bei der Rezidiverkennung maligner Gliome. Vergleiche unterschiedlicher Arten der PET (Tracer, integrierte Geräte versus getrennte Aufnahmen) oder der PET mit anderen bildgebenden Verfahren sind aus den eingeschlossenen Studien nicht ableitbar.

6 Diskussion

Mit der Darstellung physiologischer Prozesse im Körper liefert die Positronenemissionstomographie (PET) komplementäre Informationen zur anatomischen Bildgebung durch die CT oder MRT, von der sich Kliniker und klinische Forscher eine verbesserte Tumordiagnostik versprechen. 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, nachgewiesene Tumoren mit größerer Zuverlässigkeit in das korrekte Stadium einzuteilen und bei begründetem Verdacht mit höherer Gewissheit ein Rezidiv zu diagnostizieren (oder auszuschließen). Insbesondere in der Rezidivdiagnostik ist es entscheidend, „echte“ Rezidive genauer von Strahlennekrosen unterscheiden zu können.

Eine genauere Diagnosestellung ist besonders dann relevant, wenn sich durch die neuen Erkenntnisse die weitere Behandlung ändert und der Patient am Ende ein besseres Überleben, eine verringerte Morbidität – durch die Erkrankung oder die Behandlung – und eine bessere Lebensqualität erzielt.

6.1 Gesamtbewertung der Evidenzlage

Der vorliegende Bericht stellt die bisher vollständigste Zusammenfassung der publizierten Literatur zur PET bei der Rezidiverkennung maligner Gliome dar. Bisher publizierte nationale sowie internationale Leitlinien und Empfehlungen basieren häufig lediglich auf 1 bis 5 Studien, die teilweise andere Patientenkollektive einschließen (vergleiche Abschnitt 6.2).

Die wissenschaftliche Literatur zur PET bei der Rezidiverkennung von Gliomen ist derzeit noch begrenzt und die vorhandenen Studien sehr klein (vgl. dazu auch die Einschätzung der NCCN Task Force [73]). Die systematische Recherche nach wissenschaftlicher Literatur ergab keine vergleichende Studie, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. der PET/CT in der Rezidiverkennung maligner Gliome zulassen würde. Es fand sich auch keine Evidenzsynthese in ausreichender Qualität, die die vorhandenen Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei malignen Gliomen zusammengefasst hätte. Von 12 identifizierten Primärstudien, die den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprechen, sind 11 mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Außerdem sind alle eingeschlossenen Studien sehr klein. Die einzige Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial enthält die Daten von nur 12 Patienten und erzielt ausschließlich richtig positive Ergebnisse (alle 12 hatten ein Rezidiv). Darüber hinaus erstrecken sich die Publikationen der Studien über einen Zeitraum von 21 Jahren, was zwangsläufig mit einer enormen Heterogenität der Gerätequalitäten und der klinischen Erfahrung in dieser Indikation einhergeht. Auch die Tracer, Fragestellungen, Referenztests und die angestellten Vergleiche sind angesichts der geringen Fallzahlen unvergleichbar.

Die methodischen Limitationen bisher publizierter Studien spiegeln die Komplexität der klinischen Problematik in dieser Indikation wider: geringe Fallzahlen, sehr unterschiedliche

Tumorentitäten, daher kaum standardisierte diagnostische und therapeutische Verfahren, begrenzte Verfügbarkeit von diagnostischen Technologien (insbesondere der PET bzw. von Integrationsgeräten) und Tracern (MET, FLT, etc.). In zukünftigen Studien sollte daher verstärkt auf internationale Kooperation (Multicenterstudien) gesetzt werden. Um die Aussagekraft dieser Studien zu erhöhen, sollten sie auch bereits prospektiv den aktuellen methodischen Anforderungen entsprechend geplant werden.

6.2 Vergleich mit internationalen Empfehlungen

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt den Einsatz der PET unter anderem bei der Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen ([26], vgl. Tabelle 2). Sie stützt sich bei ihrer Empfehlung auf eine Arbeit von Kuwert et al. [74]. In dieser Arbeit werden im Abschnitt zu den Hirntumoren die Vorteile der PET gegenüber der MRT und CT beschrieben. 5 Arbeiten werden zitiert, die Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 80 und 100 % berichten [64,71,75-77]. 2 dieser Arbeiten sind in den vorliegenden Bericht eingeschlossen [64,71]. Die Arbeit von Davis et al. wurde im Volltextscreening ausgeschlossen, weil nur 22 der 35 eingeschlossenen Patienten die Diagnose eines Gehirntumors hatten [75]. Bei diesen 22 blieb unklar, wie viele davon hochgradige Gehirntumoren waren. Die Darstellungen bezogen sich immer auf alle eingeschlossenen Patienten. Eine separate Auswertung der Ergebnisse für Patienten mit hochgradigen Gliomen ist nicht möglich. Di Chiro et al. befassen sich in ihrer Arbeit mit der Primärdiagnose von Gehirntumoren [76]. In der Arbeit von Ogawa et al. waren Patienten mit unterschiedlichen Gliomen (benigne und maligne Formen) eingeschlossen und es finden sich keine separaten Auswertungen für die malignen Gliome [77]. Insgesamt gilt auch für diese Studien, dass sie sehr geringe Fallzahlen enthalten und einige von ihnen mittlerweile (technologisch) nicht mehr auf dem aktuellen Stand sein dürften (Publikation zwischen 1987 und 1997).

Die Schweizerische Gesellschaft für Nuklearmedizin [27] lehnt ihre Empfehlungen an diejenigen des American College of Radiology an, zitiert jedoch eine Leitlinie, die nach den Angaben in der Publikation nicht zu identifizieren ist. Eine thematisch ähnliche Leitlinie des ACR ist im Jahr 2007 erschienen [22]. Diese gibt jedoch keine spezifische Empfehlung ab und bezieht sich nicht auf publizierte Primärstudien.

Die European Association of Nuclear Medicine (EANM) gibt in ihrer Leitlinie nur Empfehlungen zur Aminosäure-PET ab [19]. Die Empfehlung zum Einsatz der PET zur Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und Strahlennekrose wird jedoch nicht mit Evidenz aus klinischen Studien belegt. Eine neuere Empfehlung der EANM [78] empfiehlt die PET in derselben Indikation und bezieht sich dabei auf eine Studie von Kaschten et al. [79]. Diese Studie trennt zum einen nicht zwischen niedriggradigen und höhergradigen Gliomen (vgl. Tabelle 2 der Publikation). Zum anderen berichtet sie (nicht adjustierte) Überlebenszeitanalysen und keine Vierfeldertafeln, was Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts sind.

Die Task Force des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den Vereinigten Staaten kommt in ihrer Bewertung des Nutzens der PET bei der Diagnose von Hirntumoren zu einem ähnlichen Schluss wie der vorliegende Bericht: Die Literatur zu diesem Gebiet reflektiert einen Mangel an belastbaren Daten bezüglich des klinischen Nutzens der PET [73]. Bezüglich der Rezidiverkennung wird der größte Vorteil der PET in der Unterscheidung zwischen Rezidiven und Strahlennekrosen gesehen. Diese Aussage stützt sich auf eine narrative Übersicht von Langleben et al. [80]. Die einzige Arbeit, die in dieser Übersicht die hochgradigen Gliome einschließt, ist die in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Studie von Doyle et al. [64].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die verfügbaren Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften nur teilweise auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts übertragbar sind. Ein Blick auf die zitierte Literatur zeigt, dass sich die meisten der Empfehlungen auf andere bzw. weitere Fragestellungen beziehen. Die NCCN bestätigt das Ergebnis des vorliegenden Berichts [73].

6.3 Weitere relevante Indikationen im Rahmen der Rezidiverkennung

Eine mögliche weitere klinisch relevante Anwendung der PET bzw. PET/CT stellt die Bestimmung des Tumorzivolumens bei rezidivierenden malignen Gliomen zur Therapieplanung dar. Eine vergleichende Studie, die sich mit dieser Fragestellung befasst [81], konnte nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden, da sie sich nicht mit der Frage der Erkennung von Rezidiven befasst. Weitere Forschung in diesem Bereich ist nötig und es gibt bereits Überlegungen, eine nationale bzw. internationale randomisierte Studie zur Bestimmung des Tumorzivolumens zur Planung der Strahlentherapie durchzuführen. Nach Kenntnis unserer klinischen Sachverständigen sind dazu Anträge bei der Deutschen Krebshilfe und beim NCI eingereicht.

7 Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung maligner Gliome ist nicht belegt.

Bislang existieren nur wenige Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT in dieser Indikation. Die 12 in diesen Bericht eingeschlossenen Primärstudien sind alle sehr klein und bis auf eine mit methodischen Mängeln behaftet (geringe Präzision und hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse). Außerdem unterscheiden sich die untersuchten Patientengruppen, eingesetzten Tracer, Grenzwerte und Referenztests so erheblich, dass keine zusammenfassenden Aussagen oder Vergleiche der unterschiedlichen Arten der PET-Diagnostik (Geräte, Tracer, etc.) möglich sind.

Weitere Studien sind dringend erforderlich, um die diagnostische und prognostische Güte und insbesondere den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung maligner Gliome verlässlich bewerten zu können. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der infausten Prognose vieler Patienten mit malignen Gliomen bedarf es multizentrischer Studien und im Idealfall internationaler Kooperationen und vor allem methodisch hochwertiger Studiendesigns, um in vertretbarer Zeit belastbare Daten zu gewinnen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W et al. Positron emission tomography in patients with glioma: a predictor of prognosis. *Cancer* 1988; 62(6): 1074-1078.
2. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S et al. Evaluation of L-3-[¹²³I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(2): 144-151.
3. Barker FG 2nd, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79(1): 115-126.
4. Belohlavek O, Klener J, Vymazal J, Dbaly V, Tovarys F. The diagnostics of recurrent gliomas using FDG-PET: still questionable? *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5(2): 127-130.
5. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48(9): 1468-1481.
6. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [¹⁸F]FDG and ⁸²Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(4): 563-570.
7. Estrada G, Gonzalez-Maya L, Celis-Lopez MA, Gavito J, Larraga-Gutierrez JM, Salgado P et al. Diagnostic approach in suspected recurrent primary brain tumors using ¹⁸F-FDG-PET/MRI, perfusion MRI, visual and quantitative analysis, and three dimensional stereotactic surface projections: first experience in Mexico. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27(5): 329-339.
8. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of ²⁰¹Tl SPECT vs ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(6): 1459-1465.
9. Kim EE, Chung SK, Haynie TP, Kim CG, Cho BJ, Podoloff DA et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992; 12(2): 269-279.
10. Pötzi C, Becherer A, Marosi C, Karanikas G, Szabo M, Dudczak R et al. [¹¹C]methionine and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007; 84(3): 305-314.
11. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation

necrosis after stereotactic radiosurgery: in malignant glioma. *Ann Nucl Med* 2004; 18(4): 291-296.

12. Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy: demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. *J Neurosurg* 1988; 69(6): 830-838.

9 Literatur

1. Gray F, De Girolami U, Poirier J. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2004.
2. Rousseau A, Mokhtari K, Duyckaerts C. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system: what has changed? *Curr Opin Neurol* 2008; 21(6): 720-727.
3. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359(5): 492-507.
4. Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C et al. Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung für Deutschland; Schwerpunktbericht. Berlin: Robert Koch-Institut; 1999.
5. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9311): 1011-1018.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Gliome [online]. 10.2008 [Zugriff: 18.06.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/030-099.htm>.
7. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer Supplement* 2008; 113(7): 1953-1968.
8. Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer* 2004; 101(10): 2293-2299.
9. SNPLogic: interactive SNP selection, annotation and prioritization system [online]. 2008 [Zugriff: 18.09.2009]. URL: <http://www.snplogic.org>.
10. Schüz J, Böhler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schläefer K et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* 2006; 163(6): 512-520.
11. Südwestdeutsches Tumorzentrum. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge [online]. 02.2006 [Zugriff: 30.10.2009]. URL: http://www.stuttgart-region.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv-p-765/Therapieempfehlungen/TLL_Hirntumoren.pdf.
12. Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, Kupelian V, Bondy ML. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 1999; 85(2): 485-491.

13. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2572-2578.
14. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2762-2771.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. Genf: WHO Press; 2007. (WHO/ IARC classification of tumours; Band 1).
16. Feiden S, Feiden W. WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren: revidierte Fassung von 2007 mit kritischen Anmerkungen zum "Typing" und "Grading" diffuser Gliome. *Pathologie* 2008; 29(6): 411-421.
17. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48(9): 1468-1481.
18. Ullrich RT, Kracht LW, Jacobs AH. Neuroimaging in patients with gliomas. *Semin Neurol* 2008; 28(4): 484-494.
19. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11): 1374-1380.
20. Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 2009 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.
21. Bergström M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7(6): 1062-1066.
22. American College of Radiology. ACR practice guideline for performing FDG-PET/CT in oncology [online]. 2007 [Zugriff: 30.01.2009]. URL: http://www.acr.org/EducationCenter/ACRFutureClassroom/fdg_pet_ct.aspx.
23. Krause BJ, Beyer T, Bokisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V et al. Leitlinie FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin* 2007; 46(6): 291-301.

24. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nuklearmedizin* 1996; 35(2): 42-52.
25. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Konsensus: Neuro-PET [online]. 2009 [Zugriff: 28.01.2009]. URL: http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/k_papiere_neuro.php.
26. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 11(28): 1707-1723.
27. Schweizerische Gesellschaft für Nuklearmedizin. Klinische Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (SGNM) für PET-Untersuchungen [online]. 07.04.2008 [Zugriff: 30.01.2009]. URL: http://www.nuklearmedizin.ch/download/rechtliches/Klin_PET_Richtlinien_7_4_2008.pdf.
28. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459-466.
29. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-996.
30. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(8): 2585-2597.
31. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Tse VC. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options. *Neurosurg Focus* 2006; 20(4): E5.
32. Suh DY, Olson JJ. Management of recurrent malignant primary brain tumors; part 1: etiology, clinical diagnosis, and treatment options. *Contemp Neurosurg* 1998; 20: 1-6.
33. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998; 42(4): 709-720.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 28.01.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.

35. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
36. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
37. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
39. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
40. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
42. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
43. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 317-325.
44. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
45. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
46. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.

47. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
48. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
49. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W264.
51. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 1-12.
52. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
53. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
54. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
55. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
56. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
57. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
58. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
59. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
60. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liau L et al. Imaging proliferation in brain tumors with 18F-FLT PET: comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 945-952.

61. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W et al. Positron emission tomography in patients with glioma: a predictor of prognosis. *Cancer* 1988; 62(6): 1074-1078.
62. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S et al. Evaluation of L-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(2): 144-151.
63. Belohlavek O, Klener J, Vymazal J, Dbaly V, Tovarys F. The diagnostics of recurrent gliomas using FDG-PET: still questionable? *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5(2): 127-130.
64. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(4): 563-570.
65. Estrada G, Gonzalez-Maya L, Celis-Lopez MA, Gavito J, Larraga-Gutierrez JM, Salgado P et al. Diagnostic approach in suspected recurrent primary brain tumors using 18FDG-PET/MRI, perfusion MRI, visual and quantitative analysis, and three dimensional stereotactic surface projections: first experience in Mexico. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27(5): 329-339.
66. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(6): 1459-1465.
67. Kim EE, Chung SK, Haynie TP, Kim CG, Cho BJ, Podoloff DA et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992; 12(2): 269-279.
68. Pötzi C, Becherer A, Marosi C, Karanikas G, Szabo M, Dudczak R et al. [11C] methionine and [18F] fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007; 84(3): 305-314.
69. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: in malignant glioma. *Ann Nucl Med* 2004; 18(4): 291-296.
70. Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy: demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. *J Neurosurg* 1988; 69(6): 830-838.

71. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79(1): 115-126.
72. Bender R, Ziegler A, Lange S. Multiple Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(Suppl 1): e30-e32.
73. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 2): S1-S26.
74. Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt* 1998; 69(12): 1045-1060.
75. Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, Hanson MW, Schold SC Jr, Burger PC et al. [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14(3): 515-523.
76. Di Chiro G. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors: a powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol* 1987; 22(5): 360-371.
77. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H et al. Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 1991; 32(3): 197-202.
78. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Nagren K et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 2103-2110.
79. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998; 39(5): 778-785.
80. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000; 41(11): 1861-1867.
81. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Piert 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.

Anhang A: Suchstrategien**1. The Cochrane Library (Wiley)**

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 11.11.2009

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Brain Neoplasms, this term only	905
#2	(brain or intracerebral* or intra cerebral*) NEAR/3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*):ti,ab	444
#3	(neurocytom* or neuroglia* or GBM):ti,ab	70
#4	MeSH descriptor Glioma explode all trees	490
#5	MeSH descriptor Neoplasms, Neuroepithelial, this term only	1
#6	MeSH descriptor Choroid Plexus Neoplasms, this term only	0
#7	(gliom* or glioblastom*):ti,ab	565
#8	(Astrocytom* or Gliosarcom* or Oligodendrogliom* or Ependymo* or Oligoastrocytom* or Gangliogliom* or Spongioblastom*):ti,ab	196
#9	(Choroid plexus):ti,ab	21
#10	(neuroepithelia*):ti,ab	1
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	1410
#12	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees	507
#13	(pet or petscan* or positron):ti,ab	1691
#14	(pet* and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ti,ab	526
#15	(#12 OR #13 OR #14)	1778
#16	(#11 AND #15)	31
#17	(#16)	20

2. CRD Databases

- DARE
- HTA

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 11.11.2009

	Search	Matching records
# 1	MeSH Brain Neoplasms	107
# 2	(brain OR intracerebral* OR intra AND cerebral*) AND (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom*)	178
# 3	neurocytom* OR neuroglia* OR GBM	7
# 4	MeSH Glioma EXPLODE 1 2 3	47
# 5	MeSH Neoplasms, Neuroepithelial	0
# 6	MeSH Choroid Plexus Neoplasms	0
# 7	gliom* OR glioblastom*	59
# 8	Astrocytom* OR Gliosarcom* OR Oligodendrogliom* OR Ependymo* OR Oligoastrocytom* OR Gangliogliom* OR Spongioblastom*	16
# 9	Choroid AND plexus	2
# 10	neuroepithelia*	0
# 11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	242
# 12	MeSH Positron-Emission Tomography EXPLODE 1 2 3 4 5	125
# 13	pet OR petscan* OR positron	307
# 14	pet OR petscan* OR positron	307
# 15	(pet* AND (deoxy* OR de AND oxy* OR fluor* OR fdg* OR amino*))	201
# 16	#12 OR #13 OR #15	385
# 17	#11 AND #16 [DARE, HTA]	21

3. EMBASE

- EMBASE 1980 to 2009 November 10 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 11.11.2009

#	Searches	Results
1	*Brain tumor/	14689
2	exp Glioma/	37836
3	exp Astrocytoma/	8845

#	Searches	Results
4	Choroid plexus tumor/	470
5	exp Gliosis/	3391
6	((brain or intracerebral* or intra cerebral*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	20935
7	(neurocytom* or neuroglia* or GBM).ab,ti.	4950
8	(gliom* or glioblastom*).ab,ti.	29009
9	(Astrocytom* or Gliosarcom* or Oligodendrogliom* or Ependymo* or Oligoastrocytom* or Gangliogliom* or Spongioblastom*).ab,ti.	12944
10	(Choroid plexus adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	451
11	(neuroepithelia* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	659
12	or/1-10	69916
13	positron emission tomography/	44308
14	(pet or petscan* or positron).ab,ti.	40463
15	(pet* and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.	15196
16	or/13-15	56911
17	and/12,16	1787

4. Medline

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 11.11.2009

#	Searches	Results
1	*Brain Neoplasms/	56460
2	((brain or intracerebral* or intra cerebral*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	27630
3	(neurocytom* or neuroglia* or GBM).ab,ti.	6488

#	Searches	Results
4	Glioma/	23242
5	exp Astrocytoma/	19895
6	exp Ependymoma/	3919
7	exp Ganglioglioma/	543
8	exp Gliosarcoma/	466
9	exp Oligodendroglioma/	2706
10	Neoplasms, Neuroepithelial/	473
11	Choroid Plexus Neoplasms/	430
12	(gliom* or glioblastom*).ab,ti.	34821
13	(Astrocytom* or Gliosarcom* or Oligodendrogliom* or Ependymo* or Oligoastrocytom* or Gangliogliom* or Spongioblastom*).ab,ti.	15905
14	(Choroid plexus adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	558
15	(neuroepithelia* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.	771
16	or/1-15	98003
17	Positron-Emission Tomography/	14281
18	(pet or petscan* or positron).ab,ti.	45518
19	(pet* and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.	17365
20	or/17-19	51448
21	and/16,20	1544
22	animals/ not (animals/ and humans/)	3411029
23	21 not 22	1416

- Pubmed

Recherchezeitraum: Begrenzung auf Segmente „in process“ und „publisher“

Datum der Recherche: 11.11.2009

Search	Most Recent Queries	Result
#25	Search (brain[TIAB] OR intracerebral*[TIAB] OR intra cerebral*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])	
#26	Search neurocytom*[TIAB] OR neuroglia*[TIAB] OR GBM[TIAB]	6247

Search	Most Recent Queries	Result
#27	Search gliom*[TIAB] OR glioblastom*[TIAB]	33587
#28	Search Astrocytom*[TIAB] OR Gliosarcom*[TIAB] OR Oligodendrogliom*[TIAB] OR Ependymo*[TIAB] OR Oligoastrocytom*[TIAB] OR Gangliogliom*[TIAB] OR Spongioblastom*[TIAB]	15493
#29	Search (Choroid plexus[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])	1100
#30	Search (neuroepithelia*[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])	968
#31	Search #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	83012
#32	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]	44194
#33	Search pet*[TIAB] and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])	11650
#34	Search #32 OR #33	44929
#35	Search #31 AND #34	1554
#36	Search in process[sb] OR publisher[sb]	800015
#37	Search #35 AND #36	66

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. Cerebral positron emission tomography with F¹⁸ fluoro-desoxy-glucose [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(1): 38-40. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
2. Tumor-related headache as a late complication of radiosurgery. Headache 2002; 42(8): 834. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)
3. AIPES Conference, Brussels, 21 November 2006. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(5): 806-807. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Methamphetamine and microglial activation in the human brain. Neuroscientist 2008; 14(5): 407. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)
5. Aboagye EO, Kelson AB, Tracy M, Workman P. Preclinical development and current status of the fluorinated 2-nitroimidazole hypoxia probe N-(2-hydroxy-3,3,3-trifluoropropyl)-2-(2-nitro-1-imidazolyl) acetamide (SR 4554, CRC 94/17): a non-invasive diagnostic probe for the measurement of tumor hypoxia by magnetic resonance spectroscopy and imaging, and by positron emission tomography. Anticancer Drug Des 1998; 13(6): 703-730. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
6. Abou-Khalil B, Fakhoury T, Jennings M, Moots P, Warner J, Kessler RM. Inhibitory motor seizures: correlation with centroparietal structural and functional abnormalities. Acta Neurol Scand 1995; 91(2): 103-108. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
7. Aboulafia DM, Ratner L, Miles SA, Harrington WJ Jr. Antiviral and immunomodulatory treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: AIDS Malignancies Consortium pilot study 019. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6(5): 399-402. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
8. Abourbeh G, Dissoki S, Jacobson O, Litchi A, Ben Daniel R, Laki D et al. Evaluation of radiolabeled ML04, a putative irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor, as a bioprobe for PET imaging of EGFR-overexpressing tumors. Nuclear Medicine & Biology 2007; 34(1): 55-70. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
9. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron emission tomography: experience with PET and synthesis of the evidence; a joint project produced on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment [online]. 11.1999 [Zugriff: 22.06.2010]. URL:

http://inahta.episerverhotell.net/upload/Joint/PET_1999.pdf. – **Ausschlussgrund: E4**
(Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

10. Adelson PD, Peacock WJ, Chugani HT, Comair YG, Vinters HV, Shields WD et al. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18(4): 169-178. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

11. Adjei AA, Christian M, Ivy P. Novel designs and end points for phase II clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6): 1866-1872. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

12. Adler JR Jr, Kondziolka D, Gutin PH, Bruce JN, Sawaya R, Piepmeier JM et al. Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer: comments. *Neurosurgery* 2005; 57(5 Suppl): S4-1-S4-4. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

13. Adonai N, Nguyen KN, Walsh J, Iyer M, Toyokuni T, Phelps ME et al. Ex vivo cell labeling with ^{64}Cu -pyruvaldehyde-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone) for imaging cell trafficking in mice with positron-emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(5): 3030-3035. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

14. Aerts HJWL, Dubois L, Perk L, Vermaelen P, Van Dongen GAMS, Wouters BG et al. Disparity between in vivo EGFR expression and ^{89}Zr -labeled cetuximab uptake assessed with PET. *J Nucl Med* 2009; 50(1): 123-131. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

15. Agulnik M, Mason WP. Recent advances in the treatment of oligodendrogliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6(3): 212-217. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

16. Agulnik M, Mason WP. The changing management of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(6): 1249-1266. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

17. Aihara T, Hiratsuka J, Morita N, Uno M, Sakurai Y, Maruhashi A et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using ^{18}F -BPA PET. *Head Neck* 2006; 28(9): 850-855. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. Aiken RD, Jaeckle KA. Introduction: malignant astrocytomas. *Semin Oncol* 1994; 21(2): 125. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

19. Ak I, Blokland JA, Pauwels EK, Stokkel MP. The clinical value of ^{18}F -FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(6): 763-778. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
20. Akabani G, Reardon DA, Coleman RE, Wong TZ, Metzler SD, Bowsher JE et al. Dosimetry and radiographic analysis of ^{131}I -labeled anti-tenascin 81C6 murine monoclonal antibody in newly diagnosed patients with malignant gliomas: a phase II study. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 1042-1051. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
21. Akcaer M, Milman T, Finger PT. Imaging of endometrioid adenocarcinoma of the uterus metastatic to the ciliary body. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39(3): 246-249. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
22. Akiguchi I. Neuroradiologic and pathologic approaches to the diagnosis of dementia syndrome [Japanisch]. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39(1): 110-112. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
23. Akimov GA, Mikhailenko AA, Zinchenko VA, Zaichenko IE, Kuznetsov SV. Difficulties in the diagnosis of brain tumors [Russisch]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1988; 88(9): 57-61. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
24. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11(3): 485-500. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
25. Alagona P Jr, Eikman EA, Cacciatore R, Zangara L. Positron emission tomography in clinical practice. *J Fla Med Assoc* 1992; 79(7): 453-458. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
26. Al-Aish M, Coleman RE, Larson SM, Barrio J, Brodack J, Brooks D et al. National cancer institute workshop statement: advances in clinical imaging using positron emission tomography, September 14-16, 1988. *Arch Intern Med* 1990; 150(4): 735-739. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
27. Alavi A, Alavi JB, Lenkinski RE. Complementary roles of PET and MR spectroscopy in the management of brain tumors. *Radiology* 1990; 177(3): 617-618. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)
28. Alavi A, Kramer E, Wegener W, Alavi J. Magnetic resonance and fluorine-18 deoxyglucose imaging in the investigation of a spinal cord tumor. *J Nucl Med* 1990; 31(3): 360-364. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

29. Alavi A, Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl Med* 2002; 32(1): 2-5. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
30. Alavi JB, Alavi A, Goldberg HI, Dann R, Hickey W, Reivich M. Sequential computerized tomography and positron emission tomography studies in a patient with malignant glioma. *Nucl Med Commun* 1987; 8(7): 457-468. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
31. Alexander E III. Glioblastoma revisited: do clinical observations match basic science theory? *Radiosurgery: clinical observations. J Neurooncol* 1993; 17(2): 167-173. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
32. Alexiou G, Tsiouris S, Fotopoulos AD. Single-photon emission computed tomography in the evaluation of brain tumors and the diagnosis of relapse vs radiation necrosis [Griechisch]. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(3): 205-208. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
33. Alexiou GA, Polyzoidis KS, Voulgaris S, Tsiouris S, Fotopoulos AD, Kyritsis AP. Technetium Tc99m tetrofosmin single-photon emission CT for the assessment of glioma proliferation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(10): e96. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
34. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. Discrimination between glioma recurrence and radiation-induced necrosis: in regards to Qing-Shi et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:151-158). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1585-1586. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
35. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. Brain SPECT by ^{99m}Tc-tetrofosmin for the differentiation of tumor recurrence from radiation injury. *J Nucl Med* 2008; 49(10): 1733-1734. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
36. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT for the detection of glioma recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1571-1572. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
37. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. The use of PET scan in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2008; 86(3): 359-360. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
38. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Voulgaris S, Argyropoulou MI, Fotopoulos AD. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J*

Neurooncol 2009; 95(1): 40118. – **Ausschlussgrund: E4** (Studententyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

39. Alexiou GA, Tsiouris S, Polyzoidis KS, Kyritsis AP, Fotopoulos AD. ^{99m}Tc-Tetrofosmin brain SPECT in prognostic assessment of high-grade gliomas. Radiother Oncol 2008; 86(2): 290. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

40. Alexiou GA, Tsiourts S, Potyzoidis KS, Kyritsis AP, Fotopoulos AD. Scintigraphic assessment of recurrent glioma with focus on proliferation. Nucl Med Commun 2008; 29(9): 840-841. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

41. Alexiou GA, Voulgaris S, Polyzoidis K, Fotopoulos AD, Tsiouris S, Kyritsis AP. Comment on "Differentiation of tumour recurrence from radiation necrosis in high-grade gliomas using 201Tl-SPECT". J Clin Neurosci 2009; 16(8): 1112. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

42. Alger JR, Frank JA, Bizzi A, Fulham MJ, DeSouza BX, Duhaney MO et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. Radiology 1990; 177(3): 633-641. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

43. Alheit H, Oehme L, Winkler C, Füchtner F, Hoepfing A, Grabowski J et al. Radiation treatment planning in brain tumours: potential impact of 3-O-methyl-6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA and PET. Nucl Med (Stuttg) 2008; 47(5): 200-204. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

44. Aliaga A, Rosa-Neto P, Mzengeza S, Beddell B. Upregulation of PBR binding sites in brain C6 glioma model: a [¹¹C]PK11195 micropet study. J Cereb Blood Flow Metab 2007; 27(Suppl 1): PP03-04M. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

45. Almubarak S, Gan YC, Steinbok P, Hendson G, Poskitt K, Nadel H et al. Occurrence of basal ganglia germ cell tumors without a mass. Arch Neurol 2009; 66(6): 789-792. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

46. Ambrus E, Kuncz A, Janoki G, Voros E, Szakall S, Balkay L et al. Evaluation of the nature of brain tumors using methods of nuclear medicine [Ungarisch]. Orv Hetil 1999; 140(36): 1979-1983. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

47. Amendola BE. Positron emission tomography in patients with glioma: a predictor of prognosis. Surg Gynecol Obstet 1990; 170(4): 59. – **Ausschlussgrund: E4** (Studententyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

48. Ametamey SM, Honer M. Pharmacological prerequisites for PET ligands and practical issues in preclinical PET research. Ernst Schering Res Found Workshop 2007; (62): 317-327. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
49. Anbar M, Kosary I, Laor Y, Guttmann S, Lewitus Z, Askenasy H. The localization of intracranial tumors by positron emitting F18 labelled fluoborate. Proc Staff Meet Pethah Tiqva Isr Beilinson Hosp 1961; 10: 50-52. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
50. Andersen PB, Blinkenberg M, Lassen U, Kosteljanetz M, Wagner A, Poulsen HS et al. A prospective PET study of patients with glioblastoma multiforme. Acta Neurol Scand 2006; 113(6): 412-418. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
51. Andersen PB, Krabbe K, Leffers AM, Schmiegelow M, Holm S, Laursen H et al. Cerebral glucose metabolism in long-term survivors of childhood primary brain tumors treated with surgery and radiotherapy. J Neurooncol 2003; 62(3): 305-313. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
52. Anderson CJ, Ferdani R. Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research. Cancer Biother Radiopharm 2009; 24(4): 379-393. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
53. Anderson JH, Strandberg JD, Wong DF, Conti PS, Barker PB, Blackband SJ et al. Multimodality correlative study of canine brain tumors: proton magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography, and histology. Invest Radiol 1994; 29(6): 597-605. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
54. Anger HO, Gottschalk A. Localization of brain tumors with the positron scintillation camera. J Nucl Med 1963; 4: 326-330. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
55. Anil SM, Tetsuo K, Yoko K, Shinya N, Hirotoshi S. An overview in stereotactic radiosurgery. Pan Arab Journal of Neurosurgery 2009; 13(1): 1-13,148. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
56. Antoni G, Omura H, Bergstrom M, Furuya Y, Moulder R, Roberto A et al. Synthesis of L-2,4-Diamino[4-¹¹C]butyric acid and its use in some in vitro and in vivo tumour models. Nucl Med Biol 1997; 24(6): 595-601. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
57. Arai N, Takahashi T, Komori T, Yagishita A, Shimizu H. Diagnostic surgical neuropathology of intractable epilepsy. Neuropathology 2007; 27(6): 594-600. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

58. Arbab AS, Janic B, Haller J, Pawelczyk E, Liu W, Frank JA. In vivo cellular imaging for translational medical research. *Curr Med Imaging Rev* 2009; 5(1): 19-38. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

59. Arbit E, Cheung NK, Yeh SD, Daghighian F, Zhang JJ, Cordon-Cardo C et al. Quantitative studies of monoclonal antibody targeting to disialoganglioside GD2 in human brain tumors. *Eur J Nucl Med* 1995; 22(5): 419-426. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

60. Archip N, Clatz O, Whalen S, Dimaio SP, Black PM, Jolesz FA et al. Compensation of geometric distortion effects on intraoperative magnetic resonance imaging for enhanced visualization in image-guided neurosurgery. *Neurosurgery* 2008; 62(3 Suppl 1): 209-215. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

61. Armstrong TS, Cohen MZ, Weinberg J, Gilbert MR. Imaging techniques in neuro-oncology. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20(4): 231-239. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

62. Aronen HJ, Pardo FS, Kennedy DN, Belliveau JW, Packard SD, Hsu DW et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2189-2200. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

63. Arroyo S, Lesser RP. PET, MRI, and epilepsy. *Neurology* 1993; 43(10): 2156. –

Ausschlussgrund: E4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

64. Asenbaum S. Bildgebung in der Neuroonkologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2009; 10(2): 9-15. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

65. Asensio C, Perez-Castejon MJ, Maldonado A, Montz R, Ruiz JA, Santos M et al. The role of PET-FDG in questionable diagnosis of relapse in the presence of radionecrosis of brain tumors [Spanisch]. *Rev Neurol* 1998; 27(157): 447-452. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

66. Assadian S, Aliaga A, Del Maestro RF, Evans AC, Bedell BJ. FDG-PET imaging for the evaluation of antiglioma agents in a rat model. *Neuro-oncol* 2008; 10(3): 292-299. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

67. Atkinson M, Juhasz C, Shah J, Guo X, Kupsky W, Fuerst D et al. Paradoxical imaging findings in cerebral gliomas. *J Neurol Sci* 2008; 269(1-2): 180-183. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

68. Au Yong TK, Wong CP, Leung YK, Chu KS, Tong WCM. Evaluation of positron-emission tomography in the diagnosis of primary tumours in patients presenting with metastases: prospective study. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists* 2005; 8(1): 9-14. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
69. Ausman JI. In this issue... *Surg Neurol* 2003; 60(5): 369-370. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
70. Ausman JI. In this issue... *Surg Neurol* 2008; 69(1): 1-2. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
71. Austin JR, Wong FC, Kim EE. Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(4): 404-407. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
72. Auyeung KM, Khong PL, Mak HKF, Chan GCF. Unilateral germinoma in the basal ganglia: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists* 2008; 11(1): 24-27. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
73. Avril N, Propper DJ. Functional PET imaging in cancer drug development. *Future Oncol* 2007; 3(2): 215-228. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
74. Baba T, Fukui M, Takeshita I, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hasuo K. Selective enhancement of intratumoral blood flow in malignant gliomas using intra-arterial adenosine triphosphate. *J Neurosurg* 1990; 72(6): 907-911. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
75. Backes H, Ullrich R, Neumaier B, Kracht L, Wienhard K, Jacobs AH. Noninvasive quantification of ¹⁸F-FLT human brain PET for the assessment of tumour proliferation in patients with high-grade glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 1960-1967. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
76. Bader JB, Samnick S, Schaefer A, Hagen T, Moringlane JR, Feiden W et al. Beitrag der Nuklearmedizin zur Diagnostik des Hirntumorrezidivs und der zerebralen Radionekrose. *Radiologe* 1998; 38(11): 924-929. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
77. Bading JR, Shields AF. Imaging of cell proliferation: status and prospects. *J Nucl Med* 2008; 49(Suppl 2): 64S-80S. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

78. Bairamian D, Di Chiro G, Theodore WH, Holmes MD, Dorwart RH, Larson SM. MR imaging and positron emission tomography of cortical heterotopia. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9(6): 1137-1139. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
79. Baker CH, Morris JC. The sodium-iodide symporter. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004; 4(3): 167-174. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
80. Baker GR. Localization: conventional and CT simulation. *Br J Radiol* 2006; 79(Special issue): S36-S49. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
81. Bakheet SM, Hassounah M, Al-Watban J, Homsy M, Powe J, Larsson S. F-18 FDG PET scan of a metastatic pineoblastoma. *Clin Nucl Med* 1999; 24(3): 198-199. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
82. Bale RJ, Vogele M, Martin A, Auer T, Hensler E, Eichberger P et al. VBH head holder to improve frameless stereotactic brachytherapy of cranial tumors. *Comput Aided Surg* 1997; 2(5): 286-291. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
83. Balkema C, Meersseman W, Hermans G, Stroobants S, Verhoef G, Verbeken E et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphoma with encephalopathy and renal involvement. *Acta Clin Belg* 2008; 63(3): 185-189. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
84. Ballesterio J. Essentials of proton magnetic resonance spectroscopy and applications in space-occupying lesions of the brain. *Appl Radiol* 2001; 30(4 Suppl): 55-63. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
85. Bamberg M, Herrmann R, Schackert G. Innovative Therapieansätze sind gefordert. *Onkologe* 1998; 4(7): 577-578. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
86. Bansal A, Shuyan W, Hara T, Harris RA, DeGrado TR. Biodisposition and metabolism of [¹⁸F]fluorocholine in 9L glioma cells and 9L glioma-bearing fisher rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(6): 1192-1203. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
87. Baracos VE, Mackenzie ML. Investigations of branched-chain amino acids and their metabolites in animal models of cancer. *J Nutr* 2006; 136(1): 237S-242S. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

88. Barbagallo GMV, Jenkinson MD, Brodbelt AR. Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate? Br J Neurosurg 2008; 22(3): 452-455. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
89. Barbet J, Chatal JF, Gauche F, Martino J. Which radionuclides will nuclear oncology need tomorrow? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(6): 627-630. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
90. Barbet J, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. What can be expected from nuclear medicine tomorrow? Cancer Biother Radiopharm 2008; 23(4): 483-504. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
91. Baris D, Armstrong BG, Deadman J, Theriault G. A mortality study of electrical utility workers in Quebec. Occup Environ Med 1996; 53(1): 25-31. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
92. Barkovich AJ, Raybaud CA. Malformations of cortical development. Neuroimaging Clin N Am 2004; 14(3): 401-423. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
93. Baron MC. Advances in the care of children with brain tumors. J Neurosci Nurs 1991; 23(1): 39-43. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
94. Bart J, Groen HJ, Hendrikse NH, Van der Graaf WT, Vaalburg W, De Vries EG. The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. Cancer Treat Rev 2000; 26(6): 449-462. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
95. Barth RF. A critical assessment of boron neutron capture therapy: an overview. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 1-5. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
96. Barth RF, Joensuu H. Boron neutron capture therapy for the treatment of glioblastomas and extracranial tumours: as effective, more effective or less effective than photon irradiation? Radiother Oncol 2007; 82(2): 119-122. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
97. Barth RF, Soloway AH. Boron neutron capture therapy of brain tumors: current status and future prospects. J Neurooncol 1997; 33(1-2): 3-7. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
98. Bartha L, Benke T, Bauer G, Trinka E. Interictal language functions in temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(6): 808-814. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

99. Bartsch R, Weitmann HD, Pennwieser W, Wenzel C, Muschitz S, Baldass M et al. Retrospective analysis of re-irradiation in malignant glioma: a single-center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(23-24): 821-826. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
100. Barwick T, Bencherif B, Mountz JM, Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl Med Commun* 2009; 30(12): 908-917. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
101. Basile D, Birattari C, Bonardi M. Excitation functions and production of arsenic radioisotopes for environmental toxicology and biomedical purposes. *Int J Appl Radiat Isot* 1981; 32(6): 403-410. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
102. Basilion JP, Chiocco EA, Ichikawa T, Terada K, Date I, Tamiya T. Molecular imaging of transgene expression in brain tumor [Japanisch]. *No Shinkei Geka* 2004; 32(8): 805-824. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
103. Baskin HJ Jr. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008; 38(9): 936-952. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
104. Basu S. Selecting the optimal image segmentation strategy in the era of multitracer multimodality imaging: a critical step for image-guided radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(2): 180-181. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
105. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(3): 131-137. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
106. Batista CEA, Juhasz C, Muzik O, Kupsky WJ, Barger G, Chugani HT et al. Imaging correlates of differential expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human brain tumors. *Mol Imaging Biol* 2009; 11(6): 460-466. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
107. Bauer A, Langen KJ, Bidmon H, Holschbach MH, Weber S, Olsson RA et al. ¹⁸F-CPFPX PET identifies changes in cerebral A₁ adenosine receptor density caused by glioma invasion. *J Nucl Med* 2005; 46(3): 450-454. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

108. Bauer R, Dobesberger J, Unterhofer C, Unterberger I, Walser G, Bauer G et al. Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(12): 1211-1217. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
109. Bauman G, Wong E, McDermott M. Fractionated radiotherapy techniques. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17(2): 99-110. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
110. Beaney RP. Positron emission tomography in the study of human tumors. *Semin Nucl Med* 1984; 14(4): 324-341. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
111. Beaney RP. Positron emission tomography in oncology. *Clinics in Oncology* 1986; 5(1): 199-222. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
112. Beaney RP, Brooks DJ, Leenders KL, Thomas DG, Jones T, Halnan KE. Blood flow and oxygen utilisation in the contralateral cerebral cortex of patients with untreated intracranial tumours as studied by positron emission tomography, with observations on the effect of decompressive surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(4): 310-319. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
113. Beauchesne P. Nuclear imaging in brain tumours. *J Postgrad Med* 2003; 49(4): 320-321. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
114. Beauchesne P, Pedoux R, Soler C. Imaging malignant gliomas with ^{99m}Tc-MIBI brain single-photon emission computed tomography. *Curr Med Imaging Rev* 2006; 2(2): 227-235. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
115. Beaumont TL, Kupsky WJ, Barger GR, Sloan AE. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2007; 83(1): 39-46. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
116. Beaurain J, Clemenceau S, Duyckaerts C, Benavides J, Baulac M, Hauw JJ et al. Morphometric and autoradiographic study of neuronal loss and gliosis in cases of temporal lobe epilepsy associated with sclerosis of the hippocampus [Französisch]. *Chirurgie* 1995; 120(9): 486-493. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
117. Becherer A, Karanikas G, Szabo M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [¹⁸F]fluorodopa and [¹¹C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(11): 1561-1567. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

118. Beer AJ, Haubner R, Sarbia M, Goebel M, Luderschmidt S, Grosu AL et al. Positron emission tomography using [¹⁸F]Galacto-RGD identifies the level of integrin $\alpha\beta 3$ expression in man. Clin Cancer Res 2006; 12(13): 3942-3949. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

119. Belhocine T, Bolle S, Alberini JL, Daenen F, Rutten I, Rigo P. A case of cerebral metastases of unknown origin: utility of F-18 FDG positron emission tomography to localize the primary tumor. Clin Nucl Med 2001; 26(9): 793. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

120. Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny J Jr, Liscak R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(1): 96-100. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

121. Black KL, Emerick T, Hoh C, Hawkins RA, Mazziotta J, Becker DP. Thallium-201 SPECT and positron emission tomography equal predictors of glioma grade and recurrence. Neurol Res 1994; 16(2): 93-96. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

122. Blaire T, Jeanguillaume C, Menei P, Michalak S, Delhayé M, Morel O et al. Dual phase FDG-PET as a prognostic factor in brain tumor [Französisch]. Medecine Nucleaire 2006; 30(2): 85-95. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

123. Bobek-Billewicz B. Neuroimaging in monitoring the therapy and recurrence of brain tumors. Neuroradiology Journal 2008; 21(Suppl 1): 100-111. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

124. Borbely K, Nyary I, Toth M, Ericson K, Gulyas B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹¹C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. J Neurol Sci 2006; 246(39845): 85-94. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

125. Borgwardt L, Hojgaard L, Carstensen H, Laursen H, Nowak M, Thomsen C et al. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. J Clin Oncol 2005; 23(13): 3030-3037. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

126. Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R. A proposal for the rational use of the PET in oncology [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(3): 163-173. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

127. Braun V, Dempf S, Weller R, Reske SN, Schachenmayr W, Richter HP. Cranial neuronavigation with direct integration of ^{11}C methionine positron emission tomography (PET) data: results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144(8): 777-782. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
128. Brem SS, Bierman PJ, Black P, Brem H, Chamberlain MC, Chiocca EA et al. Central nervous system cancers: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6(5): 456-504. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
129. Britz-Cunningham SH, Millstine JW, Gerbaudo VH. Improved discrimination of benign and malignant lesions on FDG PET/CT, using comparative activity ratios to brain, basal ganglia, or cerebellum. *Clin Nucl Med* 2008; 33(10): 681-687. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
130. Cabrera Villegas A, Garcia Velloso Ma J, Gamez Cenzano C. Positron emission tomography (PET) in clinical oncology (part III) [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21(4): 304-323. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
131. Cai L, Gao S, Li DC, Li YS, Chen QS, Xing XL. Value of ^{18}F -FDG and ^{11}C -MET PET-CT in differentiation of brain ringlike-enhanced neoplastic and non-neoplastic lesions on MRI imaging [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009; 31(2): 134-138. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
132. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001; 96(3): 191-197. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
133. Charnley N, West CM, Barnett CM, Brock C, Bydder GM, Glaser M et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2): 331-338. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)
134. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liao L et al. Imaging proliferation in brain tumors with ^{18}F -FLT PET: comparison with ^{18}F -FDG. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 945-952. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
135. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W et al. ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ^{18}F -FDG PET and evaluation of

diagnostic accuracy. J Nucl Med 2006; 47(6): 904-911. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

136. Chen YR, Li WX, Lin YR, Chen LH. Value of ^{18}F -FDG PET imaging in diagnosing tumor residue of intracranial glioma after surgery and radiotherapy [Chinesisch]. Ai Zheng 2004; 23(10): 1210-1212. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

137. Chernov M, Hayashi M, Izawa M, Ochiai T, Usukura M, Abe K et al. Differentiation of the radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases: importance of multi-voxel proton MRS. Minim Invasive Neurosurg 2005; 48(4): 228-234. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

138. Choi SJ, Kim JS, Kim JH, Oh SJ, Lee JG, Kim CJ et al. [^{18}F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET for the diagnosis and grading of brain tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(6): 653-659. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

139. Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS et al. Usefulness of ^{11}C -methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(2): 176-182. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

140. Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS et al. Usefulness of ^{11}C -methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(2): 176-182. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

141. Coleman RE. Positron tomography: the case for reimbursement. Appl Radiol 18(9): 39-45. – **Ausschlussgrund: E4** (Studentyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

142. Coleman RE, Hawk TC, Hamblen SM, Laymon CM, Turkington TG. Detection of recurrent brain tumor: comparison of MR registered camera-based and dedicated PET images. Clin Positron Imaging 1999; 2(1): 57-61. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

143. Czech N, Brenner W, Kampen WU, Henze E. Die diagnostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125(18): 565-567. – **Ausschlussgrund: E4** (Studentyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

144. Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, Hanson MW, Schold SC Jr, Burger PC et al. [^{18}F]2-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia. AJNR Am J Neuroradiol 1993;

14(3): 515-523. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

145. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M et al. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* 2001; 95(5): 746-750. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

146. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. *J Neurooncol* 2000; 49(2): 157-163. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

147. Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Tralins KS, Krohn KA, Muzi M et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 886-891. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

148. Farmakis G, Brandau W, Hellwig D, Wollenweber F, Schaefer A, Kirsch CM et al. PET imaging with p-[I-124]iodo-l-phenylalanine as a new tool for diagnosis and postoperative control in patients with glioma. *Clin Nucl Med* 2008; 33(6): 441-442. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

149. Fischman AJ. PET imaging of brain tumors. *Cancer Treat Res* 2008; 143: 67-92. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

150. 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. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)

151. Grosu AL, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M, Schratzenstaller U et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(8): 483-499. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

152. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Piert 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. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Vollring-PET bzw. -PET/CT)

153. Gulyas B, Nyary I, Borbely K. FDG, MET or CHO? The quest for the optimal PET tracer for glioma imaging continues. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(9): 470-471. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

154. Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasakawa Y, Ichikawa T et al. ^{11}C -methionine (MET) and ^{18}F -fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2009-2017. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
155. Heiss WD, Heindel W, Herholz K, Bunke J, Jeske J. Comparison of FDG-PET and image-guided P-31 MR spectroscopy in brain tumors. In: Meyer JS (Ed). *Cerebral vascular disease 7: proceedings of the World Federation of Neurology 14th International Salzburg Conference*; 28.09.-01.10.1988; Salzburg, Österreich. Amsterdam: Excerpta medica 1989. S. 137-142. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
156. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(1): 35-47. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
157. Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, Li H, Dittmar C, Garlip G et al. ^{18}F -fluoro-L-thymidine and ^{11}C -methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med* 2005; 46(12): 1948-1958. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
158. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H et al. Metabolic assessment of gliomas using ^{11}C -methionine, [^{18}F] fluorodeoxyglucose, and ^{11}C -choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(6): 1176-1182. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
159. Kim CK, Alavi JB, Alavi A, Reivich M. New grading system of cerebral gliomas using positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 1991; 10(1): 85-91. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
160. Koot RW, Habraken JBA, Hulshof MCCM, Paans AMJ, Bosch DA, Pruim J. What is the value of emission tomography studies in patients with a primary glioblastoma multiforme treated by ^{192}Ir brachytherapy? *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(4): 345-349. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
161. Kostenikov NA, Fadeev NP, Tiutin LA, Savello VE, Savicheva II. Experience on clinical application of positron emission tomography with a new radiopharmaceutical preparation sodium ^{11}C -butyrate in differential diagnosis of pathological volume in brain formation [Russisch]. *Vestn Rentgenol Radiol* 1999; (5): 7-10. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
162. Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M et al. Delineation of brain tumor extent with [^{11}C]L-methionine positron emission tomography: local comparison

with stereotactic histopathology. Clin Cancer Res 2004; 10(21): 7163-7170. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

163. Kumar R, Chauhan A. Positron emission tomography: clinical applications in oncology; part 2. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6(4): 625-640. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

164. Langen KJ, Hamacher K, Pauleit D, Floeth FW, Stoffels G, Bauer D et al. Evaluation of new ¹⁸F-labeled amino acids for brain PET. Anat Embryol (Berl) 2005; 210(5-6): 455-461. –

Ausschlussgrund: E4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

165. Lee JK, Liu RS, Shiang HR, Pan DHC. Usefulness of semiquantitative FDG-PET in the prediction of brain tumor treatment response to gamma knife radiosurgery. J Comput Assist Tomogr 2003; 27(4): 525-529. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

166. Levivier M, Massager N, Wikler D, Devriendt D, Goldman S. Integration of functional imaging in radiosurgery: the example of PET scan. Prog Neurol Surg 2007; 20: 68-81. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

167. Levivier M, Massager N, Wikler D, Goldman S. Modern multimodal neuroimaging for radiosurgery: the example of PET scan integration. Acta Neurochir Suppl 2004; 91: 1-7. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

168. Levivier M, Massager N, Wikler D, Lorenzoni J, Ruiz S, Devriendt D et al. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. J Nucl Med 2004; 45(7): 1146-1154. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

169. Lichy MP, Henze M, Plathow C, Bachert P, Kauczor HU, Schlemmer HP. Metabolische Bildgebung zur Verlaufskontrolle stereotaktisch bestrahlter Gliome: Wertigkeit der 1H-MR-Spektroskopie im Vergleich zur FDG-PET und IMT-Spect. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 2004; 176(8): 1114-1121. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

170. Maldonado A, Alfonso JM, Ossola G, Pozo MA, Santos M, Rodriguez S. The role of PET-FDG in resolving diagnostic doubt: recurrence vs. radionecrosis in brain tumors: experience in 94 patients. Rivista di Neuroradiologia 2003; 16(5): 887-890. –

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

171. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperriere N et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. Curr Oncol 2007; 14(3): 110-117. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

172. McCarthy M, Yuan JB, Campbell A, Lenzo NP, Butler-Henderson K. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in brain tumours: the Western Australia positron emission tomography/cyclotron service experience. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52(6): 564-569. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

173. Mehrkens JH, Popperl G, Rachinger W, Herms J, Seelos K, Tatsch K et al. The positive predictive value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. *J Neurooncol* 2008; 88(1): 27-35. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

174. Miletich RS. Positron emission tomography for neurologists. *Neurol Clin* 2009; 27(1): 61-88. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

175. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Shishido F et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. *Cancer* 1994; 73(9): 2386-2394. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

176. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, Von Holst H, Collins VP, Bergström M et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 1989; 30(3): 225-232. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

177. Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology* 1993; 186(1): 45-53. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

178. Ortega-Lopez N, Mendoza-Vasquez RG, Adame-Ocampo G, Alexanderson-Rosas E, Cayetano-Alcaraz AA, Angel-Celis M. Validation of MRI and ¹⁸F-FDG-PET coregistration in patients with primary brain tumors [Spanisch]. *Gac Med Mex* 2007; 143(4): 309-316. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

179. Pardo FS, Aronen HJ, Fitzek M, Kennedy DN, Efird J, Rosen BR et al. Correlation of FDG-PET interpretation with survival in a cohort of glioma patients. *Anticancer Res* 2004; 24(4): 2359-2365. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

180. Partain CL, Hubner KF, Mahaley MS. Brain tumor imaging based on C-11 labeled amino acid utilization using positron emission tomography. *Invest Radiol* 1980; 15(5): 380. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

181. Patronas NJ, Brooks RA, DeLaPaz RL, Smith BH, Kornblith PL, Di Chiro G. Glycolytic rate (PET) and contrast enhancement (CT) in human cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4(3): 533-535. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

182. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks R. Grading of cerebral gliomas by positron emission tomography (PET) using F-18 fluorodeoxyglucose (FDG). *J Nucl Med* 1982; 23(5): P6. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

183. Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 1985; 62(6): 816-822. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

184. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; 128(3): 678-687. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

185. Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H et al. Comparison of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol* 2009; 36(7): 779-787. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

186. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1933-1942. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

187. Pruijm J, Willemsen AT, Molenaar WM, Van Waarde A, Paans AM, Heesters MA et al. Brain tumors: L-[1-C-11]tyrosine PET for visualization and quantification of protein synthesis rate. *Radiology* 1995; 197(1): 221-226. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

188. Rachinger W, Goetz C, Popperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspotter M et al. 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. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

189. Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ. Changes in glucose uptake by malignant gliomas: preliminary study of prognostic significance. *J Neurooncol* 1991; 10(1): 75-83. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

190. Schifter T, Hoffman JM, Hanson MW, Boyko OB, Beam C, Paine S et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. *J Comput*

Assist Tomogr 1993; 17(4): 509-561. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

191. Schober O, Meyer GJ, Müller JA, Duden C, Niggemann J, Schwarzrock R et al. MR, CT und PET bei Hirntumoren. Radiol Diagn (Berl) 1988; 29(3): 457-462. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

192. Siepman DB, Siegel A, Lewis PJ. TI-201 SPECT and F-18 FDG PET for assessment of glioma recurrence versus radiation necrosis. Clin Nucl Med 2005; 30(3): 199-200. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

193. Skvortsova TI, Brodskaja ZL, Rudas MS, Mozhaev SV, Gurchin AF, Medvedev SV. Positron emission tomography in the diagnosis of recurrent growth of brain tumors [Russisch]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 2005; (2): 3-7. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

194. Skvortsova TI, Rudas MS, Brodskaja ZL, Gurchin AF, Mozhaev SV, Gurchin FA et al. New criteria for positron emission tomographic diagnosis of brain glioma using 11C-methionine [Russisch]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 2001; (2): 12-16. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

195. Smiseth OA, Myhre ES, Aas M, Gribbestad IS, Eikvar LK, Kjonniksen I. Positron emission tomography (PET) [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2000. (SMM-Rapport; Band 08/2000). – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

196. Spence AM, Mankoff DA, Muzi M. The role of PET in the management of brain tumors. Appl Radiol 2007; 36(6): 8-21. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

197. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Link JM, Lewellen TK et al. 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome. Clin Cancer Res 2002; 8(4): 971-979. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

198. Takahashi Y, Imahori Y, Mineura K. Prognostic and therapeutic indicator of fluoroboronophenylalanine positron emission tomography in patients with gliomas. Clin Cancer Res 2003; 9(16 Pt 1): 5888-5895. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

199. Tamura M, Shibasaki T, Zama A, Kurihara H, Horikoshi S, Ono N et al. Assessment of malignancy of glioma by positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography with thallium-201 chloride. Neuroradiology

1998; 40(4): 210-215. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

200. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T et al. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. J Neurosurg 2009; 110(1): 163-172. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

201. Tedeschi G, Raman R, Righini A, Quarantelli M, Bicik I, Alger JR et al. Proton MR and PET spectrometry with FDG in the study of intracerebral tumors [Italienisch]. Rivista di Neuroradiologia 1994; 7(Suppl 1): 161. – **Ausschlussgrund: E4** (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

202. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. J Nucl Med 2008; 49(5): 694-699. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

203. Thiele F, Ehmer J, Piroth MD, Eble MJ, Coenen HH, Kaiser HJ et al. The quantification of dynamic FET PET imaging and correlation with the clinical outcome in patients with glioblastoma. Phys Med Biol 2009; 54(18): 5525-5539. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

204. Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, Sunada I, Hara M, Shiomi S. Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas. Ann Nucl Med 2005; 19(8): 677-683. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

205. Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomily RC et al. Volumetric analysis of ¹⁸F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. J Nucl Med 2002; 43(12): 1667-1673. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

206. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? J Neurosurg 2003; 98(5): 1056-1064. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

207. Tsuyuguchi N, Takami T, Hara M, Sunada I. Methionine positron emission tomography for brain tumor in children [Japanisch]. Nippon Rinsho 2005; 63(Suppl 9): 263-270. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

208. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(11): 1374-1380. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

209. Wang SX, Boethius J, Ericson K. FDG-PET on irradiated brain tumor: ten years' summary. Acta Radiol 2006; 47(1): 85-90. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
2. Ecri Institute. Positron imaging for differentiation of recurrent brain tumor from radionecrosis: update. Plymouth Meeting: Ecri; 2002. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
3. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular). Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf> – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
4. Medical Services Advisory Committee. PET for glioma and sarcoma (project) [online]. In: CRD Health Technology Assessment Database. 23.12.2008 [Zugriff: 30.06.2010]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32008100343>. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
5. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: MSAC reference 10; assessment report. Canberra: MSAC; 2002. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
6. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(ii)]: MSAC reference 10; assessment report. Canberra: MSAC; 2002. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
7. Medicare Services Advisory Committee. Positron emission tomography. Canberra: MSAC; 2000. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

8. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Ohata K, Matsuoka Y, Tanaka K et al. Investigation of false positive and false negative signs in methionine- PET. Rivista di Neuroradiologia 1998; 11(Suppl 2): 87-90. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)