

Kurzfassung

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 Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Adenokarzinomen des Pankreas.

Fragestellung

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

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

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten bei der Primärdiagnostik, beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für die Patienten fassbare Konsequenzen haben.

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

Sollten keine oder zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens (Teilziel 1) identifiziert werden, so sollte zusätzlich eine Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden. 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 Primärdiagnostik, das Primärstaging, das Restaging oder die Erkennung von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET bzw. PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen der genannten Indikationen treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – z. B. Strategie mit versus ohne PET bzw. PET/CT – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter Evidenzsynthesen, erstellt werden. Für den Zeitraum und die Indikationen, die die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckte, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und im Rahmen der Ergänzungsrecherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 16.02.2010 (Evidenzsynthesen) bzw. 18.06.2012 (Primärstudien). Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach der Publikation des Vorberichts geplant.

Darüber hinaus wurden Evidenzsynthesen, öffentlich zugängliche Studienregister, Kongressbände und Datenbanken von Leitlinienherstellern durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach den Indikationen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine der im vorliegenden Bericht geprüften Indikationen eine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

Diagnostische Güte

Es wird hier nur auf die Ergebnisse aus Studien mit direkten Vergleichen der PET oder PET/CT zu anderen diagnostischen Verfahren eingegangen, da das Ziel des Berichts eine Aussage zur möglichen Verbesserung der diagnostischen Güte ist.

Diagnostische Güte bei der Primärdiagnose

Die überwiegende Anzahl von Studien fand sich zum Vergleich der PET (n = 12) oder PET/CT (n = 5) mit einer konventionellen diagnostischen CT. In der bivariaten Meta-Analyse zu den 12 PET-Studien zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Testgüte, wobei die 2-dimensionale grafische Darstellung eine höhere Testgüte der PET vermuten lässt. Inwieweit die Sensitivität und / oder die Spezifität hierzu beitragen, lässt sich daraus nicht

verlässlich ablesen. Eine Meta-Analyse der 5 PET/CT-Studien lieferte keine präzisen Schätzer, sodass für diese Modalität keine separate Aussage getroffen werden kann. Hingegen kam eine gemeinsame Meta-Analyse von PET-Studien und PET/CT-Studien im Vergleich mit der CT zu demselben Ergebnis wie die der PET-Studien allein. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Zur Frage der Heterogenität der bivariaten Ergebnisse und der Beeinflussung der Ergebnisse durch erklärende Faktoren (beispielsweise Gerätetyp oder Verzerrungspotenzial) konnten keine statistischen Aussagen gemacht werden.

Da eine Meta-Analyse zum Vergleich der PET vs. abdominellen US sowie zum Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der EUS nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte hierbei statistisch signifikant unterscheidet. Auch zu Vergleichen der PET oder PET/CT mit anderen Verfahren ließen sich auf der Basis weniger Studien mit geringen Patientenzahlen und hohem Verzerrungspotenzial keine belastbaren Aussagen treffen.

Diagnostische Güte beim Primärstaging

Die Datengrundlage in dieser Fragestellung ist deutlich kleiner als die zur Primärdiagnose. Es konnten einerseits nur 7 Studien identifiziert werden, andererseits teilen sich die Ergebnisse noch nach Kategorien der jeweils ausgewerteten Metastasenlokalisationen auf und schließlich enthalten nur 4 Studien Daten zu direkten Vergleichen.

Lymphknotenmetastasen: In der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen konnte nur eine Studie mit direkten Vergleichen identifiziert werden, in der die PET, MRT und CT bei der Beurteilung der paraaortalen Lymphknoten jeweils keine der histologisch verifizierten Metastasen erkannten. Die Spezifitäten der PET und MRT waren dabei hoch bis sehr hoch, die der CT niedrig bis hoch bei insgesamt weiten Konfidenzintervallen. Auf Basis einer einzelnen potenziell hoch verzerrten Studie, in der einschränkend nur die radikal operierten und am histologischen Präparat verifizierten Patienten ausgewertet wurden, kann keine belastbare Aussage zum Stellenwert der PET beim Lymphknotenstaging abgeleitet werden.

Lebermetastasen: Von 3 Studien mit selektiven Daten zur Detektion von Lebermetastasen lieferte nur eine Daten zu einem direkten Vergleich von PET und MRT im Sinne eines VOPT-Designs („verification of only positive testers“). Die Auswertung beruht auf lediglich 9 Patienten mit Positivbefunden und bietet daher keine Grundlage für eine belastbare Aussage. Die Detektion von Lebermetastasen ist darüber hinaus auch in den Studien enthalten, die die diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen als Gesamtheit ausgewertet haben.

Fernmetastasen: Zum Fernmetastasenstaging lagen 3 weitere Studien vor, von denen 2 direkte Vergleiche beinhalteten. Eine davon lässt jedoch bei einem Diskordanzdesign und sehr geringer Fallzahl keine statistische Aussage zu. Die verbleibende Studie basiert auf 42

Patienten und fand keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sensitivitäten zwischen der PET/CT und dem zusammengefassten Ergebnis des konventionellen Stagings mit CT, Endosonografie und Laparoskopie. Eine belastbare Gesamtaussage lässt sich daraus ebenfalls nicht ableiten.

Diagnostische Güte bei der Rezidivdiagnose

Noch limitierter als beim Primärstaging ist die Datenlage für die Rezidiverkennung, wo nur insgesamt 3 kleine Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven identifiziert werden konnten. Eine belastbare Gesamtaussage ist damit nicht möglich.

Prognostische Güte

In insgesamt 5 Studien wurde der Einfluss von SUV-Parametern oder daraus abgeleiteten Größen auf Outcome-Variablen wie Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder Rezidivraten festgestellt. Allerdings wurden alle Trennwerte, mit denen die potenziell prognostischen Größen analysiert wurden, retrospektiv daten- oder gar ergebnisgesteuert gewählt, sodass alle Ergebnisse lediglich explorativen Charakter haben.

Einfluss auf das Patientenmanagement

Die in den Bericht aufgenommenen Daten zum Einfluss der PET oder PET/CT auf das Patientenmanagement wurden lediglich jenen Studien entnommen, die zur Testgüte den Einschlusskriterien entsprechende Angaben machten oder wurden aus einer der drei Evidenzsynthesen extrahiert. Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials und teils hypothetischer Angaben sind die Ergebnisse außerdem mit großer Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zum Anteil aller Patienten mit PET-basierten Änderungen lagen im Bereich von 7 bis 40 %. Bei den Angaben zu konkreten Fällen mit zusätzlich identifizierten Metastasen, vermiedenen Operationen bzw. Umstellungen des Therapiekonzepts (Kuration vs. Palliation) rangierten die Werte zwischen 5 und 22 %.

Fazit

Der patientenrelevante (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Zum einen konnten keine Studien identifiziert werden, die direkt den patientenrelevanten Nutzen evaluierten, zum anderen lassen sich aus den identifizierten Studien zur diagnostischen Güte keine verlässlichen Rückschlüsse auf patientenrelevante Endpunkte ziehen.

Bei der Bewertung der diagnostischen Güte konnte zur Indikation Primärdiagnose in einer bivariaten Meta-Analyse und mittels grafischer Vergleiche anhand der Daten aus 15 von insgesamt 32 Primärstudien im direkten Vergleich mit der CT ein statistisch signifikanter Unterschied in der Testgüte und eine vermutlich höhere Testgüte der alleinigen PET bzw. der „PET oder PET/CT“ festgestellt werden. Den Daten lag jedoch ein fast ausschließlich hohes Verzerrungspotenzial zugrunde und diagnostische Strategien sowie Patientenkollektive waren

unzureichend definiert. Dies bedeutet, dass eine Übertragung des Ergebnisses auf den klinischen Versorgungskontext unter Vorbehalt gestellt werden muss.

Auf Basis weniger Studien mit hohem Verzerrungspotenzial können bezüglich der Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnose zum Vergleich der PET mit konventionellen Verfahren und auch zu einem direkten Vergleich der PET vs. PET/CT in allen betrachteten Indikationen keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden. Die Daten von 5 Studien zu PET-basierten Prognosefaktoren sind aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials als explorativ anzusehen.

Wie sich die in der Primärdiagnose ermittelte vermutlich höhere Testgüte der PET auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt, bleibt unklar. Die in manchen Studien angeführten Managementänderungen, die mit patientenrelevanten Endpunkten in Zusammenhang stehen, sind mit großer Unsicherheit behaftet. Eine verlässliche quantitative Schätzung der erwarteten Effekte ist daher nicht möglich.

Ergebnisse eindeutig prospektiver vergleichender Studien mit definierten Kollektiven und Strategien zum Einsatz der PET oder PET/CT sind erforderlich, um spezifischere Aussagen zu den Indikationsbereichen machen und die mit einer veränderten Testgüte verknüpften patientenrelevanten Konsequenzen verlässlich bewerten zu können.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Pankreaskarzinom, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht

Keywords: Positron-Emission Tomography, Tomography – X-Ray Computed, Pancreatic Neoplasms, Staging, Recurrence, Systematic Review