

**Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT zur
Lokalisation epileptogener Zonen
für die chirurgische Behandlung
der Epilepsie**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag: D06-01M
Version: 1.0
Stand: 23.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01M

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iii |
| 1 Dokumentation der Anhörung | 1 |
| 2 Würdigung der Anhörung | 2 |
| 2.1 Anmerkungen zum Kapitel Hintergrund des Berichtsplans | 2 |
| 2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts | 2 |
| 2.3 Anmerkungen zur Projektbearbeitung..... | 4 |
| 2.4 Anmerkungen zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT..... | 4 |
| 2.4.1 Anmerkungen zum Studiendesign..... | 4 |
| 2.4.2 Anmerkungen zu den patientenrelevanten Endpunkten..... | 4 |
| 2.5 Anmerkungen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT..... | 5 |
| 2.5.1 Anmerkungen zu den Vergleichstechnologien..... | 5 |
| 2.5.2 Anmerkungen zum Referenzstandard | 6 |
| 2.5.3 Anmerkungen zu den Zielgrößen | 7 |
| 2.5.4 Anmerkungen zu den Studientypen..... | 7 |
| 2.6 Anmerkungen zur Informationsbeschaffung | 8 |
| 2.7 Literaturverzeichnis..... | 9 |
| 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte | 10 |
| 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen | 10 |
| Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| CT | Computertomographie |
| EANM | European Association of Nuclear Medicine (Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin) |
| EEG | Elektroenzephalografie |
| EFNS | European Federation of Neurological Societies (Europäische Vereinigung Neurologischer Gesellschaften) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-I-N | Guidelines International Network (internationales Leitlinien-Netzwerk) |
| ILAE | International League Against Epilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NAEC | National Association of Epilepsy Centers (Nationale Vereinigung von Epilepsiezentren) |
| NGC | National Guideline Clearinghouse (US-nationales Leitlinien-Clearingzentrum) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PET/CT | Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin) |

1 Dokumentation der Anhörung

Am 21.09.2011 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.09.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 19.10.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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

2 Würdigung der Anhörung

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

2.1 Anmerkungen zum Kapitel Hintergrund des Berichtsplans

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die prächirurgische Epilepsiediagnostik ein in Phasen unterteilter Prozess ist, der im entsprechenden Abschnitt 1.7 des Berichtsplans nicht berücksichtigt wurde.

Im Berichtsplan werden die empfohlenen Standards der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) und der European Federation of Neurological Societies (EFNS) dargestellt [1,2]. Die Nummerierung bezieht sich auf Aspekte, die im Vorfeld einer Operation mittels verschiedener diagnostischer Prozeduren abgeklärt werden sollten.

Im endgültigen Berichtsplan wurde ergänzend dargestellt, dass für die Darstellung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik mancherorts ein Phasenmodell herangezogen wird.

In derselben Stellungnahme wurde des Weiteren zur Darstellung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik (Abschnitt 1.7) angemerkt, dass die invasiven diagnostischen Verfahren nicht genannt sind.

Diese Verfahren sind inkludiert in Punkt 5 „...Nutzung von intrakranieller Elektroenzephalographie (EEG)“.

Um den Stellenwert der invasiven diagnostischen Verfahren zu verdeutlichen, wurde der endgültige Berichtsplan geringfügig ergänzt.

Eine Stellungnahme machte darauf aufmerksam, dass Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) und der US-amerikanischen National Association of Epilepsy Centers (NAEC) Erwähnung finden sollten.

Die Anmerkung wurde geprüft und im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt.

2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts

In einer Stellungnahme wurde die im vorläufigen Berichtsplan beschriebene Methodik als nicht zielführend erachtet, da der Vergleich einer Behandlungsstrategie ohne PET mit einer Behandlungsstrategie mit PET nicht sinnvoll erscheint. Als Begründung wurde angeführt, dass „die PET erst dann zum Einsatz kommt, wenn die in der Phase I der prächirurgischen

Diagnostik eingesetzten Methoden nicht zu einem klaren Ergebnis führen. Würde die PET dann nicht eingesetzt, würde entweder die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verworfen oder es müsste direkt zur Phase II der Diagnostik [invasives EEG] übergegangen werden.“ Beides wurde als nicht wünschenswert für Epilepsiepatienten angesehen, die sich für eine prächirurgische Epilepsiediagnostik entschieden haben.

Um den Nutzen der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik evaluieren zu können, müssen qualitativ hochwertige vergleichende Studien durchgeführt werden, in denen die PET in einer Gruppe Bestandteil der prächirurgischen Abklärung / des „Phasenmodells“ ist und in der anderen Gruppe nicht. In der anderen Gruppe könnte beispielsweise anstelle der PET zum Vergleich die SPECT eingesetzt werden. Aber auch der Vergleich von prächirurgischer Epilepsiediagnostik mit PET versus prächirurgische Epilepsiediagnostik ohne funktionelle Bildgebung wäre denkbar.

In der Gruppe ohne PET könnte tatsächlich das Ergebnis sein, dass die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs häufiger verworfen werden müsste oder häufiger das invasive EEG zum Einsatz käme. Ebenso könnte aber auch der Fall auftreten, dass diesbezüglich keine Unterschiede zwischen der PET-Gruppe und der Gruppe ohne PET zu verzeichnen wären. Denkbar wäre darüber hinaus sogar, dass in der PET-Gruppe zwar seltener eine Operation verworfen würde, d. h. die Patienten häufiger operiert würden, die Operationen aber vielfach erfolglos verliefen. Welches der drei Szenarien am ehesten der Wahrheit entspricht, kann nur durch qualitativ hochwertige vergleichende Studien geklärt werden.

Darüber hinaus muss die zentrale Fragestellung lauten: Treten zwischen der PET-Gruppe und der Gruppe, die keine PET erhalten hat, Unterschiede hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auf? D. h. werden Patienten beispielsweise häufiger anfallsfrei, bei denen in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die PET Bestandteil war, als Patienten, bei denen eine prächirurgische Epilepsiediagnostik ohne PET durchgeführt wurde? Fragen nach Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik oder von wenig Erfolg versprechenden Eingriffen sind von nachgeordneter Bedeutung (siehe ausführlich Kapitel 2.4.2 dieses Dokuments).

Nur durch einen direkten Vergleich von prächirurgischer Epilepsiediagnostik mit versus ohne PET kann ihr Nutzen für die Patienten evaluiert werden. Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

Vonseiten einer stellungnehmenden Organisation wurde angemerkt, dass eine Subsumierung des invasiven EEG unter „konventioneller“ Diagnostik nicht angemessen erscheint.

Die im Berichtsplan dargestellte konventionelle Diagnostik umfasst eine Kombination verschiedener Prozeduren wie Anamnese, (Video-)EEG und MRT. Das invasive EEG wird an dieser Stelle explizit nicht angeführt. Sie stellt somit keine Vergleichsdiagnostik dar. Vielmehr wird sie als zweiter Referenzstandard herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.1.2).

Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.3 Anmerkungen zur Projektbearbeitung

Es wurde darauf hingewiesen, dass externe Sachverständige bereits ab Erstellung des Berichtsplans in die Bearbeitung des Projekts eingebunden werden sollten.

Klinische Experten sind seit Projektbeginn involviert und haben bereits an der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans mitgewirkt.

2.4 Anmerkungen zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

2.4.1 Anmerkungen zum Studiendesign

In einer Stellungnahme wurde geäußert, dass es hilfreich wäre, die in Abschnitt 4.1 erwähnten „anderen Studiendesigns“ näher zu spezifizieren.

Unter den „anderen Studiendesigns“ werden z. B. das Interaktionsdesign oder das Anreicherungsdesign verstanden. Diese und weitere Studiendesigns können anhand des im Berichtsplan angeführten Literaturzitats ausführlich im Original nachgelesen werden [3]. Es ergab sich für den Berichtsplan keine Änderung.

2.4.2 Anmerkungen zu den patientenrelevanten Endpunkten

Die Stellungnehmenden haben angemerkt, dass als patientenrelevante Endpunkte die Vermeidung wenig Erfolg versprechender Therapien und die Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik berücksichtigt werden sollten. In einer Stellungnahme wurde in diesem Zusammenhang auf die Methodik des Berichts verwiesen, die lediglich die Stufen 2 und 5 des Schemas von Fryback und Thornbury [4] einbeziehen würde. Es wurde vorgeschlagen, dass insbesondere auch die Stufen 3 und 4 (Auswirkungen im Hinblick auf das differenzialdiagnostische und therapeutische Denken des Behandelnden) im Rahmen der Studienbewertung berücksichtigt werden sollten.

Die Stufen 3 und 4 nach Fryback & Thornbury beschreiben die Bewertung einer diagnostischen Maßnahme anhand der Surrogatzielgröße Managementänderung. Im vorläufigen Berichtsplan wurde lediglich geschrieben, dass eine Änderung im Patientenmanagement allein (ohne Verknüpfung zu den genannten patientenrelevanten Endpunkten) keine Zielgröße im Sinne des Berichts darstellt und daher nur ergänzend betrachtet wird. Dieser Satz wurde im endgültigen Berichtsplan ergänzt um folgende Ausführungen:

In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen können die Vermeidung von unwirksamen chirurgischen Eingriffen und die Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik sein.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen.

Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden.

Bezüglich der ausschließlich ergänzenden Betrachtung von „Änderungen im Patientenmanagement allein (ohne Verknüpfung zu den genannten patientenrelevanten Endpunkten)“ wurde in einer Stellungnahme kritisiert, dass klinische Managementänderungen wie Klärung der Operabilität oder Erhöhung kurativ behandelbarer Epilepsien nicht nur „ergänzend“ betrachtet, sondern den Hauptzielgrößen zugeordnet werden sollten.

Surrogatzielgrößen wie die oben angeführten Managementänderungen mit unmittelbarer Patientenrelevanz können unter gewissen Voraussetzungen als Endpunkte in die Betrachtung des Nutzens einfließen. Dies ist bestenfalls möglich, in dem sie den anderen Endpunkten nachgeordnet werden und ihre Effekte ausschließlich in Abhängigkeit von den Effekten auf patientenrelevante Endpunkte interpretiert werden. Nur wenn sichergestellt ist, dass eine Intervention, das Auslassen einer Intervention oder der Verzicht auf weiterführende (invasive) Diagnostik keine relevante Verschlechterung patientenrelevanter Endpunkte bewirkt, kann der Effekt auf das Management überhaupt sinnvoll interpretiert werden. Dazu ist eine simultane Erfassung der patientenrelevanten Endpunkte und der Managementänderungen erforderlich (siehe ausführlich auch [5]). Bezüglich der Zielgröße „Änderung im Patientenmanagement allein (ohne Verknüpfung zu den genannten patientenrelevanten Endpunkten)“ ergibt sich aus diesem Grund keine Konsequenz für den Bericht. Zudem ist zu diesem Aspekt der Stellungnahme zu ergänzen, dass die „Erhöhung kurativ behandelbarer Epilepsien“ keine Managementänderung ist, sondern – anders ausgedrückt – als Anfallsfreiheit einen zentralen Endpunkt des Berichts darstellt.

2.5 Anmerkungen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

2.5.1 Anmerkungen zu den Vergleichstechnologien

Eine stellungnehmende Organisation bemängelte, dass im Rahmen der Bewertung der diagnostischen Güte die Treffsicherheit der Vergleichstechnologien ausschließlich innerhalb von Studien zusammengetragen wird, in denen die Prüftechnologien PET bzw. PET/CT ebenfalls evaluiert werden. Sie forderte, dass „die diagnostische Treffsicherheit der

Konkurrenzverfahren unabhängig von PET bzw. PET/CT auf Basis der gleichen methodischen Anforderungen dargestellt wird wie für die nuklearmedizinischen Verfahren“.

Dieser Kritikpunkt impliziert, dass das Institut eine reine Darstellung der diagnostischen Güte einzelner Verfahren verfolgt. Entgegen dieser Auslegung zielt der Berichtsabschnitt zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Technologien darauf ab, die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT alleinstehend oder im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren zu evaluieren. Für eine vergleichende Evaluation eignen sich ausschließlich direkte Vergleiche. Demzufolge ist eine systematische, umfassende Suche nach Vergleichstechnologien und deren Darstellung nicht zielführend.

Indirekte Vergleiche bergen ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Einerseits finden diese Vergleiche kaum zeitlich parallel statt. Zeitliche Verschiebungen können aber in Veränderungen in der Durchführung der Indextests oder Referenztests oder der verabreichten Medikamente, durchgeführten Operation etc. resultieren, was zu Verzerrungen in den Ergebnissen zur diagnostischen Güte führen kann. Noch wesentlicher ist andererseits aber die Tatsache, dass indirekte Vergleiche immer auf unterschiedlichen Patientenkollektiven basieren, was insbesondere bei den kleinen Stichproben in diesem Bereich ein erhebliches Verzerrungspotenzial birgt. Das Problem der nicht vorhandenen Strukturgleichheit in indirekten Vergleichen diagnostischer Studien führt zu einem unkontrollierbaren Einfluss mannigfaltiger Störgrößen. Für einen Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren werden in diesem Bericht daher nur direkte Vergleiche dargestellt.

Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.5.2 Anmerkungen zum Referenzstandard

In einer Stellungnahme wurde empfohlen, als Referenztest zur diagnostischen Güte nicht nur die postoperative Anfallsfreiheit heranzuziehen, sondern auch den „Vergleich zu strukturellen bildgebenden Verfahren, wenn diese negativ sind, die PET jedoch konkordante Befunde mit dem Oberflächen-EEG zeigt“.

Bei dem in der Stellungnahme vorgeschlagenen diagnostischen Prozedere handelt es sich nicht um einen Referenzstandard. Vielmehr stellt es eine spezielle – in der Versorgungslandschaft häufig vorkommende – Konstellation des Indextests dar. Beispielsweise wird die PET bei Patienten mit negativen MRT-Befunden als sogenanntes Add-on eingesetzt, um die Befunde des Oberflächen-EEG zu untermauern. Studien, die dieses diagnostische Prozedere evaluieren, werden ausdrücklich in diesen Bericht eingeschlossen. Voraussetzung bleibt, dass zur Ermittlung der diagnostischen Güte solcher Kombinationen von Verfahren als Referenzstandard die postoperative Anfallsfreiheit oder das intrakranielle EEG zur Verfügung steht.

Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

Ferner wurde in derselben Stellungnahme zu den invasiven diagnostischen Verfahren angemerkt, dass „selbst [diese] Verfahren ... keine ausnahmslos exakte Lokalisation der epileptogenen Zonen“ leisten.

Wie bereits im vorläufigen Berichtsplan dargestellt, wird das intrakranielle EEG lediglich als Referenztest akzeptiert, wenn die postoperative Anfallsfreiheit z. B. wegen fehlender oder unvollständiger Operation nicht erfassbar ist. Die mit dem invasiven EEG einhergehenden systematischen Verzerrungen (z. B. differenzielle Verifikation, selektiver Einsatz aufgrund ethischer Aspekte) wurden im vorläufigen Berichtsplan ebenfalls angeführt. Mangels Goldstandard und exakterer Alternativen wird das intrakranielle EEG in diesem Bericht als zweiter Referenzstandard herangezogen.

Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.5.3 Anmerkungen zu den Zielgrößen

Eine Stellungnahme regte an, prognostische Aussagen hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse nicht nur anhand der postoperativen Anfallsfreiheit zur ermitteln, sondern auch die Lebensqualität zu berücksichtigen.

Im vorläufigen Berichtsplan wurde die postoperative Anfallsfreiheit in Klammern exemplarisch aufgeführt („z. B. postoperative Anfallsfreiheit“). Andere Faktoren waren somit nicht ausgeschlossen. Zudem korrelieren postoperative Anfallsfreiheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität hoch miteinander [6]. Um dennoch zu verdeutlichen, dass auch patientenrelevante Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität Berücksichtigung finden, wurde der endgültige Berichtsplan um diesen Aspekt ergänzt.

2.5.4 Anmerkungen zu den Studientypen

Von einer stellungnehmenden Organisation wurden die im vorläufigen Berichtsplan zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte dargestellten Einschlusskriterien für Studientypen kritisiert. Die Organisation ging davon aus, dass alle systematischen Übersichten berücksichtigt werden, die sowohl prospektive als auch retrospektive Primärstudien enthalten, und nahm ferner an, dass entsprechend auch die retrospektiven Primärstudien aus den systematischen Übersichten in diesem Bericht Berücksichtigung finden würden. Folglich forderte sie, dass auch innerhalb der Ergänzungsrecherche retrospektive Primärstudien eingeschlossen werden sollten.

Bei diesen von der stellungnehmenden Organisation getätigten Annahmen handelt es sich um eine Fehlinterpretation des vorläufigen Berichtsplans. Systematische Übersichten, die sowohl prospektive als auch retrospektive Primärstudien enthalten, werden nur dann berücksichtigt, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien möglich ist. Die prospektive Planung der Studien ist essenzielles Einschlusskriterium des Berichts, da die Qualität retrospektiver Studien insbesondere im diagnostischen Bereich

wegen verschiedener methodischer Probleme stark eingeschränkt ist (Spectrum-bias, Attrition-bias, unklare Verblindung, häufig keine standardisierte Durchführung von Index- und Referenztests, insbesondere keine prospektive Festlegung von Grenzwerten, keine vorab festgelegten Behandlungsalgorithmen in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests etc.; siehe speziell zur Indikation Epilepsie auch [7]). Da es sich bei der diagnostischen Güte ohnehin nur um eine Surrogatzielgröße handelt, erscheint ein Rückgriff auf diese stark verzerrten Daten nicht mehr sinnvoll. Aus den genannten Gründen werden weder bei der Ergänzungsrecherche retrospektive Studien berücksichtigt, noch werden retrospektive Studien aus systematischen Übersichten in diesem Bericht ausgewertet.

Es ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.6 Anmerkungen zur Informationsbeschaffung

In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, explizite Angaben zum Umgang mit Leitlinien zu machen.

In vorangegangenen PET-Projekten durchgeführte umfangreiche Suchen in Leitlinien-Datenbanken konnten keine auf Basis systematischer Übersichten erstellten Leitlinien identifizieren. Aus diesem Grund ist die Suche in Leitlinien-Datenbanken nicht Teil der *systematischen* Informationsbeschaffung dieses Berichts (siehe Abschnitt 4.3). Gleichwohl wurde bereits für den vorläufigen Berichtsplan eine *orientierende* Suche in Datenbanken durchgeführt wie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), dem Guidelines International Network (G-I-N) und der National Guideline Clearinghouse (NGC), um umfangreiche Kenntnisse über den aktuellen Stand der Gesundheitsversorgung auf nationaler und internationaler Ebene zu erlangen.

Sofern sich aus den genannten Leitlinien-Datenbanken interessante Aspekte für den Vorbericht ergeben, werden diese dort angeführt. Für den Berichtsplan und den Abschnitt 4.3 zur Informationsbeschaffung ergab sich keine Änderung.

2.7 Literatur

1. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1346-1349.
2. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery: European standards. *Eur J Neurol* 2000; 7(1): 119-122.
3. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
4. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 25.11.2011].
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
6. Seiam AHR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: systematic review and evidence summary. *Epilepsy Behav* 2011; 21(4): 441-445.
7. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1750-1756.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. | Hellwig, Dirk | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| | Kotzerke, Jörg | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Schreckenberger, Mathias | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. | Acikgöz, Özlem | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Dippmann, Anja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Rüther, Klaus | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Schlottmann, Nicole | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Epilepsievereinigung e. V. | van Kampen, Norbert | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen..... | A 2 |
| 1.1 Deutsche Epilepsievereinigung e. V..... | A 2 |
| 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V..... | A 6 |
| 1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V..... | A11 |

1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

1.1 Deutsche Epilepsievereinigung e. V.

Autor:

Van Kampen, Norbert

Stellungnahme der Deutschen Epilepsievereinigung e.V. zum vorläufigen Berichtsplan

EINGEGANGEN

24. Okt. 2011

Auftragsnummer: D06-01M
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Epilepsie

Autor: Norbert van Kampen
Vorsitzender

Ort/Datum: Berlin, den 18.10.2011

Vorbemerkung

Epilepsien sind chronische Erkrankungen, die erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der daran erkrankten Menschen haben. Obwohl Menschen mit Epilepsie auch bei persistierenden Anfällen ein zufriedenstellendes Leben führen können, ist die Anfallsfreiheit doch der stärkste Prädiktor für eine gute Lebensqualität und auch für die berufliche Situation von Menschen mit Epilepsie – wie viele Studien und auch unsere Erfahrungen als Bundesverband der Epilepsie-Selbsthilfe bestätigen.

Das Erreichen von Anfallsfreiheit stellt für Menschen mit Epilepsie ein wichtiges Ziel dar, was aber nur bei 60-70% der Betroffenen durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden kann. Für einen Teil der durch Medikamente nicht anfallsfrei werdenden Menschen stellt die Epilepsiechirurgie eine Möglichkeit dar, Anfallsfreiheit doch noch zu erreichen und damit ihre Lebensqualität erheblich zu verbessern.

Unsere Erfahrungen zeigen, dass sich Menschen mit Epilepsie keinesfalls leicht damit tun, sich für die prä-chirurgische Diagnostik und die damit verbundene Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zu entscheiden – zumal diese erhebliche Anforderungen an ihre Mitarbeit und Belastbarkeit stellt. Aufgrund ihres hohen Leidensdrucks und der mit der Epilepsiechirurgie verbundenen Hoffnung auf Anfallsfreiheit gehen viele der Betroffenen dennoch diesen Weg, wenn sie auf die Möglichkeit der Epilepsiechirurgie hingewiesen werden und wenn bei ihnen die Indikation für die prä-chirurgische Epilepsiediagnostik gegeben ist. Die Betroffenen hoffen dann natürlich, den diagnostischen Prozess möglichst schnell, komplikationslos und mit möglichst wenig Belastungen verbunden hinter sich zu bringen – und sie hoffen natürlich auf ein positives Ergebnis, d.h. auf die Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

Die prä-chirurgische Epilepsiediagnostik ist ein in Phasen unterteilter Prozess. In der ersten nicht-invasiven Phase der Diagnostik (Phase I) wird mit dichtgesetzten Oberflächen- und Sphenoidalelektroden gearbeitet, und bei den Betroffenen wird über einen Zeitraum von bis zu etwa 7 Tagen ein simultanes Video-EEG abgeleitet. Wenn damit – in der Zusammenschau mit dem MRT und den Ergebnissen der neuropsychologischen und psychiatrischen Diagnostik und unter Berücksichtigung der sozialen Situation der Betroffenen – die Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff gestellt werden kann, kann dieser ohne weiterführende Diagnostik durchgeführt werden.

Nicht immer führt die erste Phase der prä-chirurgischen Diagnostik zu einem eindeutigen Ergebnis – es ist dann eine weiterführende Diagnostik notwendig (Phase Ib). Hier kommen weitere bildgebende Verfahren – wie z.B. das PET oder das SPECT - zum tragen, mit deren Hilfe dann u.U. eine Entscheidung für oder gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff getroffen werden kann.

Ist auch dann keine ausreichend sichere Lokalisation der epileptogenen Zone möglich, erfolgt unter bestimmten Bedingungen - immer das Einverständnis der Betroffenen vorausgesetzt - eine weitergehende Diagnostik mit invasiven PEG-Elektroden, subduralen Streifen- bzw. Plattenelektroden oder in einzelnen Fällen auch Tiefenelektroden (Phase II). Für die Betroffenen bedeutet die Diagnostik in dieser Phase, dass ein operativer Eingriff am Gehirn durchgeführt werden muss, der u.U. auch zum Ergebnis haben kann, dass eine Operation nicht möglich ist. Die Betroffenen hoffen natürlich, diese mit zusätzlichen erheblichen Belastungen (und auch Kosten) verbundene invasive Diagnostik vermeiden und ohne diese zu einem eindeutigen Ergebnis kommen zu können.

Stellenwert der PET in der prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik

Im Abschnitt 1.7. des vorliegenden vorläufigen Berichtsplans (S. 9f) werden die im Rahmen der prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik zum Einsatz kommenden Verfahren aufgelistet. Dabei wird das oben geschilderte

Phasenmodell jedoch in keiner Weise berücksichtigt. Es entsteht dadurch der Eindruck, dass die genannten diagnostischen Verfahren beliebig kombinierbar wären. Wird jedoch das in der Praxis angewendete und oben beschriebene Phasenmodell berücksichtigt, wird deutlich, dass die Untersuchungsmethoden keinesfalls beliebig kombinierbar sind, sondern strukturiert aufeinander aufbauen.

Folgende der im Berichtsplan genannten diagnostischen Methoden gehören entsprechend der Standards der *Arbeitsgemeinschaft für prä chirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie* zwingend in die Phase I:

- 1) Anamnese inklusive Erfassen interiktaler/iktaler Symptome und Anzeichen, die nachfolgende Untersuchungen beeinflussen und durch sie abgeklärt werden können (Anfallsbeschreibung).
- 2) Typ, anatomische Lokalisation und Ausmaß der morphologischen/strukturellen Läsion. Hochauflösende Bildgebung ist hierfür unverzichtbar. Das bevorzugte Verfahren stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar.
- 3) Dokumentation jeglicher funktioneller Defizite ... Zwingend gehört von den hier aufgeführten Verfahren nur die neuropsychologische Untersuchung und ggf. das fMRT zu Phase I der prä chirurgischen Diagnostik. PET und SPECT werden ggf. zu einem späteren Zeitpunkt hinzugezogen (Phase Ib).
- 5) Elektrophysiologische Lokalisation der epileptogenen Zone ...
- 8) Sorgfältige Untersuchung der psychiatrischen Verfassung ...

Unter 6) wird im vorläufigen Berichtsplan darauf hingewiesen, dass für die prä chirurgische Diagnostik in den meisten Fällen ein Video-EEG mit Oberflächen Elektroden notwendig ist. Dies ist so nicht korrekt, da die prä chirurgische Diagnostik ohne ein Video-EEG mit dichtgesetzten Oberflächen Elektroden nicht möglich ist, diese also **immer** notwendig ist, da nur so das klinische Erscheinungsbild der epileptischen Anfälle mit den EEG-Befunden in Beziehung gesetzt werden kann.

Erst wenn mit den in Phase I eingesetzten Untersuchungsverfahren keine eindeutigen Aussagen bezüglich der epileptogenen Region bzw. der Abgrenzung funktioneller Kortexareale von der epileptogenen Region möglich sind, kommen das SPECT oder PET oder die unter Punkt 7) im vorläufigen Berichtsplan genannten weiteren Untersuchungsverfahren zum Einsatz. (Dabei fällt auf, dass die invasiven diagnostischen Verfahren – also die Diagnostik mit PEG-Elektroden, mit subduralen Streifen- oder Plattenelektroden und mit Tiefenelektroden im Berichtsplan nicht genannt sind).

Diese Vorgehensweise ist keineswegs neu – vielmehr entspricht sie den Standards der Epilepsiechirurgie in Deutschland. Z.B. steht im Epilepsie-Bericht '98 - einer Bestandsaufnahme der epileptologischen Versorgung in Deutschland zu diesem Zeitpunkt - zu lesen: „Zu den obligaten Untersuchungsverfahren gehören die Videoaufzeichnung der Anfallssemiologie, das iktale EEG, das Kernspintomogramm (ggf. auch Craniales Computertomogramm) und neuropsychologische Untersuchungsverfahren. Lässt sich mit diesen Untersuchungsmethoden keine schlüssige Hypothese erstellen, müssen weitere Methoden herangezogen werden“ (S.63) – aber eben erst dann.

Steinhoff und Pohlmann-Eden (2000) weisen darauf hin, dass der Vorstand der *Arbeitsgemeinschaft für prä chirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie* bereits 1995 Leitlinien verabschiedet hat, die ausdrücklich auch das „funktionelle Imaging“ - also PET und SPECT - als Voraussetzung für die Möglichkeit einer optimalen prä operativen Diagnostik nennen (ebd.: 64). Die Autoren konnten zeigen, dass alle epilepsiechirurgischen Zentren in Deutschland bereits im Jahr 2000 über die Möglichkeit eines PET verfügten (ebd.: 67; vgl. dazu auch Wieser (2000), Baumgartner (2000), Stefan (2000)).

Die PET wird also erst dann hinzugezogen, wenn die Anfallsursprungszone mit den in Phase I eingesetzten Verfahren nicht eindeutig zu identifizieren ist bzw. diese zu diskrepanten Befunden führen. Dann allerdings ist die PET die Methode der Wahl und deutlich dem SPECT zu bevorzugen.

Erst dann, wenn durch den zusätzlichen Einsatz der PET die Anfallsursprungszone nicht eindeutig zu identifizieren ist, ist der Einsatz weiterer invasiver diagnostischer Verfahren notwendig – die Notwendigkeit der invasiven Diagnostik kann also u.U. durch den Einsatz der PET vermieden werden.

Der patientenrelevante Nutzen der PET liegt also darin begründet, dass a) bei unklaren oder nicht eindeutigen Befunden der Oberflächendiagnostik dadurch ggf. Klarheit geschaffen und die Indikation für einen epi-

leptischirurgischen Eingriff gestellt werden kann, ohne das b) eine weiterführende invasive Diagnostik notwendig ist.

Methodik

Ausgehend von der geschilderten Vorgehensweise in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist eine Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens bzw. Schadens der PET anhand der im vorliegenden vorläufigen Berichtsplan beschriebenen Methodik (S.11) nicht zielführend.

Es macht unseres Erachtens wenig Sinn, eine Behandlungsstrategie ohne PET mit einer Behandlungsstrategie mit PET zu vergleichen, da die PET erst dann zum Einsatz kommt, wenn die in der Phase I der prächirurgischen Diagnostik eingesetzten Methoden nicht zu einem klaren Ergebnis führen. Würde die PET dann nicht eingesetzt, würde entweder die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verworfen oder es müsste direkt zur Phase II der Diagnostik übergegangen werden. Beides liegt nicht im Interesse der anfallskranken Menschen, die sich für eine prächirurgische Epilepsiediagnostik entschieden haben (einmal abgesehen von den damit verbundenen Kosten).

Um eine Nutzenbewertung der PET durchzuführen, müssten unseres Erachtens folgende Fragen beantwortet werden:

- Bei wie vielen Patienten, bei denen mit Hilfe einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik **ohne** PET keine Indikation für einen chirurgischen Eingriff gestellt werden kann, kann diese **mit** Einbeziehung des PET gestellt werden?
- Bei wie vielen Patienten kann durch den Einsatz der PET eine weiterführende invasive Diagnostik vermieden werden?

Zumindest eine Studie ist uns bekannt, die entsprechend vorgegangen ist (R. Kuba, I. Tyrliková et al. 2011; die Studie ist in der Anlage beigefügt).

Literatur

Baumgartner, C. (2000), Entwicklungsstand der Epilepsiechirurgie in Österreich, in: Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.), Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien, Baden-Baden 2000, Nomos, 47-50

Epilepsie-Kuratorium (1998): Epilepsie-Bericht '98, Berlin, Verlag einfälle

Kuba, R.; Tyrliková, I. et al (2011), „MRI-negative PET-positive“ temporal lobe epilepsy: Invasive EEG-findings, histopathology, and postoperative outcome, in: Epilepsie & Behaviour, 2011, Sep 29, in press

Stefan, H. (2000), Versorgungsstruktur in Deutschland – interner Aufbau und Konsens, in: Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.), Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien, Baden-Baden 2000, Nomos, 43-46

Steinhoff, B.; Pohlmann-Eden, B. (2000), Ergebnisse der Modellprojektförderung in Deutschland, in: Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.), Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien, Baden-Baden 2000, Nomos, 63-70

Wieser, H.-G. (2000), Entwicklungsstand in der Schweiz, in: Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.), Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien, Baden-Baden 2000, Nomos, 51-58

1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Kotzerke, Jörg

Hellwig, Dirk

Schreckenberger, Mathias



DGN e. V. • [Redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– IQWiG Stellungnahme zum Berichtsplan D06-01M
 Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
 Dillenburger Straße 27

51105 Köln

– vorab per E-Mail –

| Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib |
|-----------|------|----------|--------|----------|---------|------|----------|--------|----------|
| IL | | | | | GI | | | | |
| AM | | | | | Komm | | | | |
| NMV | | | | | VW | | | | |
| VQ | | | | | GÖ | | | | |
| Biometrie | | | | | | | | | |



EINGEGANGEN
 20. Okt. 2011

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

gj/tf

19. Oktober 2011

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum vorläufigen Berichtsplan D06-01M „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie“

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

für die Möglichkeit, zu oben genanntem Berichtsplan vom 12. September 2011 Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Folgende Punkte sind methodisch zu ergänzen:

1. Sie vergleichen diagnostische Strategien mit und ohne PET bzw. PET/CT. Dabei wird vernachlässigt, dass gerade bei der Epilepsie-Diagnostik invasive (intraoperative) Lokalisations- und Funktionsdiagnostik zum Einsatz kommt. Diese ist für die Betroffenen mit höherer Morbidität und einem zwar geringen, aber doch nicht zu vernachlässigendem Mortalitätsrisiko verbunden. Die Stärke der PET liegt gerade darin, invasive EEG-Ableitungen (z.B. bei MR-negativen Patienten) unnötig zu machen. Der Vergleich ist unseres Erachtens daher nur sinnvoll bei Patienten mit Oberflächen-EEG (evtl. zusätzlich Sphenoidalelektroden) und MRT mit und ohne PET-Diagnostik. Wegen der Invasivität und Risikobehaftung der invasiven EEG-Diagnostik erscheint es nicht angemessen, dass diese unter „konventioneller“ Diagnostik subsumiert wird. Der Vergleich von invasivem EEG und PET ist außerdem deshalb sehr problematisch, da das invasive EEG ohnehin nur dann eingesetzt wird, wenn die Region schon a priori weitgehend eingegrenzt ist. Gerade zur Vorbereitung hierfür ermöglicht aber die PET (wie auch das Oberflächen-EEG) eine „globale Übersicht“ über die neuronale Aktivität und kann daher methodisch auch nur mit dem Oberflächen-EEG verglichen werden.
2. Selbst invasive diagnostische Verfahren leisten keine ausnahmslos exakte Lokalisation der epileptogenen Zonen, wie – unabhängig von PET- oder PET/CT-Studien – Vergleiche der Epilepsiechirurgie mit funktionellen postoperativen Ergebnissen zeigten. Sie wollen die Treffsicherheit der herkömmlichen Verfahren ausnahmslos nur innerhalb von Studien zusammentragen, die PET bzw. PET/CT betrachten. Dieses Vorgehen beschränkt sich unnötig auf voraussichtlich wenige Literaturdaten. Für eine umfassende Darstellung im Rahmen des Nutzenberichtes ist zu fordern, dass die diagnostische Treffsicherheit der Konkurrenzverfahren unabhängig von PET bzw. PET/CT auf Basis der gleichen methodischen Anforderungen dargestellt wird wie für die nuklearmedizinischen Verfahren.

IQWiG_D06-01M_vorl_berichtsplan_stellungnahme_dgn_111019.doc



3. Sie akzeptieren Daten von publizierten Evidenzsynthesen, die auf Primärstudien basieren, die sowohl prospektive als auch retrospektive Patientenrekrutierung einsetzen. Das ist gut. Uns erschließt sich allerdings nicht, warum für die von Ihnen selbst geplante Metaanalyse der Primärstudien keine retrospektiven, sondern ausschließlich prospektiv rekrutierende Studien akzeptiert wurden. Das ist bedauerlich, zumal wir erfreulicherweise eine deutliche Verbesserung der handwerklichen Durchführung der statistischen Auswertungen in aktuellen IQWiG-Produkten bemerkt haben, z.B. mit quantitativer Informationssynthese aus den Primärdaten der Publikationen. Es wäre auch hilfreich, wenn die unter dem Punkt 4.1 (S. 16) erwähnten „anderen Studiendesigns“ näher spezifiziert würden. Daher bitten wir um systematische Berücksichtigung retrospektiver Studien bei der Metaanalyse der Primärliteratur. Die in Kapitel 4.2.1.4 auf Seite 22 für systematische Übersichten geforderte „separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien“ ist damit ebenfalls möglich.
4. Als patientenrelevanter Endpunkt (4.1.2.3, Seite 18) sollte berücksichtigt werden, dass die PET auch dazu führen kann, dass ein Patient nicht invasiv untersucht oder operiert wird und hierdurch eine risikoreiche Diagnostik bzw. wenig erfolgversprechende Therapie dem Patienten „erspart“ wird.
5. Als Referenztest zur diagnostischen Güte (4.2.2, Seite 21) sollte nicht nur die post-OP-Anfallsfreiheit herangezogen werden, sondern auch der Vergleich zu strukturellen bildgebenden Verfahren, wenn diese negativ sind, die PET jedoch konkordante Befunde mit dem Oberflächen-EEG zeigt.
6. Es gibt Empfehlungen der „European Association of Nuclear Medicine“ (EANM) zur Durchführung von FDG-PET-Untersuchungen bei Epilepsie, die berücksichtigt werden sollten [1].
7. Auf Seite 10 des IQWiG-Berichtsplans ist auch darauf zu verweisen, dass die PET in den Leitlinien der National Association of Epilepsy Centers der USA für Level-4-Zentren gefordert wird [2].

Wir würden uns freuen, wenn Sie diese Aspekte im abschließenden Berichtsplan berücksichtigten.

Mit freundlichen Grüßen



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



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



Prof. Dr. med. Mathias Schreckenberger
Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der DGN

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 19. Oktober 2011)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. M. Schreckenberger

Literaturverzeichnis

1. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:2103-2110
2. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for Essential Services, Personnel, and Facilities in Specialized Epilepsy Centers. 2010. URL: http://naec-epilepsy.org/spec_care/documents/NAECFinalGuidelineswithruralcenterrevision.pdf

1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Schlottmann, Nicole

Rüther, Klaus

Acikgöz, Özlem

Dippmann, Anja Katharina



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan <D06-01M>
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

- vorab per E-mail und Fax -

| | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib |
|-----------|------|----------|--------|----------|---------|------|----------|--------|----------|
| IL | | | | | GI | | | | |
| AM | | | | | Komm | | | | |
| NMV | | | / | | VW | | | | |
| VQ | | | | | GÖ | | | | |
| Biometrie | | | | | | | | | |

Bundesverband
der Krankenhausräger
in der Bundesrepublik
Deutschland

EINGEGANGEN

21. Okt. 2011

Unser Zeichen

Dez. V/Prof. Rue

Telefon



Telefax



Datum

19.10.2011

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D06-01M „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie“

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

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

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

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

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

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I und II halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen und diesen Aspekt in der Auftragskonkretisierung (Sitzung der Themengruppe PET vom 21.03.2007) bereits thematisiert.

Die Einschränkungen führen gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 21.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

Wie Ihnen bekannt ist, erfolgten in jüngster Vergangenheit durch den G-BA bereits Bewertungen der PET bei anderen Entitäten. Im Rahmen dieser Bewertungen wurden vom G-BA auch Erkenntnisse als relevant für die Entscheidung eingestuft, welche nicht aus randomisierten und kontrollierten Studien stammen. Wir begrüßen es sehr, dass Sie in Ihrem Bericht nun auch prospektive, nicht randomisierte Vergleichsstudien zur Nutzenbewertung heranziehen möchten. Wir bitten Sie darüber hinaus, alle vergleichenden Studientypen zur Bewertung einzubeziehen, d.h. auch Studien auf Stufe III gemäß Verfahrensordnung des G-BA in Betracht zu ziehen. Dabei ist auch zu beachten, dass der von Ihnen erhoffte Paradigmenwechsel hinsichtlich der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit diagnostischen Methoden bei Indikationen, bei denen die therapeutische Situation noch in hohem Maße unbefriedigend ist und daher den Fokus wissenschaftlicher Anstrengungen mit Recht auf sich zieht, eher nicht zu erwarten ist.

Die Darstellungen des vorgelegten Berichtsplanes als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA hier voraussichtlich wieder selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

2. Des Weiteren möchten wir Sie bitten, explizite Angaben zum Umgang mit Leitlinien, z.B. AWMF-Leitlinien, zu machen.
3. Aufgrund heterogener Patientenkollektive mit unterschiedlichen Lokalisationen und prognostischen Faktoren sowie der Anwendung unterschiedlicher Therapieverfahren ist die Attribuierung von Effekten eines diagnostischen Verfahrens wie der PET allein auf den von Ihnen definierten patientenrelevanten Nutzen (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) nicht ausreichend. Die Forderung nach einem Nutzenbeleg auf Stufe 5 nach Fryback und Thornbury (Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte) erscheint daher problematisch. Wie von uns im Rahmen der Gespräche zur Auftragskonkretisierung bereits dargestellt, ist eine Untersuchung der Auswirkungen auf das therapeutische Denken und Handeln und den damit verbundenen Krankheitsverlauf (Stufe 4) angemessener. So beziehen sich die in der Auftragskonkretisierung benannten zentralen Fragestellungen auf klinische Management-Änderungen gemäß Stufe 4 wie z.B. die Klärung der Operabilität oder die Erhöhung kurativ behandelbarer Epilepsien. Entgegen Ihrem Berichtsplan sollten sie deshalb nicht nur „ergänzend“, sondern den Hauptzielgrößen zugeordnet werden.
4. Wir begrüßen es sehr, dass Sie gemäß Auftragskonkretisierung die Genauigkeit des Diagnostikverfahrens, d.h. die diagnostische und prognostische Güte bewerten wollen, soweit Primärstudien und Evidenzsynthesen zum patientenrelevanten Nutzen nicht vorhanden sind. Sie beziehen sich u. a. auf das Klassifikationsschema von Fryback und Thornbury, welches die Evidenzstufen von Testgüte und Nutzen hierarchisch integriert. Dabei spiegelt die Sicherheit eines Testverfahrens Stufe 1, die Auswirkungen in Bezug auf die Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit Stufe 2, Auswirkungen auf das diagnostische Denken Stufe 3, Auswirkungen auf das therapeutische Denken Stufe 4, Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte Stufe 5 und schließlich Auswirkungen auf der Systemebene hinsichtlich Kosteneffektivität Stufe 6 wider. In Ihrem Berichtsplan rekurren Sie hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Güte auf Stufe 2 und zur Nutzen- und Schadensbewertung auf Stufe 5 dieses Klassifikationsschemas. Angesichts der differenzierten, inhaltlich unmittelbar aufeinander aufbauenden Evidenzsteigerung wäre es inhaltlich sinnvoll und stringent, die Evidenz von Stufe 2 bis 5 einschließ-

lich Stufe 3 und 4 nach Fryback und Thornbury in die Betrachtungen einzubeziehen und darzustellen.

5. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass die prognostische Güte nicht nur anhand der postoperativen Anfallsfreiheit, sondern auch an dem patientenrelevanten Faktor Lebensqualität gemessen werden sollte, und möchten deshalb anregen, dies in die Betrachtungen aufzunehmen.
6. Wie einleitend von Ihnen dargestellt, ist das Ziel Ihrer Untersuchung die Prüfung des patientenrelevanten Nutzens oder Schadens. Wir möchten Sie noch einmal darauf hinweisen, dass der Auftrag an das IQWiG darin besteht, die Evidenz hinsichtlich eines Nutzens oder Zusatznutzens einer Maßnahme zu prüfen. Die Bewertung eines durch eine Maßnahme möglicherweise verursachten Schadens wird hingegen im Rahmen der Zulassung einer Maßnahme geprüft.
7. Darüber hinaus sollte, wie bereits in unserer Kritik zur allgemeinen Methodik des Instituts angemerkt, statt des Begriffs des „Schadens“ eher der Terminus „Risiko“ verwendet werden, da anders als beim Nutzen, bei dem eine möglichst hohe Eintrittswahrscheinlichkeit angestrebt wird, die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens naturgemäß möglichst gering ausfallen sollte; Begriffe „Risiko“ bzw. des „Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ im Kontext der „Nutzen-Risiko-Abwägung“ sind treffender.
8. Die von Ihnen geplante Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 ist international keineswegs unumstritten. Nicht kontrovers ist hingegen, dass die Irrelevanzschwelle vom Kontext der in diesem Fall klinischen Situation abhängig ist. Da zudem die Entscheidung über Relevanz und Irrelevanz ohnehin vom G-BA getroffen werden muss und nicht Gegenstand der Literaturdarstellung sein sollte, fordern wir Sie auf, die Mittelwertdifferenzen zu benennen und auf die Anwendung jedweder Schwellenkriterien zu verzichten.
9. Die Metaanalysen, die keine bedeutsame Heterogenität in dem von Ihnen definierten Sinne aufweisen, sollten statt mit den von Ihnen in erster Linie geplanten Modellen mit zufälligen Effekten mit solchen mit festen Effekten durchgeführt werden.
10. Wir begrüßen sehr, dass Sie Patientenvertreter bei der Erstellung des Berichtsplans eingebunden haben. Sie stellen in Aussicht, dass zudem externe Sachverständige in die Bearbeitung des Projekts eingebunden werden. Wir regen in Bezug auf das vorliegende Bewertungsverfahren an, bereits ab Erstellung des Berichtsplanes neurologische, nuklearmedizinische und neurochirurgische Expertise einzubeziehen.
11. Wir möchten in Bezug auf den Begriff der therapeutisch-diagnostischen Einheit gemäß Auftragskonkretisierung nochmals darauf hinweisen, dass eine *direkte* Beeinflussung der von ihnen angeführten patientenrelevanten Zielgrößen durch ein diagnostisches Verfahren nicht möglich ist. Eine diagnostische Methode kann daher anhand ihrer Befunde nur *indirekt* in Form einer therapeutischen Konsequenz patientenrelevante Endpunkte beeinflussen.
12. Wir gehen davon aus, dass sich, auch gemäß der *Methoden 4.0*, im Abschlussbericht eine geschlechtergerechte Sprache wiederfinden wird.

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

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin



Prof. Dr. med. K. Rüther
Referent
Dezernat Medizin



Ö. Acikgöz, Ärztin
Referentin
Dezernat Medizin



Dr. med. A. K. Dippmann
Referentin
Dezernat Medizin