

# **Positronenemissions- tomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie**

## **Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: D06-01M  
Version: 1.0  
Stand: 26.09.2014

# 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:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01M

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite      |
|---|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>iii</b> |
| <b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>   | <b>1</b>   |
| <b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>   | <b>2</b>   |
| <b>2.1 Anmerkungen zur Auswahl der Studientypen und der daraus resultierenden<br/>        Schlussfolgerungen.....</b>           | <b>2</b>   |
| <b>2.2 Anmerkungen zum Referenzstandard zur Ermittlung der diagnostischen<br/>        und prognostischen Güte.....</b>          | <b>3</b>   |
| <b>2.3 Anmerkungen zu Strahlenschutzüberlegungen .....</b>  | <b>4</b>   |
| <b>2.4 Literaturverzeichnis.....</b>  | <b>5</b>   |
| <b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>   | <b>7</b>   |
| <b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,<br/>        Institutionen und Firmen .....</b> | <b>7</b>   |
| <b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>  | <b>9</b>   |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| CCT              | controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)  |
| CT               | Computertomographie   |
| FDG              | 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| ILAE             | International League Against Epilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie)   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| PET              | Positronenemissionstomographie  |
| RCT              | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| SPECT            | single Photon Emission Computed Tomography<br>(Einzelphotonenemissions-Computertomographie,<br>Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin) |
| StrlSchV         | Strahlenschutzverordnung  |

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 07.10.2013 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 26.09.2013 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt [1]. Bis zum 05.11.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 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.

Die Würdigung erfolgt nicht im Rahmen eines Abschlussberichtes sondern in Form des vorliegenden Dokuments, weil der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 22.11.2012 seine Beratungen zu diesem Thema ruhend gestellt hat [2], so dass auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seine Auftragsbearbeitung zurückgestellt hat.

## 2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

### 2.1 Anmerkungen zur Auswahl der Studientypen und der daraus resultierenden Schlussfolgerungen

*In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass das IQWiG randomisierte, kontrollierte Studien fordere, da solche Studien „aufgrund niedriger Fallzahlen sowie interindividuell sehr großer Unterschiede (...) nicht sinnvoll durchführbar“ seien. Unter Verweis auf zwei Quellen [3,4] führte die stellungnehmende Organisation fort, dass „es aus Longitudinalstudien klare Nachweise für den Nutzen des FDG-PET in der Epileptologie auch auf das postoperative Outcome bezogen“ gäbe. Darüber hinaus wurden weitere Studien zitiert, die den Stellenwert der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik unterstreichen sollten [5-10]. Der Vorbericht gehe der stellungnehmenden Organisation zufolge „an der Realität der prächirurgischen Epilepsie-Diagnostik vorbei“.*

Zunächst muss festgehalten werden, dass im Vorbericht des IQWiG neben randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) und kontrollierten klinischen Studien (CCTs) bei dieser speziellen Fragestellung darüber hinaus 2 diagnostische Studientypen dargestellt wurden, aus denen ebenfalls ein Nutzen abgeleitet werden könnte (vgl. diagnostische Fragestellungen 2 und 4 in den Abschnitten 5.3 und 6.1.2 des Vorberichts).

Die Aussage, dass ein RCT in dieser Fragestellung nicht sinnvoll durchführbar, schwer zu interpretieren oder von Verzerrungen behaftet sein müsste (Selektionsbias), konnte durch den im Vorbericht detailliert diskutierten RCT von Velasco et al. 2011 [11] widerlegt werden. Zwar wird hier nicht die PET sondern die SPECT auf ihren Nutzen hin untersucht. Der Schluss liegt aber nahe, dass ein RCT zur Untersuchung der PET möglich ist, wenn er zur Untersuchung der SPECT bereits in derselben Patientengruppe durchgeführt wurde. Solche Studien sind also offensichtlich möglich, ethisch vertretbar und interpretierbar. Wie im Vorbericht erwähnt, fordern darüber hinaus klinische Experten wie Gaillard et al. 2011 im Namen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien für die zukünftige Forschung zum Einsatz bildgebender Verfahren beim Krankheitsbild der Epilepsie [12].

Bei den beiden Studien, die von der stellungnehmenden Organisation als Nachweis für einen Nutzen angeführt wurden, handelt es sich um einarmige retrospektive Kohortenstudien mit dem Ziel, die prognostische Güte und nicht den patientenrelevanten Nutzen der PET zu untersuchen. Beide kommen zu dem Ergebnis, dass ein mittels PET ermittelter größerer

kontralateraler Hypometabolismus<sup>1</sup> auf fortdauernde Anfälle nach operativem Eingriff hindeutet. Bezüglich der Interpretation eines ipsilateralen Hypometabolismus unterscheiden sich die beiden Studien. Takahashi et al. 2012 [3] verzeichnen in der Gruppe der postoperativ anfallsfreien Patienten im Vergleich zu Kontrollen einen signifikanten ipsilateralen Hypometabolismus, der in der Gruppe der postoperativ nicht anfallsfreien Patienten im Vergleich zu Kontrollen nicht auftritt. Wong et al. 2012 [4] finden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen lokalisierendem FDG-PET und gutem Operationsergebnis. Einen „klaren Nachweis für den Nutzen des FDG-PET in der Epileptologie auch auf das postoperative Outcome bezogen“, wie es die stellungnehmende Organisation aufführt, finden diese beiden Studien nicht. Auch den weiteren angeführten Studien [5-10], die zur Untermauerung der Argumente herangezogen werden, liegt eine retrospektive Auswertung von Patientendaten zugrunde. Der Stellenwert der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist auf Basis dieser Studien nicht mit Sicherheit zu bewerten, weil es sich auch hier um einarmige Beobachtungsstudien handelt. Lediglich dies stellt auch der Vorbericht fest. Ein Nutzen der FDG-PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik kann aus den von den Stellungnehmenden berichteten Studien daher nicht abgeleitet werden.

## **2.2 Anmerkungen zum Referenzstandard zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte**

*In einer Stellungnahme wurde erläutert, dass von selbiger Organisation bereits zum Berichtsplan „auf eine Reihe grundsätzlicher methodischer Unzulänglichkeiten mit den bei dieser PET-Indikation verfügbaren Referenzstandards hingewiesen“ wurde. Den Stellungnehmenden zufolge sah das IQWiG diesbezüglich keinen Änderungsbedarf für die weitere Berichterstellung. Aus diesem Grund überraschte es die stellungnehmende Organisation nicht, dass das IQWiG im Vorbericht zu der Erkenntnis gelangte, dass „schwerwiegende methodische Unwegsamkeiten ... einer abschließenden Bewertung“ entgegenstanden. Auf die Einwände wurde nochmal verwiesen ohne sie erneut detailliert anzuführen.*

Im Vorbericht wurden die methodischen Herausforderungen, die dieser speziellen Berichtsthematik immanent sind, ausführlich diskutiert [1]. Vor diesem Hintergrund und der aktuellen Datenlage wurde resümiert, dass zur Beurteilung der diagnostischen Güte der Lokalisation epileptogener Zonen keine auswertbaren Daten vorliegen. Die von der stellungnehmenden Organisation zum Berichtsplan vorgebrachten methodischen Empfehlungen [13], auf die zum Vorbericht erneut verwiesen wurde, sind nicht geeignet, um die im Vorbericht skizzierten methodischen Probleme zu beheben. Somit ist die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik auf Basis der zum Berichtsplan vorgebrachten Argumente nicht zu ermitteln. Da diese bereits ausführlich in der „Dokumentation und

---

<sup>1</sup> Kontralateraler Hypometabolismus meint in diesem Zusammenhang einen Hypometabolismus, der in der zum Anfallsherd entgegengesetzten Hirnhälfte identifiziert wurde. Dabei wurde der Anfallsherd mittels konventioneller Diagnostik und ggf. der PET selbst bestimmt.

Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“ gewürdigt wurden [13], wird von einer erneuten Erörterung abgesehen.

### **2.3 Anmerkungen zu Strahlenschutzüberlegungen**

*In einer Stellungnahme wurden die im Vorbericht angeführten Strahlenschutzüberlegungen kritisiert. Der stellungnehmenden Organisation zufolge werde im Bericht „ungerechtfertigt angezweifelt, dass die rechtfertigende Indikation gemäß Strahlenschutzverordnung für die PET bzw. PET/CT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik überhaupt gestellt werden“ könne. Sie führt im weiteren fort, dass die rechtfertigende Indikation „eine individuelle Entscheidung eines fachkundigen Spezialisten (Radiologe, Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten) im speziellen Krankheitskontext des einzelnen Patienten“ sei und dass sie „nicht nur aus prospektiven randomisierten Studien abgeleitet werden“ könne. Zudem stünden die Strahlenschutzüberlegungen des Vorberichts der Stellungnahme zufolge „im Widerspruch zu den derzeitigen Empfehlungen der Strahlenschutz-Kommission“ [14].*

Die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) besagt: „Die rechtfertigende Indikation erfordert die Feststellung, dass der gesundheitliche Nutzen einer Anwendung am Menschen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Andere Verfahren mit vergleichbarem gesundheitlichem Nutzen, die mit keiner oder einer geringeren Strahlenexposition verbunden sind, sind bei der Abwägung zu berücksichtigen“ (§ 80 StrlSchV „Rechtfertigende Indikation“, [15, S. 52]). In der Strahlenschutzverordnung wird nicht erwähnt, dass die rechtfertigende Indikation „eine individuelle Entscheidung eines fachkundigen Spezialisten (...) im speziellen Krankheitskontext des einzelnen Patienten“ sei. Vielmehr ist die „rechtfertigende Indikation“ ärztlicherseits primär (wenn auch nicht allein) auf der Basis der Ergebnisse klinischer Studien zu stellen. Dies gilt gerade auch dann, wenn es (wie eigentlich bei jedem Patienten) um eine individuelle Entscheidung im speziellen Krankheitskontext des einzelnen Patienten geht.

Die Orientierungshilfe der Strahlenschutzkommission besagt aber auch [14, S. 7]: „Eine allgemeine Darstellung kann niemals die spezielle Entscheidung für einen bestimmten individuellen Patienten ersetzen, dessen besonderer Fall durchaus das Abweichen von den skizzierten Empfehlungen rechtfertigen kann. Die optimale Anpassung des diagnostischen Prozesses an die individuellen Umstände hat immer Vorrang.“ Dies bedeutet, dass in der Regel die Ergebnisse von klinischen Studien herangezogen werden sollen, um den Nutzen der verfügbaren Verfahren gegen ihre Strahlenbelastung abzuwägen. Von den Schlussfolgerungen dieser Studien kann in begründeten individuellen Fällen abgewichen werden. Dieser Auslegung steht die Formulierung im Vorbericht nicht entgegen. Einen Widerspruch zwischen den Aussagen im Vorbericht und den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission, die sich explizit an demselben Paragraphen § 80 der Strahlenschutzverordnung orientieren, sieht das IQWiG nicht.

Im Übrigen wird die Auffassung geteilt, dass die „rechtfertigende Indikation“ eher eine juristische Begrifflichkeit darstellt, die im Rahmen der Nutzenbewertung nicht tangiert wird.

## 2.4 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D06-01M [online]. 26.09.2013 [Zugriff: 15.10.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/D06-01M\\_Vorbericht\\_PET-und-PET-CT-bei-Epilepsie.pdf](https://www.iqwig.de/download/D06-01M_Vorbericht_PET-und-PET-CT-bei-Epilepsie.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses PET; PET/CT: Gestaltung der Beratungen zu den verbleibenden Indikationsbereichen der PET; PET/CT [online]. 22.11.2012 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1596/2012-11-22\\_Gestaltung-PET-Beratungen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1596/2012-11-22_Gestaltung-PET-Beratungen.pdf).
3. Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. *Ann Nucl Med* 2012; 26(9): 698-706.
4. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M et al. Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neocortical epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012; 53(8): 1333-1340.
5. Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Luders H, Witte OW et al. Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology* 1996; 46(5): 1422-1430.
6. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P et al. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1999; 40(5): 737-746.
7. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 525-532.
8. Wellmer J, Von der Groeben F, Klarmann U, Weber C, Elger CE, Urbach H et al. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia* 2012; 53(8): 1322-1332.
9. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4): 593-599.
10. Yun CH, Lee SK, Lee SY, Kim KK, Jeong SW, Chung CK. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006; 47(3): 574-579.
11. Velasco TR, Wichert-Ana L, Mathern GW, Araújo D, Walz R, Bianchin MM et al. Utility of ictal single photon emission computed tomography in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial. *Neurosurgery* 2011; 68(2): 431-436.

12. 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.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 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 [online]. 23.03.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/D06-01M\\_DWA-BP\\_PET\\_und\\_PET-CT\\_bei\\_Epilepsie.pdf](https://www.iqwig.de/download/D06-01M_DWA-BP_PET_und_PET-CT_bei_Epilepsie.pdf).

14. Strahlenschutzkommission. Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen: Einleitung und Tabellen; Empfehlung der Strahlenschutzkommission [online]. 17.09.2010 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: [http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/2008/Orientierungshilfe.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2008/Orientierungshilfe.pdf?__blob=publicationFile).

15. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) [online]. 24.02.2012 [Zugriff: 05.10.2012]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/strlschv\\_2001/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/strlschv_2001/gesamt.pdf).

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://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/<br>Institution                         | Name                                     | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche<br>Gesellschaft für<br>Epileptologie e. V.  | Focke, Niels <sup>2</sup>                | nein    | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    |
|  | la Fougère,<br>Christian <sup>2</sup>    | nein    | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    |
|  | Lerche, Holger <sup>2</sup>              | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |
| Deutsche<br>Gesellschaft für<br>Nuklearmedizin e. V. | Hellwig, Dirk <sup>2</sup>               | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
|  | Kotzerke, Jörg <sup>2</sup>              | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
|  | Schreckenberger,<br>Mathias <sup>2</sup> | nein    | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    |

<sup>2</sup> Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

*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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, 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 pharmazeutischen 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<sup>3</sup>, 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?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b> | <b>A 2</b>   |
| <b>A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V.....</b>               | <b>A 2</b>   |
| <b>A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. ....</b>             | <b>A 6</b>   |

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V.**

#### **Autoren:**

- Focke, Niels
- la Fougère, Christian
- Lerche, Holger



# Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

DGfEpileptologie e.V. • Reinhardtstr. 27c • 10117 Berlin

Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Herrn Prof. Dr. med. Windeler  
Dillenburg Str. 27  
51105 Köln

[www.dgfe.info](http://www.dgfe.info)

P. Genle  
DGfE Geschäftsstelle  
Reinhardtstr. 27c • 10117 Berlin

Prof. Dr. H. Beck 1. Vorsitzender  
Sektion Exp. Epileptologie und  
Kognitionsforschung  
Universitätsklinik für Epileptologie  
Life & Brain Center

Prof. Dr. med. Ulrich Brandt 2. Vorsitzender  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Abteilung für Neuropädiatrie

Dr. Th. Mayer 1. Geschäftsführer  
Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg

Prof. Dr. H. M. Hamer, MHBA 2. Geschäftsführer  
Epilepsiezentrum, Neurologische Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen

Dr. U. Bettendorf Schatzmeister  
Schwerpunktpraxis Pädiatrie Epileptologie

Prof. Dr. I. Blümcke IIAE-Delegierter  
Neuropathologisches Institut  
Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. B. Steinhoff  
Herausgeber der Zeitschrift für Epileptologie  
Diakonie Kork Epilepsiezentrum

Prof. Dr. H. Potschka  
Herausgeberin der Zeitschrift für Epileptologie  
Institut für Pharmakologie, Toxikologie  
und Pharmazie  
Ludwig-Maximilians-Universität

Datum 04.11.13  
Ihr Zeichen  
Ihr Schreiben

## Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht PET(/CT) in der Epilepsie-Diagnostik

Fokale Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen mit starker Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. In ca. 1/3 der Fälle ist eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend wirksam, mit einer fatalen Konsequenz für die Patienten im Hinblick auf die Berufsfähigkeit, das Autofahren und die private Lebensführung. Diesen Patienten kann häufig mit der Epilepsie-Chirurgie geholfen werden, d.h. einer chirurgischen Entfernung des Gehirngewebes, von dem die Anfälle ausgehen. Trotz des vorherigen Versagens der medikamentösen Therapie ist eine langfristige Anfallsfreiheit in 50-60% der Fälle realistisch [1, 2]. Die Effektivität dieser Methode ist im Hinblick auf Anfallsfreiheit und Lebensqualität eindeutig belegt und auch ökonomisch sinnvoll [3]. Die Epilepsie-Chirurgie ist zugleich der einzige verfügbare kurative Therapieansatz für Epilepsiepatienten. Ein solches invasives und irreversibles Verfahren ist jedoch nur medizinisch vertretbar und sinnvoll, wenn die Anfallsursprungsregion mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden kann. So ist oft eine invasive Ableitung, d.h. das Einbringen von Elektroden direkt auf oder in das Gehirn notwendig, um den Anfallsursprung zweifelsfrei festzustellen. Hierfür ist eine gute Hypothese über die Entstehung der Anfälle und ihre individuelle Ausbreitung unabdingbar, um diese Elektroden richtig platzieren zu können. Diese Hypothese ist in vielen Fällen schwierig zu generieren, insbesondere wenn die etablierten Verfahren wie EEG und Anfallssemiologie, Neuropsychologie und Kernspintomographie widersprüchliche oder nicht lokalisatorisch nutzbare Ergebnisse liefern. Diesen Patienten bleibt dann oft eine potentiell krankheits-heilende Therapie verwehrt. In diesem Kontext stellt die PET mit dem Glukoseanalogon [18F]-FDG eine langjährig etablierte und für den einige Patienten unverzichtbare Methode dar. Durch die quantitative Bestimmung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus kann eine indirekte Aussage über die neuronale Aktivität gegeben werden und somit eine additive Aussage zu EEG und MRT. Interiktal weist ein epileptogener Fokus üblicherweise einen relativen Glukosehypometabolismus auf, wobei die Ausdehnung der hypometabolen Zone mit der Anfallshäufigkeit und der Dauer der Erkrankung zunimmt [4]. Das IQWiG stellt im aktuellen Vorbericht zur „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie“ fest, dass keine statistische Evidenz für den sog. „Patientenrelevanten Nutzen“ sowie die „diagnostische und prognostische Güte“ für PET in der prä-chirurgischen Epilepsie-Diagnostik bestünde.

Es wird eine randomisierte, kontrollierte Studie gefordert, in der im Hinblick auf den harten Endpunkt der Anfallsfreiheit eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne PET operiert wird. Eine solche Studie ist praktisch aufgrund niedriger Fallzahlen sowie interindividuell sehr großer Unterschiede (Hirnregion, Anfallsart und -frequenz, Epilepsiesyndrom, Dauer der Erkrankung) nicht sinnvoll durchführbar. Die Patienten, die ein PET benötigen, werden zudem ohne weitere Abklärung mittels PET keine Operation erhalten können [5]. Dies würde bedeuten, dass ohne eine klare Hypothese invasiv abgeleitet werden müsste oder sogar eine Resektion erfolgen müsste. Allenfalls könnte bei Patienten, die sowieso für eine invasive Ableitung / OP vorgesehen sind, zusätzlich randomisiert eine PET-Untersuchung erfolgen und das Outcome verglichen werden. Diese Studie wäre praktisch durchführbar, jedoch auch aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede sehr schwierig zu interpretieren, insbesondere aufgrund des Selektionsbias, da diese Patienten ohnehin – auch ohne PET – operiert würden. Ein Nutzen wäre a-priori nur gering und die Frage, ob das PET bei ansonsten inkonklusiven Patienten sinnvoll ist, bliebe unbeantwortet. Somit ist es nicht verwunderlich, dass keine der zahlreichen Studien zum FDG-PET die gesetzten methodischen Anforderungen des IQWiG erfüllt, die an der Realität in der prächirurgischen Diagnostik in der Epileptologie vorbeigehen.

Wie im Bericht angemerkt, aber aus den genannten formalen Kriterien nicht zur Beurteilung herangezogen, gibt es aus Longitudinalstudien klare Nachweise für den Nutzen des FDG-PET in der Epileptologie auch auf das postoperative Outcome bezogen [6, 7]. Dabei ist die Sensitivität der [<sup>18</sup>F]-FDG-PET bei Temporallappen-Epilepsie (70–85%) durchaus ansehnlich. Insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf Temporallappenepilepsie und normalen MRT, kann die PET eine richtige Lateralisation in 80% der Fälle vorhersagen [8] und somit eine weitere prächirurgische Diagnostik zum Teil mit invasiven Ableitungen erst ermöglichen (oder diese sogar in Einzelfällen vermeiden und eine direkte Operation ermöglichen) [8-10]. Auch ist der umschriebene Nachweis eines relativen Hypometabolismus in der [<sup>18</sup>F]-FDG-PET mit einem besseren postchirurgischen Outcome vergesellschaftet [11, 12]. Bei den sogenannten Extra-Temporallappen-Epilepsien kann die [<sup>18</sup>F]-FDG-PET ebenfalls zur besseren Stratifizierung dienen, da unabhängig vom Nachweis einer strukturellen Abnormalität in der MRT, das Vorliegen von entfernt gelegenen hypometabolen Arealen mit einem schlechten postoperativen Outcome einhergeht [6]. Zusammenfassend geht der vorgelegte IQWiG-Vorbericht an der Realität der prä-chirurgischen Epilepsie-Diagnostik vorbei und würdigt in keiner Weise die nachgewiesene Rolle des [<sup>18</sup>F]-FDG-PET für individuelle, unklare Fälle. Die geforderten Studien-Belege sind praktisch und ethisch nicht zu erbringen, die vorliegende Evidenz für [<sup>18</sup>F]-FDG-PET im Hinblick auf „harte“ Outcome-Faktoren wurde aus formalen Gründen nicht berücksichtigt. Keinesfalls darf es durch diese Praxisferne Betrachtung der Situation zu einer Verschlechterung der Versorgung der schwer-betroffenen Epilepsie-Patienten kommen, denen sonst in vielen Fällen eine Epilepsie-Chirurgie und damit ein sehr effektives Therapie-Verfahren vorenthalten würde. Die [<sup>18</sup>F]-FDG-PET muss aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie für die „unklaren“ Fälle in der prächirurgischen Diagnostik als erstattungsfähige Leistung der GKV erhalten werden.

Dr. Thomas Mayer  
1. Geschäftsführer  
Dt. Gesellschaft für Epileptologie  
Reinhardtstr. 14  
D-10117 Berlin

Univ.-Prof. Dr. med. Christian la Fougère  
Ärztlicher Direktor, Abt. Nuklearmedizin und klinische Molekulare Bildgebung,  
Universitäts-Klinikum Tübingen  
Otfried-Müller Str. 14  
D-72076 Tübingen

Dr. Niels Focke  
Oberarzt, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie  
Universitätsklinikum Tübingen Hertie Institut für Klinische Hirnforschung  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
D-72076 Tübingen, Germany

Prof. Dr. med. Holger Lerche  
Ärztlicher Direktor, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie,  
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung Universitätsklinikum Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
D-72076 Tübingen, Germany

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. • Reinhardtstr. 27 c • 10117 Berlin • [www.dgfe.info](http://www.dgfe.info)

## Referenzen

1. de Tisi, J., et al., *The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study*. Lancet, 2011. **378**(9800): p. 1388-95.
2. Téllez-Zenteno, J.F., et al., *Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis*. Epilepsy Research, 2010. **89**(2-3): p. 310-318.
3. Wiebe, S., et al., *A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy*. N Engl J Med, 2001. **345**(5): p. 311-8.
4. Benedek, K., et al., *Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy*. Journal of child neurology, 2006. **21**(1): p. 26-31.
5. Wellmer, J., et al., *Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes*. Epilepsia, 2012. **53**(8): p. 1322-32.
6. Wong, C.H., et al., *Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neocortical epilepsy surgery*. Epilepsia, 2012. **53**(8): p. 1333-40.
7. Takahashi, M., et al., *Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes*. Ann Nucl Med, 2012. **26**(9): p. 698-706.
8. Won, H.J., et al., *Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 593-9.
9. Drzezga, A., et al., *18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis*. J Nucl Med, 1999. **40**(5): p. 737-46.
10. Arnold, S., et al., *Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy*. Neurology, 1996. **46**(5): p. 1422-30.
11. Lee, S.K., et al., *Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy*. Ann Neurol, 2005. **58**(4): p. 525-32.
12. Yun, C.H., et al., *Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis*. Epilepsia, 2006. **47**(3): p. 574-9.

**A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.**

**Autoren:**

- Hellwig, Dirk
- Kotzerke, Jörg
- Schreckenberger, Mathias



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Geschäftsstelle  
Nikolaistraße 29  
D-37073 Göttingen

## Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01M –  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8

50670 Köln

– vorab per E-Mail –

Email: [redacted]@nuklearmedizin.de  
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

5. November 2013

### **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht D06-01M „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie“, Version 1.0, Stand 26. September 2013**

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

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

Bereits in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan hatten wir auf eine Reihe grundsätzlicher methodischer Unzulänglichkeiten mit den bei dieser PET-Indikation verfügbaren Referenzstandards hingewiesen. Sie hatten in der Würdigung unserer Stellungnahme (Kapitel 2.5.2 ihres Dokumentes „D06-01M\_DWA-BP\_PET-und-PET-CT-bei-Epilepsie“) keine Notwendigkeit erkannt, diesbezüglich Änderungen am Berichtsplan vorzunehmen. Daher verwundert es uns nicht, dass Sie jetzt zu der Erkenntnis gelangen mussten, dass schwerwiegende methodische Unwegsamkeiten (z. B. das Problem des Zirkelschlusses für den Zusammenhang zwischen Indextest und Referenzstandard sowie das Fehlen statischer Werkzeuge für die Bewertung der Konkordanz räumlich lokalisierender Untersuchungsverfahren) einer abschließenden Bewertung entgegenstehen.

Insofern möchten wir hier noch einmal auf unsere Einwände in der Stellungnahme zum Berichtsplan verweisen, ohne diese hier detailliert zu repetieren.

Auf Seite 54 Ihres Vorberichtes heißt es zusammenfassend wie folgt:

*„Methodisch zuverlässige, prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit sind erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie bewerten zu können und um gemäß Strahlenschutzverordnung den Einsatz der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zu rechtfertigen.“*

Insbesondere der letzte Teil des Satzes ist nicht haltbar und steht der Logik in Ihrem eigenen Diskussionskapitel entgegen. Es wird ungerechtfertigt angezweifelt, dass die rechtfertigende Indikation gemäß Strahlenschutzverordnung für die PET bzw. PET/CT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik überhaupt gestellt werden kann. Der nach den selbstdefinierten Kriterien des IQWiG mit der verfügbaren Literatur nicht belegbare Nutzen impliziert nicht, dass zunächst prospektive Interventionsstudien

iqwig\_d06-01m\_vorbericht\_stellungnahme\_dgn\_131105.docx

durchgeführt werden müssen, um eine rechtfertigende Indikation gemäß Strahlenschutzverordnung zu stellen.

Für den individuellen Patienten ist eine rechtfertigende Indikation nach der Abwägung von möglichen strahlenbedingten Risiken und gesundheitlichem Nutzen zu stellen. Die rechtfertigende Indikation ist eine individuelle Entscheidung eines fachkundigen Spezialisten (Radiologe, Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten) im speziellen Krankheitskontext des einzelnen Patienten. Die rechtfertigende Indikation kann nicht nur aus prospektiven randomisierten Studien abgeleitet werden. Es bedarf der ärztlichen Expertise, um die Vielfalt der individuellen Krankheitsprozesse zu erfassen und zu wichten.

Es gibt zudem keine gruppenbasierte rechtfertigende Indikation. Die genetische Vielfalt und die große Streubreite der individuellen Krankheitsprozesse und -verläufe wird es auch künftig unmöglich machen, hierfür realisierbare Studien zu konzipieren. Ein Beispiel: Wenn nur 5 % aus einer Erkrankungsgruppe von einem (diagnostischen) Verfahren profitieren, kann dieser Effekt auch in Studien mit großen Fallzahlen verborgen bleiben. Trotzdem würde die Anwendung des Verfahrens bei diesen 5 % der Erkrankungsgruppe durchaus einen individuellen Nutzen darstellen, so dass man die Untersuchung durchführen sollte. Daher hilft die gebetsmühlenartige Forderung nach randomisierten Interventionsstudien hier in keiner Weise.

Strahlenbedingte Risiken bei diagnostischen Verfahren sind zudem sehr selten. Daher ist die Relation zwischen individuellem Nutzen gegenüber dem Risiko fast immer auf der Nutzen-Seite, selbst wenn nur wenige Patienten vom Einsatz des Untersuchungsverfahrens konkret profitieren.

Ihre Äußerung über die fehlende rechtfertigende Indikation der PET-Diagnostik bei der Lokalisationsdiagnostik der therapierefraktären Epilepsie steht zudem im Widerspruch zu den derzeitigen Empfehlungen der Strahlenschutz-Kommission (1).

Wir würden uns freuen, wenn Sie die von uns vorgebrachten Aspekte nun bei der Anpassung des Vorberichtes 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 5. November 2013)
- 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. Strahlenschutzkommission: Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen. Verabschiedet in der 231. Sitzung des Strahlenschutzkommission am 9./10. Dezember 2008, Kapitel J geändert in der 243. Sitzung des Strahlenschutzkommission am 16./17. September 2010. URL: [http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/2008/Orientierungshilfe.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2008/Orientierungshilfe.pdf?__blob=publicationFile) (Abgerufen am 4. November 2013).