

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 47

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Abschlussbericht

Auftrag D06-01A
Version 1.0
Stand: 31.03.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01A

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Kunz, Regina, Prof. Dr.
- Raatz, Heike, Dr.
- Suter, Katja, Dr.
- Velasco-Garrido, Marcial, MPH

Externes Review des Vorberichts:

- Kleijnen, Jos, Dr.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Kurzfassung

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele:

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

In erster Linie ging es um die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen erwarten können. Als Indikationen für den Einsatz wurden a) die Bestimmung des Tumorstadiums („staging“), b) das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung („residual disease evaluation“ / „restaging“) und c) der Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht betrachtet. Unter „Nutzen“ wurden hierbei Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität, die optimierte Auswahl von vorhandenen Behandlungsoptionen mit mehr oder weniger toxischen Nebenwirkungen, das allgemeine klinische Management der Patienten und Veränderungen in der Lebensqualität.

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

Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Primärstudien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens (Ziel 1) wurde zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen (Ziel 2). Dabei ging es primär um die Frage, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die korrekte Zuordnung zur jeweiligen Staginggruppe mit den unterschiedlichen prognostischen Konsequenzen, das korrekte Erkennen von Patienten mit bzw. ohne Residuen nach Behandlungsabschluss oder die korrekte Diagnose bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ähnlich gelagert ist die Frage, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen für das Auftreten eines Rezidivs treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich war.

Methoden

Für die Nutzenbewertung wurden (randomisierte) kontrollierte Vergleichsstudien – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt, für die Beurteilung der Testgüte systematische Übersichten bzw. prospektive Kohorten- und Querschnittstudien.

Die zweite Fragestellung wurde auf Basis eines „Reviews of Reviews“ beantwortet. Dieser wurde durch eine zusätzliche Recherche für Primärstudien (2005 bis 2008) ergänzt, deren Suchzeitraum sich mit jenem der HTA-Berichte und systematischen Übersichten überlappt (Ergänzungsrecherche).

Ergebnisse

Eine umfassende systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und anderen Quellen lieferte für die Nutzenbewertung nur eine vergleichende Studie. Zur Bewertung der diagnostischen Güte wurden zusätzlich systematisch HTA-Register und Websites internationaler HTA-Organisationen durchsucht. Den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen 11 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen mit insgesamt 100 Primärstudien. Die Frage des Stagings wurde von 7 Evidenzsynthesen, die Frage des Therapieansprechens während und nach der Behandlung sowie der prognostischen Aussagen wurde von 8 Evidenzsynthesen adressiert. Keine der Evidenzsynthesen beurteilte die Rezidiverkennung. Auch die Ergänzungsrecherche lieferte keine Primärstudien für die Bewertung der Rezidiverkennung.

Belege für einen patientenrelevanten Nutzen der PET

Die einzige Vergleichsstudie zur Nutzenbewertung untersuchte bei 160 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, Restgewebe in der CT nach Chemotherapie und negativem PET-Befund das Outcome „Rezidivfreiheit“ mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie. Sie zeigte einen Behandlungsvorteil für die Strahlentherapie. Aufgrund methodischer Schwächen, der geringen Patientenzahl und der wenigen Ereignisse ist die Aussagekraft dieser Studie jedoch erheblich eingeschränkt.

Diagnostische Güte der PET beim Staging

Die Evidenzsynthesen zeigen bei den eingeschlossenen Diagnostikstudien mit geringer Patientenzahl erhebliche methodische Schwächen in der Studienplanung und -durchführung (Incorporation Bias, zu kurze Nachbeobachtungszeiten etc.), die die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse deutlich einschränken. Insgesamt war die Datenlage heterogen und inkonsistent. Die Studien zum Primärstaging wurden durch das Fehlen eines validen Referenzstandards in der vergleichenden Bewertung zur konventionellen Diagnostik zusätzlich beeinträchtigt. Insgesamt zeigte die PET für die gemeinsame Bewertung von Staging und Restaging eine hohe diagnostische Güte, die tendenziell über der am häufigsten eingesetzten Vergleichstechnologie CT und der alleinigen Gallium-Szintigraphie lag. In wenigen, ausschließlich retrospektiven Studien zeigte die PET/CT Hinweise auf eine höhere diagnostische Güte als die alleinige CT oder PET. Angesichts der inhärenten methodischen Probleme kann über den Vorteil der PET und PET/CT für das initiale Staging und für das Restaging gegenüber konventionellen Stagingverfahren keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

Diagnostische und prognostische Güte der Interims-PET

Die Ergänzungsrecherche identifizierte 6 Primärstudien von mittlerer Qualität zur diagnostischen und prognostischen Güte der Interims-PET. Die Interims-PET demonstrierte die

Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob eine risikoadaptierte Therapie die beobachtete Trennschärfe in einen therapeutischen Nutzen für Patienten umsetzen kann, wurde in den Studien nicht untersucht, ist aber Gegenstand mehrerer geplanter und laufender Studien.

Diagnostische und prognostische Güte der PET beim Restaging

In den diagnostischen Studien zum Ansprechen des Tumors nach Therapie, zur Beurteilung von Restgewebe in der CT und zu prognostischen Aussagen scheint die PET der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT überlegen zu sein, wobei die gleichen methodischen Einschränkungen wie für die anderen Diagnostikstudien gelten. Die Konsequenzen für den patientenrelevanten Nutzen werden derzeit in randomisierten und nicht randomisierten prospektiven Studien untersucht, weitere prospektive Studien sind in Planung. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, den Stellenwert der PET in der Lymphomtherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen besser zu beurteilen.

Diagnostische Güte der PET zur Identifikation von Rezidiven

Für die Bewertung der PET bei Verdacht auf Rezidive fand sich keine Studie, die den Einschlusskriterien entsprach. In einer einzelnen kleinen Studie mit z. T. retrospektiven Daten zeigten sich für die PET und die CT identische Ergebnisse.

Fazit

Der Stellenwert der PET beim routinemäßigen primären Staging ist durch die bisherigen Studien nicht geklärt. Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist derzeit der Einsatz der PET zur Bewertung des Therapieansprechens sowohl beim Interimsstaging als auch beim Einsatz zwischen 2 Behandlungsmodalitäten. Die Interims-PET demonstrierte die Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob sich die beobachtete Trennschärfe mittels risikoadaptierter Therapie in einen patientenrelevanten Nutzen (Senkung der Toxizität, Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens) umsetzen lässt, ist derzeit Gegenstand von mehreren randomisierten Studien mit unterschiedlichen Lymphomentitäten und Krankheitsstadien. Die Rolle der PET bei der Rezidivdiagnostik ist unklar, da keine entsprechenden Studien vorliegen.

Aufgrund des fehlenden validen Referenzstandards kann der Stellenwert der PET im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren für alle Fragestellungen dieses Berichts nur mithilfe von kontrollierten (idealerweise randomisierten) Studien definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersuchen. Eine Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens beim Krankheitsbild der malignen Lymphome sollte daher entweder erst nach erbrachter Effektivitätsprüfung oder im Rahmen von ver-

gleichenden klinischen Studien erfolgen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Gruppe der Kinder gerichtet werden, da die Effekte der Diagnostik mittels PET in dieser Patientengruppe bisher am wenigsten untersucht wurden.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Positronenemissionstomografie FDG-PET, maligne Lymphome, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, systematische Übersicht, Nutzenbewertung

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| Kurzfassung | iv |
| Tabellenverzeichnis | xiii |
| Abbildungsverzeichnis | xv |
| Abkürzungsverzeichnis | xvi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Definition des Krankheitsbildes | 1 |
| 1.2 Epidemiologie und Krankheitslast | 1 |
| 1.3 Ursache der Erkrankung | 2 |
| 1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf) | 2 |
| 1.5 Klassifikationsschemata | 3 |
| 1.6 Diagnostische Verfahren | 5 |
| 1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis | 5 |
| 1.8 Positronenemissionstomographie | 6 |
| 2 Ziele der Untersuchung | 8 |
| 2.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT | 8 |
| 2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 8 |
| 3 Projektablauf | 10 |
| 3.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan | 11 |
| 3.2 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Vorbericht | 11 |
| 4 Methoden | 13 |
| 4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT | 15 |
| 4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten | 16 |
| 4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien | 16 |
| 4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 18 |
| 4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten | 19 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2 | Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien..... | 21 |
| 4.3 | Informationsbeschaffung..... | 23 |
| 4.3.1 | Literaturrecherche | 23 |
| 4.3.2 | Identifizierung relevanter Publikationen bzw. Studien | 25 |
| 4.3.3 | Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Publikationen | 25 |
| 4.3.4 | Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren..... | 26 |
| 4.4 | Informationsbewertung | 26 |
| 4.4.1 | Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens | 26 |
| 4.4.2 | Bewertung der Qualität von Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte..... | 27 |
| 4.4.3 | Bewertung der Qualität von systematischen Übersichten und HTA-Berichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte | 28 |
| 4.5 | Informationssynthese und -analyse | 28 |
| 4.5.1 | Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens..... | 28 |
| 4.5.2 | Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten | 28 |
| 4.5.3 | Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte | 29 |
| 4.5.4 | Sensitivitätsanalysen | 29 |
| 4.5.5 | Subgruppenanalysen..... | 30 |
| 4.6 | Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan..... | 30 |
| 5 | Ergebnisse | 32 |
| 5.1 | Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT..... | 32 |
| 5.1.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 32 |
| 5.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studie..... | 34 |
| 5.1.3 | Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT | 38 |
| 5.2 | Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 39 |
| 5.2.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 39 |
| 5.2.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen und Primärstudien | 45 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 5.2.3 | Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 70 |
| 5.3 | Zusammenfassung | 113 |
| 5.3.1 | Belege für einen patientenrelevanten Nutzen der PET | 113 |
| 5.3.2 | Diagnostische Güte der PET beim Staging | 113 |
| 5.3.3 | Diagnostische und prognostische Güte der Interims-PET | 114 |
| 5.3.4 | Diagnostische und prognostische Güte der PET beim Restaging | 114 |
| 5.3.5 | Diagnostische Güte der PET zur Identifikation von Rezidiven | 114 |
| 6 | Diskussion | 115 |
| 6.1 | Primäre Fragestellung: Verbessert der Einsatz der PET den Krankheitsverlauf bei Patienten mit malignen Lymphomen? | 115 |
| 6.2 | Allgemeine methodische Probleme | 118 |
| 6.2.1 | Probleme aufgrund der Berichtsmethodik | 118 |
| 6.2.2 | Allgemeine methodische Probleme bei der Bestimmung der diagnostischen Güte der PET bei Lymphomen | 118 |
| 6.2.3 | Prognosestudien: Univariate versus multivariate Analysen | 119 |
| 6.3 | Primäres Staging und Restaging | 120 |
| 6.4 | PET/CT | 122 |
| 6.5 | Bewertung des Knochenmarkbefalls im Rahmen des Primärstagings | 122 |
| 6.6 | Diagnostische Güte der PET bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und mit Non-Hodgkin-Lymphom | 122 |
| 6.7 | PET während der Therapie | 123 |
| 6.8 | PET nach Therapie | 123 |
| 6.9 | Die Rolle der PET bei hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv | 125 |
| 6.10 | Kann PET vorhandene bildgebende Verfahren ersetzen oder nur ergänzen? | 125 |
| 6.11 | Strahlenschutzüberlegungen | 126 |
| 6.12 | PET oder PET/CT bei Kindern | 126 |
| 6.13 | Vergleich mit aktuellen Empfehlungen | 127 |
| 6.14 | Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht | 128 |
| 6.14.1 | Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung | 128 |
| 6.14.2 | Bewertung der Nutzenstudien | 134 |
| 6.14.3 | Diagnosestudien versus RCTs in der Nutzenbewertung | 136 |
| 6.14.4 | Berücksichtigung von Leitlinien und Konsensuskonferenzen | 137 |
| 6.15 | Forschungsbedarf im Kontext von randomisierten und prognostischen Studien | 138 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 7 | Fazit | 139 |
| 8 | Liste der eingeschlossenen Studien | 140 |
| 8.1 | Eingeschlossene Primärstudie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens | 140 |
| 8.2 | Eingeschlossene HTA-Berichte, systematische Übersichten und Meta-Analysen | 140 |
| 8.3 | Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte..... | 141 |
| 9 | Literatur | 143 |
| | Anhang A-1: Suchstrategie (Nutzen-Studien) | 160 |
| | Anhang A-2: Suchstrategie (Diagnostische und prognostische Güte)..... | 164 |
| | Anhang A-3: Suche nach HTA-Berichten (Datenbanken und Webseiten)..... | 169 |
| | Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Literatur (mit Ausschlussgründen) | 172 |
| | Anhang C: Beurteilung der Qualität von HTA-Berichten und systematischen Übersichten | 227 |
| | Anhang C-1: Oxman und Guyatt-Kriterien [25,26] | 227 |
| | Anhang C-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von HTA-Berichten und systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [25,26] | 228 |
| | Anhang D: Beurteilung der Qualität von Primärstudien in systematischen Übersichten | 230 |
| | Anhang D-1: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbeurteilung von Primärstudien in systematischen Übersichten..... | 230 |
| | Anhang D-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Primärstudien..... | 231 |
| | Anhang E: Technische Angaben zur PET-Untersuchung..... | 233 |
| | Anhang F: HTA-Extraktionstabellen..... | 235 |
| | Anhang F-1: AETSA, 2006 [32] – B1) Bestimmung des Behandlungsansprechens..... | 235 |
| | Anhang F-2: AOTM, 2006 [33] – A) Bestimmung des Tumorstadiums | 238 |
| | Anhang F-3: HAS, 2005 [34] – A) Bestimmung des Tumorstadiums..... | 240 |
| | Anhang F-4: KCE, 2005 [35] Fragestellungen A) und B1)..... | 242 |
| | Anhang F-4.1: KCE, 2005 [35] – A) Bestimmung des Tumorstadiums | 242 |
| | Anhang F-4.2: KCE, 2005 [35] – B) Behandlungsansprechen und Prognose..... | 245 |
| | Anhang F-5: Kwee, 2008 [39] – Fragestellungen A) und B2)..... | 248 |

| | |
|--|------------|
| Anhang F-5.1: Kwee, 2008 [39] – A) Bestimmung des Tumorstadiums | 248 |
| Anhang F-52: Kwee, 2008 [39] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 250 |
| Anhang F-6: MSAC (part 2 ii), 2001 – Fragestellungen A), B1), B2) und B3) | 253 |
| Anhang F-6.1: MSAC (part 2 ii), 2001 – A) Bestimmung des Tumorstadiums..... | 253 |
| Anhang F-6.2: MSAC (part 2 ii), 2001 – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 257 |
| Anhang F-6.3: MSAC (part 2 ii), 2001 – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 258 |
| Anhang F-6.4: MSAC (part 2 ii), 2001 – B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 260 |
| Anhang F-7: NIHR, 2007 [36] – Fragestellungen A), B1) und B2)..... | 262 |
| Anhang F-7.1: NIHR, 2007 [36] – A) Bestimmung des Tumorstadiums | 262 |
| Anhang F-7.2: NIHR, 2007 [36] – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 266 |
| Anhang F-7.3: NIHR, 2007 [36] B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 267 |
| Anhang F-8: Pakos, 2005 [41] – A) Bestimmung des Tumorstadiums..... | 270 |
| Anhang F-9: Terasawa – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 272 |
| Anhang F-10: UETS, 2004 [38] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens | 275 |
| Anhang F-11: Zijlstra, 2006 [42] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens..... | 277 |
| Anhang G: Studienspiegel – der In HTA-Berichte eingeschlossenen Primärstudien.... | 280 |
| Anhang H: Autorenanfrage GHSG (Kobe 2008) | 284 |
| Anhang I: Autorenanfrage GHSG (Markova 2009) | 291 |
| Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers | 300 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Patientenjahre von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland 2002 nach Geschlecht (nach Robert-Koch-Institut [3])..... | 1 |
| Tabelle 2: Lymphoide Tumoren nach WHO-Subtypen [5] | 4 |
| Tabelle 3: Zubrod-ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes | 5 |
| Tabelle 4: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren | 14 |
| Tabelle 5: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden [22] | 15 |
| Tabelle 6: Studienpool zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens..... | 34 |
| Tabelle 7: Charakteristika der Studie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens | 35 |
| Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie | 36 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Behandlung in der eingeschlossenen Studie | 36 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Picardi 2007 | 37 |
| Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität | 37 |
| Tabelle 12: Ergebnisse der Studie zum patientenrelevanten Nutzen | 38 |
| Tabelle 13: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen | 41 |
| Tabelle 14: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)..... | 44 |
| Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studie..... | 51 |
| Tabelle 16: Definition der Zielgrößen..... | 51 |
| Tabelle 17: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans | 51 |
| Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten | 52 |
| Tabelle 19: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik..... | 52 |
| Tabelle 20: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien..... | 57 |
| Tabelle 21: Definition der Zielgrößen..... | 59 |
| Tabelle 22: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans | 60 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten | 62 |
| Tabelle 24: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik..... | 63 |
| Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der Zwischenauswertung | 66 |
| Tabelle 26: Definition der Zielgrößen der Zwischenauswertung..... | 66 |
| Tabelle 27: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans in der Zwischenauswertung..... | 67 |
| Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in der Zwischenauswertung .. | 67 |
| Tabelle 29: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik in der Zwischenauswertung | 68 |
| Tabelle 30: Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht..... | 77 |
| Tabelle 31: Beobachtetes Outcome bei einer Therapieplanung gemäß CT und hypothetische Therapieplanung gemäß PET/CT (vor Chemotherapie)..... | 82 |
| Tabelle 32: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht..... | 85 |
| Tabelle 33: Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET..... | 88 |
| Tabelle 34: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht | 103 |
| Tabelle 35: Prognostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen (die Bezugsgröße der Ergebnisse sind Patienten), sortiert nach Bericht* | 108 |
| Tabelle 36: Zusammenfassung der Resultate der eingeschlossenen Studie von Kobe et al. (HD-15) Zwischenauswertung | 111 |
| Tabelle 37: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht | 128 |
| Tabelle 38: Beurteilung der eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT | 231 |
| Tabelle 39: Beurteilung des Interimsberichtes der Studie von Kobe et al. (HD-15) anhand der QUADAS-Kriterien [16,18,164] | 232 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.1 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien. | 33 |
| Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.2 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien. HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen..... | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ABVD | Chemotherapieschema mit Doxorubicin-Hydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin |
| ABV/MOPP | Chemotherapieschema mit Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison |
| Acc | Accuracy |
| AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía |
| AIDS | Acquired ImmunoDeficiency Syndrome |
| AKMT | Autologe Knochenmarkstransplantation |
| AOTM | Agencja oceny technologii medycznych (polnische HTA-Organisation) |
| ASCT | Autologe Stammzelltransplantation |
| AUC | Area Under the Curve |
| BEACOPP | Chemotherapieschema mit Bleomycin, Etoposid, Adriamycin (syn. Doxorubicin), Cyclophosphamid, Vincristin (entspricht Oncovin), Procarbazin, Prednisolon (gesteigertes BEACOPP enthält noch zusätzlich G-CSF) |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CECT | Contrast-Enhanced Computer Tomography |
| Ch | Chemotherapie |
| CHOP | Chemotherapieschema mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunomycin, Vincristin (Oncovin), Prednisolon |
| CI | Konfidenzintervall |
| CLL | Chronisch lymphatische Leukämie |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Complete Remission |
| CT | Computertomographie |
| CWU | Conventional Work-Up |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin |
| DLBCL | Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom |
| DOR | Diagnostisches Odds Ratio |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EFS | Event-Free Survival |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FDG | Fluor-Deoxy-Glukose |
| FDG-PET | Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-Deoxy-Glukose |
| FFS | Failure Free Survival |
| FLIPI | Follicular Lymphoma International Prognostic Index |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulocyte Colony Stimulating Factor |
| GS | Gallium-Szintigraphie |
| h | Stunde |
| HAART-Therapie | Highly Active Antiretroviral Therapy (= hoch aktive antiretrovirale Kombinationstherapie gegen HIV) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HHV-8 | Humanes Herpesvirus 8 |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| HL | Hodgkin-Lymphom |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | Health Technology Assessment |
| HTLV-1 | T-Zell-Leukämievirus |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IPI | International Prognostic Index |
| IPS | International Prognostic Score |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-To-Treat |
| KCE | Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg |
| KHL | Klassisches Hodgkin-Lymphom |
| KM | Knochenmark |
| KMB | Knochenmarksbiopsie |
| KnS | Knochenmarksszintigraphie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| m | männlich |
| MA | Meta-Analyse |
| MALTom | Lymphom aus MALT (mucosa associated lymphoid tissue) |
| max | maximal |
| MC | Zellulärer Mischtyp |
| MCL | Mantelzell-Lymphom |
| min | Minuten |
| MRD | Minimal Residual Disease |
| MRU | Minimal Residual Uptake |
| MSAC | Medical Services Advisory Committee |
| n | Anzahl |
| n. g. | nicht genannt |
| neg. | negativ |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NIHR | National Institute for Health Research |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| NNT | Number Needed to Treat |
| NOS | Not Otherwise Specified |
| NPV | Negativer prädiktiver Wert |
| OS | Overall Survival |
| p | p-Wert |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PET/CT | Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät |
| PET plus CT | Separate PET- und CT-Untersuchung mit gemeinsamer Befundung, aber ohne Integration in einem einzigen Untersuchungsgerät |
| PFS | Progression Free Survival |
| pos. | positiv |
| PPV | Positiver prädiktiver Wert |
| PR | Partial Remission |
| QUADAS | Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------|---|
| QUOROM | QUality Of Reporting Of Meta-analyses |
| RCT | Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie) |
| REAL-Klassifikation | Revised European American Lymphoma Classification |
| Ref. | Referenz |
| RG | Restgewebe |
| rHPS | Recurring Hodgkin Prognostic Score |
| RR | Relatives Risiko |
| RRR | Relative Risikoreduktion |
| ST | Strahlentherapie |
| sAA-IPI | Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| Sens | Sensitivität |
| SLL | Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom |
| SN | Sensitivität |
| SP | Spezifität |
| Spez | Spezifität |
| SR | Systematischer Review (systematische Übersichtsarbeit) |
| SROC | Summary Receiver-Operating-Characteristic |
| STARD | Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy |
| SUV | Standardized Uptake Value |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs |
| UETS | Union de Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| US | Ultraschall |
| VEBEP | Chemotherapieschema mit Vinblastin, Etoposid, Bleomycin, Epirubicin und Prednisolon |
| w | weiblich |
| WHO | World Health Organization |
| WMD | Weighted Mean Difference (gewichtete Mittelwertsdifferenz) |

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Unter der Bezeichnung „Lymphome“ wird ein breites Spektrum an Erkrankungen zusammengefasst, die aus entarteten Zellen des lymphatischen Systems entstehen. Bis vor Kurzem unterschied man zwischen Hodgkin-Lymphomen (HL) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) [1]. Heute werden die unterschiedlichen Entitäten unter „maligne Lymphome“ zusammengefasst. Da die Unterteilung in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome in der Literatur noch vielfach benutzt wird, kommt diese Nomenklatur auch in dem vorliegenden Bericht teilweise zur Anwendung. Des Weiteren unterteilt man Lymphome nach ihrem Wachstumsverhalten: Indolente Lymphome wachsen langsam, während die aggressiven Lymphome rasch progredient sind [2]. Gemäß Auftragskonkretisierung (s. Kapitel 3) werden das multiple Myelom und alle leukämisch verlaufenden lymphatischen Neoplasien bei der Berichterstellung nicht berücksichtigt. Unter „leukämisch verlaufende lymphatische Neoplasien“ fallen u. a. die chronisch lymphozytische Leukämie sowie das kleinzellige lymphozytische Lymphom und die Neoplasien mit Abstammung von den Vorläuferzellen (d. h. Vorläuferzell-B-lymphoblastische Leukämie bzw. -Lymphom und Vorläuferzell-T-lymphoblastische Leukämie bzw. -Lymphom).

1.2 Epidemiologie und Krankheitslast

Die Inzidenz und die Mortalität von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland für das Jahr 2002 sind in Tabelle 1 aufgeführt. Während Hodgkin-Lymphome mit etwa 0,4 % aller Krebsneuerkrankungen hierzulande eher seltenere Tumoren darstellen, treten Non-Hodgkin-Lymphome ca. 7-mal häufiger auf. In den USA stehen NHL an der 5. (Frauen) bzw. 6. Stelle (Männer) aller Krebsdiagnosen [1].

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Patientenjahre von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland 2002 nach Geschlecht (nach Robert-Koch-Institut [3])

| Erkrankung | Männer | | Frauen | |
|--|----------|------------|----------|------------|
| | Inzidenz | Mortalität | Inzidenz | Mortalität |
| Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C81) | 2,2 | 0,4 | 2,0 | 0,4 |
| Non-Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C82–85) | 14,6 | 6,9 | 14,8 | 6,5 |

Im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern liegen in Deutschland die Inzidenzraten für HL bei Männern im unteren, bei Frauen im mittleren Bereich, während sie sich für NHL bei Männern im mittleren und bei Frauen im oberen Bereich befinden [3].

Von 1970 bis 1990 war eine 50 %ige Zunahme der NHL in den USA zu beobachten, was zum Teil auf die veränderte Diagnostik und Klassifikation sowie die AIDS-Epidemie zurückgeführt wird [4,5]. Obwohl ein Teil der Zunahme auch durch Veränderungen in der Verteilung innerhalb der Alterspyramide bedingt ist, erklärt diese veränderte Altersstruktur die Zunahme nicht gänzlich [4]. Die Inzidenz des HL hat sich dagegen in den vergangenen 10 Jahren nicht wesentlich geändert [6].

1.3 Ursache der Erkrankung

Bei den meisten Lymphomen ist wenig über die Ätiologie bekannt. Die Risikofaktoren für die Entwicklung von Lymphomen sind nur teilweise identifiziert und treffen für die verschiedenen Entitäten nicht gleichermaßen zu [3]. Lymphome treten gehäuft im Zusammenhang mit einer Suppression des Immunsystems auf, wie zum Beispiel nach einer Transplantation oder im Kontext von HIV-Infektionen. Bei transplantierten Patienten scheint die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) eine zentrale Rolle zu spielen, wobei die genauen Zusammenhänge nicht geklärt sind. Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen, die man in den 90er-Jahren bei HIV-Patienten beobachtete, ist seit Einführung der HAART-Therapie wieder stark rückläufig [7]. Auch Infekte mit anderen Viren und Erregern, z. B. mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV 8), dem T-Zell-Leukämievirus (HTLV-1) und *Helicobacter pylori*, sind mit der Entwicklung von Lymphomen assoziiert [7]. Eine Lymphomerkkrankung in der Familienanamnese scheint das Risiko, an einem malignen Lymphom zu erkranken, zu erhöhen [1,3,6]. Ferner werden die Expositionen mit Pestiziden, Schwermetallen und UV-Licht und Autoimmunkrankheiten als potenzielle Risikofaktoren diskutiert [1,4,6,7].

1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)

Die Beschwerden und Symptome bei malignen Lymphomen sind oft unspezifisch [7]. Bei der Erstdiagnose präsentieren sich die Patienten mit HL zumeist mit vergrößerten, kaum schmerzhaften oberflächlichen Lymphknoten in der Zervikal-, Supraklavikular- oder Axillarregion [4,7]. Maligne Lymphome können sich mit retroperitonealen, mesenterialen und inguinalen Lymphknotenvergrößerungen präsentieren. Follikuläre Lymphome sind zum Zeitpunkt der Diagnose oft schon disseminiert und haben bereits häufig das Knochenmark befallen.

Husten, Dyspnoe oder retrosternale Schmerzen können bei intrathorakalen Lymphomen auftreten, aber selbst große mediastinale Lymphommassen können asymptomatisch sein [4]. Das typische undulierende Pel-Epstein-Fieber wird gelegentlich in den Endstadien gesehen und klassischer Nachtschweiß weist auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Pruritus wird häufiger beim HL beobachtet. Alkoholschmerz mit ziehenden Schmerzen in befallenen Regionen nach Alkoholkonsum tritt in weniger als 5 % der Fälle auf und ist nicht auf das HL beschränkt [7]. Häufig befallene extranodale Regionen sind Gastrointestinaltrakt (einschließlich Magen), ZNS, Hoden, Skelett und viszerale Organe wie Lunge und Leber [7]. Patienten

mit Burkitt-Lymphom haben oft Bauchschmerzen oder ein abdominales Völlegefühl, da der Tumor häufig den Bauchraum befällt.

Bei den Lymphomen finden sich erhebliche prognostische Variationen in Abhängigkeit von der Histologie. Während aggressive Tumorarten unbehandelt innerhalb kurzer Zeit (Wochen bis Monate) zum Tod führen, aber oft gut auf die Therapie ansprechen und gute Heilungschancen haben, sind weniger aggressive Tumoren mit einer deutlich längeren Überlebenszeit (im Rahmen von Jahren) assoziiert, sprechen aber vergleichsweise schlecht auf Behandlungen an und sind im Allgemeinen nicht heilbar.

1.5 Klassifikationsschemata

Im Jahr 2001 wurde, basierend auf der REAL (Revised European American Lymphoma)-Klassifikation, die neue WHO-Klassifikation der Lymphome entwickelt [3] (s. Tabelle 2). Diese gilt derzeit als Goldstandard [1,8]. Die malignen Lymphome werden gemäß WHO-Klassifikation in folgende Gruppen unterteilt: a) B-Zell-Tumoren, b) T-Zell- und NK-Zell-Tumoren (NK = natürliche Killerzellen), c) Hodgkin-Lymphom, d) histiozytische und dendritische Tumoren sowie e) Mastozytose. Morphologie, Immunphänotypisierung, zytogenetische Veränderungen sowie die Klinik werden benutzt, um die verschiedenen Lymphomentitäten voneinander zu unterscheiden.

Die Ann-Arbor-Klassifikation dient der Stadieneinteilung maligner Lymphome und unterteilt sie anhand der Lymphknotenregionen bzw. der extralymphatischen Organe, die befallen sind, und ihrer Lage in Bezug auf das Zwerchfell. Das Vorliegen von B-Symptomen (Nachtschweiß, Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $> 10\%$ in 6 Monaten) wird für jedes Stadium zusätzlich angegeben [4].

Die Ann-Arbor-Klassifikation ist Bestandteil des International Prognostic Index (IPI) zur Prognosebeurteilung von malignen Lymphomen. Der IPI wurde primär für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom entwickelt und kennt 5 klinische Risikofaktoren: Alter ≥ 60 Jahre, LDH (Lactatdehydrogenase) über Normwert, ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes, s. Tabelle 3) ≥ 2 oder Karnofsky-Index ≤ 70 , Ann-Arbor-Stadium III oder IV, Zahl der betroffenen extranodalen Krankheitsherde > 1 [6]. Auch im Rahmen eines Rezidivs erlaubt das Staging mit dem IPI eine Einschätzung der Prognose. Inzwischen wurde der IPI auch für andere maligne Lymphome, z. B. als FLIPI für folliculäre Lymphome, adaptiert.

Tabelle 2: Lymphoide Tumoren nach WHO-Subtypen [5]

| B-Zell-Lymphome | | T-Zell-Lymphome | |
|---|---|--|---|
| WHO-Klassifikation | Rate / 100 000 Personenjahre | WHO-Klassifikation | Rate / 100 000 Personenjahre |
| Alle lymphoiden B-Zell-Neoplasmen ^a | 26,13 | Alle lymphoiden T-/NK-Zellen-Neoplasmen ^a | 1,79 |
| Vorläuferzell-Lymphome | | Vorläuferzell-Lymphome | |
| Vorläuferzell-B-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom | 0,22 | Vorläuferzell-T-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom | 0,63 |
| Reifzellige Neoplasien | | Reifzellige Neoplasien | |
| Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ^a | 7,14 | Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom ^a | 0,52 |
| Marginalzonen-B-Zell-Lymphom ^a | 0,97 | Peripheres T-Zell-Lymphom ^a | 0,52 |
| Follikuläres Lymphom ^a | 3,18 | Angioimmunoblastisches Lymphom | 0,05 |
| CLL/SLL (chronisch lymphozytische Leukämie, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom) ^a | 5,17 | Anaplastisches großzelliges Lymphom | 0,25 |
| Mantelzell-Lymphom | 0,51 | Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS ^b | 0,30 |
| Burkitt-Lymphom/Leukämie ^a | 0,30 | T-/NK-Zell-Lymphome, NOS ^{a, b} | 0,44 |
| Plasmazellneoplasmen ^a | 5,66 | | |
| Haarzell-Leukämie | 0,33 | | |
| Lymphoplasmazytisches Lymphom | 0,27 | | |
| Waldenström-Makroglobulinämie | 0,35 | | |
| B-Zell-lymphoide Neoplasmen, NOS ^{a, b} | 1,45 | | |
| Hodgkin-Lymphome ^a | | 2,67 | |
| Lymphoide Neoplasmen unbekanntem Typs ^a | | 2,4 | |
| Alle lymphoiden Neoplasmen ^c | | 33,65 | |
| a: Diese Gruppe umfasst mehrere ICD-0-3-Codes. | | | |
| b: NOS: not otherwise specified | | | |
| c: Diese Gruppe umfasst alle in der SEER-Studie erfassten lymphoiden Neoplasmen. | | | |

Tabelle 3: Zubrod-ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes

| Zubrod-ECOG-WHO-Skala | |
|------------------------------|--|
| 0 | Volle Aktivität, Ausübung der normalen Tätigkeit möglich |
| 1 | Eingeschränkte Aktivität, Ausübung von leichter Tätigkeit möglich |
| 2 | Arbeitsunfähigkeit, Selbstversorgung, keine dauerhafte Bettlägerigkeit |
| 3 | Starke Einschränkung der Selbstversorgung, zusätzliche Pflegebedürftigkeit, überwiegende Bettlägerigkeit |
| 4 | Bettlägerigkeit, vollständige Pflegebedürftigkeit |

1.6 Diagnostische Verfahren

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) vom Februar 2007 werden folgende Untersuchungen bei der Erstuntersuchung empfohlen [2]: Anamnese insbesondere von B-Symptomen, körperliche Untersuchung und Blutuntersuchungen, eine Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen, die zur Verlaufskontrolle mit einer Sonographie ergänzt werden sollte. Bei hoch zervikalem Lymphknotenbefall werden eine Liquorpunktion und eine HNO-ärztliche Untersuchung empfohlen, die bei Mycosis fungoides und CLL entbehrlich sind. Je nach klinischer Symptomatik sollten Endoskopien, Röntgenuntersuchungen und / oder Skelettszintigraphien durchgeführt werden. Eine Abklärung mit einer Positronenemissionstomographie (PET) empfiehlt die DGHO nur bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und bei potenziellen klinischen Konsequenzen, wobei gegebenenfalls eine histologische Sicherung obligat sei [2]. Andere beurteilen die Rolle der PET je nach Tumorphistologie differenziert. So sei die PET z. B. bei großzelligen B-Zell-Lymphomen etabliert [9]. Lymphome mit niedrigem Malignitätsgrad würden jedoch aufgrund des geringeren Stoffwechsels mit Fluor-Deoxy-Glukose (FDG) nicht immer mit der PET erkannt [9,10]. Eine PET könne hingegen eine Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumor nach Therapie erlauben [10]. Unter Therapie und direkt nach Abschluss der Therapie werden von der DGHO zur Verlaufs- und Nebenwirkungskontrolle Laboruntersuchungen und ggf. weitere Spezialuntersuchungen empfohlen [2].

Zur Nachsorge wird von der DGHO eine Wiederholung der Bildgebung nach Abschluss der Therapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und ab dem 4. Jahr in 12-monatigen Abständen empfohlen. Auch hier soll eine Abklärung mit der PET oder PET/CT nur dann erfolgen, wenn dies klinische Konsequenzen hat oder im Rahmen einer klinischen Studie erfolgt [2].

1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis

Für die Behandlung der Lymphome steht ein weites Spektrum an Therapien zur Verfügung, das von der einfachen Eradikationstherapie für *Helicobacter pylori* bei sehr frühen Stadien des

MALToms bis zu komplexen Therapieschemata wie dem gesteigerten BEACOPP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin-Hydrochlorid, Etoposid, Procarbazin, Bleomycin, Vincristin, Prednisolon, G-CSF), der Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion und Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern (B-Zell-Antikörpern) reicht. Maligne Lymphome sind sehr strahlensensibel, sodass die Bestrahlung ein Bestandteil vieler Therapieschemata ist [2,11].

Je nach Tumorart und Stadium bzw. Klinik wird die Therapie angepasst bzw. werden eventuell verschiedene Therapien miteinander kombiniert, wobei sich die Therapieziele im Verlauf ändern können [4]. So präsentiert sich das Mantelzell-Lymphom von der Histologie her als ein relativ benigner Tumor, ist jedoch nur in den selten gefundenen frühen Stadien heilbar und eine befriedigende Standardtherapie existiert nicht [4,9]. Beim Hodgkin-Lymphom können dagegen mit einer stadienadaptierten Therapie gute Erfolge erzielt werden. Je nach Stadium wird mit ABVD (Doxorubicin-Hydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) bzw. BEACOPP oder eskaliertem BEACOPP, bei Bedarf jeweils in Kombination mit Strahlentherapie, eine Heilung auch in fortgeschrittenen Fällen bei über 80 % aller Patienten erreicht [9,12].

1.8 Positronenemissionstomographie

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das geeignet ist, mittels kurzlebiger Radioisotope metabolische Prozesse abzubilden. Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und die Lokalisation von Läsionen erhoben werden, kann die PET komplementär dazu die Funktion, den Metabolismus und die biochemischen Prozesse der Organe charakterisieren. Da Lymphome im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen, wird bei Lymphomen in der Regel, aber nicht ausschließlich, das Glukoseanalogon FDG als Tracer eingesetzt. Die von dem Zerfall des radioaktiven Tracers freigesetzten Positronen werden von einem PET-Scanner detektiert und in ein Bild umgewandelt. Die Befundung ergibt sich aus dem Vergleich zwischen der Aktivität eines bestimmten Areals und der Aktivität in dem umliegenden „normalen“ Gewebe. Aufgrund der Unterschiede in der physiologischen Glukoseaufnahme in den verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als „erhöhter Uptake“ schwierig sein und erfordert erhebliche Expertise. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Glukosemetabolismus semiquantitativ als *Standardized Uptake Value* (SUV) wiedergegeben werden. Damit kann die morphologisch orientierte CT- und MRT-Bildgebung bei spezifischen Fragestellungen um weitere Informationen ergänzt werden. Allerdings ist ein positiver FDG-PET-Befund nicht malignomspezifisch, vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz, wie z. B. Infektionen, dahinter verbergen. PET-Vollringscanner werden im Allgemeinen als Technologie der Wahl angesehen und in der Vergangenheit haben sich deutschsprachige HTAs wiederholt auf die Bewertung dieser Technologie beschränkt [13,14].

Eine technische Weiterentwicklung stellt die PET/CT dar, eine Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringe von CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden später im Computer fusioniert, wobei die CT-Information meist in Graustufen abgebildet und von der PET-Information dann farbig überlagert wird. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (ca. < 1 mm) mit den Stoffwechsellinformationen der PET verknüpft.

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele:

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

In erster Linie ging es um die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen erwarten können. Als Indikationen für den Einsatz wurden a) die Bestimmung des Tumorstadiums („staging“), b) das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung („residual disease evaluation“ / „restaging“) und c) der Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht betrachtet. Unter „Nutzen“ wurden hierbei Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität, die optimierte Auswahl von vorhandenen Behandlungsoptionen mit mehr oder weniger toxischen Nebenwirkungen, das allgemeine klinische Management der Patienten und Veränderungen in der Lebensqualität.

Folgende Vergleiche wurden betrachtet:

- PET bzw. PET/CT versus konventionelle Diagnostik (wie z. B. die Kombination aus mehreren Verfahren wie Computertomographie, Ultraschall, MRI, Knochenszintigraphie, Labordiagnostik, Biopsie; vgl. Abschnitt: „Prüf- und Vergleichsintervention“)
- PET bzw. PET/CT versus einzelne Komponenten der konventionellen Diagnostik
- PET bzw. PET/CT + konventionelle Diagnostik versus konventionelle Diagnostik
- PET vs. PET/CT

Kein Vergleich wurde a priori ausgeschlossen.

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

Läge ausreichend Evidenz zu Ziel 1 vor, wäre im Prinzip eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich. Aufgrund des Mangels an Primärstudien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens (Ziel 1) wurde zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen (Ziel 2). Dabei ging es primär um die Frage, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die korrekte Zuordnung zur jeweiligen Staginggruppe mit den unterschiedlichen prognostischen Konsequenzen, das korrekte Erkennen von Patienten mit bzw. ohne Residuen nach Behandlungsabschluss oder die korrekte Diagnose bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ähnlich gelagert ist die Frage, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen für das

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

Dieses Ziel setzt den Vergleich mit einem sogenannten Goldstandard voraus, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig von einem zu prüfenden Diagnoseverfahren erhoben worden sein muss, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen kann (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [15-18].

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien wurde zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte ausschließlich die Übereinstimmung mit der konventionellen Diagnostik untersucht. Da in solchen Studien die konventionelle Diagnostik als „Goldstandard“ interpretiert werden muss, lassen die Ergebnisse nur eine sehr eingeschränkte Interpretation zu.

Für die Frage, ob die diagnostische bzw. prognostische Güte der PET bzw. PET/CT derjenigen der konventionellen Diagnostik überlegen ist (d. h. die konventionelle Diagnostik fungiert als sogenannter Komparator, analog den unter 2.1 aufgeführten Fragestellungen), mussten Studien neben den beiden zu vergleichenden Diagnosemodalitäten einen davon unabhängigen Goldstandard erheben [15].

3 Projekttablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern bzw. insgesamt 21 Indikationen beauftragt. Der vorliegende Bericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu den 3 Indikationen:

- Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen
- Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Lymphomen

Das abschließende Gespräch zur Auftragskonkretisierung hierzu erfolgte mit der zuständigen Themengruppe im G-BA am 21.03.2007. Hierbei wurde u. a. festgelegt, dass für den zu erstellenden Bericht alle leukämisch verlaufenden lymphatischen Neoplasien sowie das multiple Myelom ausgeschlossen werden sollen.

Der Berichtsplan in der Version 0.1 vom 12.09.2007 wurde am 20.09.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 18.10.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Eine wissenschaftliche Erörterung des Berichtsplans mit den Stellungnehmenden fand nicht statt, da sich aus den Stellungnahmen keine unklaren Aspekte ergaben. Die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen ist in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die Version 1.0 vom 10.01.2008 beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 13.10.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 10.11.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 10.12.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 0.1 des Berichtsplans haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Abschnitt 4.1.2.1 Population: Interims-PET wurde berücksichtigt
- Abschnitt 4.2.2.1 Population: Interims-PET wurde berücksichtigt
- Abschnitt 4.2.1.3 Zielgrößen: Ein- / Ausschlusskriterien für HTA-Berichte / systematische Reviews: „Angaben zur diagnostischen Güte“ statt „Vierfeldertafeln“
- Abschnitt 4.2.1.4 Ein- / Ausschlusskriterien für HTA-Berichte / systematische Übersichten: Auch retrospektive Studien wurden zugelassen.

Aufgrund interner Diskussionen auf Basis der Stellungnahmen wurde in Abschnitt 4.5.4 eine weitere Subgruppenanalyse eingeführt:

- Abschnitt 4.5.5 Subgruppenanalysen: Für die Follow-up-Untersuchungen wurde folgender Vergleich ergänzt:

Einfluss der stärkeren Entzündungsreaktion nach Strahlenbehandlung verglichen mit Chemotherapie auf die diagnostische Güte; d. h.: „Wie ist die diagnostische Genauigkeit nach Chemotherapie?“

3.2 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In Abschnitt 4.5.5 wurde die Subgruppe „Alter“ insbesondere bezüglich der Kinder weiter spezifiziert. Jede Fragestellung wurde um die Ergebnisse zu dieser Subgruppe ergänzt.
- Abschnitt 6.11 „Strahlenschutzüberlegungen“ wurde im Diskussionsteil ergänzt.
- Die in die HD-15-Studie eingebettete Kohortenstudie zur Frage der prognostischen Bedeutung der PET wurde am Ende des Projekts in der Zeitschrift Blood publiziert und im Abschlussbericht entsprechend der Schreibweise des Berichts nach dem Erstautor und Publikationsjahr umbenannt. Um die Vergleichbarkeit zum Vorbericht zu erhalten, wurde im Abschlussbericht die Studienbezeichnung „HD-15“ meistens in Klammern ergänzt. Die Volltextpublikation, das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht, die Erörterung und die Autorenanfrage lieferten weitere Informationen, die in dem Abschlussbericht ergänzt wurden.

- In Anhang H wurde die Antwort der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) auf die Autorenanfrage zur Kobe 2008-Studie eingefügt.
- Ebenfalls ergänzt wurde die Studie von Markova 2009, die zum Zeitpunkt der Erörterung lediglich als unveröffentlichtes Manuskript vorlag. Mittlerweile ist die Studie im Internet publiziert.
- In Anhang I wurde die Antwort der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) auf die Autorenanfrage zur Markova 2009-Studie eingefügt.
- Der Studienspiegel in Anhang G wurde vervollständigt.
- Das Fazit wurde um die Forderung nach aussagekräftigen Studien ergänzt. Diese Forderung ergibt sich nicht nur aus dem Mangel an derartigen Studien, den dieser Bericht aufzeigt, sondern auch aus der dringenden Forderung mehrerer Teilnehmer der Erörterung (vgl. das Protokoll der Erörterung im separaten Dokument: „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht Version 1.0“).
- Die Darstellung der Recherchen nach Primärliteratur in Abschnitt 4.3.1 wurde zur besseren Lesbarkeit nach den beiden Fragestellungen des Berichts getrennt dargestellt. Diese Änderung hat jedoch keine Auswirkung auf die durchgeführten Recherchen.
- Um die Lesbarkeit des Berichts zu verbessern, wurden in den Kopfzeilen die jeweiligen Abschnitte eingefügt.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seine Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden, [19] in der impliziten Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzt. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [20,21]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [21] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als vorletzte Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als vierte Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als fünfte Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 4). Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich in seiner Verfahrensordnung von 2006 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [22]. In Tabelle 4 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 5) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [20] mit aufgenommen.

Tabelle 4: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

| | Köbberling et al. [20] | Fryback & Thornbury [21] | Evidenzklassifi- zierung G-BA [22] |
|---|--|--|---|
| Patientenrelevante Zielgrößen | Phase 4: Wirksamkeit | 6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene | Evidenzstufe I |
| | | 5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte | |
| | | 4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden | |
| Likelihood Ratio (LR); Nachtest- wahrscheinlichkeit | | 3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („ <i>Nachtest- wahrscheinlichkeit</i> “) | |
| Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktiver Werte | Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus | 2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit | Evidenzstufe II |
| Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR) | Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus | | Evidenzstufe III |
| Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit | Phase 1: Technische Voruntersuchungen | 1. Stufe: Technische Auswirkungen | |

Tabelle 5: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden [22]

| Evidenzklassifizierung G-BA [22] | Kriterien |
|---|---|
| I a | Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b |
| I b | Randomisierte kontrollierte Studien |
| I c | Andere Interventionsstudien |
| II a | Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b |
| II b | Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen |
| III | Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen |
| IV | Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen |

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

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

Diese Fragen lassen sich zuverlässig beantworten, wenn die verschiedenen diagnostischen Vorgehensweisen im Kontext von Managementstrategien betrachtet werden, bei denen der Patient neben der konventionellen Diagnostik zusätzlich die PET bzw. die PET/CT (oder ggf. auch alternativ zur konventionellen Diagnostik) erhält oder nicht, und überprüft wird, welche Änderungen sich dadurch für den Patienten ergeben: Ändern sich die Behandlungsoptionen (aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides), und welche Auswirkungen haben die unterschiedlichen Strategien auf patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Morbidität und Mortalität? Solche Fragen lassen sich am ehesten durch vergleichende Längsschnittstudien beantworten (s. a. Abschnitt 4.1.2.4).

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten

Vorrecherchen zur Erstellung des Berichtsplans zeigten, dass zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT nur eine geringe Anzahl von Primärstudien und kaum qualitativ ausreichende systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte vorliegen. Folglich basiert die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens im vorliegenden Bericht ausschließlich auf Primärliteratur.

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

4.1.2.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit nachgewiesenem malignem Lymphom, die ein Staging für die Primärtherapie erhielten
- Patienten während / nach Behandlung zur Erfassung des Behandlungsansprechens
- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv

Als Lymphome im Sinne der Fragestellung galten alle nicht leukämisch verlaufenden lymphatischen Neoplasien. Ausgeschlossen wurden Studien, die Patienten mit multiplem Myelom untersuchten.

Eingeschlossen wurden Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit malignen Lymphomen (wie zuvor definiert) mindestens 80 % beträgt oder bei denen Subgruppenanalysen für Patienten mit malignem Lymphom durchgeführt wurden.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. -PET/CT. Als Vergleichsintervention wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. PET/CT betrachtet. Grundsätzlich möglich waren Vergleiche, wie sie in Abschnitt 2.1 beschrieben werden. Dies beinhaltet auch eine diagnostische Strategie mit Anwendung der PET/CT als Prüfintervention im Vergleich zu einer diagnostischen Strategie mit (Vollring-)PET.

Unterschiede in den verwendeten diagnostischen Maßnahmen – außer bei der Anwendung der PET bzw. PET/CT – zwischen den zu vergleichenden Strategien sollten bei der Interpretation der Ergebnisse aufgegriffen werden. Eine Restriktion auf eine bestimmte (erlaubte) Begleit-

diagnostik bzw. auf eine erlaubte Verteilung der Begleitdiagnostik zwischen der Prüf- und Vergleichsintervention war im Berichtsplan nicht vorgesehen.

4.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden die nachfolgend aufgeführten Kriterien verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichten:

- Mortalität, krankheitsfreies Überleben
- Morbidität, z. B. Auftreten von Rezidiven, Nebenwirkungen durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Änderungen im klinischen Management der Patienten (wie z. B. Wahl der Therapie [intensiver oder weniger intensiv] aufgrund geänderter Prognoseschätzung, Größe des Bestrahlungsfeldes, Durchführung oder Unterlassung von weiteren, insbesondere invasiven diagnostischen Verfahren [z. B. Laparoskopie, Knochenmarksbiopsie])

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Der Berichtsplan sah daher primär die Betrachtung von RCTs vor. Falls keine bzw. nur eine geringe Zahl von relevanten RCTs identifiziert und somit der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT nicht mit ausreichender Ergebnis-sicherheit geschätzt werden konnte, konnten auch eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien herangezogen werden – vorausgesetzt, dass das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde.

4.1.2.5 Sonstige Charakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle Studien herangezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

| Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens | |
|--|--|
| E1a | Patienten mit malignem Lymphom (Hodgkin / Non-Hodgkin) wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben |
| E2a | Prüfintervention: diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET bzw. PET/CT, Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der Vollring-PET bzw. PET/CT oder Prüfintervention: PET/CT; Vergleichsintervention: (Vollring-)PET |
| E3a | Patientenrelevante Endpunkte wie unter 4.1.2.3 beschrieben |
| E4a | Randomisierte kontrollierte Studien (und ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben) |
| E5a | Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch |

| Ausschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens | |
|---|--|
| A1a | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation |
| A2a | Keine Vollpublikation verfügbar ^a |
| a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT- [23] oder TREND-Statements [24] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte. | |

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

In den vergangenen Jahren haben sich viele westliche Gesundheitssysteme mit der Bedeutung der PET bzw. PET/CT für die Patientenversorgung auseinandergesetzt und es sind zahlreiche systematische Bewertungen dazu publiziert worden. Bei Vorrecherchen wurden z. B. mehr als 14 systematische Übersichten und HTA-Berichte mit einer Gesamtzahl von etwa 100 Primärstudien gefunden, die die Frage der diagnostischen Genauigkeit und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT näher untersucht haben. Um Redundanzen und Doppelarbeit zu vermeiden, wurde die Frage der diagnostischen Genauigkeit der PET und PET/CT primär auf der Grundlage dieser Publikationen beurteilt, sobald sichergestellt war, dass die Berichte bestimmte Mindestanforderungen erfüllten und tatsächlich als systematische Übersichten gewertet werden konnten. Voraussetzung war, dass es sich um Arbeiten bzw. deren Publikationen handelte, die auf ausreichend systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Die Publikationen wurden anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt evaluiert [25,26] und mussten in der Gesamtwertung mindestens 5 Punkte von 7 möglichen Punkten erreichen. Weitere Voraus-

setzung war, dass mindestens 2 durch voneinander unabhängige Arbeitsgruppen erstellte systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte die jeweilige Fragestellung bearbeitet haben.

Primärstudien, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden, wurden ausführlich auf ihr Potenzial, die Ergebnisse der eingeschlossenen Synthesen infrage zu stellen, analysiert und systematisch in die Gesamtbewertung einbezogen (Ergänzungsrecherche). Fragestellungen, zu denen keine 2 systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichte entsprechend obiger Definition identifiziert werden konnten, sollten allein auf der Basis von Primärstudien bearbeitet werden.

Die Frage der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT wurde in den eingeschlossenen systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten entsprechend den oben genannten Kriterien besprochen. Primärstudien, die nach Abschluss der Recherchen nach eingeschlossenen systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten publiziert wurden, sind im Anschluss an die HTA-Berichte der jeweiligen Fragestellung angefügt.

Nachfolgend werden zunächst die Einschlusskriterien von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten aufgeführt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Kriterien für die einzuschließenden Primärstudien.

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten

4.2.1.1 Population

Die Ergebnisse für eine Population wie unter 4.1.2.1 definiert mussten extrahierbar sein.

4.2.1.2 Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie („Komparator“) und „Goldstandard“

Als Prüftechnologie galt die PET bzw. PET/CT, ggf. diene als Vergleichstechnologie („Komparator“) die konventionelle Diagnostik. Die Prüf- und ggf. Vergleichstechnologie mussten zu einem sogenannten Goldstandard in Beziehung gebracht worden sein (s. Abschnitt 2.2). In den einzuschließenden systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten musste ein solches Ordnungsprinzip erkennbar und die Ergebnisse aus den Einzelstudien entsprechend dargestellt sein. Im Berichtsplan erfolgte keine Eingrenzung auf einen bestimmten Goldstandard.

4.2.1.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei musste die Information zur diagnostischen Güte aus Primärstudien gewährleistet sein.

- Prognostische Aussagen bzgl. des Überlebens (z. B. gesamt, progressionsfrei) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. Kaplan-Meier-Schätzungen)

Einzelne systematische Übersichten und/oder Primärstudien berichteten die Ergebnisse z.T. sowohl als diagnostische Güte als auch als prognostische Güte, jeweils unter Verwendung der im entsprechenden Zusammenhang ungewöhnlichen statistischen Maße (z.B. Verwendung von diagnostischen Gütekriterien wie Sensitivität und Spezifität für die Beschreibung der prognostischen Diskriminationsfähigkeit zum „Erkennen“ späterer Ereignisse). Im Ergebnisteil wurden die jeweils berichteten Angaben, unabhängig vom verwendeten Zusammenhang, übernommen.

4.2.1.4 Den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten zugrunde liegende Studientypen

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [20])
- Prospektive und retrospektive Kohortenstudien

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika

- Erreichen eines Mindestpunktwertes von 5 auf dem Qualitätsindex von Oxman / Guyatt [25,26].
- Adressierung eines möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierenden Verifikations- bzw. Inkorporationsbias

4.2.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichte herangezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

| Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten | |
|--|---|
| E1b | Wie E1a (s. Abschnitt 4.1.2.1) |
| E2b | Prüftechnologie: PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben |
| E3b | Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben |
| E4b | Systematische Übersichten und HTA-Berichte aus Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben |
| E5b | Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch |

| | |
|---|--|
| Ausschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten | |
| A1b | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation |
| A2b | Keine Volltextpublikation verfügbar ^a |
| a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des QUOROM-Statements [27] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte. | |

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

4.2.2.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit nachgewiesenem malignem Lymphom, die ein Staging für die Primärtherapie erhalten
- Patienten während / nach der Behandlung zur Erfassung des Behandlungsansprechens („residual mass“)
- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv

Als Lymphom im Sinne der Fragestellung galten alle nicht leukämisch verlaufenden lymphatischen Neoplasien. Ausgeschlossen wurden Studien, die Patienten mit multiplem Myelom untersuchten (siehe dazu auch Abschnitt 1.1).

Eingeschlossen wurden Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit malignen Lymphomen (wie zuvor definiert) mindestens 80 % beträgt oder bei denen Subgruppenanalysen für Patienten mit malignen Lymphomen durchgeführt wurden.

4.2.2.2 Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie („Komparator“) und „Goldstandard“

Als Prüftechnologie galt die PET bzw. PET/CT, als Vergleichstechnologie („Komparator“) diente ggf. die konventionelle Diagnostik. Prüf- und ggf. Vergleichstechnologie mussten zu einem sogenannten Goldstandard in Beziehung gebracht worden sein. In den einzuschließenden Studien musste ein solches Ordnungsprinzip erkennbar und die Ergebnisse entsprechend dargestellt sein. Die PET bzw. PET/CT und ggf. die konventionelle Diagnostik (s. Abschnitt 2.2) durften nicht Bestandteil des Goldstandards sein bzw. das Problem eines möglicherweise resultierenden Verifikations- oder Inkorporationsbias musste adäquat adressiert sein (z. B. durch den Versuch einer Adjustierung).

4.2.2.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei musste die vollständige Darstellung der Information aus Vierfeldertafeln gewährleistet sein. Es galt als nicht ausreichend, wenn z. B. allein Werte für die Sensitivität angegeben waren.
- Prognostische Aussagen bzgl. des Überlebens (z. B. gesamt, progressionsfrei) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. Kaplan-Meier-Schätzungen).

4.2.2.4 Studientypen

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [20])
- Prospektive Kohortenstudien. Falls keine ausreichende Zahl hochwertiger prospektiver Studien gefunden wurde, konnten auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.

4.2.2.5 Sonstige Charakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.2.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

| Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte | |
|---|---|
| E1c | Patienten mit malignem Lymphom (Hodgkin / Non-Hodgkin) wie in Abschnitt 4.2.2.1 beschrieben |
| E2c | Prüftechnologie: PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.2.2 beschrieben |
| E3c | Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.2.3 beschrieben |
| E4c | Querschnitt- oder prospektive Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.2.4 beschrieben |
| E5c | Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch |

| | |
|--|--|
| Ausschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte | |
| A1c | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation |
| A2c | Keine Volltextpublikation verfügbar ^a |
| a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [28] oder TREND-Statements [24] genüge und eine Bewertung der Studie ermöglichte. | |

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien bzw. systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

| | Datenbanken bzw. Organisationen |
|---|--|
| Bibliografische Datenbanken | <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials; CENTRAL) ▪ SciSearch |
| HTA-Organisationen; Datenbanken für systematische Reviews | <ul style="list-style-type: none"> ▪ The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) ▪ Health Technology Assessment Database (HTA) ▪ NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) ▪ International Health Technology Assessment Database (IHTA) ▪ Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT) der National Library of Medicine ▪ TRIP Database ▪ Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) |

| | |
|---------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ WHO Health Evidence Network ▪ Current Contents Medizin (CC Med) deutscher und deutschsprachiger Zeitschriften <p>Zur Identifizierung (noch) nicht in den o. a. Datenbanken befindlicher Publikationen, laufender Projekte und in Bearbeitung befindlicher systematischer Übersichten bzw. HTA-Berichte wurden durchsucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Webseiten ausgewählter internationaler HTA-Institutionen ▪ das Regional and National Research Program des National Research Register ▪ das Register of Reviews des National Research Register |
| Hersteller | Keine Studienregister von Herstellern durchsucht (s. Abschnitt 4.6) |
| Unterlagen des G-BA | Publikationen, die durch die Stellungnehmenden genannt wurden |
| Sonstiges | Keine Suche in den Datenbanken der Zulassungsbehörden, da keine Einschränkung auf zugelassene Radiopharmaka erfolgte. |

Die Strategien für die Suche in den bibliografischen Datenbanken und den sonstigen Datenbanken und die Suche auf den Homepages der ausgewählten HTA-Organisationen finden sich in Anhang A.

Für die Suche nach Primärstudien (zur Beurteilung des Nutzens sowie der diagnostischen und prognostischen Güte) erfolgte keine Einschränkung auf ein bestimmtes Studiendesign. Erst bei der Sichtung der Referenzen wurde das Studiendesign (wie unter Abschnitt 4.1.2.4 und 4.2.2.4 definiert) berücksichtigt. Mit dieser breit angelegten Strategie wurde der schlechten Indexierung von diagnostischen Studien und nicht randomisierten Studien mit parallelen Kontrollen Rechnung getragen. Für Studien zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens gab es keine zeitliche Einschränkung. Die Suche nach Primärstudien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte beschränkte sich auf die Publikationsjahre 2005 bis 2008 (Ergänzungsrecherche zu den eingeschlossenen Evidenzsynthesen).

Die Recherchen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- Erstrecherchen: MEDLINE (PubMed): 05.12.2007, EMBASE: 10.12.2007, SciSearch: 05.02.2008, CENTRAL: 20.05.2008, HTA-Datenbanken: zwischen 26.07.2007 und 18.10.2007, Suche auf Internetseiten: zwischen 12.07.2007 und 30.07.2007 (diagnostische und prognostische Güte)

sowie MEDLINE (OVID): 11.06.2008, EMBASE: 11.06.2008, SciSearch: 11.06.2008, CENTRAL: 11.06.2008 (Nutzen)
- Nachrecherchen: MEDLINE: 27.06.2008, EMBASE: 27.06.2008, SciSearch: 27.06.2008, CENTRAL: 27.06.2008, HTA-Datenbanken: 30.06.2008 (s. Änderungen zum Berichtsplan Abschnitt 4.6).

4.3.2 Identifizierung relevanter Publikationen bzw. Studien

In einem zweistufigen Verfahren selektionierten 2 Reviewer unabhängig voneinander potenziell relevante Publikationen aus den Referenzen der Literaturrecherche. In einem ersten Selektionsschritt erfolgte anhand des Titels und ggf. Abstracts das Aussortieren von Dokumenten, die mit Sicherheit nicht für die Bewertung relevant waren.

Referenzen, die einer der beiden Reviewer als potenziell relevant erachtete, wurden im Volltext bestellt. In einem zweiten Schritt erfolgte von beiden Reviewern eine unabhängige Einstufung der Volltexte als relevant bzw. nicht relevant. Trafen auf eine Studie mehrere Ausschlussgründe zu, einigten sich die Reviewer auf den wichtigsten Ausschlussgrund und dokumentierten ausschließlich diesen. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion und ggf. Einbeziehung eines dritten Reviewers gelöst.

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien auf Websites ausgewählter internationaler HTA-Institutionen und in (Online-)Registern erfolgte durch 1 Reviewer, die Auswahl erfolgte in 2 Schritten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander, wie oben beschrieben.

4.3.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Publikationen

Zu einem HTA-Bericht wurden die Autoren wegen zusätzlicher Informationen zur Qualitätsbewertung kontaktiert, zu 2 Primärstudien wegen der untersuchten Populationen. Zur im Vorbericht bereits eingeschlossenen Studie von Kobe 2008 (HD-15) wurden im Rahmen des Stellungnahmeprozesses durch die Autoren umfangreiche Zusatzinformationen zur Verfügung gestellt (vgl. Autorenanfrage in Anhang H). Die Autoren wiesen darüber hinaus auf eine weitere Publikation aus ihrem Studienverbund hin, Markova 2009, die in den Abschlussbericht eingeschlossen wurde und deren Autoren Zusatzinformationen zur Verfügung gestellt haben (vgl. Autorenanfrage in Anhang I).

4.3.4 Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren

Informationen zu laufenden und publizierten Studien, die in den Anhörungsverfahren des Berichtsplans Version 0.1 und des Vorberichts Version 1.0 zugestellt wurden, sind in den Bewertungsprozess eingeflossen und wurden nach den oben aufgeführten Kriterien geprüft.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse bzw. der Ergebnisse von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabelle. 2 Reviewer führten unabhängig voneinander die Datenextraktion durch. Diskrepanzen beim Abgleich der Extraktionsergebnisse klärten sie durch Diskussion oder ggf. durch Hinzuziehung eines dritten Reviewers.

4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien zur Bewertung des patienten-relevanten Nutzens

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effekts aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Diese erfolgte sowohl für die Studie insgesamt als auch für die einzelnen Endpunkte. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene galten für randomisierte kontrollierte Studien folgende Kriterien zur systematischen Datenextraktion:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuweisung
- Patientenfluss
- Verblindungsmethodik des Patienten sowie des Behandlers
- Umsetzung der prospektiven Planung
- Spezielle Aspekte, die Bias verursachen können (bspw. Dateninkonsistenzen)

Für nicht randomisierte kontrollierte Studien galten folgende Kriterien zur systematischen Datenextraktion:

- Gruppenzuteilung
- Störgrößenkontrolle

- Patientenfluss
- Verblindungsmethodik des Patienten sowie des Behandlers
- Umsetzung der prospektiven Planung
- Spezielle Aspekte, die Bias verursachen können (bspw. Dateninkonsistenzen)

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte wurden die folgenden Angaben systematisch extrahiert:

- Angaben zum Endpunkt für die daraus folgende Bewertung der Anfälligkeit für systematische Verzerrung (Messsicherheit)
- Verblindungsmethodik des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Relevante Dateninkonsistenz
- Statistische Auswertung
- Ergebnisdarstellung

Anhand der Bewertungen der oben genannten Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien entsprechend den Methoden des Instituts in die Ausprägungen „hoch“ und „niedrig“ eingeteilt.

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: Ein „niedriges Verzerrungspotenzial“ lag vor, wenn davon ausgegangen wurde, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie insgesamt) durch die möglicherweise aufgezeigten Defizite im Studiendesign bzw. der Studiendurchführung nicht wesentlich verzerrt / beeinflusst wurde. Ein „hohes Verzerrungspotenzial“ lag vor, wenn davon ausgegangen wurde, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie insgesamt) infrage gestellt werden musste.

4.4.2 Bewertung der Qualität von Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

2 unabhängige Reviewer beurteilten die Studien- und Publikationsqualität der Primärstudien mithilfe der QUADAS-Kriterien [16] (s. Anhang D). Die 14 QUADAS-Kriterien beinhalten Fragen bezüglich des Verzerrungspotenzials, der Variabilität und der Qualität der Studie. Die meisten QUADAS-Kriterien beziehen sich auf das Verzerrungspotenzial der Studie (Frage 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12 und 14), 2 Fragen betreffen die Variabilität innerhalb der Studie (Frage 1 und 2) und 3 Fragen dienen der Beurteilung der Qualität der Publikation (Frage 8, 9, 13).

Die Gesamtbeurteilung der Studien- und Publikationsqualität umfasste folgende 4 Kategorien:

- Keine erkennbaren Mängel
- Einige Mängel
- Deutliche Mängel
- Grobe Mängel

4.4.3 Bewertung der Qualität von systematischen Übersichten und HTA-Berichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

2 unabhängige Reviewer bewerteten die allgemeine Qualität der systematischen Übersichten bzw. der HTA-Berichte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman / Guyatt [25,26] (s. Abschnitt 4.2 und Anhang C).

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden systematisch ausgewertet und deskriptiv analysiert. Die große Heterogenität der Time-to-Event-Endpunkte der 6 Primärstudien zur Interims-PET (relapse rate, complete remission, progression-free survival, failure free survival, event-free survival, overall survival) erlaubte keine sinnvolle Meta-Analyse.

4.5.1 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Zuteilungsmechanismus, Studiendauer, Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Zusätzlich wurden die verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, Vorselektion) dargestellt. Die Studienpopulation wurde durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten, durch prognostische Angaben und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die patientenrelevanten Endpunkte (s. Abschnitt 4.1.2.3) wurden vergleichend beschrieben.

4.5.2 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten

Bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten wurden Evidenztabelle erstellt, d. h. eine Übersicht der jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei nach den Fragestellungen bzw. Ordnungskriterien „Prüftechnologie“ und ggf. „Komparator“ und „Goldstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Weiterhin erfolgte eine Abschätzung der

Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen, entweder direkt anhand von Angaben aus den systematischen Übersichten oder HTA-Berichten oder anhand von eigenen Analysen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse aus mehreren Arbeiten zu einer Fragestellung wurden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [29].

Die Primärstudien aus den HTAs und systematischen Übersichten wurden gezielt nach Angaben zu Veränderungen im Management und / oder Patientenoutcome aufgrund einer diagnostischen Strategie mit der PET oder PET/CT durchsucht.

4.5.3 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Die Charakterisierung der Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte beinhaltete das Studiendesign, das Studienziel, die Zielkriterien sowie die Definitionen der Zielvariablen und des Referenzstandards. Die Studienpopulationen wurden mit den Merkmalen Zahl der Patienten mit HL bzw. NHL und histologischem Subtyp, Geschlechterverteilung, Alter, Krankheitsstadium, Vorhandensein einer B-Symptomatik, extranodaler Befall und / oder Bulky Disease beschrieben und die Therapieschemata, der Zeitpunkt der Diagnostik (z. B. vor, während oder nach der Chemotherapie) sowie das Intervall zwischen Therapie und Diagnostik aufgeführt. In Studien zur Untersuchung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT wurde für Patienten mit positivem bzw. negativem Indextest das Erreichen der Zielgröße während der Nachbeobachtung angegeben.

4.5.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte bei (Primär-)Studien zum patientenrelevanten Nutzen bzw. für die Qualitätsbewertung bei Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte geplant.

Die geringe Anzahl an eingeschlossenen Primärstudien zum Nutzen und zur diagnostischen und prognostischen Güte ermöglichte jedoch keine weiterführenden Sensitivitätsanalysen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Es fand sich keine Studie, die den Einfluss von Entzündungsreaktionen als Folge einer Strahlenbehandlung auf die diagnostische und prognostische Güte der PET bzw. PET/CT untersuchte.

4.5.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren neben der ohnehin geplanten Aufteilung nach (Einzel-)Fragestellungen, insbesondere bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (bezüglich „Prüftechnologie“, ggf. „Komparator“ und „Goldstandard“), für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder)
- Krankheitsentitäten

Aufgrund der fehlenden Angaben in den eingeschlossenen Publikationen konnten jedoch nur für die wenigsten Fragestellungen Subgruppenanalysen bezüglich dieser Größen durchgeführt werden.

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

- Cancerlit ist Bestandteil der PubMed-Datenbank und wurde daher nicht durchsucht.
- Die Datenbanken der Zulassungsbehörden wurden nicht durchsucht, da der Berichtsplan keine Einschränkung auf (in Deutschland) zugelassene Radiopharmaka vorsieht.
- Es wurde keine Suche in Studienregistern der Hersteller von PET- bzw. PET/CT-Geräten (Siemens, Philips, General Electrics) durchgeführt, da solche Register nicht ausfindig gemacht werden konnten.
- Laut Frage 2 des Qualitätsindex von Oxman / Guyatt müssten mindestens 3 unterschiedliche Kategorien von Informationsquellen untersucht werden, um die volle Punktzahl zu erhalten (Datenbanken, Handsuche, Register etc.). Eine davon muss eine (elektronische) bibliografische Datenbank sein. Seit Entwicklung des Qualitätsindex im Jahr 1991 haben jedoch elektronische Literaturdatenbanken und das Internet als Hauptbestandteile einer umfassenden Literatursuche erheblich an Bedeutung gewonnen. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Bericht die Suche in 2 unterschiedlichen Kategorien als umfassend bewertet. Die obligatorische Kategorie „bibliografische Datenbank“ musste jedoch mindestens 2 elektronische Datenbanken enthalten.
- Gemäß der Qualitätsbeurteilung nach dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt müssen die Methoden für das Pooling der Resultate berichtet (Frage 7) und deren Anwendung beurteilt werden (Frage 8). Bei der Erstellung von HTA-Berichten wird das Pooling der Ergebnisse von Einzelstudien jedoch meistens nicht als primäres Ziel definiert. Folglich ist die Frage nach den Poolingmethoden oft nicht relevant. Aus diesem Grund wurde die

Option „nicht relevant“ für die Fragen 7 und 8 des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt ergänzt.

- Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Berichts wurde die Effizienz der Suchstrategie für HTA-Berichte systematisch evaluiert [30] und die durchsuchten Datenbanken in der Nachrecherche entsprechend reduziert (s. Anhang A-3).
- In Abschnitt 4.5.5 wurde die Subgruppe „Alter“ insbesondere bezüglich der Kinder weiter spezifiziert. Jede Fragestellung wurde um die Ergebnisse zu dieser Subgruppe ergänzt.

5 Ergebnisse

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

5.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und das Screening der Referenzen. Die Suchstrategien sind in Anhang A-1 aufgeführt.

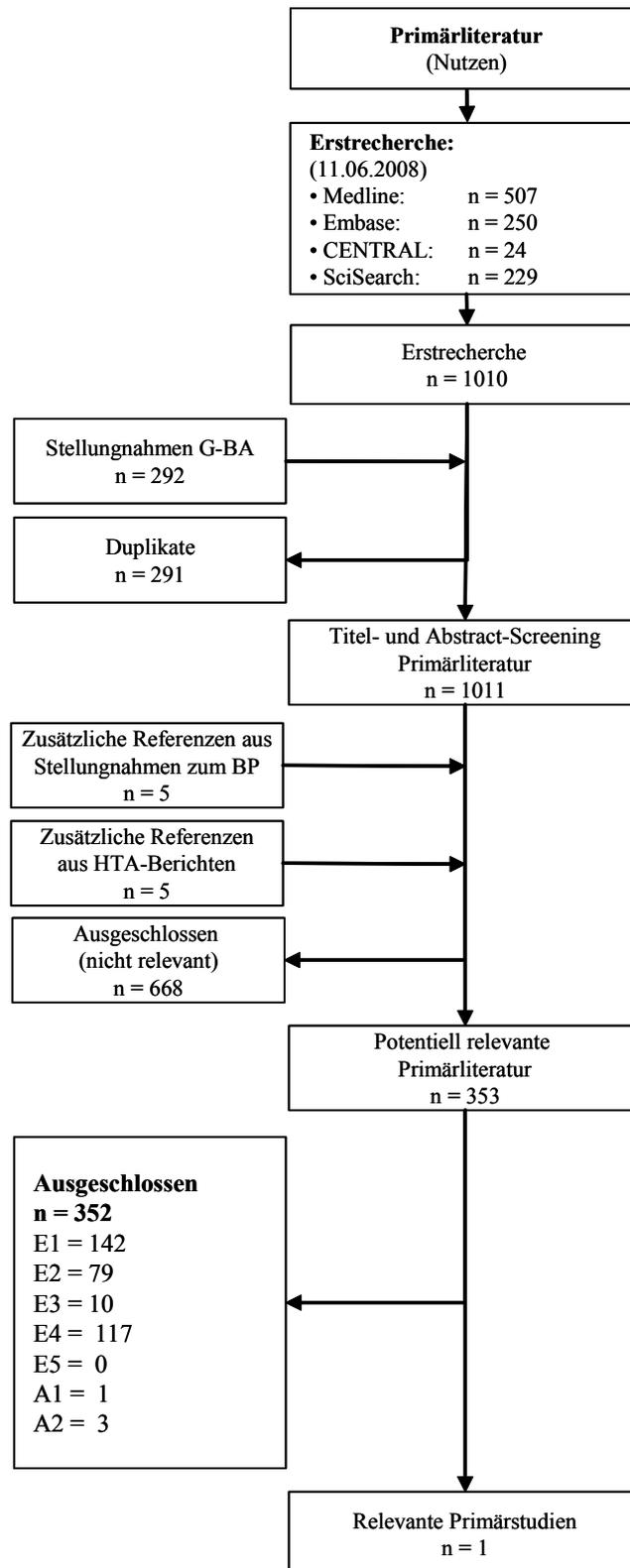


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.1 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien.

5.1.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

In der Primärrecherche wurden 1010 Referenzen identifiziert. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen 292 Referenzen in den Literaturpool ein. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 1011 Referenzen im Titel- und Abstractscreening geprüft. Ausgeschlossen wurden 668 Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden 5 zusätzliche Publikationen zugeführt. In den eingeschlossenen HTA-Berichten fanden sich 5 zusätzliche Primärstudien mit potenzieller Relevanz für die Beurteilung des Nutzens der PET bzw. PET/CT. Diese 5 Primärstudien wurden im Volltext gesichtet. Keine der Studien erfüllte die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.1.2). Das Volltextscreening beinhaltete 353 potenziell relevante Referenzen. Die im Volltext gescreenten, aber ausgeschlossenen Referenzen sind in Anhang B gelistet.

5.1.1.2 Resultierender Studienpool

Eine randomisierte kontrollierte Studie (s. Tabelle 6) zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erfüllte die Einschlusskriterien und wurde im Detail ausgewertet.

Tabelle 6: Studienpool zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

| Studie | Volltextpublikationen | Ref. |
|--------------|--|------|
| Picardi 2007 | Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. <i>Leuk Lymphoma</i> 2007; 48(9): 1721-1727. | [31] |

5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studie

5.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Es fand sich keine randomisierte kontrollierte Studie, die – wie im Berichtsplan gefordert – eine Managementstrategie mit PET im Vergleich zu einer Managementstrategie ohne PET auf ihren patientenrelevanten Nutzen hin untersuchte. Es fand sich eine randomisierte kontrollierte Studie, die die PET zur Definition der Studienpopulationen einsetzte und die Frage untersuchte, ob Patienten mit Restgewebe in der CT und negativem PET-Befund als geheilt gelten [31]. Dies wurde als eine Kernfrage der Nutzenbewertung angesehen und daher eingeschlossen.

Eingeschlossen waren 160 Patienten mit neu diagnostiziertem Bulky-Disease-Hodgkin-Lymphom, Restgewebe in der CT und negativer PET nach 6 Zyklen Induktionschemotherapie. Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine konsolidierende Strahlentherapie oder keine weitere Therapie und wurden für 40 Monate (Median) auf das ereignisfreie Überleben (EFS) nachbeobachtet. Als „Ereignis“ galten Rezidiv, Sekundär-

tumoren oder Tod jeglicher Ursache. Die Standardtherapiegruppe und die experimentelle Gruppe waren sich in der Verteilung der soziodemografischen sowie der Risikofaktoren ausgesprochen ähnlich. Weitere Angaben zu Design und Population finden sich in Tabelle 7 bis Tabelle 10.

5.1.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Studie erfüllt 4 der 6 formal abgefragten Kriterien zur Studienqualität. Es fehlen Angaben zur Verblindung der Behandler und der Begutachter der Endpunkte (s. Tabelle 11). Die lange Nachbeobachtungsdauer legt jedoch nahe, dass ein Rezidiv aufgrund seines progressiven Charakters vermutlich nicht unentdeckt geblieben wäre und daher durch die Entblindung der Begutachter keine nennenswerte Verzerrung zu befürchten war. Die fehlenden Angaben zur verdeckten Gruppenzuordnung (Concealment) bei der Randomisierung und zur Verblindung der Behandler führten entsprechend den Kriterien des Instituts zum Gesamturteil „hohes Verzerrungspotenzial“.

Tabelle 7: Charakteristika der Studie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

| Studie | Studien- design | Hypothese | Studien- dauer (Range) | Zahl der Patienten (n) | Ort der Durch- führung | Ziel- größe | Evidenz- stufe |
|---------------------------------------|--------------------|--|--|------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|
| Picardi 2007 | RCT ^a | Können Patienten mit Resttumor (CT) und negativem PET-Befund als geheilt gelten? | 40 Monate Nach- beobachtung (13-72) | 80 Experiment 80 Standard | Italien | EFS | I b |
| a: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie

| Studie | Diagnosestellung der Grunderkrankung | Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|---------------|---|---|
| Picardi 2007 | Histologisch bestätigtes HL | Patienten mit Bulky-HL, mit einem positiven CT-Befund (Resttumor) und einem negativen FDG-PET-Befund nach der Chemotherapie |

Tabelle 9: Charakterisierung der Behandlung in der eingeschlossenen Studie

| Picardi 2007 | Therapieziel | Beschreibung der Behandlungsregimes |
|---------------------|---------------------|--|
| Experiment | EFS | Chemotherapie gefolgt von einer Nachbeobachtung von 40 Monaten (Median, Range 13-72 Monate) |
| Standard | EFS | Chemotherapie und Bestrahlungstherapie gefolgt von einer Nachbeobachtung von 40 Monaten (Median, Range 13-72 Monate) |

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Picardi 2007

| Picardi 2007 | Patienten (n) | Alter in Jahren, Median (Range) | m/w (n) | Schweregrad / Ann Arbor Stage (n) | | | | B-Symptome (n) | Bulky Disease: Längsachse in der CT in cm (Range) | Residual Mass (Durchmesser in cm, Range) |
|--------------|------------------|------------------------------------|------------|-----------------------------------|----|-----|----|-------------------|--|--|
| | | | | I | II | III | IV | | | |
| Experiment | 80 | 31 (15-70) | 44/36 | 3 | 49 | 18 | 10 | 44 | 9 (5-17) | 2,2 (1,3-4) |
| Standard | 80 | 30 (15-70) | 45/35 | 3 | 50 | 17 | 10 | 45 | 9 (5-17) | 2,2 (1,3-4) |

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität

| Studie | randomisierte Gruppenzuteilung | Verblindung: Patienten / Behandler / Begutachter | Fallzahl- planung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | ITT-Analyse adäquat | Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen | Studien- und Publikationsqualität |
|--------------|-----------------------------------|---|----------------------|---|------------------------|---|--------------------------------------|
| Picardi 2007 | Ja (Concealment unklar) | Nicht berichtet | Ja | Ja | Ja | Ja | Hohes Verzerrungspotenzial |

5.1.3 Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT

Bei Patienten mit HL nach Chemotherapie, Restgewebe im CT und negativem PET-Befund betrug das ereignisfreie Überleben (EFS) mit konsolidierender Strahlentherapie 96 % (77/80), bei Patienten ohne weitere Therapie 86 % (69/80, $p=0,03$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug dabei 40 Monate (Range 13 bis 72 Monate).

In der Gruppe mit Strahlentherapie (Standard) erlitten 22 % der Patienten und in der experimentellen Gruppe 20 % der Patienten hämatologisch-toxische Nebenwirkungen (\geq Grad 2 WHO); die nicht hämatologische Toxizität betrug in beiden Gruppen 5 %. Das Risiko für einen Zweittumor betrug bei den bestrahlten Patienten 1 % nach 3 Jahren; es fanden sich keine schwerwiegenden toxischen kardiopulmonalen Nebenwirkungen.

Die diagnostische Genauigkeit der Vorhersage eines EFS bei negativer PET nach Chemotherapie lag bei 86 %, d. h. 14 % der Patienten hatten ein falsch negatives Ergebnis. Die anschließende konsolidierende Strahlentherapie konnte das Risiko für ein Rezidiv von 14 % in der experimentellen Gruppe auf 4 % in der Standardgruppe senken (s. Tabelle 12). Die Falsch-negativ-Rate in der Gruppe ohne zusätzliche Bestrahlung kann daher mit mindestens 10 % beziffert werden.

Tabelle 12: Ergebnisse der Studie zum patientenrelevanten Nutzen

| Picardi 2007 | Nutzen | | | | Schaden | |
|--------------|----------|---------------------------------------|------|--------|--|---|
| | Pat. (n) | Beobachteter Zeitraum (Monate, Range) | EFS | p-Wert | Hämatologische Toxizität (WHO-Grad \geq 2) | Nicht hämatologische Toxizität ^a (WHO-Grad \geq 2) |
| Experiment | 80 | 40 (13-72) | 86 % | | 20 % | 5 % |
| Standard | 80 | 40 (13-72) | 96 % | 0,03 | 22 % | 5 % |

a: beinhaltet Pneumonitis, kardiovaskuläre Abnormalitäten und periphere Neuropathie

Nutzen der PET oder PET/CT bei Kindern

Es fanden sich keine Studien, in denen separate Resultate zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

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

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und das Screening der Referenzen. Aufgrund der unterschiedlichen Suchstrategien und Ein- und Ausschlusskriterien sind die Ergebnisse für die Primärstudien und die systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichte im Flussdiagramm getrennt aufgeführt. Die Suchstrategien für die Primärstudien und die HTA-Berichte bzw. systematischen Reviews und Meta-Analysen sind in Anhang A aufgeführt.

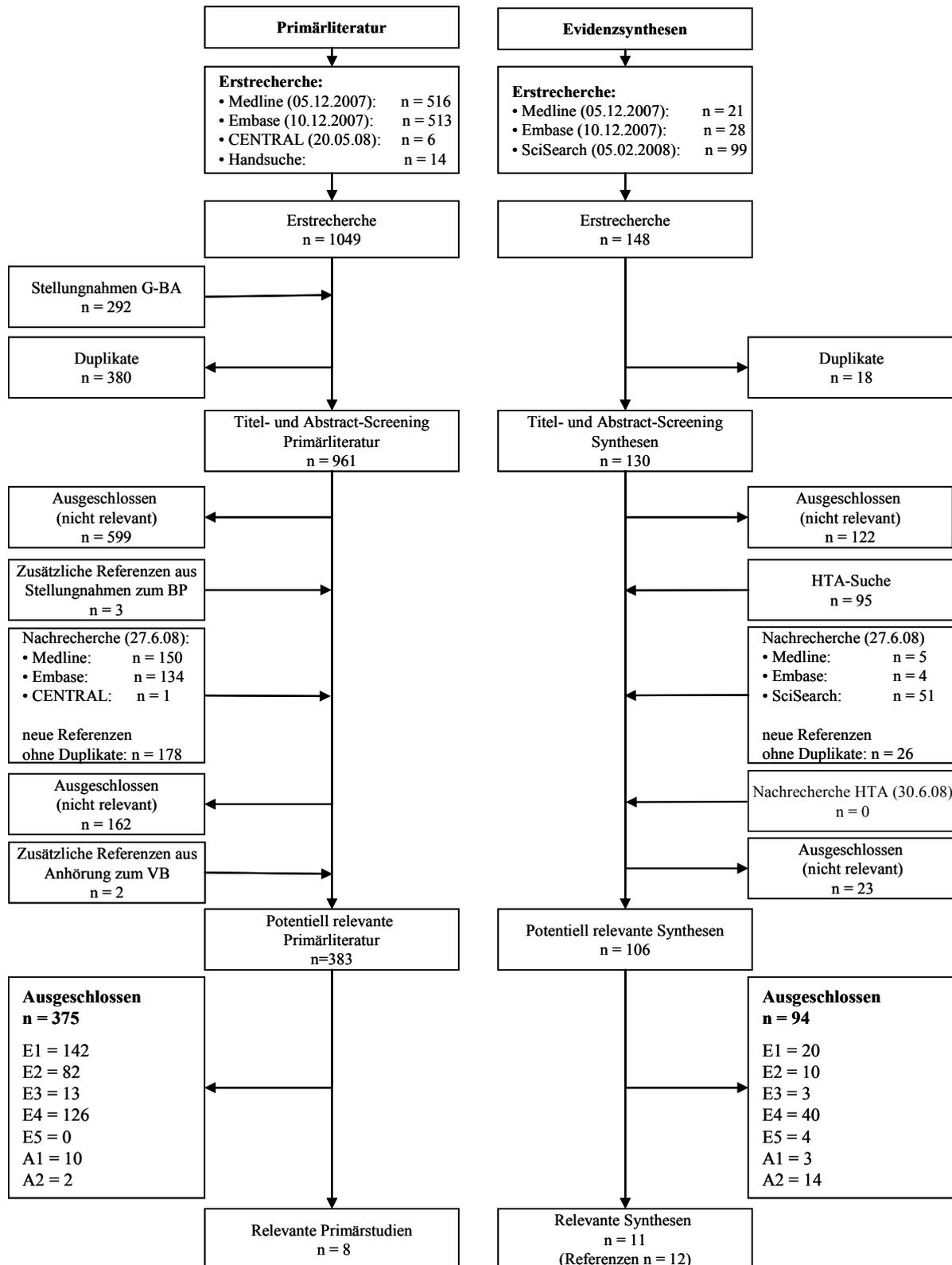


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.2 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien. HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen

5.2.1.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

In der Erstrecherche wurden 148 Referenzen identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate erfolgte das Titel- und Abstractscreening für 130 Referenzen, wobei 122 Referenzen ausgeschlossen wurden, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Durch die HTA-Suche (Datenbanken und Internetseiten) flossen weitere 95 Referenzen ein (d. h. 103 Referenzen aus der Primärsuche wurden weiter geprüft). Die Nachrecherche ergab 26 zusätzliche Referenzen, davon wurden 23 Referenzen im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen (d. h. 3 Referenzen aus der Nachrecherche wurden weiter geprüft). Damit umfasste das Volltextscreening 106 potenziell relevante Referenzen. Die im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Referenzen sind in Anhang B aufgelistet.

Insgesamt wurden 17 Evidenzsynthesen, die den Fragestellungen des G-BA entsprachen, anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet [25,26], dabei erzielten 7 HTA-Berichte, 2 systematische Reviews und 2 Meta-Analysen einen Punktwert ≥ 5 (Anhang C-2) und wurden eingeschlossen. Evidenzsynthesen, die aufgrund der Qualitätsbeurteilung ausgeschlossen wurden, sind in Anhang B mit dem Ausschlussgrund E4 kodiert und in Anhang C-2 aufgelistet.

5.2.1.1.2 Resultierender Studienpool

7 HTA-Berichte, 2 Meta-Analysen (plus Erratum) und 2 systematische Reviews erfüllten alle Einschlusskriterien (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen

| Synthese | Volltextpublikationen | Ref. |
|----------------------|---|------|
| HTA-Berichte: | | |
| AETSA-Bericht | Font CR, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utility of PET-FDG in assessing lymphoma: systematic review of results after chemo and immunotherapy [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/AETSA_2006-16_PETFDGLinfoma.pdf . | [32] |
| AOTM-Bericht | Nowacki M, Bartnik W, Bidzinski M, Kawecki A, Ruka W, Walewski J et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2006]. URL: http://aotm.eu/pliki/bad/hta/PET-CT_clinical_full_ENG.pdf . | [33] |
| HAS-Bericht | Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [Online]. 05.2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf . | [34] |

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen

| Synthese | Volltextpublikationen | Ref. |
|-------------------------------|--|-------------|
| HTA-Berichte: | | |
| KCE-Bericht | Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium [Online]. 06.2006 [Zugriff am 07.2007]. (KCE-Reports; Band 22B). URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762 . | [35] |
| MSAC-Bericht | Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii [Online]. In: Systematic review. 05.2001 [Zugriff am 07.2007]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/92DBCCFBD8B30B2DCA25745C001DDB17/\$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf . | [37] |
| NIHR-Bericht | Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers. Health Technol Assess 2007; 11(44): iii-267. | [36] |
| UETS-Bericht | Mercedes Reza G. Efectividad seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC [Online]. 10.2004 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf . | [38] |
| Systematische Reviews: | | Ref. |
| Kwee 2008 | Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516. | [39] |
| Terasawa 2008 | Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. J Nucl Med 2008; 49(1): 13-21. Zusätzliche Daten verfügbar unter: http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/49/1/13/DC1 | [40] |

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen

| Synthese | Volltextpublikationen | Ref. |
|-----------------------|--|-------------|
| Meta-Analysen: | | Ref. |
| Pakos 2005 | Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2005; 46(6): 958-963. | [41] |
| Zijlstra 2006 | Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica 2006; 91(4): 522-529. | [42] |
| | Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: „18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review" (Haematologica 2006; 91(4): 522-529). Haematologica 2007; 92(1): 136. | [43] |

5.2.1.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche)

5.2.1.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Suche nach Primärstudien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurde auf die Publikationsjahre 2005 bis 2008 eingeschränkt. Somit ergab sich für diese Ergänzungsrecherche eine angemessene zeitliche Überlappung mit den Literaturrecherchen der neueren eingeschlossenen Synthesen. In dieser Recherche wurden 1049 Referenzen identifiziert. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen 292 Referenzen in den Literaturpool ein. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 961 Referenzen im Titel- und Abstractscreening geprüft. Ausgeschlossen wurden 599 Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden 3 zusätzliche Publikationen zugeführt (365 Referenzen aus der Primärrecherche und den Stellungnahmen wurden weiter geprüft). Nach Ausschluss der Duplikate ergab die Nachrecherche 178 Referenzen. Aus dem Titel- und Abstractscreening der Nachrecherche resultierten 16 potenziell relevante Primärpublikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Aus den Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht floss jeweils eine relevante Studie in die Bewertung ein. Das Volltextscreening beinhaltete insgesamt 382 potenziell relevante Referenzen. Alle im Volltext gescreenten, aber ausgeschlossenen Referenzen sind in Anhang B gelistet.

5.2.1.2.2 Resultierender Studienpool

8 Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte [44-50] wurden im Detail ausgewertet (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

| Studie | Volltextpublikationen | Ref. |
|----------------|--|------|
| Fruchart 2006 | Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. <i>Leuk Lymphoma</i> 2006; 47(12): 2547-2557. | [45] |
| Gallamini 2007 | Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. <i>J Clin Oncol</i> 2007; 25(24): 3746-3752. | [46] |
| Haioun 2005 | Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. <i>Blood</i> 2005; 106(4): 1376-1381. | [44] |

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

| Studie | Volltextpublikationen | Ref. |
|----------------------|--|------|
| Hutchings 2007 | Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. <i>Eur J Haematol</i> 2007; 78(3): 206-212. | [47] |
| Kobe 2008 (HD-15) | Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> 2008; 112(10): 3989-3994. | [51] |
| Markova 2009 | Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plutschow A et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. <i>Ann Oncol</i> 19.02.2009 [Epub ahead of print]. | [52] |
| Schot 2007 | Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, Van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. <i>Blood</i> 2007; 109(2): 486-491. | [48] |
| Zinzani 2006 | Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early Positron Emission Tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. <i>Ann Oncol</i> 2006; 17(8): 1296-1300. | [49] |

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen und Primärstudien

5.2.2.1 Charakteristika der HTA-Berichte, systematischen Reviews und Meta-Analysen

Der vorliegende Bericht beschreibt Patienten mit malignen Lymphomen in unterschiedlichen Krankheitsphasen: zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Staging), während und nach der Therapie (Interimsstaging, Restaging und Beurteilung von Restgewebe auf Residuen nach Therapie) sowie Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv. Der Bericht schließt insgesamt 11 Evidenzsynthesen ein. Trotz vergleichbarer Fragestellungen wenden die meisten Evidenzsynthesen bei ihrer Bearbeitung unterschiedliche Sortierungsprinzipien an: Einige trennen Staging und Restaging, andere berichten und bewerten die Krankheitsphasen gemeinsam. Zum Teil waren die beiden Stagingphasen auch in den Primärstudien nicht zu trennen. „PET während Therapie“ umfasste in einigen HTA-Berichten nur die Interims-PET, d. h. die PET während der Chemotherapie, andere verstanden darunter auch PET zwischen 2 sequenziellen Therapiemodalitäten (z. B. nach Abschluss der Chemotherapie, aber vor der Strahlentherapie). Die tabellarische Zusammenfassung der Evidenzsynthesen in Anhang F folgt in ihrer Gliederung, soweit möglich, den Fragestellungen des G-BA. Die Struktur der

Evidenzsynthesen, insbesondere der HTA-Berichte, hat diese Aufteilung oft nur bedingt zugelassen. Staging und Restaging sind als Fragestellung A, die PET zur Beurteilung des Therapieansprechens von Lymphomen als Fragestellung B zusammengefasst. Trotzdem bleibt die Abgrenzung unscharf, und die Aufteilungen in Anhang F können von HTA-Bericht zu HTA-Bericht variieren.

Nicht alle in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte. Daher kann die Gesamtzahl der eingeschlossenen Studien einer Evidenzsynthese größer sein als die in diesem Bericht aufgeführte Anzahl von Studien zur diagnostischen Güte. In Anhang F werden beide Angaben separat dargestellt.

Überlappung der Studien zwischen den Berichten

Die Evidenzsynthesen schließen insgesamt 100 Primärstudien ein (s. Anhang G). Weitere Primärstudien fließen indirekt über HTA-Berichte ein, die in eingeschlossenen „Reviews of Reviews“ (KCE- und NIHR-Bericht), aber nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen sind. Die Zahl dieser Primärstudien lässt sich nicht abschätzen. Für die bekannten Primärstudien gibt es eine nicht unerhebliche Überlappung zwischen den Evidenzsynthesen. So beruhen z. B. die Beurteilungen von 3 HTA-Berichten zur PET/CT auf den Resultaten von insgesamt 2 Primärstudien (UETS-, HAS- und AOTM-Bericht). Auch in den Evidenzsynthesen zur PET bestehen erhebliche Überlappungen. Anhang G zeigt einen Studienspiegel der jeweiligen Evidenzsynthesen. Diese bekannten Überlappungen werden durch Mehrfachpublikationen mit den gleichen Patienten noch verstärkt und nicht jeder HTA-Bericht nimmt Stellung dazu, wie er mit Mehrfachpublikationen umgegangen ist (UETS-, HAS-, AOTM- und NIHR-Bericht).

Präsentation der eingeschlossenen Primärstudien

Die Darstellung der Primärstudien in den einzelnen Evidenzsynthesen variierte erheblich, was sich auf die Transparenz und Nachvollziehbarkeit für den Leser auswirkt. Eine detaillierte tabellarische Aufarbeitung (z. B. MSAC-Bericht, die Synthesen von Terasawa, Pakos oder Kwee) ermöglicht einen guten Vergleich zwischen den Studien, allerdings gehen individuelle Besonderheiten einzelner Studien dabei verloren. Andere HTA-Berichte folgen stärker den Strukturen der einzelnen Studie auf Kosten der Vergleichbarkeit zwischen den Studien und der Vollständigkeit der Information (NIHR-Bericht). Mit zunehmender Entfernung von den Primärstudien (wie z. B. KCE-Bericht als „Review of Reviews“) steigen der Abstraktionsgrad und die Dichte der Information der Evidenzsynthesen und die Transparenz für den Leser sinkt. Dieser muss in verstärktem Maße den summarischen Ergebnissen und dem Urteil der Autoren vertrauen.

5.2.2.1.1 Methodische Qualität der HTA-Berichte, der systematischen Reviews und der Meta-Analysen

Von 2001 bis 2007 wurden 7 HTA-Berichte (AETSA-, AOTM-, HAS-B, KCE-, NIHR-, MSAC- und UETS-Bericht), 2 Meta-Analysen (Pakos 2005, Zijlstra 2006) und 2 systematische Reviews (Kwee 2008, Terasawa 2008) publiziert, die den Fragestellungen des G-BA und den a priori definierten Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen.

Die Qualitätsbeurteilung der Evidenzsynthesen erfolgte anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [25,26] (siehe Anhang C-1 und Anhang C-2). Die häufigsten Einschränkungen waren fehlende Informationen zur Anzahl der Reviewer beim Auswahlprozess der Studien (HAS-, MSAC- und UETS-Bericht), unvollständige Angaben zur Validität (KCE-, NIHR- und UETS-Bericht) und eine nur partielle Übereinstimmung der Schlussfolgerungen mit den Ergebnissen (AOTM-, MSAC-Bericht). Nur der AOTM-Bericht sowie Pakos und Zijlstra führten eine Meta-Analyse der Ergebnisse durch. Formal sind die eingeschlossenen Evidenzsynthesen von hoher methodischer Qualität. Die Literaturrecherchen aller eingeschlossenen Evidenzsynthesen wurden als umfassend bewertet.

5.2.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation in den Evidenzsynthesen

Abgesehen vom AETSA-Bericht, der ausschließlich prospektive Studien einschloss, enthielten alle Evidenzsynthesen Studien mit prospektivem und retrospektivem Design. Bisweilen umfassten die Einschlusskriterien „prospektives Design“, wurden aber im Falle von fehlenden Studien erweitert (z. B. NIHR-Bericht). So wurden z. B. für die PET/CT (AOTM-, NIHR-, HAS- und UETS-Bericht und Kwee 2008) ausschließlich Studien mit retrospektivem Design eingeschlossen. Im AETSA-Bericht wurden prospektive Studien mit der PET oder PET/CT als Indextest eingeschlossen, die Ergebnisse jedoch nicht weiter für jede Technologie separat berichtet.

Im NIHR-Bericht wie im KCE-Bericht waren alle Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET prospektiv, aber die eingeschlossenen HTA-Berichte enthielten auch retrospektive Studien. In der Regel blieb unklar, ob die Rekrutierung in der Nuklearmedizin oder in der hämatologisch-onkologischen Sprechstunde stattfand, was sich auf das Patientenspektrum und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auswirken konnte. Häufig fehlten Informationen dazu, ob die Rekrutierung konsekutiv erfolgte, oder sie war offensichtlich nicht konsekutiv wie z. B. bei retrospektiven Studien.

Manche Evidenzsynthesen untersuchten ausschließlich die PET bei Lymphomen (KCE- und MSAC-Bericht, Pakos 2005, Zijlstra 2006), andere die PET und PET/CT (AETSA- und NIHR-Bericht, Kwee 2008 und Terasawa 2008), einige neuere Berichte ausschließlich die PET/CT (AOTM-, HAS-, UETS-Bericht).

Population: Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen

Alle Evidenzsynthesen schlossen Patienten sowohl mit Hodgkin-Lymphom (> 2200 Patienten) als auch mit Non-Hodgkin-Lymphom (> 2000 Patienten) ein, aber nur ein Teil berichtete die Ergebnisse für die beiden Entitäten getrennt (AETSA-Bericht, Kwee 2008, Pakos 2005, Terasawa 2008, Zijlstra 2006). Die fehlende Unterteilung verhindert eine Aussage über die diagnostische Güte bzw. prognostische Aussagekraft der PET in diesen Subgruppen.

5.2.2.1.3 Studien- und Publikationsqualität der Evidenzsynthesen

Die Evidenzsynthesen beschränkten sich über ihre Einschlusskriterien auf Studien von besserer Qualität. Alle Evidenzsynthesen nahmen eine methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und ggf. zusätzlich der HTA-Berichte vor. Die älteren Evidenzsynthesen benutzten publizierte Qualitätskriterien der evidenzbasierten Medizin (z. B. Jaeschke [53]), die neueren Evidenzsynthesen (AETSA-, AOTM-, KCE-, NIHR-Bericht, Kwee 2008, Terasawa 2008) verwendeten bevorzugt die QUADAS-Kriterien (s. Anhang D-1). Terasawa 2008 beurteilte die methodische Qualität zusätzlich mit dem modifizierten Kent-Score [54]. Andere Bewertungen (Zijlstra 2006) bezogen sich auf die Kriterien der Cochrane Methods Group of Systematic Reviews of Screening and Diagnostic Tests oder folgten expliziten Qualitätskriterien, die im Wesentlichen den oben aufgeführten Systemen entsprachen (HAS-, UETS-Bericht und Pakos 2005). Viele, aber nicht alle Evidenzsynthesen präsentierten die Ergebnisse ihrer Auswertung, z. B. als tabellarische Übersicht (AOTM-Bericht, Terasawa 2008 und Zijlstra 2006), andere diskutierten sie nur summarisch (NIHR-Bericht). Weitere Details zur Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen finden sich in Anhang C-2.

Summarische Bewertung der Primärstudien aus Evidenzsynthesen

Vergleichstest: Die Primärstudien der Evidenzsynthesen wählten eine Vielzahl von Tests oder Strategien als Vergleich für die PET oder PET/CT: Computertomographie oder Gallium-Szintigraphie als singuläre Technologie oder im Kontext einer oft nicht weiter aufgeführten Routinediagnostik; CT mit oder ohne Kontrastmittel; Gallium-SPECT; alleinige, nicht weiter spezifizierte Routinediagnostik; Knochenmarksbiopsie und Knochenszintigraphie. Im Gegensatz zur PET waren die Vergleichstests oder Strategien und ihre Durchführung häufig unzureichend beschrieben, was den Vergleich zwischen Studien und / oder mit klinischen Routinen erschwerte.

Referenzstandard: Die Wahl eines geeigneten Referenzstandards war bei allen Fragestellungen ein zentrales Problem. Oft waren die Kriterien für den diagnostischen Referenzstandard wenig explizit formuliert und erlaubten den Einschluss von Studien mit erheblichem Verzerrungspotenzial (Verification Bias). Dabei umfasste der Referenzstandard diagnostische Maßnahmen wie Biopsien an ausgewählten Patienten (zur Klärung selektiver Befunde),

andere Bildgebungen wie MRI, Ultraschall oder Szintigraphie (bei allen Patienten oder zur Klärung diskordanter Befunde), das Ergebnis aller anderen verfügbaren diagnostischen Maßnahmen oder den Konsensus von ≥ 2 Experten. Die klinische Nachbeobachtung war häufig der Referenzstandard zur Bewertung des Therapieansprechens nach Abschluss der Behandlung. In zahlreichen Studien war die PET sicher oder möglicherweise ein Bestandteil des Referenzstandards (Incorporation Bias).

Kleine Zahlen und Art der Analyseeinheit: Die meisten Studien berichteten Erfahrungen aus einzelnen Zentren und umfassten Patientenzahlen von 50 und weniger. Oft wurden nicht Patienten, sondern Regionen oder Läsionen herangezogen, was die Anzahl der (voneinander nicht unabhängigen) Beobachtungseinheiten deutlich erhöht. Etliche Primärstudien berichteten patientenbasierte und läsionenbasierte Resultate, andere nur die läsionen- oder nur die patientenbasierten Ergebnisse. Bei vielen Primärstudien blieb die Analyseeinheit unklar. Andere Studien berichteten ausschließlich über bestimmte Regionen, wie z. B. über eine hiläre oder mediastinale Beteiligung und Lymphknoten- oder extranodalen Befall ohne Informationen über die Konsequenzen für den Patienten. Soweit aus den Evidenzsynthesen ersichtlich, wurde die Analyseeinheit in den HTA-Ergebnistabellen (Tabelle 30, Tabelle 32, Tabelle 34 und Tabelle 35) und den HTA-Extraktionstabellen in Anhang F aufgeführt.

Nicht alle Evidenzsynthesen diskutierten die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien separat für ihre einzelnen Fragestellungen. Je nach Transparenz der Evidenzsynthesen war die Beurteilung der Studienqualität bisweilen schwierig nachvollziehbar. Allerdings wurde die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien konsistent als niedrig bis mittelmäßig eingestuft. Bei den Autoren der Evidenzsynthesen bestand Einigkeit über das nicht unerhebliche Potenzial für diverse Formen systematischer Verzerrungen, die die Zuverlässigkeit der beobachteten diagnostischen Güte (SN, SP, PPV und NPV, LR) erheblich beeinträchtigten.

5.2.2.2 Charakteristika der Primärliteratur zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.1 Staging von Lymphomen

5.2.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation (Staging)

Für die Untersuchung der diagnostischen Güte der PET beim initialen Staging erfüllte keine Primärstudie die Einschlusskriterien, insbesondere mangels geeigneter Referenzstandards für das Staging. Die prospektive Studie von Hutchings 2007 zum initialen Staging untersuchte jedoch virtuell den Einfluss der PET/CT versus CT auf die Größe des Bestrahlungsfeldes und die potenziellen Auswirkungen auf die Prognose (Remission versus Rezidiv). Trotz fehlender Daten zur diagnostischen oder prognostischen Güte wurde sie wegen der Relevanz des virtuellen Vergleichs in die Bewertung eingeschlossen.

30 Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom Stadium I oder II erhielten neben dem konventionellen Staging zusätzlich eine PET/CT-Untersuchung, wobei für das Staging und die Bestimmung des Bestrahlungsfeldes nur der CT-Anteil herangezogen wurde. Entsprechend ihrer Histologie und ihren Risikofaktoren erhielten die Patienten verschiedene Kombinationen von Chemotherapie und Strahlentherapie. Frühestens ein Jahr nach Diagnosestellung und Therapie wurde das Bestrahlungsfeld mithilfe der PET/CT-Bilder bestimmt. Die Größe des virtuellen Strahlenfeldes und die virtuelle Strahlenintensität wurden mit der tatsächlich durchgeführten Strahlentherapie abgeglichen und die Auswirkung der unterschiedlichen Bestrahlung auf die Prognose (Remission bzw. Rezidiv) wurde erfasst (s. Tabelle 15 bis Tabelle 19).

5.2.2.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität (Staging)

Die **Studie von Hutchings 2007** war prospektiv angelegt und erfüllte 5 der 14 QUADAS-Kriterien zur methodischen Qualität (s. Anhang D-2, Tabelle 38). Anhang E enthält die technischen Angaben über die Durchführung der PET-Untersuchung. Unter anderem fehlten Informationen zum Spektrum und zur Selektion der Patienten, darüber, wie der Referenzstandard „Nachbeobachtung“ umgesetzt wurde und ob dieser eine PET-Untersuchung beinhaltete, ob die PET-Ergebnisse mit Kenntnis des Status in der Nachbeobachtung bewertet wurden und umgekehrt und welche klinischen Informationen sonst zur Verfügung standen. Aufgrund dieser Defizite wurde die Studie mit der Gesamtbeurteilung „deutliche Mängel“ bewertet.

Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studie

| Studie | Studiendesign | Studienziel | Zielkriterium | Evidenzstufe ^a |
|---|--|--|---|---------------------------|
| Hutchings 2007 | Prospektiv Rekrutierung von 11/2001 bis 06/2004 Dänemark | Einfluss der PET auf die Planung der Strahlentherapie bei Patienten mit HL in einem frühen Stadium, Zustand nach Chemotherapie | Intensität der geplanten Therapie (Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes) | II b |
| a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA | | | | |

Tabelle 16: Definition der Zielgrößen

| Studie | Definition der Zielvariablen | Referenzstandard |
|-------------------|---------------------------------|--|
| Hutchings 2007 | PFS: keine Definition angegeben | Klinische Nachbeobachtung von 2 Jahren |

Tabelle 17: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

| Studie | Beurteilungskriterium für PET |
|-------------------|--|
| Hutchings 2007 | Qualitative Beurteilung der Scans als positiv oder negativ Anhand der als positiv beurteilten PET-Scans und der entsprechenden CT-Bilder wurde die exakte anatomische Lokalisation zur Festlegung des Bestrahlungsfeldes vorgenommen. Die „Minimal Residual Uptake“-Befunde mit unklarer Zuordnung (positiv oder negativ) wurden nicht als eigene Kategorie klassifiziert. |

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

| Studie | Patienten (n) | M / F (n) | Alter, Median (Range) | Histologische Subtypen (n) | | | | | | | Krankheitsstadium (n) | | | | B- Sympt. (n) | Extra- nod. Befall | Bulky Disease (n) |
|-------------------|------------------|--------------|--------------------------|----------------------------|----|----|-----|-------|-----|--------|-----------------------|----|-----|----|---------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | | | KHL | NS | MC | NPL | DLBCL | MCL | andere | I | II | III | IV | | | |
| Hutchings 2007 | HL: 30 | 14/16 | 36 (19-79) | 1 | 18 | 6 | 5 | - | - | - | 10 | 20 | - | - | 13 | 1 | 10 |

DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, KHL: klassisches HL, MC: zellulärer Mischtyp, MCL: Mantelzell-Lymphom, NPL: noduläre lymphozytische Prädominanz, NS: noduläre Sklerose

Tabelle 19: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik

| Studie | Patienten | Behandlungsschema | Chemotherapie | Anzahl Patienten mit Indextest | Zeitpunkt der PET (Indextest) | Intervall zwischen Therapie und PET |
|-------------------|-----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| Hutchings 2007 | HL: 30 | Ch + ST: 27 ST: 3 | ABVD: 25 ABV/MOPP: 2 | 30 | Vor Therapie | Nicht relevant |

ABV/MOPP: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison; ABVD: Doxorubicin-Hydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; Ch: Chemotherapie; ST: Strahlentherapie

5.2.2.2.2 Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation (während der Behandlung)

Für die Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung fanden sich 6 prospektive Studien. In allen Studien wurden Patienten mit aggressivem Hodgkin-Lymphom und / oder Non-Hodgkin-Lymphom oder in fortgeschrittenen Stadien untersucht (s. Tabelle 20 bis Tabelle 24). In 5 Studien handelte es sich um Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom (Fruchart 2006, Gallamini 2007, Haioun 2005, Markova 2009, Zinzani 2006), in einer weiteren um Patienten mit Rezidiv oder progressivem Lymphom (Schot 2007).

Fruchart et al. (Fruchart 2006) berichten über eine prospektive, monozentrische Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Non-Hodgkin-Lymphom und Firstline-Chemotherapie. Sie untersuchen den prognostischen Wert der Interims-PET versus Interims-Gallium-Szintigraphie für ein ereignisfreies Überleben. Das initiale Staging nach Ann Arbor wurde mittels Routinebildgebung und FDG-PET bzw. Gallium-Szintigraphie durchgeführt. Die 40 konsekutiven Patienten (88 % mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, 12 % mit Mantelzell- bzw. T-Zell-Lymphom) erhielten nach 2 bzw. 3 Zyklen Induktionschemotherapie (mit diversen Schemata \pm Rituximab) eine Interims-PET und eine Interims-Gallium-Szintigraphie. Die Patienten wurden 2 Jahre lang halbjährlich nachbeobachtet. Den behandelnden Ärzten wurden die prätherapeutischen Bilder der PET und Gallium-Szintigraphie zur Verfügung gestellt, die Ergebnisse der Interimsuntersuchungen aber vorenthalten, um die getroffene Therapieentscheidung nicht zu beeinflussen. Ein Ereignis war definiert als Krankheitsprogression unter Behandlung, Rezidiv nach vollständiger oder partieller Remission oder Tod.

Gallamini et al. (Gallamini 2007) führten eine prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium oder mit ungünstigen Prognosefaktoren durch. Sie untersuchten den prognostischen Wert der Interims-PET für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Nach einem initialen Staging entsprechend den Empfehlungen der Cotswold-Konferenz [55] und einer FDG-PET erhielten 260 konsekutive Patienten (77 % mit nodulärer Sklerose, 15 % mit Mischtyp, 8 % andere Histologien) eine Induktionschemotherapie mit diversen Schemata mit oder ohne zusätzliche Strahlenbehandlung nur des betroffenen Gewebes („involved field“). Insgesamt erhielten 104 Patienten eine Strahlentherapie. Nach 2 Zyklen Chemotherapie erfolgte die Interims-PET. Die behandelnden Ärzte waren bezüglich der Interims-PET-Ergebnisse verblindet, um die getroffene Therapieentscheidung nicht zu beeinflussen. Die Patienten wurden 2 Jahre lang halbjährlich nachbeobachtet. Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur Krankheitsprogression, Rezidivdiagnose oder zum Tod.

Haioun et al. (Haioun 2005) führten eine prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom oder peripherem T-Zell-Lymphom und mindestens einem ungünstigen Prognosefaktor durch. Sie untersuchten den prognostischen Wert der Interims-PET während der Induktionstherapie. Nach einem initialen Staging mit Routinediagnostik und FDG-PET erhielten 90 konsekutive Patienten (94 % mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom) eine Induktionstherapie nach diversen Schemata (teilweise mit Rituximab), zum Teil gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (36 Pat.). Nach 2 Zyklen Chemotherapie wurde eine Interims-PET durchgeführt. Die beiden auswertenden Ärzte waren gegenüber den klinischen, radiologischen und Nachbeobachtungsdaten verblindet. Unklar ist, ob die behandelnden Ärzte auch bezüglich der Interims-PET-Ergebnisse verblindet waren. Die Patienten wurden während der ersten 2 Jahre halbjährlich, danach jährlich nachbeobachtet. Studienendpunkte waren das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben, definiert als der Zeitraum zwischen Studieneinschluss und Progression des Lymphoms, Rezidiv, Tod, Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder Abschluss der Studie.

Markova et al. (Markova 2009) führten eine prospektive konsekutive Studie bei 50 Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem HL im Stadium IIB mit ausgedehntem Mediastinaltumor oder extranodalem Befall oder Stadium III-IV (Einteilung gemäß Cotswolds-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation). Die Studie untersuchte den prognostischen Wert der Interims-PET während der Induktionstherapie und war eingebettet in eine multizentrische randomisierte Studie zu 3 unterschiedlichen BEACOPP-Modalitäten [51]. Von den 50 Patienten waren 6 nicht in die HD-15-Studie eingeschlossen worden und wurden mit BEACOPP_{escalated} behandelt. Nach 4 Zyklen Chemotherapie wurde eine Interims-PET durchgeführt. Bei der Beurteilung des Interims-PET-Befundes erfolgte keine Verblindung gegenüber der Therapiezuweisung, und es ist unklar, welche zusätzlichen Informationen den Befundern zur Verfügung standen. Die Nachbeobachtung der Patienten war standardisiert und unterschied sich für die nach Therapie PET-positiven und PET-negativen Patienten in der Intensität bzw. den Zeitpunkten [51]. Alle Patienten hatten zusätzlich PET-Untersuchungen in der Nachbeobachtung. Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben, definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zur Progression des Lymphoms, Rezidiv und Tod.

Schot et al. (Schot 2007) führten eine prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv oder einem progressiven Verlauf des Hodgkin-Lymphoms / Non-Hodgkin-Lymphoms durch. Sie verglichen 2 klinische Risikoscores (Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index [sAA-IPI] und Recurring Hodgkin Score [rHPS]) und die FDG-Interims-PET zur Abschätzung des ereignisfreien 2-Jahres-Überlebens. Nach einem konventionellen Staging erhielten 101 evaluierbare Patienten (23 mit HL und 78 mit NHL, davon 68 % mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom) die Secondline-Chemotherapie plus autologe Stammzelltransplantation (ASCT). Zum Zeitpunkt der Reinduktionstherapie wurde die erste PET durchgeführt, nach 2 Zyklen die zweite PET. Die PET-Bilder wurden

von 2 unabhängigen Reviewern evaluiert, die gegenüber den klinischen und radiologischen Daten verblindet waren. Ob die behandelnden Ärzte ebenfalls gegenüber der Bildgebung verblindet waren, bleibt unklar. Zusätzlich wurden alle Daten für die Berechnung der Risikoscores erhoben und die prognostische Aussagekraft der Scores und der PET-Bildgebung miteinander verglichen. Alle Patienten hatten eine klinische Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten. Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben, definiert als Zeitintervall von der ersten PET-Untersuchung bis zum sekundären Therapieversagen (d. h. Rückfälle oder Progredienz, persistierendes Lymphom zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, Tod durch Lymphom oder toxische Wirkung der Therapie).

Zinzani et al. (Zinzani 2006) untersuchten in einer prospektiven, monozentrischen Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium den prädiktiven Wert der Interims-PET für krankheitsfreies Überleben. 40 konsekutive Patienten mit Hodgkin-Lymphom (75 % mit nodulärer Sklerose, 20 % mit klassischem Hodgkin-Lymphom) erhielten ein initiales Routinestaging und die FDG-PET. Nach 2 Zyklen Induktionstherapie mit ABVD wurde eine Interims-PET durchgeführt und die Patienten wurden für 18 Monate (Median), mindestens aber 1 Jahr in unklaren Zeitabständen nachbeobachtet. Der Studienendpunkt wurde nicht a priori definiert, die Autoren berichten über „complete response“, „minimal residual disease“ und refraktäre Erkrankung.

5.2.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität (während der Behandlung)

Die Gesamtbeurteilung der Studienqualität der Primärstudien anhand der QUADAS-Kriterien ist in Tabelle 38 in Anhang D-2 aufgeführt. Anhang E enthält die technischen Angaben über die Durchführung der PET-Untersuchungen. Die diagnostische und die prognostische Güte sind in vielen Studien nicht scharf voneinander abzugrenzen. So wurde in einigen Studien die klinische Nachbeobachtung als Goldstandard benutzt und die prognostische Güte in Sensitivitäten und Spezifitäten ausgedrückt.

In der methodischen Qualität der Studie **Fruchart 2007** zeigten sich lediglich geringe Mängel. Von den QUADAS-Kriterien waren 7 von 9, die sich auf das Verzerrungspotenzial beziehen, erfüllt. 3 weitere Kriterien (Repräsentanz der Patienten für die Routinepraxis, Unabhängigkeit des Referenzstandards vom Indextest und Auswertung des Referenzstandards ohne Indextest) konnten nicht eindeutig bewertet werden. Unklar blieb, inwieweit die Studienpatienten den Patienten in der normalen Versorgung entsprachen, und die Beschreibung des Referenzstandards war für eine Replikation ungenügend. Die geringe Anzahl von Patienten schränkte die Präzision der geschätzten Ergebnisse ein.

In der Studie **Gallamini 2007** zeigten sich einige Mängel. Von den QUADAS-Kriterien waren 6 der 9 Kriterien, die sich auf das Verzerrungspotenzial beziehen, erfüllt, 3 weitere Kriterien (korrektes Staging der Erkrankung durch den Referenzstandard, Auswertung des Referenzstandards ohne Indextest und Angabe von Gründen für den Studienabbruch) konnten nicht eindeutig bewertet werden. Unklar blieb, inwieweit die Studienpatienten Patienten der

Routinepraxis repräsentierten. Der Referenzstandard war nicht ausreichend beschrieben, um eine Replikation zu erlauben. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren (Range 0,32 bis 5,16) verstärkte die Glaubwürdigkeit der beobachteten Effekte.

Bei **Haioun 2005** fanden sich einige methodische Mängel. Von den QUADAS-Kriterien wurden 6 der 9 Kriterien zum Verzerrungspotenzial positiv bewertet. Die Kriterien zur Auswertung des Referenzstandards ohne Ergebnis des Indextests, zur Verfügbarkeit klinischer Routinedaten und zum Umgang mit Studienabbrüchen konnten nicht bewertet werden.

Auch in der Studie **Markova 2009** fanden sich einige methodische Mängel. Von den QUADAS-Kriterien wurden 6 der 9 Kriterien, die das Verzerrungspotenzial beurteilen, positiv bewertet. Der Referenzstandard war nicht unabhängig vom Indextest und der Indextest war Teil des Referenzstandards. Die Verblindung der Bewerter des Referenzstandards gegenüber dem Indextest war unklar. Die Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der Therapie war zum Teil sehr kurz. Das PFS und der PPV bei den Interims-PET-positiven Patienten lassen sich nur im Rahmen dieser speziellen Studie bewerten, da dann das weitere therapeutische Vorgehen je nach Befund in der PET nach Chemotherapie geändert wurde. Diese Resultate sind daher nicht vergleichbar mit denen anderer Studien, die nicht eine derartige Adaptation der Therapie im Verlauf durchgeführt haben. Das anhand der Studienergebnisse geschätzte PFS und der geschätzte PPV von Interims-PET-positiven Patienten können somit nicht zur generellen Beurteilung der prognostischen Güte der PET genutzt werden.

Die Studie von **Schot 2007** enthielt ebenfalls einige methodische Mängel. Von den QUADAS-Kriterien wurden 6 der 9 Kriterien, die das Verzerrungspotenzial beurteilen, positiv bewertet. Es lagen jedoch keine Informationen zur Unabhängigkeit des Referenzstandards vom Indextest, zur Auswertung des Referenzstandards ohne Kenntnis des Indextests oder zur Verwendung klinischer Routinedaten vor. Auch die geringe (NHL) bis sehr geringe (HL) Anzahl von Patienten relativierte die Ergebnisse. Zusätzlich müsste der entwickelte Risikoscore noch an einem neuen und unabhängigen Datensatz validiert werden.

Die methodische Qualität der Studie von **Zinzani 2006** zeigte deutliche Mängel. Nur 4 der 9 QUADAS-Kriterien, die das Verzerrungspotenzial der Studie messen, konnten positiv bewertet werden. Unklar blieb die Unabhängigkeit des Referenzstandards vom Indextest, ob die Auswertung des Indextests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Referenzstandards erfolgte und umgekehrt, die Verwendung verfügbarer klinischer Routinedaten, der Umgang mit möglichen Studienabbrüchen und die Verblindung der behandelnden Ärzte gegenüber den PET-Ergebnissen. Die geringen Patientenzahlen, eine problematische statistische Analyse unter Ausschluss der Befunde mit „minimal residual disease“ (ergebnisgesteuerte Berichterstattung) und eine fehlende Definition der Endpunkte reduzierten zusätzlich das Vertrauen in die Zuverlässigkeit der Information.

Tabelle 20: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien

| Studie | Studiendesign | Studienziel | Zielkriterium | Evidenzstufe ^a |
|-------------------|---|---|---|---------------------------|
| Fruchart 2006 | Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung: 11/2002 bis 12/2004 Frankreich | Vergleich des prognostischen Werts der Interims-PET und des Interims-Galliumscans während der Firstline-Chemotherapie von Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem NHL | Prognose des 2-Jahres-EFS und OS | II b |
| Gallamini 2007 | Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung seit 01/2002 in Italien und seit 11/2001 in Dänemark, Zusammenschluss der Studien: 2006 Multizentrisch Italien und Dänemark | Prognostischer Wert der Interims-PET bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL in fortgeschrittenem Stadium | Prognose des 2-Jahres-PFS und OS | II b |
| Haioun 2005 | Prospektiv Rekrutierung von 01/2000 bis 01/2004 Multizentrisch Frankreich | Prognostischer Wert der Interims-PET während der Firstline-Therapie bei Patienten mit aggressivem Lymphom | Prognose des 2-Jahres-EFS und OS | II b |
| Markova 2009 | Prospektiv, konsekutiv Rekrutierung von 01/2004 bis 03/2007 Eingebettet in multizentrische Studie Tschechien | Prognostischer Wert der Interims-PET (z. T. PET/CT) bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL (Stadium IIB mit großem Mediastinaltumor und / oder Extranodalbefall, III und IV nach Ann Arbor [Cotswolds-Modifikation]) | Prognose des PFS und Bestimmung des NPV bei den PET-negativen Patienten | II b |

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien

| Studie | Studiendesign | Studienziel | Zielkriterium | Evidenzstufe ^a |
|--|---|---|--------------------|---------------------------|
| Schot 2007 | Prospektiv Rekrutierung von 1999 bis 2004 Multizentrisch Niederlande | Evaluation von 2 klinischen Risikoscores (sAA-IPI und rHPS) und der FDG-PET bei der Abschätzung des 2-Jahres-FFS bei Patienten mit Secondline-Chemotherapie und myeloablativer Therapie, gefolgt von einer Stammzelltransplantation | Prognose des FFS | II b |
| Zinzani 2006 | Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung von 06/2003 bis 09/2004 Italien | Prädiktiver Wert der Interims-PET (Firstline-Therapie) zur Überwachung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL in fortgeschrittenem Stadium | Therapieansprechen | II b |
| sAA-IPI: Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index, rHPS: Recurring Hodgkin Score a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA | | | | |

Tabelle 21: Definition der Zielgrößen

| Studie | Definition der Zielvariablen | Referenzstandard |
|--|---|--|
| Fruchart 2006 | Ereignis: Krankheitsprogression während der Behandlung, Rezidiv nach vollständiger oder partieller Remission oder Tod des Patienten EFS: Intervall (in Monaten) vom ersten Tag der Chemotherapie bis zur Diagnose eines Rezidivs oder bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachricht des Patienten oder dem Zeitpunkt der letzten Aktualisierung der Patientendaten OS: Zeitintervall (in Monaten) vom ersten Tag der Chemotherapie bis zur letzten Nachricht vom Patienten oder zur letzten Aktualisierung der Patientendaten | Klinische Nachbeobachtung im Intervall von 6 Monaten bis zu 2 Jahren nach Therapiebeginn |
| Gallamini 2007 | PFS: Zeitintervall von der Diagnose bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache) OS: Zeitintervall von der Diagnose bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache) | Klinische Nachbeobachtung nach Therapieabschluss im Intervall von 6 Monaten |
| Haioun 2005 | EFS: Zeitintervall zwischen dem Einschluss des Patienten in die Studie bis zur Progression der Krankheit, zu einem Rezidiv, zum Tod, zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder zum Abschluss der Studie OS: Zeitintervall vom Einschluss in die Studie bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache) | Nachbeobachtung mit einem Restaging alle 6 Monate während der ersten beiden Jahre, danach jährliches Restaging |
| Markova 2009 | PFS: Zeitintervall vom Therapiebeginn bis zur Progression, zum Rezidiv oder zum Tod | Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten |
| Schot 2007 | FFS: Zeitintervall von der ersten PET-Untersuchung bis zum sekundären Therapieversagen (Second Failure) Second Failure: Rückfälle oder Progredienz von Lymphomen (diagnostiziert mittels CT), Tod durch Lymphom oder oder toxische Wirkung der Therapie oder persistierendes Lymphom zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung | Klinische Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten |
| Zinzani 2006 | Klinisches Ansprechen als Complete Response, MRU und Progression; ohne weitere Definitionen (Startpunkt der Nachbeobachtung nicht genannt) | Klinische Nachbeobachtung von mindestens 1 Jahr |
| EFS: event-free survival, OS: overall survival | | |

Tabelle 22: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

| Studie | Beurteilungskriterium für die PET |
|-------------------|--|
| Fruchart 2006 | Vergleich von prä- und posttherapeutischen PET-Scans Negativer PET-Befund: PET-Scans ohne signifikante residuale FDG-Aufnahme in lymphomverdächtigen Lokalisationen Positiver PET-Befund: Scans mit mindestens einer Lokalisation mit residueller FDG-Aufnahme MRU wurden nicht als eigene Kategorie klassifiziert. |
| Gallamini 2007 | Vergleich der betroffenen Lymphknoten und Organe in den prä- und posttherapeutischen PET-Scans Negativer PET-Befund: PET-Scans mit keinerlei pathologischer FDG-Aufnahme Positiver PET-Befund: Läsionen mit einer fokalen FDG-Konzentration, deren Aktivität sich deutlich vom Hintergrund abhob und außerhalb von Regionen mit physiologischer Glukoseanreicherung lag MRU: PET-Scans mit minimaler residueller FDG-Aufnahme wurden für die Endauswertung zu den negativen PET-Befunden gerechnet. |
| Haioun 2005 | Innerhalb der Lymphknotenregionen, der Organe und der skeletalen Regionen wurde jeder Fokus mit abnormer FDG-Aufnahme nach Ausdehnung und Intensität anhand einer 3-Punkte-Skala bewertet (gemäß Mikhael et al. 2000 [56]). Anschließend wurde jeder posttherapeutische Scan als negativ oder positiv gewertet. MRU wurden nicht als eigene Kategorie klassifiziert. |
| Markova 2009 | Visuelle Beurteilung Positiver PET-Befund: fokale oder diffuse Aufnahme von FDG, die sich vom Hintergrund abhob und nicht mit normaler Anatomie oder Physiologie vereinbar war. Negativer PET-Befund: leichte und diffuse Anreicherung im Gebiet des Restgewebes, die in der Intensität niedriger oder gleich war als die des mediastinalen Blutpools |

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

| Studie | Beurteilungskriterium für die PET |
|--------------|---|
| Schot 2007 | <p>Visueller Vergleich der prä- und posttherapeutischen PET-Scans. Beim Auftreten von neuen Läsionen wurde der CT-Befund herangezogen, um Lymphomläsionen von Nichtlymphomläsionen zu unterscheiden.</p> <p>Negativer PET-Befund (vollständige Remission): vollständiges Verschwinden aller Läsionen mit prätherapeutisch abnormaler FDG-Aufnahme</p> <p>Positiver PET-Befund (kein Therapieansprechen): keine deutliche Veränderung oder sogar Volumenvergrößerung oder verstärkte Intensität der prätherapeutisch pathologischen Läsionen</p> <p>MRU (partielle Remission): Läsionen mit prätherapeutisch pathologischer FDG-Aufnahme und posttherapeutisch residueller FDG-Aufnahme, deren Intensität sich schwach vom Hintergrund abhebt (gemäß Mikhael et al. 2005 [57])</p> |
| Zinzani 2006 | <p>Negativer PET-Befund: belegt die Abwesenheit eines Lymphoms</p> <p>Positiver PET-Befund: Lokalisation mit verstärkter FDG-Anreicherung</p> <p>MRU: residuelle FDG-Aufnahme in einem ursprünglich aktiven Fokus, die sich schwach vom Hintergrund abhob</p> |

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

| Studie | Patienten (n) | M / F (n) | Alter in Jahren Median (Range) | Histologische Subtypen (n) | | | | | | | Krankheitsstadium (n) | | | | B-Symp- tome (n) | Extra- nodulärer Befall (n) | Bulky Disease (n) |
|--|-----------------------|--------------|---|----------------------------|-----|----|-----|-------|-----|--------|--------------------------|----------|-----------------------------|---------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | | | | KHL | NS | MC | NPL | DLBCL | MCL | andere | I | II | III | IV | | | |
| Fruchart 2006 | NHL: 40 | 27/13 | 56 (24-77) | - | - | - | - | 35 | 2 | 3 | 13 ^a | | 27 ^a | n. g. | 25 | n. g. | |
| Gallamini 2007 | HL: 260 | 133/127 | 32 (14-79) | 7 | 200 | 39 | 8 | - | - | 6 | 67 | 70 | 79 | 44 | 142 | 74 | 92 |
| Haioun 2005 | 90 (94 % DLBCL) | 56/34 | 53 (17-78) | - | - | - | - | 85 | - | 5 | 8 ^a (I-II) | | 82 ^a (III-IV) | n. g. | 54 | 23 | |
| Markova 2009 | 50 | 20/30 | siehe unten ^b | - | 38 | 8 | - | - | - | 4 | - | B: 11 | A: 5 B: 14 | A: 3 B: 17 | 42 | 3 | 29 |
| Schot 2007 | HL: 23 NHL: 78 | 59/42 | 53 (19-68) | 23 | - | - | - | 53 | 7 | 18 | 33 (I-II) | | 68 (III-IV) | n. g. | n. g. | n. g. | |
| Zinzani 2006 | HL: 40 | 19/21 | 32 (14-48) | 8 | 30 | 1 | 1 | - | - | - | 0 | 21 | 15 | 4 | 24 ^c | 8 | 16 |
| DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, KHL: klassisches HL, MC: zellulärer Mischtyp, MCL: Mantelzell-Lymphom, NPL: noduläre lymphozytische Prädominanz, NS: noduläre Sklerose, n. g.: nicht genannt a: Staging nach Ann Arbor b: Altersgruppe [16, 20]: 2 (4 %), [20, 30]: 26 (52 %), [30, 40]: 15 (30 %), [40, 50]: 6 (12 %), [50, 60]: 1 (2 %) c: nicht explizit aufgeführt, dass es sich um B-Symptome handelt | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 24: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik

| Studie | Patienten | Behandlungsschema | Chemotherapie | Anzahl Patienten mit Indextest | Zeitpunkt der PET (Indextest) | Intervall zwischen Therapie und PET |
|----------------|--------------------------|---|---|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Fruchart 2006 | NHL: 40 | Ch: 40 (7 Patienten mit Hochdosis-Ch gefolgt von ASCT) | CHOP: 3 R-CHOP: 19 ACVBP: 10 R-ACVBP: 8 | 40 | Nach 2 oder 3 Zyklen | 12 Tage bzw. 18 Tage |
| Gallamini 2007 | HL: 260 | Ch: 260 Ch + ST: 104 | ABVD: 249 N.S./A: 11 | 260 | Nach 2 Zyklen | n. g. |
| Haioun 2005 | 90 | Ch: 90 ASCT: 36 | CHOP: 3 R-CHOP: 24 ACVBP/ACE: 50 R-ACVBP: 13 | 90 | Nach 2 Zyklen | 14 Tage |
| Markova 2009 | 50 | Ch: 41 ^a Ch + ST: 9 | BEACOPP: 50 ^b | 50 | Nach 4 Zyklen | kurz vor Beginn des 5. Zyklus |
| Schot 2007 | 101 HL: 23 NHL: 78 | Ch + ASCT | DHAP + VIM (+R)+(DHAP): 101 | 101 | Nach Ch | n. g. |

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik

| Studie | Patienten | Behandlungsschema | Chemotherapie | Anzahl Patienten mit Indextest | Zeitpunkt der PET (Indextest) | Intervall zwischen Therapie und PET |
|--|-----------|-------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Zinzani 2006 | HL: 40 | Ch | ABVD: 40 (6 Zyklen) | 40 | Nach 2 Zyklen | n. g. |
| <p>ABV/MOPP: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednisone; ABVD: Doxorubicin-Hydrochloride, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine; ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycin, Prednisone; ASCT: autologous stem cell transplantation; BEACOPP: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Procarbazine, Bleomycin, Vincristin, Prednisone, Ch: Chemotherapy; CHOP: Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Vincristin (Oncovin), Prednisone; DHAP: Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin; R: Rituximab; R-ACVBP: Rituximab plus ACVBP; R-CHOP: Rituximab plus CHOP; ST: Radiation therapy; VIM: Etoposide, Iphosphamide, Methotrexate</p> <p>a: 1 Patient died during treatment.</p> <p>b: 44 patients randomized to: 8 cycles BEACOPP_{escalated} (n=13), 6 cycles BEACOPP_{escalated} (n=16), 8 cycles time-condensed BEACOPP14_{baseline} (n=15). Nicht randomisiert: 8 Zyklen BEACOPP_{escalated} (n=6)</p> | | | | | | |

5.2.2.2.3 Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulation (nach Behandlung)

In der Studie von **Kobe et al. 2008** (HD-15) wurde eine Kohorte zur Untersuchung der prognostischen Bedeutung eines negativen PET-Befundes nach Chemotherapie in einen laufenden RCT zur Toxizitätsreduktion der Standardchemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom eingebettet. Nach der Chemotherapie erhielten Patienten mit Restgewebe im CT $\geq 2,5$ cm eine PET-Untersuchung, die zentral von einem Panel auf das Vorhandensein von PET-positiven Herden im Restgewebe und / oder an anderen Lokalisationen ausgewertet wurde. Patienten mit PET-positiven Herden im Restgewebe erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie, alle anderen Patienten (inklusive solcher mit neuen PET-Herden an sonstigen Lokalisationen) wurden nachbeobachtet. 355 Patienten mit PET-Untersuchung (von insgesamt 962 Patienten) wurden vom Panel ausgewertet, 311 in die Studie eingeschlossen und 275 Patienten mit einer Nachbeobachtung von ≥ 12 Monaten oder einem Ereignis in die Zwischenauswertung eingeschlossen (s. Tabelle 25 bis Tabelle 29).

5.2.2.2.3.2 Studien- und Publikationsqualität (nach Behandlung)

Die Interimsanalyse von **Kobe et al. 2008** der noch laufenden Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (HD-15) zeigte in der methodischen Beurteilung leichte Mängel (s. Anhang D-2, Tabelle 39). Von den QUADAS-Kriterien, die das Verzerrungspotenzial beurteilen, wurden 7 von 9 Kriterien positiv bewertet. Schwächen waren, dass sich die Untersuchungen in der Nachbeobachtung je nach PET-Befund unterschieden und die Beurteiler des Referenzstandards nicht gegenüber dem Indextest verblindet waren. Da PET-positive Patienten aufgrund ihres Befundes noch Strahlentherapie erhielten, sind die Resultate für das PFS bei PET-positiven Patienten nur im Rahmen dieses speziellen Studiendesigns bewertbar und nicht vergleichbar mit den Resultaten aus anderen Studien, in denen keine Therapie angeschlossen wurde.

Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der Zwischenauswertung

| Studie | Studiendesign | Studienziel | Zielgröße | Evidenzstufe ^a |
|--|--|--|--|---------------------------|
| Kobe 2008 (HD-15) | Prospektiv ^b Konsekutiv Rekrutierung: seit 01/2003 bis 01.07.2005 ^c Multizentrisch Deutschland, Niederlande, Österreich, Schweiz, Tschechien | PFS von Patienten mit neu diagnostiziertem HL (Stadium IIB mit großem Mediastinaltumor und / oder Extranodalbefall, III und IV nach Ann Arbor (Cotswolds-Modifikation), partieller Remission, mit Restgewebe $\geq 2,5$ cm im CT und. negativem PET-Befund nach Firstline-Therapie | NPV und Prognose des 1-Jahres-PFS bei negativem PET-Befund | II b |
| <p>a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA b: PET-Evaluation (als Kohorte), eingebettet in einen therapeutischen RCT c: Zwischenauswertung</p> | | | | |

Tabelle 26: Definition der Zielgrößen der Zwischenauswertung

| Studie | Definition der Zielvariablen | Referenzstandard |
|----------------------|--|---|
| Kobe 2008 (HD-15) | PFS: Progression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache gelten als Ereignis Berechnung des NPV erfolgte mit allen Pat., bei denen das Restgewebe nach Chemotherapie als PET-negativ bewertet wurde | Klinische Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten nach der PET-Panel-Entscheidung |

Tabelle 27: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans in der Zwischenauswertung

| Studie | Beurteilungskriterium für PET |
|----------------------|---|
| Kobe 2008 (HD-15) | visuell-qualitativ durch PET-Panel Positiver PET-Befund: fokale oder diffuse Aufnahme von FDG, die sich vom Hintergrund abhob und nicht mit normaler Anatomie oder Physiologie vereinbar war |

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in der Zwischenauswertung

| Studie | Patienten (n) | M / F (n) | Alter in Jahren Median (Range) | Histologische Subtypen (n) | | | | | | | Krankheitsstadium (n) | | | | B-Symp- tome (n) | Extra- nodulärer Befall (n) | Bulky Disease (n) |
|---|----------------------|--------------|---|----------------------------|-----|----|-----|-------|-----|--------|-----------------------|-------|-------|-------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | | | | KHL | NS | MC | NPL | DLBCL | MCL | andere | I | II | III | IV | | | |
| Kobe 2008 | HL: 275 ^a | 163/112 | siehe unten ^b | 25 | 154 | 47 | - | - | - | 49 | - | B: 80 | A: 48 | A: 32 | 195 | 71 | 234 |
| | | | | | | | | | | | | B: 57 | B: 58 | | | | |
| DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; KHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; MC: zellulärer Mischtyp; MCL: Mantelzell-Lymphom; NPL: noduläre lymphozytische Prädominanz; NS: noduläre Sklerose a: 275/311 Pat. mit kompletter Nachbeobachtung; 36 Pat. mit inkompletten Informationen wurden nicht berücksichtigt b: Altersgruppe [18, 20]: 27 (9,8 %), [20, 30]: 99 (36 %), [30, 40]: 92 (33,5 %), [40, 50]: 44 (16,0 %), [50, 60]: 13 (4,7 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 29: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik in der Zwischenauswertung

| Studie | Patienten | Behandlungsschema | Chemotherapie | Anzahl Patienten mit Indextest | Zeitpunkt der PET (Indextest) | Intervall zwischen Therapie und PET |
|--|-----------|--|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Kobe 2008 (HD-15) | HL: 275 | PET pos.: Ch (+ ST): 216 ^a PET neg.: Ch (+ST): 59 ^b | Ch-A: 99 ^c Ch-B: 117 ^c Ch-C: 95 ^c | 275 | nach Ch bei Restgewebe im CT | 21 Tage (median) |
| <p>BEACOPP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Procarbazin, Bleomycin, Vincristin, Prednisolon, Ch: Chemotherapie, Ch-A: Chemotherapie Arm A (Standardchemotherapie mit 8 Zyklen BEACOPP14), Ch-B: Chemotherapie Arm B (6 Zyklen BEACOPPescalated), Ch-C: Chemotherapie Arm C (8 Zyklen BEACOPP_{escalated}), PET pos.: positiver PET-Befund nach Therapie, PET neg.: negativer PET-Befund nach Therapie, ST: Strahlentherapie</p> <p>a: Maximal 2 Patienten bekamen entgegen dem Protokoll keine Strahlentherapie.</p> <p>b: 5 Patienten wurden trotz negativer PET entgegen dem Protokoll bestrahlt.</p> <p>c: Diese Angaben schließen auch jene Patienten ein, welche die Einschlussbedingung der Nachbeobachtung von mindestens einem Jahr nicht erfüllten.</p> | | | | | | |

5.2.2.2.4 Beurteilung von Rezidiven bei Lymphomen (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.4.1 Studiendesign und Studienpopulation (Rezidiv)

Es fanden sich keine zusätzlichen Primärstudien zur Beurteilung von Rezidiven.

5.2.2.2.4.2 Studien- und Publikationsqualität (Rezidiv)

Es fanden sich keine zusätzlichen Primärstudien zur Beurteilung von Rezidiven.

5.2.3 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

In den folgenden Abschnitten sind die Angaben zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT und den jeweiligen Vergleichstests aus den HTA-Berichten, den systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen sowie den Primärstudien aufgeführt. Die Zahlen zu den Evidenzsynthesen beziehen sich dabei auf die Ergebnistabellen (Tabelle 30, Tabelle 32, Tabelle 34 und Tabelle 35) oder die ausführlicheren HTA-Extraktionstabellen in Anhang F. Dabei ist zu berücksichtigen, dass HTA-Berichte nicht zu allen Primärstudien eines HTA-Berichts (s. HTA-Extraktionstabellen in Anhang F) auch quantitative Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte präsentieren. Damit fällt die Studienzahl in den Ergebnistabellen (Tabelle 30, Tabelle 32, Tabelle 34 und Tabelle 35) teilweise geringer aus, als in den Extraktionstabellen aufgeführt.

5.2.3.1 Staging von Lymphomen

5.2.3.1.1 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen (Staging)

Zur Fragestellung des Stagings fanden sich 5 HTA-Berichte (AOTM-, NIHR-, HAS-, KCE-, und MSAC-Bericht), 1 systematischer Review (Kwee 2008) und 1 Meta-Analyse (Pakos 2005). Häufig wurden Staging und Restaging zusammen untersucht (MSAC-, KCE-, HAS-, AOTM-, NIHR-Bericht und Pakos 2005). Eine Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 30.

Im **AOTM-Bericht** untersuchten 2 retrospektive Studien den Vergleich PET/CT versus alleinige CT. Eine Studie untersuchte Staging und Restaging getrennt nach nodalen und extranodalen Läsionen, die andere Studie untersuchte Restaging unabhängig von der Lokalisation des Befalls. Für die PET/CT ergab sich eine SN zwischen 75 % und 100 %, die SP lag bei 100 %. Für die CT hingegen fand sich eine Spanne der SN von 25 bis 100 % und eine SP zwischen 86 % und 100 %. 4 weitere HTA-Berichte (UETS-, HAS-, NIHR-, MSAC-Bericht) berichteten die Resultate der gleichen Studien, zum Teil aber mit anderen Fragestellungen.

Der **HAS-Bericht** schloss eine Studie zur PET/CT ein, die bereits im AOTM-Bericht besprochen wird.

Im **KCE-Bericht**, einem Review of Reviews aus 4 HTA-Berichten, wurde das (Re-)Staging nach der Lokalisation des Befalls (Lymphknoten, Milz, Knochenmark oder andere Lokalisationen) betrachtet, die Resultate wurden in kondensierter Form ohne Bezug auf Einzelstudien berichtet. Ein im KCE-Bericht eingeschlossener HTA-Bericht beschrieb die SN der PET/CT bei Lymphknotenbefall mit 99,2 %, die SP mit 100 %. Hingegen hatte die CT eine SN von 83,2 % und eine SP von 99,8 %. Im Kontext der Bildgebung bei anderen Lokalisationen berichteten 3 HTA-Berichte für die PET eine SN von 77 bis 100 % und eine

SP von 72 bis 100 %, für die Gallium-Szintigraphie eine SN von 50 bis 95 % und eine SP von 51 bis 95 %, sowie für die CT eine SN von 20 bis 100 % und eine SP von 33 bis 100 %.

Der Vergleich PET versus Knochenmarksbiopsie wurde in 2 der eingeschlossenen HTA-Berichte diskutiert, mit einer SN von 79 % und einer SP von 76 % für die PET, verglichen mit einer SN von 58 % und einer SP von 100 % bei der Knochenmarksbiopsie. Ein HTA-Bericht verglich die PET mit der Gallium-Szintigraphie für die Beurteilung von Milzbefall. Für die PET bzw. Gallium-Szintigraphie betrug die SN 92 % bzw. 50 % und die SP 100 % bzw. 95 % (KCE-Bericht).

Der **Kwee-Review 2008** berichtete für das Staging mit der PET bei HL eine SN von 87,5 %, bei NHL eine SN von 83,3 % und eine SP von 100 % für beide Entitäten. In einer weiteren eingeschlossenen Studie wurden mehrere Technologien untersucht: PET/CT, PET plus CT, PET sowie CT alleine. Die SN für die PET/CT, PET plus CT und PET lagen zwischen 97,9 % und 100 %, die SP zwischen 98,1 % und 100 %. Die SN der alleinigen CT lag bei 87,5 %, ihre SP bei 85,6 %.

Im **MSAC-Bericht** wurden Staging und Restaging für alle Lokalisationen gemeinsam untersucht. Für einen Befall der hilären oder mediastinalen Lymphknoten fand sich mit der PET eine SN von 96 % und eine SP von 94 %. In 3 weiteren Studien zum Staging unterschiedlicher Lokalisationen wurde die PET mit der CT bzw. Gallium-Szintigraphie verglichen. Die SN reichte von 86 bis 100 % (PET) bzw. 20 bis 83 % (CT). Die Gallium-Szintigraphie erzielte eine SN von 89 %. Es zeigte sich eine SP von 100 % (PET) bzw. von 50 bis 83 % (CT). Es fanden sich keine Angaben zur SP der Gallium-Szintigraphie in der Primärliteratur. 3 Studien untersuchten die PET zur Beurteilung eines Knochenmarksbefalls im Rahmen des Stagings. Für die PET lag die SN zwischen 79 % und 100 % und die SP bei 100 %, verglichen mit der SN der Knochenmarksbiopsie bzw. Knochenszintigraphie von 58 % und 80 % und mit der SP von 92 % bzw. 100 %.

Der **NIHR-Bericht** untersuchte zu dieser Fragestellung 1 HTA-Bericht (MSAC-Bericht) und 7 Primärstudien. Die Autoren gaben für die PET zusammenfassend eine SN von 79 bis 100 % (bzw. ≥ 90 % in den neuen Studien) und eine SP von > 90 % an, während die diagnostische Güte für die Vergleichstests CT, Gallium-Szintigraphie und Routinediagnostik separat berichtet bzw. zum Großteil nicht berechnet wurden. Soweit Angaben zur benutzten Analyseeinheit gemacht wurden, bezogen sie sich auf Läsionen.

Eine in den NIHR-Bericht eingeschlossene Studie berichtete die SN und SP für die Gallium-Szintigraphie und CT separat für nodale und extranodale Läsionen und für Staging / Restaging. Für die Gallium-Szintigraphie betrug die SN zwischen 25,8 % und 37,5 %, die SP zwischen 99,8 % und 100 %, für die CT lag die SN zwischen 87,5 % und 98,0 %, die SP zwischen 99,1 % und 100 %. Eine weitere Studie mit 3 Vergleichen (Routinediagnostik, Routinediagnostik plus Gallium-Szintigraphie und Routinediagnostik plus PET) berichtete separat für den extranodalen Befall eine SN von 68,4 % für die Routinediagnostik und eine

SN von 73,7 % für die Routinediagnostik plus Gallium-Szintigraphie. Der PPV betrug für beide Vergleiche 100 %. Für den Lymphknotenbefall betrug die SN 73,7 % und die SP 99,4 % bei der Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik und 64,5 % (SN) bzw. 99,4 % (SP) für die alleinige Routinediagnostik. Eine weitere Studie zum Staging mit der Gallium-Szintigraphie berichtete lediglich die SN (72 %).

Für die PET/CT wurden in den NIHR-Bericht 3 retrospektive Studien eingeschlossen, von denen die beiden Studien mit dem Vergleich PET/CT versus CT bereits im AOTM-Bericht berichtet wurden. Die dritte Studie untersuchte die PET/CT im Vergleich zur PET. Die SN der PET/CT lag für alle 3 Studien zwischen 88 % und 91 % und die SP zwischen 92 % und 100 %. Für die im NIHR-Bericht zusätzlich berichtete dritte Studie betrug die SN für die PET plus CT 93 %, für die alleinige PET 86 %. Die SP war jeweils 100 %. Die SN für die CT betrug 78 % und die SP 54 %.

Die Meta-Analyse von **Pakos 2005** mit 13 Studien untersuchte die PET zum Nachweis von Knochenmarksbefall mit Biopsie als Referenzstandard. Die gepoolte SN lag bei 51 %, die gepoolte SP bei 91 %.

Ergebnisse nach Technologievergleich

PET/CT als Indextest

4 Evidenzsynthesen berichteten zur diagnostischen Güte der PET/CT beim Staging, und zwar im Vergleich zur alleinigen PET (Kwee 2008), alleinigen PET, alleinigen CT und PET plus CT (NIHR-Bericht) sowie zur alleinigen CT (HAS-, KCE-Bericht).

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die einzelnen Vergleiche, sortiert nach HTA-Bericht, präsentiert. Details zu der jeweiligen Studien- und Patientenzahl finden sich in der Ergebnistabelle (Tabelle 30) und in Anhang F. Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich bei den präsentierten Zahlen um die Werte einzelner Studien oder die Spannweite von mehreren Studien. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Konfidenzintervalle nur in der Ergebnistabelle dargestellt.

PET/CT versus PET

Der **Review von Kwee 2008** berichtete in einer Studie identische Ergebnisse für die PET/CT und die alleinige PET aus dem integrierten Gerät: eine SN von 100 % und eine SP von 100 %. Das nicht-integrierte PET-Gerät erzielte eine SN von 97,9 % und eine SP von 98,1 %.

PET/CT versus PET plus CT

Der **NIHR-Bericht** verglich die PET/CT und PET plus CT im Seit-zu-Seit-Vergleich. Bei gleichen Ergebnissen zur Testgüte wie oben für die PET/CT (SN 88 bis 93 % und SP 92 bis 100 %) fand sich bei der PET plus CT eine SN von 93 % und eine SP von 100 %.

PET/CT versus CT

Der **NIHR-Bericht** berichtete bei gleichen Ergebnissen zur Testgüte für die PET/CT wie oben (SN 88 bis 93 %; SP 92 bis 100 %) eine SN von 78 % und eine SP von 54 % der CT sowie eine SN von 50 bis 88 % und eine SP von 86 bis 90 % der CT mit Kontrastmittelgabe.

Der **AOTM-Bericht** enthielt 2 Studien, die bereits im NIHR-Bericht beschrieben wurden.

Der **HAS-Bericht** enthielt 1 Studie, die bereits im NIHR-HTA beschrieben wurde.

Zusammenfassung: In den Vergleichen PET/CT versus alleinige PET oder alleinige CT (+ Kontrastmittel) wies die PET/CT eine höhere SN und eine höhere SP auf. Eine Studie mit der PET plus CT berichtete für den Seit-zu-Seit-Vergleich tendenziell eine höhere diagnostische Güte als für die PET/CT.

PET als Indextest

5 Evidenzsynthesen berichteten zur diagnostischen Güte der PET beim Staging:

PET ohne Vergleichstest

In den HTA-Berichten wurden die Resultate von Untersuchungen zur PET ohne Vergleichstest häufig mit den PET-Resultaten aus Vergleichsstudien zusammengefasst und die Spannweite der Sensitivitäten und Spezifitäten dargestellt.

Kwee 2008 berichtete separate Ergebnisse für Patienten mit HL und NHL. Bei HL wies die PET eine SN von 87,5 %, bei NHL eine SN von 83,3 % auf. Die SP lag jeweils bei 100 %.

Der **MSAC-HTA** berichtete für die PET eine SN von 96 % und eine SP von 94 % bei hilären und mediastinalen Lymphknoten.

Zusammenfassung: In der Bewertung ohne Vergleichstest hatte die PET eine SN 96 % und eine SP von 94 %. Bei HL und NHL fanden sich vergleichbare SN (87,5 % und 83,3 %) und eine SP von 100 %.

PET versus CT

Der **KCE-Bericht** enthielt als Review of Reviews mehrere HTA-Berichte, deren Ergebnisse nach Lokalisation des Befalls separat berichtet wurden. In einem HTA-Bericht fand sich bei Lymphknotenbefall für die PET eine SN von 99,2 % und eine SP von 100 %, für die CT eine SN von 83,2 % und eine SP von 99,8 %. Für den Befall anderer Lokalisationen wurden 3 HTA-Berichte aufgeführt. Für die PET fand sich eine SN von 77 bis 100 % und eine SP von 72 bis 100 %, für die CT eine SN von 20 bis 100 % und eine SP von 33 bis 100 %.

Die systematische Übersicht von **Kwee 2008** berichtete in einer Studie über 3 Technologien: PET plus CT (Seit-zu-Seit), alleinige PET und alleinige CT. Die PET plus CT zeigt eine SN von 97,9 % und eine SP von 100 %, die alleinige PET eine SN von 97,9 % und SP von 98,1 % und die alleinige CT eine SN von 87,5 % und SP von 85,6 %.

Im **MSAC-Bericht** hatte die PET eine SN von 86 bis 100 % und eine SP von 100 %, verglichen mit einer SN von 20 bis 83 % und SP von 50 bis 83 % in der CT.

Der **NIHR-Bericht** bezog sich auf einen HTA-Bericht (MSAC-Bericht) und 7 Primärstudien. Die SN der PET wurde hier mit 79 bis 100 %, die SP mit > 90 % beschrieben. In den neueren Studien fand sich eine SN > 90 %. Im Vergleich dazu erzielte die CT in einer Studie eine SN von 87,5 bis 98,9 % und eine SP von 99,1 bis 100 %.

Zusammenfassung: In allen Evidenzsynthesen hatte die PET eine bessere diagnostische Güte als die CT, wobei der Unterschied in 3 Berichten nur geringfügig war. Die Ergebnisse der PET plus CT scheinen vergleichbar mit denen der alleinigen PET.

PET versus alleinige Gallium-Szintigraphie

Der Vergleich PET versus Gallium-Szintigraphie im **NIHR-Bericht** bezog sich auf die oben berichteten Ergebnisse zur Testgüte der PET (SN 79 bis 100 % bei Werten > 90 % in den neueren Studien; SP > 90 %), verglichen mit einer SN von 25,8 bis 37,5 % und SP von 99,8 bis 100 % in der Gallium-Szintigraphie für das Staging und Restaging in einer Studie bzw. einer SN von 72 % für das Staging in einer anderen Studie.

Im **KCE-Bericht**, der für die Gallium-Szintigraphie mehrere HTA-Berichte zusammenfasste, fand sich in einem Vergleich für die PET eine SN von 77 bis 100 % und eine SP von 72 bis 100 %, für die Gallium-Szintigraphie eine SN von 50 bis 95 % und SP von 51 bis 95 %. Ein weiterer Vergleich zeigte für die PET bei Milzbefall eine SN von 92 % und eine SP von 100 % gegenüber einer SN von 50 % und SP von 95 % in der Gallium-Szintigraphie.

Im **MSAC-Bericht** wies die PET eine SN von 86 bis 100 % und eine SP von 100 % auf, verglichen mit einer SN von 89 % in der Gallium-Szintigraphie. Eine SP wurde nicht berichtet.

Zusammenfassung: In 2 HTA-Berichten hatte die PET eine höhere diagnostische Güte und in einem (älteren) Bericht eine ähnliche SN wie die Gallium-Szintigraphie.

PET versus Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik

Der Vergleich PET versus Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik im NIHR-Bericht bezog sich auf die oben berichteten Ergebnisse zur Testgüte der PET (SN 79 bis 100 % bei Werten > 90 % in den neueren Studien; SP > 90 %), verglichen mit einer SN von 73,7 % und einer SP von 99,4 % in der Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik.

Zusammenfassung: In den neueren Studien hatte die PET eine höhere SN als die Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik und möglicherweise eine etwas niedrigere SP.

PET versus alleinige Routinediagnostik

Der Vergleich PET versus alleinige Routinediagnostik im **NIHR-Bericht** bezog sich auf die oben berichteten Ergebnisse zur Testgüte der PET (SN 79 bis 100 %, bei Werten > 90 % in den neueren Studien; SP > 90 %), verglichen mit einer SN von 64,5 % und 68,4 % und einer SP von 99,4 % in der alleinigen Routinediagnostik.

Zusammenfassung: Die SN der PET war der der alleinigen Routinediagnostik deutlich überlegen, die SP der Routinediagnostik war dagegen höher als die der PET.

PET versus Knochenmarksbiopsie bzw. Knochenszintigraphie

Der **KCE-Bericht** bezog sich bei der Knochenmarksbiopsie auf 2 HTAs und fand für die PET eine SN von 79 % und eine SP von 76 %, für die Knochenmarksbiopsie eine SN von 58 % und SP von 100 %. Bei dem Vergleich PET versus Knochenszintigraphie zur Beurteilung von Knochenmarksbefall fand sich im MSAC-Bericht eine SN von 79 bis 100 % und SP von 100 % für die PET, für die Knochenszintigraphie eine SN von 80 % und eine SP von 92 %.

In der Meta-Analyse von **Pakos 2005** gab es keinen Vergleichstest. Die PET erzielte bei der Frage nach Knochenmarksbefall eine gepoolte SN von 51 % bzw. 54 % und eine gepoolte SP von 91 % bzw. 92 %, je nach Referenzstandard (s. Anhang F).

Zusammenfassung: Im Vergleich PET versus Knochenmarksbiopsie erzielte die PET eine höhere SN und eine niedrigere SP, beide Werte waren jedoch unbefriedigend. Beim Vergleich PET versus Knochenszintigraphie hatte die PET eine höhere SN und SP. Die SN der PET zur Untersuchung von Knochenmarksbefall (ohne Vergleichsdiagnostik) war sehr niedrig und deutlich schlechter als die SP.

Vergleich Patienten mit Hodgkin-Lymphom versus Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

Im Review von **Kwee 2008** fand sich eine kleine Studie zum Staging, die die Ergebnisse für Patienten mit HL und NHL getrennt berichtete (s. oben „PET ohne Vergleichstest“): Die SN lag bei 87,5 % (HL) und 83,3 % (NHL), die SP jeweils bei 100 %. Die breiten Konfidenzintervalle dokumentierten eine erhebliche Unsicherheit in den Schätzwerten.

Vergleich Staging versus Restaging

3 Evidenzsynthesen (MSAC-Bericht, Pakos 2005, Kwee 2008) berichteten über Primärstudien, die ausschließlich das initiale Staging untersuchten. Im systematischen **Review von Kwee** (s. Tabelle 34) untersuchten 2 Primärstudien sowohl Staging als auch Restaging. Die PET und PET/CT hatten vergleichbare SN für Staging und Restaging bei gemischten

Patientengruppen (97,9 % vs. 96,4 % für die PET, 100 % vs. 97,3 % für die PET/CT) und bei Patienten mit HL (87,5 % vs. 85,0 % für die PET). Auch bei der SP zeigte sich für die PET und PET/CT kein Unterschied zwischen Staging und Restaging (gemischte Studiengruppen 98,1 % vs. 99,4 % bei der PET, 100 % vs. 99,5 % bei der PET/CT; bei HL 100 % vs. 95,7 %). Beim NHL lag die SN beim Staging etwas niedriger als beim Restaging (83,3 % vs. 100 % für die SN und jeweils 100 % für die SP). Bei allen Studien handelte es sich um sehr kleine Kollektive, was sich in breiten Konfidenzintervallen um den Schätzwert manifestierte und die Aussagekraft der Werte erheblich minderte (s. Tabelle 34).

Die Meta-Analyse von **Pakos 2005** und der **MSAC-Bericht** berichteten zur PET beim initialen Staging nur über Knochenmarksbefall (s. oben „PET versus Knochenmarksbiopsie bzw. Knochenszintigraphie“).

PET oder PET/CT zum Staging oder Restaging bei Kindern

Es fanden sich keine Evidenzsynthesen, in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

Tabelle 30: Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

(Die Evidenzsynthesen waren i. A. nach anderen Prinzipien organisiert als die Fragestellungen des G-BA. Die Struktur und die Präsentation der einzelnen Evidenzsynthesen erlaubten es nicht, die Ergebnisse aufzubrechen und nach Indikation neu zu sortieren.)

| Bericht | diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|-------------------|-------------|------------|-------------|----|-----|--|-------------------|-------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|
| AOTM 2006 [33] | PET/CT | mix | 87 | 60 | 27 | Staging, Restaging, nodaler, extranodaler Befall | Pat. ^a | 2 PS | [58,59] | 75 %-100 % | 100 % |
| AOTM 2006 [33] | CT | mix | 87 | 60 | 27 | Staging, Restaging, nodaler, extranodaler Befall | Pat. ^a | 2 PS | [58,59] | 25 %-100 % | 86 %-100 % |
| HAS 2005 | PET/CT | mix | 60 | 42 | 18 | Staging/Restaging, LK-Befall | Pat. | 1 PS | [59] | 94 % | 100 % |
| HAS 2005 | CT | mix | 60 | 42 | 18 | Staging/Restaging, LK-Befall | Pat. | 1 PS | [59] | 88 % | 86 % |
| HAS 2005 | PET/CT | mix | 60 | 42 | 18 | Staging/Restaging, Organbefall | Pat. | 1 PS | [59] | 88 % | 100 % |
| HAS 2005 | CT | mix | 60 | 42 | 18 | Staging/Restaging, Organbefall | Pat. | 1 PS | [59] | 50 % | 90 % |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, LK-Befall | n.g | 1 HTA | [60] | 99,2 % | 100 % |
| KCE 2005 | CT | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, LK-Befall | n.g | 1 HTA | [60] | 83,2 % | 99,8 % |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok. | n.g | HTAs ^b | | 77 %-100 % | 72 %-100 % |
| KCE 2005 | GS | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok. | n.g | HTAs ^b | | 50 %-95 % | 51 %-95 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|-----------|------------------|------------|-------------|----|-----|---|-------|-------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|
| KCE 2005 | CT | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok. | n. g. | HTAs ^b | | 20 %-100 % | 33 %-100 % |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, KM-Befall | n. g. | HTAs ^c | | 79 % | 76 % |
| KCE 2005 | KMB | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, KM-Befall | n. g. | HTAs ^c | | 58 % | 100 % |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, Milzbefall | n. g. | 1 HTA | [61] | 92 % | 100 % |
| KCE 2005 | GS | ? | ? | ? | ? | Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, Milzbefall | n. g. | 1 HTA | [61] | 50 % | 95 % |
| Kwee 2008 | PET | HL | 35 | 35 | – | Initiales Staging | Läs. | 1 PS | [62] | 87,5 % [52,9 %-97,8 %] | 100 % [34,2 %-100 %] |
| Kwee 2008 | PET | NHL | 15 | x | 15 | Initiales Staging | Läs. | 1 PS | [62] | 83,3 % [43,7 %-97,0 %] | 100 % [20,7 %-100 %] |
| Kwee 2008 | PET/CT | mix | ? | ? | ? | Initiales Staging | Reg. | 1 PS | [63] | 100 % [87,5 %-100 %] | 100 % [93,7 %-100 %] |
| Kwee 2008 | PET (aus PET/CT) | mix | ? | ? | ? | Initiales Staging | Reg. | 1 PS | [63] | 100 % [87,5 %-100 %] | 100 % [93,7 %-100 %] |
| Kwee 2008 | PET plus CT | mix | ? | ? | ? | Initiales Staging | Reg. | 1 PS | [63] | 97,9 % [89,1 %-99,6 %] | 100 % [97,7 %-100 %] |
| Kwee 2008 | PET | mix | ? | ? | ? | Initiales Staging | Reg. | 1 PS | [63] | 97,9 % [89,1 %-99,6 %] | 98,1 % [93,4 %-99,5 %] |

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|--------------|-------------|------------|-----------------|-----|-----|---|-----------------------------|---------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Kwee 2008 | CT | mix | ? | ? | ? | Initiales Staging | Reg. | 1 PS | [63] | 87,5 % [75,3 %-94,1 %] | 85,6 % [78,0 %-91,2 %] |
| MSAC 2001 | PET | mix | 184 | 85 | 93 | Staging, Beurteilung des Knochens oder KM | n. g. | 3 PS | [64-66] | 79-100 % | 100 % |
| MSAC 2001 | KMB | mix | 78 | 39 | 39 | Staging, Beurteilung KM | n. g. | 1 PS | [66] | 58 % | 100 % |
| MSAC 2001 | KnS | mix | 56 | 34 | 22 | Staging, Beurteilung des Knochens | n. g. | 1 PS | [65] | 80 % | 92 % |
| MSAC 2001 | PET | mix | 89 ^d | 45 | 43 | Staging/Restaging, hiläre u. mediastinale Lymphknotenregionen | Scan ^c | 1 PS | [67] | 96 % | 94 % |
| MSAC 2001 | PET | mix | 192 | 111 | 81 | Staging/Restaging, verschiedene Lok. | Scan/ n. g. ^f | 3 PS | [62,68,69] | 86 %-100 % | 100 % |
| MSAC 2001 | CT | mix | 27 | ? | ? | Staging/Restaging, verschiedene Lok. | Scan/ n. g. | 2 PS | [62,68] | 20 %-83 % | 50 %-83 % |
| MSAC 2001 | GS | mix | 50 | 19 | 31 | Staging (neu diagnostizierte/progressive Erkrankung), verschiedene Lok. | n. g. | 1 PS | [69] | 89 % | n. g. |

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|--------------|----------------|------------|-------------|----|-----|--|-----------------------------|----------------|------------|--|----------------------------------|
| NIHR 2007 | PET | mix | ? | ? | ? | unklar ^g | unklar ^g | 1 HTA, 7 PS | [37,70-76] | 79 %-100 % (in neueren Studien > 90 %) | > 90 % |
| NIHR 2007 | CT | mix | 30 | 4 | 26 | Staging/Restaging, nodaler, extranodaler Befall | verm. Läs | 1 PS | [70] | 87,5 %-98,9 % | 99,1 %-100 % |
| NIHR 2007 | GS | mix | 30 | 4 | 26 | Staging/Restaging, nodaler, extranodaler Befall | verm. Läs | 1 PS | [70] | 25,8 %-37,5 % | 99,8 %-100 % |
| NIHR 2007 | GS plus CWU | mix | 46 | 3 | 43 | Staging/Restaging, nodaler Befall | Läs. | 1 PS | [71] | 73,7 % | 99,4 % |
| NIHR 2007 | GS plus CWU | mix | 46 | 3 | 43 | Staging/Restaging, extranodaler Befall | Läs. | 1 PS | [71] | 73,7 % | n. g. |
| NIHR 2007 | CWU | mix | 46 | 3 | 43 | Staging/Restaging, nodaler Befall | Läs. | 1 PS | [71] | 64,5 % | 99,4 % |
| NIHR 2007 | CWU | mix | 46 | 3 | 43 | Staging/Restaging, extranodaler Befall | Läs. | 1 PS | [71] | 68,4 % | n. g. |
| NIHR 2007 | GS | mix | 30 | 14 | ? | Staging | n. g. | 1 PS | [72] | 72 % | n. g. |
| NIHR 2007 | PET/CT | mix | 160 | 80 | 80 | Staging/Restaging/Rezidiv, in 1 Studie LK- und Organbefall getrennt untersucht | Pat./ n. g. ^h | 3 PS | [58,59,77] | 88 %-93 % | 92 %-100 % |
| NIHR 2007 | PET plus CT | mix | 27 | 18 | 9 | Restaging | Pat. | 1 PS | [58] | 93 % | 100 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|---------------|---------------------------|------------|-------------|-----|-----|--|-----------------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| NIHR 2007 | PET | mix | 100 | 38 | 62 | Staging/Restaging | Pat./ n. g. ⁱ | 2 PS | [58,77] | 86 %-88 % | 82 %-100 % |
| NIHR 2007 | CT | mix | 27 | 18 | 9 | Restaging | Pat. | 1 PS | [58] | 78 % | 54 % |
| NIHR 2007 | CT (contrast enhanced) | mix | 60 | 42 | 18 | Staging/Restaging/Rezidiv ^j | Pat. | 1 PS | [59] | 50 %-88 % | 86 %-90 % |
| Pakos 2005 | PET | mix | 551 | 191 | 239 | Staging, Nachweis von KM- Befall | n. g. | 13 PS | [64,66,69- 71,74,75,7 8-83] | 51 % [38 %-64 %] | 91 % [85 %-95 %] |

BG: Bezugsgröße, CI: Konfidenzintervall, CWU: Conventional Work-Up, diagn.: diagnostischer, GS: Gallium-Szintigraphie, HL: Hodgkin-Lymphom, KM: Knochenmark, KMB: Knochenmarksbiopsie, KnS: Knochenmarksszintigraphie, Läs: Läsionen, Lok.: Lokalisation, mix: gemischte Population HL und NHL, MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, Pat.: Patienten, PS: Primärstudien, Ref.: Referenz, Reg.: Regionen, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität, verm.: vermutlich, ?: unklar

a: Die Daten der Meta-Analyse werden nicht präsentiert, da die Zahlen nicht korrekt zusammengefasst wurden.

b: Es werden 3 HTA-Berichte (FNCLCC [61], AETMIS, MSAC) zitiert, aber es ist unklar, wie viele HTA-Berichte Daten für den Indextest und jeweils für die Vergleichstests lieferten.

c: Es werden 2 HTA-Berichte (ICES [84], MSAC) zitiert, aber es ist unklar, wie viele HTA-Berichte Daten für den Indextest und den Vergleichstest lieferten.

d: für 1 Patient unbekannt ob HL oder NHL

e: 147 Scans (89 Baseline und 58 nach Therapie, Nachbeobachtungsstudien)

f: in 1 Studie scanbasiert, in 2 Studien n. g.

g: Es ist anzunehmen, dass die Population hier zumindest in Teilen ähnlich war wie bei den errechneten Vergleichstests.

h: in 2 Studien Pat., in 1 Studie n. g.

i: in 1 Studie Pat., in 1 Studie n. g.

j: LK- und Organbefall getrennt untersucht

5.2.3.1.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche)

In der Zeit nach Abschluss der Literaturrecherchen nach eingeschlossenen HTA-Berichten fand sich eine Primärstudie (Hutchings 2007), die die Rolle der PET beim Staging von Lymphomen untersuchte.

In der Studie **Hutchings 2007** erhielten 30 Patienten eine Strahlentherapie lediglich des betroffenen Gewebes („involved field“).

Verglichen mit der Bestimmung des Strahlenfeldes mittels CT hätte sich durch die PET/CT-Bildgebung bei 10 Patienten die Ausdehnung des Tumors und damit die Größe des Bestrahlungsfeldes signifikant geändert: Bei 7 Patienten fanden sich außerhalb des aktuellen Bestrahlungsfeldes PET/CT-positive Regionen, die das Bestrahlungsvolumen vergrößert hätten. In 2 Fällen hätte die PET/CT einen unklaren CT-Befund als Nichtlymphom identifiziert und zu kleineren Bestrahlungsvolumina geführt. Bei einem weiteren Patienten hätte die pathologische FDG-Aufnahme in der Milz (PET/CT), die in der alleinigen CT nicht sichtbar war, zu einer Stadiumänderung von IIB zu IIIBS und zu einer Intensivierung der Chemotherapie (anstelle der durchgeführten Chemotherapie / Strahlentherapie) geführt.

Obwohl 9 von 10 Patienten aufgrund der CT-Berechnung, verglichen mit der PET/CT-Berechnung, scheinbar „zu kleine“ Bestrahlungsfelder und -intensitäten erhalten hatten, waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten 29 Patienten in kompletter Remission, 1 Patient hatte nach 2,8 Jahren ein Rezidiv innerhalb eines Bestrahlungsfeldes, das initial sowohl in der PET als auch in der CT positiv gewesen war (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: Beobachtetes Outcome bei einer Therapieplanung gemäß CT und hypothetische Therapieplanung gemäß PET/CT (vor Chemotherapie)

| Autor | Nachbeobachtung, Median (Range) | Beobachtetes Outcome bei Therapieplanung gemäß CT | Hypothetische Therapieplanung gemäß PET/CT |
|----------------|---------------------------------|--|--|
| Hutchings 2007 | 24 Monate (10,1–40,8) | 29 der 30 bestrahlten Patienten in kompletter Remission 1 Patient mit Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes (ursprünglich PET- und CT-positiv) | Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens bei 7 Patienten Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens bei 2 Patienten Bedingt durch eine veränderte Stadieneinteilung hätte 1 Patient eine intensivere Chemotherapie ohne nachfolgende Bestrahlung bekommen |

PET oder PET/CT zum Staging bei Kindern

Es fanden sich keine Primärstudien, in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

5.2.3.2 Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung

Die diagnostische und die prognostische Güte sind in vielen Studien nicht scharf voneinander abzugrenzen. So wurde in einigen Studien die klinische Nachbeobachtung als Goldstandard benutzt und die prognostische Güte in Sensitivitäten und Spezifitäten ausgedrückt.

5.2.3.2.1 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen (während der Behandlung)

3 HTA-Berichte beschrieben das Therapieansprechen während der Behandlung (AETSA-, KCE-, NIHR-Bericht), trennten aber nicht immer zwischen der Durchführung der PET während der Chemotherapie (Interims-PET) und der PET zwischen verschiedenen Therapie-modalitäten (z. B. nach einer Induktionschemotherapie, aber vor einer autologen Stammzelltransplantation [autologous stem cell transplantation ASCT]) oder behandelten Fragestellungen wie z. B. „PET bei Restgewebe“ oder „Prognose“, die im vorliegenden Bericht unter diesem Thema separat aufgeführt werden (KCE-, NIHR-Bericht). In Tabelle 32 findet sich eine Zusammenstellung der Ergebnisse der HTA-Berichte.

Der **AETSA-Bericht** bewertete eine Meta-Analyse (Zijlstra 2006) und 10 Primärstudien zur Rolle der PET bei der Vorhersage eines Therapieerfolgs (insbesondere verschiedene Formen des Überlebens wie Gesamt-, progressionsfreies Überleben etc.). Während die Ergebnisse für HL und NHL separat aufgeführt wurden, trennte der Bericht nicht zuverlässig zwischen Ergebnissen der PET und der PET/CT. 5 Studien an HL-Patienten berichteten Daten für die PET bzw. PET/CT ohne Vergleich oder im Vergleich zur Gallium-SPECT oder CT. Für die PET oder PET/CT lag die SN zwischen 55,5 % und 100 %, die SP zwischen 71 % und 100 %. Bei einer Studie mit der Gallium-SPECT fanden sich eine SN von 40 % und eine SP von 94 % mit PPV und NPV von 65 % bzw. 90 %. Nach 2 Zyklen Chemotherapie hatte die PET, verglichen mit der CT, eine bessere Vorhersagekraft für das progressionsfreie Überleben (keine Resultate im AETSA-Bericht aufgeführt). Eine Studie zu Interims-PET mit NHL-Patienten zeigte für die PET eine SN von 76,2 % und eine SP von 71 %, während 2 kleine Studien bei gemischten Patienten eine SN zwischen 76,2 % und 87,5 % und eine SP zwischen 50,0 % und 66,7 % aufwiesen.

Der **KCE-Bericht** fasste die Ergebnisse von 4 HTA-Berichten (FNCLCC- [61], HTBS- [85], MSAC- und ICES-Bericht [84]) zusammen. Er behandelte die Fragestellungen „PET während Therapie“, „Therapieansprechen“ und „Prognose“ gemeinsam. Der hohe Abstraktionsgrad der Ergebnisdarstellung erschwerte eine Zuordnung der Ergebnisse zu einzelnen Studien. Die

Anzahl und Größe der Studien sowie das Spektrum der Patienten blieben oft unklar. Für Studien nach der Chemotherapie berichteten die Autoren für die PET eine SN von 45 % und einen PPV von 83 %. Für eine Studie über die PET nach einem Zyklus Chemotherapie berichteten sie eine SN von 82 % und einen PPV von 90 %. Eine weitere Primärstudie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem PET-Ergebnis nach 2 Zyklen und dem Überleben ($p < 0,001$) (vgl. Extraktionstabelle in Anhang F).

Der **NIHR-Bericht** behandelte die Interims-PET und die PET zwischen 2 Therapie-modalitäten z. T. gemeinsam. Eine kleine Studie zur Interims-PET nach 2 Zyklen bei gemischten Patienten berichtete eine SN von 87,5 % und eine SP von 50 %; der PPV lag bei 87,5 %, der NPV bei 50 %. Eine weitere Studie berichtete im Vergleich Interims-PET versus Gallium-Szintigraphie ein progressionsfreies Überleben bei PET-positiven Patienten von 25 % und bei PET-negativen Patienten von 64 %, verglichen mit 42 % bzw. 50 % bei positiver bzw. negativer Gallium-Szintigraphie (s. Tabelle 35). Eine sehr kleine Studie zur PET im Vergleich zur CT zwischen Chemotherapie und ASCT berichtete für die PET eine SN von 91,7 % und eine SP von 87,5 % und für die CT eine SN von 83,3 % und eine SP von 25 %. Die prädiktiven Werte lagen für die PET bei 91,7 % (PPV) und 87,5 % (NPV) und für die CT bei 62,5 % (PPV) und 50 % (NPV).

Zusammenfassung: Die Spannweite der Schätzungen zur diagnostischen und prognostischen Güte war groß. Patienten mit negativem PET-Befund sowohl während der Chemotherapie als auch nach Ende der Behandlung zeigten in der Nachbeobachtung häufiger einen progressionsfreien Verlauf als Patienten mit positivem PET-Befund. Die PET besitzt möglicherweise eine größere Trennschärfe als die CT oder Gallium-Szintigraphie.

Ergebnisse nach Technologievergleich

Aufgrund der wenigen Studien erfolgt keine separate Aufführung nach Technologievergleich.

Vergleich Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

siehe Ergebnisse AETSA-Bericht

PET oder PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Behandlung) bei Kindern

Es fanden sich keine Evidenzsynthesen, in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte von PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

Tabelle 32: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

(Die Evidenzsynthesen waren im Allgemeinen nach anderen Prinzipien organisiert als die Fragestellungen des G-BA. Die Struktur und die Präsentation der einzelnen Evidenzsynthesen erlaubten es nicht, die Ergebnisse aufzubrechen und nach Indikation neu zu sortieren.)

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. (Range/MW) [95 %-CI] |
|------------|-----------------------------|------------|-------------|-----|-----|---------------------------------|-------|-------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|
| AETSA 2006 | PET | mix | 59 | 14 | 45 | Prognose (w. Ther) | n. g. | 2 PS | [86,87] | 76,2 %-87,5 % | 50,0 %-66,7 % |
| AETSA 2006 | PET oder PET/CT | HL | 368 | 368 | - | Prognose (w. Ther) | n. g. | 5 PS | [49,88-91] | 55,5 %-100 % | 71,0 %-100 % |
| AETSA 2006 | Ga-SPECT | HL | 36 | 36 | - | Prognose (w. Ther) | n. g. | 1 PS | [88] | 40 % | 94 % |
| AETSA 2006 | PET | NHL | 90 | x | 90 | Prognose (w. Ther) | n. g. | 1 PS | [44] | 76,2 % [70,3 %-75,1 %] | 71 % [69,8 %-71,4 %] |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Prognose (w. Ther) | n. g. | 1 PS aus MSAC | [37] | 82 % | n. g. |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Prognose (n. Ther) | n. g. | HTAs ^a | [37] | 45 % | n. g. |
| NIHR 2007 | PET | mix | 20 | 3 | 17 | Prognose (w. Ther) | n. g. | 1 PS | [87] | 87,5 % ^b | 50 % ^b |
| NIHR 2007 | PET | mix | 20 | 6 | 14 | Prognose (w. Ther, vor AKTM) | n. g. | 1 PS | [92] | 91,7 % ^b | 87,5 % ^b |
| NIHR 2007 | CT | mix | 20 | 6 | 14 | Prognose (w. Ther, vor AKTM) | n. g. | 1 PS | [92] | 83,3 % ^b | 25 % ^b |

AKMT: autologe Knochenmarkstransplantation, BG: Bezugsgröße, CI: Konfidenzintervall, diagn.: diagnostischer, HL: Hodgkin-Lymphom, mix: gemischte Population, MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, Pat.: Patienten, PS: Primärstudie, Ref.: Referenz, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität, w. Ther: während der Therapie

a: unklar, aus welchem der eingeschlossenen HTA-Berichte die Angaben stammen

b: post hoc aus dem Bericht errechnet

5.2.3.2.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / während der Behandlung)

Die Studie von **Fruchart 2006** mit 40 NHL-Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten. Danach zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der PET-negativen und der PET-positiven Gruppe für das Gesamtüberleben (84 % der Patienten mit negativem Interims-PET-Befund, verglichen mit 36 % der Patienten mit positivem Interims-PET-Befund; $p = 0,002$) und für das EFS (85 % der Patienten mit negativem PET-Befund verglichen mit 30 % mit positivem PET-Befund; $p = 0,003$). Im Vergleich dazu lebten nach 22 Monaten noch 74 % der Patienten mit einer negativen Interims-Gallium-Szintigraphie, verglichen mit 43 % der Patienten mit einer positiven Interims-Gallium-Szintigraphie ($p = 0,013$). Die Gruppe mit negativem Befund hatte ein EFS von 78 %, die Gruppe mit positivem Befund hatte ein EFS von 33 % ($p = 0,018$). Ausgedrückt in SN und SP für ein Ereignis lag die Interims-PET bei 71 % bzw. bei 73 % und einer Testgenauigkeit von 73 %, verglichen mit der SN und SP der Gallium-Szintigraphie von 57 % bzw. 77 % und einer Testgenauigkeit von 70 %.

Die Studie von **Gallamini 2007** mit 260 HL-Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 2,19 Jahren. Danach lag das Gesamtüberleben in der PET-negativen Gruppe bei 99 % und in der PET-positiven Gruppe bei 86 % (209/210 Pat. vs. 43/50 Pat; $p < 0,0001$). Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Patienten mit negativem PET-Befund nach 2 Zyklen hatten zu 95 % ein progressionsfreies Überleben, während es in der PET-positiven Gruppe bei 13 % lag ($p = 0,0001$). Die SN und SP der Interims-PET zur Vorhersage eines progressionsfreien Überlebens lag bei 81 % bzw. 97 % mit einer Testgenauigkeit von 92 %. Der PPV war 93 %, der NPV 92 %. Eine multivariate Analyse mit der Interims-PET und dem International Prognostic Score (IPS) als unabhängige Variablen zeigte für die PET ein Hazard Ratio von 35,8, während der IPS keine zusätzliche prognostische Aussage lieferte (HR 1,08).

Die Studie von **Haioun 2005** mit 90 NHL-Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren. Danach hatten die 54 Patienten mit negativem Interims-PET-Befund ein Gesamtüberleben von 90 % und die 36 Patienten mit positivem Interims-PET-Befund ein Gesamtüberleben von 61 %. Der Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Das ereignisfreie Überleben lag bei den Patienten mit negativem PET-Befund nach 2 Zyklen bei 82 % und bei PET-positiven Patienten bei 43 % ($p < 0,001$). Es gab keine Untersuchungen mit einem Vergleichstest.

Die Studie **Markova 2009** mit 50 HL-Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Von den 36 Patienten mit negativer Interims-PET verstarb einer aufgrund der Toxizität der Chemotherapie. Daraus ergab sich ein NPV von 97 % (95 %-CI: 85 %-100 %). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem PFS von Interims-PET-negativen und -positiven Patienten. Von den 14 Interims-PET-positiven Patienten hatten 9 aufgrund des positiven PET-Befundes nach Therapie zusätzlich Strahlentherapie erhalten.

Die Studie von **Schot 2007** mit 101 Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten. Danach hatten Patienten mit NHL und einer kompletten Remission in der Interims-PET ein ereignisfreies Überleben von 72 %, Patienten mit partieller Remission hatten ein ereignisfreies Überleben von 38 % und Patienten ohne Response hatten ein ereignisfreies Überleben von 10 %. Patienten mit HL und einer kompletten Remission in der Interims-PET hatten ein ereignisfreies Überleben von 73 %, Patienten mit partieller Remission ein ereignisfreies Überleben von 37 % und Patienten ohne Response ein ereignisfreies Überleben von 40 %. Anhand der PET-Daten und der Daten etablierter Risikoscores wurde ein neuer Risikoscore zur Vorhersage des Erfolgs der Stammzelltransplantation entwickelt. Der neue Score reichte von 0 = „niedriges Risiko“ bis 5 = „sehr hohes Risiko“. Angewandt auf NHL-Patienten hatten Patienten mit einem Score von 0 bis 1 eine 80- bis 100 %ige Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche ASCT, Patienten mit einem Score von 4 bis 5 eine extrem niedrige Wahrscheinlichkeit von 0 bis 7 %.

Die Studie von **Zinzani 2006** mit 40 Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtung von 18 Monaten. Alle 28 Patienten mit HL und negativem Interims-PET-Befund hatten eine komplette Remission, alle 8 Patienten mit positivem Interims-PET-Befund erlitten eine Progression ($p < 0,00001$). Von den 4 Patienten mit MRU in der Interims-PET hatten 3 Patienten eine komplette Remission in der Nachbeobachtung, 1 Patient hatte eine progrediente Erkrankung.

Zusammenfassung: Die Interims-PET kann sowohl bei Patienten mit HL als auch bei Patienten mit NHL zwischen günstigem und ungünstigem Krankheitsverlauf unterscheiden, die Trennschärfe ist größer als bei der Gallium-Szintigraphie, jedoch nicht perfekt; der International Prognostic Score erbrachte darüber hinaus keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Die Belastbarkeit der verbesserten Trennschärfe für weiterführende therapeutische Entscheidungen (Therapieeskalation vs. Deeskalation der Behandlungsintensität) wurde nicht untersucht.

PET oder PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Behandlung) bei Kindern

Es fanden sich keine Primärstudien in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte von PET oder PET-CT bei Kindern präsentiert wurden. Tabelle 33 fasst die Ergebnisse der 5 eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der prognostischen Güte zusammen.

Tabelle 33: Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET

| Autor | Zeitpunkt des Indextests | Abstand zur Therapie | Zielgröße | Nachbeobachtung (Median / Range) | Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI) | Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI) | p-Wert |
|----------------|---|--|-----------|----------------------------------|--|--|--------|
| Fruchart 2006 | A^a PET nach 2 bzw. 3 Zyklen | PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage | OS | 22 Monate (2-35) | 84 % (57-95 %) | 36 % (10-63 %) | 0,002 |
| Fruchart 2006 | B^b GS nach 2 bzw. 3 Zyklen | PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage | OS | 22 Monate (2-35) | 74 % (47-89 %) | 43 % (13-71 %) | 0,013 |
| Fruchart 2006 | A^a PET nach 2 bzw. 3 Zyklen | PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage | EFS | 22 Monate (2-35) | 85 % (60-95 %) | 30 % (7-59 %) | 0,003 |
| Fruchart 2006 | B^b GS nach 2 bzw. 3 Zyklen | PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage | EFS | 22 Monate (2-35) | 78 % (55-90 %) | 33 % (7-64 %) | 0,018 |
| Gallamini 2007 | Nach 2 Zyklen | n. g. | OS | 2,19 Jahre (0,32-5,18) | 99 % | 86 % | n. g. |
| Gallamini 2007 | Nach 2 Zyklen | n. g. | PFS | 2,19 Jahre (0,32-5,18) | 95 % | 13 % | 0,0001 |

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET

| Autor | Zeitpunkt des Indextests | Abstand zur Therapie | Zielgröße | Nachbeobachtung (Median/Range) | Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI) | Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI) | p-Wert |
|--------------|--------------------------|----------------------|-----------|------------------------------------|--|--|---------|
| Haioun 2005 | PET nach 2 Zyklen | 14 Tage | OS | 2 Jahre (Range nicht angegeben) | 90 % (81-98 %) | 61 % (44-79 %) | 0,006 |
| Haioun 2005 | PET nach 2 Zyklen | 14 Tage | EFS | 2 Jahre (Range nicht angegeben) | 82 % (70-93 %) | 43 % (26-59 %) | < 0,001 |
| Markova 2009 | PET nach 4 Zyklen | kurz vor 5. Zyklus | PFS | 25 Monate (12-43) | 97% (85-100) ^c | - | - |
| Schot 2007 | Nach Ch (n=78 NHL) | n. g. | RRA | 22 Monate (6-61) | CR: 26 % | PR: 61 % NR: 87 % | n. g. |
| Schot 2007 | Nach Ch (n=78 NHL) | n. g. | FFS | 22 Monate (6-61) | CR: 72 % (60-82 %) | PR: 38 % (30-46 %) NR: 10 % (4-16) | < 0,001 |
| Schot 2007 | Nach Ch (n=23 HL) | n. g. | RRA | 22 Monate (6-61) | CR: 25 % | PR: 70 % NR: 60 % | n. g. |

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET

| Autor | Zeitpunkt des Indextests | Abstand zur Therapie | Zielgröße | Nachbeobachtung (Median/Range) | Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI) | Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI) | p-Wert |
|---|--------------------------|----------------------|-----------|--------------------------------|--|--|---------|
| Schot 2007 | Nach Ch (n=23 HL) | n. g. | FFS | 22 Monate (6-61) | CR: 73 % (57-89 %) | PR: 37 % (21-53 %) NR: 40 % (18-62) | = 0,45 |
| Zinzani 2006 | Nach 2 Zyklen | n. g. | CR | 18 Monate (12-27) | 100 % | 0 % | < 0,001 |
| Pat. mit MRU: 3 von 4 Pat. mit MRU in vollständiger Remission, Progression bei 1 von 4 Pat. mit MRU | | | | | | | |
| CR: vollständige Remission, FFS: Failure Free Survival, MRU: Minimum Residual Uptake, NR: Non-Responder (kein Ansprechen auf die Chemotherapie), PR: partielle Remission, RRA: Relapse Rate a: Indextest b: Vergleichstest c: Konfidenzintervall mit Exact-Test nachberechnet, da in der Publikation nicht korrekt | | | | | | | |

5.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung

5.2.3.3.1 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen (nach Behandlung)

Der Abschnitt „Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung“ umfasst die PET zur Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie, die PET bei Restgewebe in der CT und die Prognose. In Tabelle 34 und Tabelle 35 sind die Resultate der Evidenzsynthesen zusammengestellt. Wie bereits erwähnt, ließen sich die Fragestellungen in den einzelnen Evidenzsynthesen z. T. nur unscharf voneinander trennen.

8 Evidenzsynthesen berichteten zur PET und zum Behandlungsansprechen nach der Therapie, zur PET bei Restgewebe und / oder zur PET zur Erstellung prognostischer Aussagen.

Im **AETSA-Bericht** fanden sich 8 Primärstudien, teilweise mit separaten Ergebnissen für HL und NHL (s. Anhang F-1).

Therapieansprechen: Für die Frage der Rolle der PET (\pm PET/CT) nach Therapie für das HL fanden sich 5 Studien zur PET (\pm PET/CT), die ihre Ergebnisse mit denen einer Studie über die CT verglichen. Dabei erreichte die PET (PET/CT) eine SN von 66,7 bis 100 % und eine SP von 83,3 bis 100 %, dagegen wies die CT eine SN von 25 % und ein SP von 42 % auf. Der PPV für die PET (\pm PET/CT) reichte von 50 bis 100 %, der NPV von 94,3 bis 100 % gegenüber einem PPV des CT von 7 % und einem NPV von 77 %. Für das NHL fand sich in einer Studie eine SN von 63,6 % und eine SP von 89,6 % mit einem PPV von 70 % und einem NPV von 86,7 %.

Restgewebe: Zur weiteren Differenzierung des Restgewebes durch die PET zeigte eine kleine Studie mit HL-Patienten eine SN von 100 % und eine SP von 85,0 %. Der prädiktive Wert eines positiven PET-Befundes für das krankheitsfreie Überleben lag bei 75 %, eines negativen PET-Befundes bei 100 %.

Der **KCE-Bericht** lieferte eine Zusammenfassung von 4 HTA-Berichten (FNCLCC-, HTBS, MSAC- und ICES-Bericht [37,61,84,85]) mit insgesamt 4 Primärstudien zur Bewertung des Behandlungsansprechens, 20 Studien zur Bewertung des Restgewebes und 10 Studien zur Bewertung der Prognose. Zusätzlich wurden noch 5 prospektive Primärstudien eingeschlossen. Die Informationsdichte erschwerte eine Zuordnung der Ergebnisse zu den oben formulierten Fragestellungen und das Erkennen einer Verbindung zu den jeweiligen Primärstudien. Man muss von einer erheblichen Überlappung der Studien zwischen den Berichten und den einzelnen Fragestellungen ausgehen.

Therapieansprechen: Die Ergebnisse des eingeschlossenen MSAC-Berichts werden unter „MSAC-Bericht“ diskutiert. Der FNCLCC-HTA [61] berichtete über eine Studie bei HL-Patienten zur Prognosebeurteilung der PET nach Therapie mit einem PPV von 49 % und einem NPV von 96 % im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie, die einen PPV von 65 % und

einen NPV von 90 % aufwies. Eine Studie bei NHL-Patienten zur Prognosebeurteilung der PET nach Therapie im Vergleich zur CT berichtete eine SN von 82 % und eine SP von 92 %, für die CT fand sich eine SN von 73 % und eine SP von 15 %.

PET zur Prognosebeurteilung: Nach einem Jahr hatten Patienten mit positivem PET-Befund nach Chemotherapie ein kürzeres progressionsfreies und Gesamtüberleben.

Restgewebe: 2 HTA-Berichte mit unbekannter Zahl von Primärstudien und Patienten berichteten über die PET bei Restgewebe in der CT. Dabei lag die SN zwischen 43 % und 100 %, die SP zwischen 69 % und 100 %, der prädiktive Wert bei positivem PET-Befund zwischen 44 % und 100 % und bei negativem PET-Befund zwischen 67 % und 100 %. Die CT bei Restgewebe nach Therapie hatte in 2 HTA-Berichten mit unbekannter Zahl von Primärstudien und Patienten eine SN von 71 bis 100 % und eine SP von 17 bis 65 % mit einem PPV zwischen 19 und 60 % und einem NPV zwischen 50 und 100 %. Eine eingeschlossene Primärstudie berichtete eine SN von 30 % und eine SP von 100 % für die PET bei Restgewebe in der CT. Bei Restgewebe in der CT betrug das globale Überleben nach einem Jahr Nachbeobachtung bei PET-positiven Patienten 20 % (± 18 %), nach 2 Jahren Nachbeobachtung 0 bis 4 %. Bei PET-negativen Patienten betrug das 1-Jahres-Überleben hingegen 87 % (± 7 %) bis 100 %, nach 2 Jahren 68 % (± 11 %) bis 85 % mit einer Rezidivrate von 17 %.

Der **Review von Kwee** berichtete zur PET nach Therapie: Für das Restaging nach Therapie schloss er 19 Primärstudien mit verschiedenen Technologien und zum Teil Kombinationen ein (PET/CT, PET plus CT, PET/CT und PET plus CT, PET/CT oder PET plus CT, PET, CT). Dabei wurden die Vergleiche innerhalb einer Studie aufgebrochen und die Ergebnisse einzelner Tests gemeinsam berichtet. Im Folgenden werden nur die patientenbasierten Ergebnisse beschrieben. Für die läsionsbasierten Ergebnisse wird auf Tabelle 34 und Anhang F-5 verwiesen.

8 Studien zur PET bei HL-Patienten berichteten eine SN von 85 bis 100 % und eine SP von 57,1 bis 100 %. Bei Patienten mit NHL (4 Studien) lag die SN zwischen 60 % und 87 % und die SP zwischen 80 % und 100 %. Bei der PET/CT fand eine Studie mit HL-Patienten eine SN von 100 % und eine SP von 90,7 %. 2 Studien untersuchten die PET/CT und PET plus CT (side-by-side, d. h. die Bilder werden nebeneinandergelegt) und fanden die gleichen Resultate mit einer SN von 94,7 % und einer SP von 90,6 % bzw. einer SN von 92,9 % und einer SP von 100 %. Im Vergleich dazu zeigte eine Studie zum Restaging mit der CT bei HL-Patienten eine SN von 25 % und eine SP von 41,7 % und eine Studie mit gemischten Patienten eine SN von 100 % und eine SP von 58,8 %.

Der **MSAC-Bericht** berichtete über Therapieansprechen, Restgewebe und Prognose.

Therapieansprechen: 6 Studien untersuchten das Therapieansprechen mit der PET, was sich auf die Interims-PET, die PET nach Therapie oder die PET bei Restgewebe beziehen konnte.

In 2 Studien fand sich für die PET eine SN zwischen 43 % und 93 % und eine SP von 100 %, der prädiktive Wert eines positiven PET-Befundes lag bei 100 %, eines negativen PET-Befundes zwischen 83 % und 97 %. Im Vergleich dazu zeigte eine Studie mit CT eine SN von 100 % und eine SP von 23 %. Der prädiktive Wert eines positiven PET-Befundes (2 Studien) lag zwischen 38 % und 87 % und eines negativen PET-Befundes zwischen 67 % und 100 %.

Restgewebe: 9 Studien berichteten über die PET bei Restgewebe in der CT. Die Ergebnisse von 6 Studien fanden eine SN zwischen 43 % und 100 % bei einer SP zwischen 69 % und 100 %. Der prädiktive Wert bei positivem PET-Befund lag zwischen 44 % und 100 %, bei negativem PET-Befund zwischen 73 % und 100 %. Im Vergleich dazu wies die CT eine SN zwischen 71 % und 100 % und eine SP zwischen 3,7 % und 65 % auf. Der prädiktive Wert bei positiver CT lag zwischen 18,8 % und 60 %, bei negativer CT zwischen 50 % und 100 %. Bei der MRI als Vergleichstest (1 Studie) fand sich eine SN von 45 % bei einer SP von 74 %. Der prädiktive Wert für Relapse bei positiver MRI lag bei 53 % und bei negativer MRI bei 68 %.

Prognose: 6 Studien berichteten zur Prognose, wobei 2 Studien Überlebensdaten präsentierten. Eine Studie (deren Daten in anderer Präsentation auch in die Kategorien „Therapieansprechen“ und „Restgewebe“ integriert sind) verglich die prognostische Voraussage für das progressionsfreie Überleben der PET und CT nach Behandlung. Das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben bei PET-positiven Patienten betrug 0 % und bei PET-negativen Patienten 86 % (± 5 %), während es bei CT-positiven Patienten bei 62 % (± 10 %) und bei CT-negativen Patienten bei 88 % (± 7 %) lag. Bei beiden bildgebenden Verfahren war der Unterschied zwischen den testpositiven und den testnegativen Patienten signifikant. Eine zweite Studie (ohne Vergleich) fand für PET-positive Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben von 73 Tagen (10 bis 838 Tage) im Vergleich zu PET-negativen Patienten mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 653 Tagen (42 bis 1550 Tage, $p < 0,001$). Das 2-Jahres-Überleben lag in der PET-positiven Gruppe bei 4 %, in der PET-negativen Gruppe bei 85 %.

Der **NIHR-Bericht** untersuchte diese Fragestellung mittels 2 HTA-Berichten (HTBS [85], MSAC [37]) getrennt für die PET bei Restgewebe (3 Primärstudien), die PET zur Prognosebestimmung (5 Primärstudien) sowie die PET während Therapie zur Beurteilung des Therapieansprechens. Letzteres wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt abgehandelt.

Restgewebe: Eine kleinere Studie mit Hodgkin-Lymphom-Patienten untersuchte die diagnostische Güte der PET bei Patienten mit und ohne posttherapeutischen Nachweis von Restgewebe in der CT. Bei Patienten mit Restgewebe fand sich eine SN von 100 % bei einer SP von 82,4 % mit einem PPV von 40 % und einem NPV von 100 %. Bei Patienten ohne Restgewebe lag die SN bei 100 % und die SP bei 78,6 %. Der prädiktive Wert bei positivem PET-Befund lag bei 50 % und bei negativem PET-Befund bei 100 %.

Zusätzlich berichtete der NIHR-Bericht von Hinweisen aus einer weiteren Evidenzsynthese und 3 zusätzlichen Primärstudien, dass die posttherapeutische PET für die Beurteilung von Restgewebe eine ähnliche SN und eine bessere SP aufwies als die Gallium-Szintigraphie und die CT.

Prognose: 3 Studien untersuchten die PET zur Bestimmung der Prognose nach Therapie im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie, CT und BSG. Die Ergebnisse für die PET-Arme wurden gemeinsam berichtet. In 3 Studien mit gemischten Patienten zeigte die PET eine SN von 80 bis 100 % und eine SP von 78,3 bis 91,7 %. Der prädiktive Wert für einen positiven Test reichte von 50 bis 69,2 %, für einen negativen Test von 95,7 bis 100 %. Die Gallium-Szintigraphie nach Therapie erzielte in einer kleinen Studie mit HL-Patienten eine SN von 40 % und eine SP von 96,3 %, einen PPV von 66,7 % und einen NPV von 89,7 %. CT-Untersuchungen fanden in 2 Studien eine SN von 70 bis 72,7 % und eine SP von 14,6 bis 26,1 %. Der prädiktive Wert bei positiver CT lag zwischen 16,3 % und 29,2 %, bei negativer CT zwischen 66,7 % und 70 %. Die BSG-Bestimmung nach Therapie erzielte in einer Studie an HL-Patienten eine SN von 62,5 % und eine SP von 70,8 %, der PPV betrug 41,7 %, der NPV 85 %.

Der Review von **Terasawa (2008)** enthielt 19 Studien, die die Ergebnisse separat für HL und NHL berichteten.

Therapieansprechen: Für die PET bzw. PET/CT bei HL-Patienten wird eine SN von 50 % bis 100 % und eine SP von 67 % bis 100 % berichtet (11 Studien, 399 Patienten). Die Area Under the Curve (AUC) betrug 0,94 und die Q*-Statistik 0,88. Bei Patienten mit aggressivem NHL (6 Studien, 236 Patienten) lag die SN zwischen 33 % und 77 % und die SP zwischen 82 % und 100 %. Wird die PET/CT-Studie nicht berücksichtigt, verändert sich die SN für das aggressive NHL zu 42 bis 77 %. Die SN für HL und die Spezifitäten bei HL und NHL ändern sich dadurch nicht.

Restgewebe: 10 Studien berichteten für 236 Patienten mit HL über die PET bei Restgewebe in der konventionellen Bildgebung eine SN von 43 bis 100 % und eine SP von 67 bis 100 %. Die AUC betrug 0,93 und die Q*-Statistik 0,86. Bei 78 Patienten mit aggressivem NHL (5 Studien) lag die SN zwischen 33 % und 87 % und die SP zwischen 75 % und 100 %.

Aufgrund der wenigen Daten wurde für Patienten mit aggressivem NHL keine AUC durchgeführt.

Der **UETS-Bericht** enthielt eine Studie, die die PET/CT mit der PET und CT beim Behandlungsansprechen nach Therapie verglich. Die Studie war bereits in mehreren Evidenzsynthesen (AOTM-, NIHR-Bericht und [33] Kwee 2008) enthalten und ihre Ergebnisse zur diagnostischen Güte werden daher an dieser Stelle nicht wiederholt.

Zusätzlich führte der Bericht für die einzelnen Testverfahren die korrekte Stadieneinteilung nach Ann Arbor auf. Die PET/CT fand eine korrekte Stadieneinteilung in 96 %, die PET plus CT in 85 %, das alleinige PET in 74 % und das alleinige CT in 48 % der Fälle. Der Vergleich zwischen der PET/CT und der PET zeigte einen Trend ($p = 0,1$), der Vergleich zwischen der PET/CT und der alleinigen CT war signifikant ($p = 0,002$).

Die Meta-Analyse von **Zijlstra 2006** untersuchte die PET zur Beurteilung des Ansprechens nach Therapie anhand von 15 Studien. Ergebnisse zur diagnostischen Güte von 12 dieser Studien werden für Patienten mit HL und NHL dargestellt. Bei HL-Patienten fand sich auf der Grundlage von 7 Studien, die Daten zur diagnostischen Güte berichteten, eine gepoolte SN von 84 % und eine gepoolte SP von 90 %. Die zugehörige Summary Likelihood Ratio betrug bei einem positiven Testergebnis (LR+) 5,6, bei einem negativen Testergebnis (LR-) 0,26. Bei NHL-Patienten fanden sich auf der Grundlage von 5 Studien eine SN von 72 % und eine SP von 100 %. Die zugehörige Summary Likelihood Ratio betrug bei einem positiven Testergebnis (LR+) 37, bei einem negativen Testergebnis (LR-) 0,28.

Ergebnisse nach Technologievergleichen

PET zur Beurteilung des Therapieansprechens

Um die Rolle der PET bei der Beurteilung des Ansprechens von Lymphomen auf die Therapie zu bewerten, wurde die PET als alleinige bildgebende Diagnostik oder im Vergleich mit folgenden alternativen Technologien untersucht:

PET/CT bzw. PET plus CT ohne Vergleichstest

Der Review von **Kwee 2008** enthielt insgesamt 3 Studien: In einer Studie zum Restaging bei HL-Patienten wurde für die PET/CT eine SN von 100 % und eine SP von 90,7 % berichtet. In einer Studie, in der den Auswertern das fusionierte PET/CT-Bild, der separate PET-Befund sowie die CT-Information vorlagen, betrug die SN 94,7 % und die SP 90,6 %. Eine weitere Studie untersuchte die fusionierte PET/CT und die PET plus CT (side-by-side) gegenüber dem Referenzstandard und fand jeweils für beide Arten der Evaluation die gleiche SN (92,9 %) und SP (100 %).

Zusammenfassung: Bei der Untersuchung des Therapieansprechens lag die SN der fusionierten PET/CT zwischen 92,9 % und 100 %, die SP zwischen 90,7 % und 100 %. Bei der Untersuchung der PET und CT durch Abgleich der Bilder (side-by-side) lag die SN bei 92,9 % und die SP bei 100 %.

PET ohne Vergleichstest

In einer Studie des **AETSA-Berichts** bei Patienten mit NHL fand sich eine SN von 63,6 % und eine SP von 89,6 %, der PPV lag bei 70 %, der NPV bei 86,7 %.

Im Review von **Kwee 2008** berichteten 8 Studien für HL-Patienten eine SN von 85,0 bis 100 % und eine SP von 57,1 bis 100 %, 4 Studien berichteten für NHL-Patienten eine SN zwischen 60 % und 87 % und eine SP zwischen 80 % und 100 %, während 5 Studien bei gemischten Patienten eine SN zwischen 71,4 % und 100 % und eine SP zwischen 86,2 % und 100 % fanden.

Der Review von **Terasawa 2008** berichtete für die PET (10 Studien) und PET-CT (1 Studie) bei HL-Patienten eine SN von 50 bis 100 % und eine SP von 67 bis 100 %. Die AUC betrug 0,94 und die Q*-Statistik 0,88. Bei Patienten mit aggressivem NHL lag die SN für die PET (5 Studien) zwischen 42 % und 77 % und bei zusätzlicher Berücksichtigung der PET/CT (1 Studiengruppe mit 5 Patienten) zwischen 33 % und 77 %. Die SP der PET bzw. PET/CT lag jeweils zwischen 82 % und 100 %.

In der Meta-Analyse von **Zijlstra 2006** zum Restaging nach Therapie bei Patienten mit HL fanden 7 Studien eine gepoolte SN von 84 % und eine gepoolte SP von 90 %, die zugehörige LR bei positivem PET-Befund betrug 5,6, bei negativem PET-Befund 0,28. Bei Patienten mit NHL fanden 5 Studien eine gepoolte SN von 72 % und eine gepoolte SP von 100 %, die zugehörige LR bei positivem PET-Befund betrug 37, bei negativem PET-Befund 0,26.

Zusammenfassung: Bei Patienten mit HL lag die SN für die PET alleine zwischen 50 % und 100 % und die SP zwischen 57,1 % und 100 %. Bei Patienten mit NHL lag die SN niedriger als die bei HL-Patienten (zwischen 42 % und 87 %) und die SP höher (zwischen 80 % und 100 %). Studien mit gemischten Patienten zeigten eine SN zwischen 71,4 % und 100 % und eine SP zwischen 86 % und 100 %.

CT ohne Vergleichstest

Kwee 2008 berichtete in einer Studie bei HL-Patienten für alleinige CT-Untersuchungen zum Therapieansprechen eine SN von 25 % und eine SP von 41,7 %, in einer Studie über gemischte Populationen eine SN von 100 % und eine SP von 58,8 %.

Zusammenfassung: Bei HL-Patienten fand sich eine SN von 25 % und eine SP von 41,7 %. Bei gemischten Populationen fand sich eine SN von 100 % und eine SP von 58,8 %.

PET (oder PET/CT) versus CT

Unter diesem Punkt werden auch die Vergleiche PET/CT versus PET+CT, versus PET und versus CT berichtet:

Der **MSAC-Bericht** verglich die PET und die CT. 2 Studien zur PET berichteten eine SN zwischen 43 % und 93 % bei einer SP von 100 %; der prädiktive Wert bei positivem PET-Befund betrug 100 %, bei negativem PET-Befund 83 bis 97 %. Im Vergleich dazu fand sich in einer Studie zur CT eine SN von 100 % bei einer SP von 23 %. Der prädiktive Wert für

einen positiven PET-Befund (aus 2 Studien) lag zwischen 38 % und 87 %, für einen negativen PET-Befund zwischen 67 % und 100 %.

Beim **AETSA-Bericht** wurden die Ergebnisse für die PET und PET/CT gemeinsam präsentiert. In 5 Studien mit HL-Patienten zeigte sich eine SN zwischen 66,7 % und 100 % und eine SP zwischen 83,3 % und 100 %. Der prädiktive Wert für einen positiven PET-Befund lag zwischen 50 % und 100 %, für einen negativen PET-Befund zwischen 94,3 % und 100 %. Dagegen fand sich in einer Studie zur CT eine SN von 25 % und eine SP von 42 %. Der PPV lag bei 7 %, der NPV bei 77 %.

Der **KCE-Bericht** übernahm die Ergebnisse des MSAC-Berichts, die zur Vermeidung von Redundanzen hier nicht noch einmal abgebildet werden.

Die einzige Studie des **UETS-Berichts** wurde bereits in mehreren HTA-Berichten zitiert und wird an dieser Stelle nicht wiederholt.

Zusammenfassung: Im Vergleich PET versus CT hatte die PET trotz einer weiten Spannbreite der Ergebnisse eine deutlich höhere Sensitivität (43 bis 100 %) als die CT (23 bis 25 %). Auch die SP der PET war bei geringeren Spannbreiten höher (83,3 % und 100 %) als die der CT (23 bis 43 %).

Vergleich Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

Im **AETSA-Bericht** wurden gezielt Vergleiche zwischen HL und NHL vorgenommen. Für die Fragestellung des Therapieansprechens fanden sich für die PET bzw. PET/CT (Ergebnisse der PET- und PET/CT-Studien nicht trennbar) in 5 Studien mit 356 Patienten zum HL eine SN zwischen 66,7 % und 100 % und eine SP zwischen 83,3 % und 100 %. Die zugehörigen prädiktiven Werte lagen zwischen 50 und 100 % (PPV) bzw. 94,3 und 100 % (NPV). Für das NHL existierte eine einzelne Studie mit 90 Patienten und einer SN für die PET von 63,6 % und einer SP von 89,6 %, der PPV lag bei 70 %, der NPV bei 86,7 %.

Kwee 2008 beschrieb für die PET zur Erfassung des Therapieansprechens aus 8 Studien zum HL (mit unbekannter Gesamtpatientenzahl und auf der Grundlage von Patienten) eine SN zwischen 85,0 % und 100 % und eine SP zwischen 57,1 % und 100 %. Die 4 Studien zum NHL berichteten eine SN zwischen 60 % und 87 % und eine SP zwischen 80 % und 100 %. Eine Studie zur PET/CT bei HL mit 66 Patienten berichtete eine SN von 100 % und eine SP von 90,7 %.

In dem Review von **Terasawa 2008** fand sich in 11 Studien zur PET oder PET/CT mit 399 Patienten mit HL eine SN von 50 bis 100 % und eine SP von 67 bis 100 %. Die AUC betrug 0,94. Die 6 Studien zum aggressiven NHL mit 236 Patienten berichteten eine SN von 33 bis 77 % und eine SP von 82 bis 100 %. Beim Vergleich der alleinigen PET veränderte sich beim

NHL die SN auf 42 bis 77 % bei unveränderten Werten für die Spezifität, beim HL blieben die Sensitivität und die Spezifität gleich.

In der Meta-Analyse von **Zijlstra 2006** fand sich in 7 Studien und bei 247 Patienten mit HL für die PET eine gepoolte SN von 84 % und eine gepoolte SP von 90 %, für das aggressive NHL fand sich in 5 Studien mit 201 Patienten eine gepoolte SN von 72 % und eine SP von 100 %.

Zusammenfassung: Daten zur diagnostischen Güte stehen nur in begrenztem Umfang zur Verfügung, höchstwahrscheinlich wurden die gleichen Primärstudien in mehr als einer Synthese zitiert. Die Ergebnisse waren heterogen, die PET wies bei HL-Patienten eine etwas höhere SN auf als bei NHL-Patienten, während die SP bei HL möglicherweise etwas niedriger lag als bei NHL. Breite Konfidenzintervalle reflektierten die geringe Zahl von eingeschlossenen Patienten und zusammen mit den methodischen Schwächen bestätigten sie die eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse. Im Review von **Terasawa 2008** wurden für eine Studie Vergleichsdaten für die PET/CT bei HL (18 Patienten, SN 50 %, SP 100 %) und NHL (5 Patienten, SN 33 %, SP 100 %) berichtet.

PET bei Restgewebe

PET ohne Vergleichstest (bei Restgewebe)

Der **AETSA-HTA** berichtete aus einer Studie zur Untersuchung von Restgewebe eine SN von 100 % und eine SP von 85,0 %. Der PPV lag in dieser Studie bei 75 %, der NPV bei 100 %.

Der **KCE-HTA** berichtete über eine Primärstudie, in der bei HL-Patienten eine SN von 30 % und eine SP von 100 % gefunden wurde.

Im Review von **Terasawa 2008** wird in 10 Studien bei 171 Patienten mit HL und Restgewebe für die PET eine SN von 43 bis 100 %, eine SP von 67 bis 100 % und eine AUC von 0,93 berichtet. Bei 78 Patienten mit NHL (5 Studien) lag die SN zwischen 33 und 87 % und die SP zwischen 75 und 100 %.

Im **NIHR-Bericht** verglich eine Studie die diagnostische Güte der PET bei HL-Patienten mit und ohne Restgewebe. Bei Patienten mit Restgewebe lag die SN bei 100 %, die SP bei 82,4 %, der prädiktive Wert eines positiven Tests bei 40 % und der eines negativen Tests bei 100 %.

Zusammenfassung: Für die PET bei Restgewebe fand sich eine sehr heterogene SN (30 bis 100 %) und eine etwas homogenere SP (67 bis 100 %).

PET versus CT (bei Restgewebe)

Die Ergebnisse des Vergleichs PET versus CT bei Restgewebe im **KCE-Bericht** entstammten 2 HTA-Berichten (dem MSAC- und dem aus diesem Bericht ausgeschlossenen FNCLCC-Bericht [61]), die Anzahl der Primärstudien und Patienten wurde nicht benannt. Für die PET reichte die SN von 43 bis 100 %, die SP von 69 bis 100 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 44 bis 100 %, für einen negativen PET-Befund von 67 bis 100 %. Im Vergleich dazu berichtete der HTA-Bericht für die CT eine SN von 71 bis 100 % und eine SP von 17 bis 65 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 19 bis 60 %, für einen negativen PET-Befund von 50 bis 100 %. Die Werte waren (nahezu) identisch mit den Angaben aus dem MSAC-Bericht (s. u.).

Der **MSAC-Bericht** berichtete für die PET aus 6 Studien eine SN von 43 bis 100 % und eine SP von 69 bis 100 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 44 bis 100 %, für einen negativen PET-Befund von 73 bis 100 %. Demgegenüber fand sich beim Vergleichstest CT in 3 Studien eine SN von 71 bis 100 % und eine SP von 3,7 bis 65 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 18,8 bis 60 % und für einen negativen PET-Befund von 50 bis 100 %.

Zusammenfassung: Bei der PET wie bei der CT zeigten sich für die SN und für die SP sehr heterogene Werte (PET: SN: 43 bis 100 %; SP: 69 bis 100 %; CT: SN: 71 bis 100 %; SP: 3,7 bis 65 %).

PET versus MRI (bei Restgewebe)

Der **MSAC-Bericht** präsentierte als einziger HTA-Bericht einen Vergleich PET versus MRI. Für die PET werden die Ergebnisse aus dem Vergleich PET versus CT (s. oben) verwendet (SN 43 bis 100 %, SP 69 bis 100 %). Eine Studie berichtet für die MRI als Vergleichstest eine SN von 45 % und eine SP von 74 %. Der PPV liegt bei 53 %, der NPV bei 68 %.

Zusammenfassung: Bei der PET fanden sich für die SN und für die SP sehr heterogene Werte (SN: 43 bis 100 %); bei der MRI lag die SN bei 45 % und die SP bei 74 %.

PET bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom (bei Restgewebe)

Im **AETSA-Bericht** fand sich in einer kleinen Studie mit 29 HL-Patienten und Restgewebe in der CT für die PET eine SN von 100 % und eine SP von 85,0 %, um Tumorresiduen und Fibrose zu unterscheiden.

Der **NIHR-HTA** berichtete von einer kleinen Studie mit 19 Hodgkin-Patienten für die PET eine SN von 100 % und eine SP von 82,4 %, während der **KCE-Bericht** in einer weiteren kleinen Studie mit 28 HL-Patienten eine SN von 30 % und eine SP von 100 % beschreibt.

In dem systematischen **Review von Terasawa 2008** wurden sehr große Spannbreiten berichtet. In den 10 Studien zum HL mit 171 Patienten lag die SN zwischen 43 und 100 % und die SP zwischen 67 und 100 %. Die AUC betrug 0,93. Bei Patienten mit aggressivem NHL (5 Studien, 78 Patienten) lag die SN zwischen 33 und 87 % und die SP zwischen 75 und 100 %.

Zusammenfassung: Bei der Abklärung von Restgeweben in der konventionellen Bildgebung (MRI) fand sich beim HL in 2 von 3 kleinen Studien eine hohe SN bei etwas niedrigerer SP, in der dritten Studie eine sehr niedrige SN bei hoher SP. Der Review von Terasawa zeigte sehr breite Spannweiten, wobei die SN deutlich niedriger lag als die SP. Insgesamt sind die Ergebnisse nicht homogen.

PET zur Beurteilung der Prognose

PET ohne Vergleichstest (Prognose)

Der **MSAC-HTA** berichtete für PET-positive Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben von 73 Tagen und für PET-negative Patienten ein Überleben von 653 Tagen. Das 2-Jahres-Überleben lag in der PET-positiven Gruppe bei 4 %, in der PET-negativen Gruppe bei 85 %.

Zusammenfassung: PET-positive Patienten hatten ein signifikant schlechteres 2-Jahres-Überleben als PET-negative Patienten, ein Unterschied, der auch klinisch sehr bedeutsam war.

PET versus CT (Prognose)

Der **KCE-Bericht** beschrieb eine Primärstudie mit NHL-Patienten zur Prognose des Überlebens nach Radiochemotherapie. Die PET nach Therapie wies demnach eine SN von 82 % und eine SP von 92 % auf, verglichen mit einer SN von 73 % und einer SP von 15 % bei der CT.

In einer Studie im **MSAC-Bericht** betrug das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben bei PET-positiven Patienten 0 %, bei PET-negativen Patienten 86 %. Bei CT-positiven Patienten lag es bei 62 % und bei CT-negativen Patienten bei 88 %.

In den 3 Studien des **NIHR-Berichts** fand sich für die PET eine SN zwischen 80 % und 100 % und eine SP zwischen 78,3 % und 91,7 %, verglichen mit 2 Studien zur CT, die eine SN zwischen 70 % und 72,7 % und eine SP zwischen 14,6 % und 26,1 % aufwiesen. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund lagen zwischen 50 % und 69,2 %, für die CT zwischen 16,3 % und 29,2 % und für einen negativen PET-Befund zwischen 95,7 % und 100 %, für eine negative CT zwischen 66,7 % und 70 %.

Zusammenfassung: Der prädiktive Wert für PET-positive Patienten lag zwischen 50 % und 69,2 %, für PET-negative Patienten zwischen 95,7 % und 100 %. Das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben für PET-positive Patienten lag bei 0 %, für PET-negative Patienten bei 86 %. Die prädiktiven Werte für CT-positive und CT-negative Patienten lagen deutlich unter den prädiktiven Werten für die PET. Die CT zeigte für das 1-Jahres-Überleben keine Trennschärfe zwischen CT-positiven und CT-negativen Patienten.

PET versus Gallium-Szintigraphie (Prognose)

Der **KCE-Bericht** enthielt eine Primärstudie über HL-Patienten mit der PET nach Therapie zur Vorhersage von Rezidiven. Eine PET nach Therapie wies demnach einen PPV von 49 % und einen NPV von 96 % auf, verglichen mit einem PPV von 65 % und einem NPV von 90 % bei der Gallium-Szintigraphie.

Der **NIHR-Bericht** führte neben dem Vergleich PET versus CT (s. oben) auch den Vergleich PET versus Gallium-Szintigraphie auf. Dabei galten für die PET die gleichen Ergebnisse wie für den Vergleich PET versus CT (d. h. SN 80 bis 100 %, SP 78,3 bis 91,7 %, PPV 50 bis 69,2 %, NPV 7 bis 100 %), die Gallium-Szintigraphie hatte demgegenüber in einer Studie bei HL-Patienten eine SN von 40 % und eine SP von 96,3 %. Der PPV lag bei 66,7 %, der NPV bei 89,7 %.

Zusammenfassung: Der prädiktive Wert für PET-positive Patienten lag zwischen 49 und 69,2 %, für Patienten mit positiver Gallium-Szintigraphie zwischen 65 % und 66,7 %. Die NPV für die PET und die Gallium-Szintigraphie lagen vergleichbar hoch (zwischen 90 und 95 %).

PET versus BSG (Prognose)

Der **NIHR-Bericht** beschrieb zusätzlich zu dem Vergleich PET versus CT (s. oben) auch den Vergleich PET versus BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit). Dabei galten für die PET die gleichen Ergebnisse wie für den Vergleich PET versus CT (SN 80 bis 100 %, SP 78,3 bis 91,7 %, PPV 50 bis 69,2 %, NPV 7 bis 100 %), die BSG hatte demgegenüber in einer Studie bei HL-Patienten eine SN von 62,5 % und eine SP von 70,8 %; der PPV lag bei 41,7 %, der NPV bei 85 %.

Zusammenfassung: Die BSG hatte bei Patienten mit HL einen PPV von 41,7 % und einen NPV von 85 %.

Vergleich Patienten mit Hodgkin- Lymphom versus Non-Hodgkin- Lymphom (Prognose)

Zur Beurteilung der Prognose nach Therapie fand sich im **KCE-Bericht** für eine Studie mit 36 HL-Patienten ein prädiktiver Wert von 49 % bei positiver PET und von 96 % bei negativer PET.

Zusammenfassung: Eine kleine Studie mit HL-Patienten fand einen hohen prädiktiven Wert für einen negativen PET-Befund, während der positive prädiktive Wert wenig hilfreich war.

PET oder PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Behandlung) bei Kindern

Es fanden sich keine Evidenzsynthesen, in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

Tabelle 34: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

(Die Evidenzsynthesen waren i. A. nach anderen Prinzipien organisiert als die Fragestellungen des G-BA. Die Struktur und die Präsentation der einzelnen Evidenzsynthesen erlaubten es nicht, die Ergebnisse aufzubrechen und nach Indikation neu zu sortieren.)

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. Range/MW [95 %-CI] |
|------------|-----------------------------|------------|-------------|-----|-----|-------------------------|-------|---------------|------------|-------------------------------|-----------------------------|
| AETSA 2006 | PET | NHL | 90 | - | 90 | Prognose | n. g. | 1 PS | [44] | 63,6 % [CI: 61,2-66,0 %] | 89,6 % [CI: 88,7-90,5 %] |
| AETSA 2006 | PET oder PET/CT | HL | 356 | 356 | - | Prognose | n. g. | 5 PS | [88-91,93] | 66,7-100 % | 83,3-100 % |
| AETSA 2006 | CT | HL | 28 | 28 | - | Prognose | n. g. | 1 PS | [93] | 25,0 % | 42,0 % |
| AETSA 2006 | Ga-SPECT | HL | 32 | 32 | - | Prognose | n. g. | 1 PS | [88] | 40 % | 96 % |
| AETSA 2006 | PET | HL | 29 | 29 | - | RG | n. g. | 1 PS | [94] | 100 % [CI: 94,4-100 %] | 85,0 % [CI: 82,4-87,6 %] |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | RG | n. g. | 1 HTA | [37,61] | 43-100 % | 69-100 % |
| KCE 2005 | CT | ? | ? | ? | ? | RG | n. g. | 1 HTA | [37,61] | 71-100 % | 17-65 % |
| KCE 2005 | PET | ? | ? | ? | ? | Therapie- ansprechen | n. g. | 1 HTA | [37] | 93 % | 100 % |
| KCE 2005 | CT | ? | ? | ? | ? | Therapie- ansprechen | n. g. | 1 HTA | [37] | 100 % | 23 % |
| KCE 2005 | PET | HL | 28 | 28 | - | RG | n. g. | 1 PS | [95] | 30 % | 100 % |
| KCE 2005 | PET | HL | 36 | 36 | - | Prognose (n.Ther) | n. g. | 1 PS | [88] | n. g. | n. g. |
| KCE 2005 | GS | HL | 36 | 36 | - | Prognose (n.Ther) | n. g. | 1 PS | [88] | n. g. | n. g. |
| KCE 2005 | PET | mix | 59 | 16 | 43 | Prognose (n.Ther) | n. g. | 1 PS | [96] | 82 % | 92 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. Range/MW [95 %-CI] |
|-----------|-----------------------------|------------|-------------|----|-----|----------------------|-------|---------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| KCE 2005 | CT | mix | 59 | 16 | 43 | Prognose (n.Ther) | n. g. | 1 PS | [96] | 73 % | 15 % |
| Kwee 2008 | PET/CT | HL | 66 | ? | ? | Restaging | Pat. | 1 PS | [97] | 100 % [CI: 85,7-100 %] | 90,7 % [CI: 78,4-96,3 %] |
| Kwee 2008 | PET/CT und PET plus CT | mix | 41 | ? | ? | Restaging | Pat. | 1 PS | [98] | 94,7 % [CI: 75,4-99,1 %] | 90,6 % [CI: 85,3-94,1 %] |
| Kwee 2008 | PET/CT oder PET plus CT | mix | 27 | ? | ? | Restaging | Pat. | 1 PS | [58] | 92,9 % [CI: 68,5-98,7 %] | 100,0 % [CI: 77,2-100 %] |
| Kwee 2008 | PET/CT | mix | ? | ? | ? | Restaging | Reg. | 1 PS | [63] | 97,3 % [CI: 90,8-99,3 %] | 99,5 % [CI: 97,1-99,5 %] |
| Kwee 2008 | PET plus CT | mix | ? | ? | ? | Restaging | Reg. | 1 PS | [63] | 96,4 % [CI: 82,3-99,4 %] | 100,0 % [CI: 97,8-100 %] |
| Kwee 2008 | PET | HL | ? | ? | ? | Restaging | Pat. | 8 PS | [49,93,99- 104] | 86,2-100 % | 57,1-100 % |
| Kwee 2008 | PET | NHL | ? | ? | ? | Restaging | Pat. | 4 PS | [56,103- 105] | 60-87 % | 80-100 % |
| Kwee 2008 | PET | mix | 238 | ? | ? | Restaging | Pat. | 5 PS | [58,67,106- 108] | 71,4-100 % | 86,2-100 % |
| Kwee 2008 | PET | HL | ? | ? | ? | Restaging | Läs. | 1 PS | [62] | 85,0 % [CI: 64,0-94,8 %] | 95,7 % [CI: 79,0-99,2 %] |
| Kwee 2008 | PET | NHL | ? | ? | ? | Restaging | Läs. | 1 PS | [62] | 100,0 % [CI: 43,9-100 %] | 100,0 % [CI: 67,6-100 %] |

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. Range/MW [95 %-CI] |
|-----------|-----------------------------|------------------|-------------|-----|-----|----------------------|------|---------------|-----------------------|--|--|
| Kwee 2008 | PET (aus PET/CT) | mix | 50 | ? | ? | Restaging | Reg. | 1 PS | [63] | 96,4 % ^a [CI: 82,3-99,4 %] 97,3 % ^b [CI: 90,8-99,3 %] | 99,4 % ^a [CI: 96,7-99,9 %] 98,4 % ^b [CI: 95,5-99,5 %] |
| Kwee 2008 | CT | HL ^c | 14 | ? | ? | Restaging | Pat. | 1 PS | [93] | 25,0 % [CI: 4,6-70,0 %] | 41,7 % [CI: 24,5-61,2 %] |
| Kwee 2008 | CT | mix | 16 | ? | ? | Restaging | Pat. | 1 PS | [63,106] | 100 % [CI: 51,0-100 %] | 58,8 % [CI: 36-78,4 %] |
| Kwee 2008 | CT | mix ^c | ? | ? | ? | Restaging | Reg. | 1 PS | [63] | 85,7 [CI: 68,5-94,3 %] | 75,6 [CI: 68,6-81,5 %] |
| MSAC 2001 | PET | mix | 98 | 32 | 66 | n.Ther | n.g. | 2 PS | [109,110] | 43-93 % | 100 % |
| MSAC 2001 | CT | mix | 44 | 13 | 31 | n.Ther/ Restaging | n.g. | 1 PS | [109] | 100 % | 23 % |
| MSAC 2001 | PET | mix | 241 | 106 | 133 | RG | n.g. | 6 PS | [103,108,1 10-113] | 43-100 % | 69-100 % |
| MSAC 2001 | CT | mix | 113 | 44 | 69 | RG | n.g. | 3 PS | [110,111] [112] | 71-100 % | 3,7-65 % |
| MSAC 2001 | MRI | mix | 58 | 33 | 25 | RG | n.g. | 1 PS | [113] | 45,0 % | 74,0 % |
| NIHR 2007 | PET | mix | 128 | 85 | 43 | Prognose | n.g. | 3 PS | [88,96,114] | 80-100 % | 78,3-91,7 % |
| NIHR 2007 | CT | mix | 92 | 49 | 43 | Prognose | n.g. | 2 PS | [96,114] | 70-72,7 % | 14,6-26,1 % |
| NIHR 2007 | BSG | HL | 33 | 33 | - | Prognose | n.g. | 1 PS | [114] | 62,5 % | 70,8 % |
| NIHR 2007 | GS | HL | 36 | 36 | - | Prognose | n.g. | 1 PS | [88] | 40,0 % | 96,3 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. Range/MW [95 %-CI] |
|---------------|---------------------------------|------------|-------------|-----|-----|--------------------------|-------|---------------|--|-------------------------------|-----------------------------|
| NIHR 2007 | PET | HL | 19 | 19 | - | n.Ther bei RG im CT | n. g. | 1 PS | [115] | 100 % | 82,4 % |
| NIHR 2007 | PET | HL | 17 | 17 | - | n.Ther ohne RG im CT | n. g. | 1 PS | [115] | 100 % | 78,6 % |
| Terasawa 2008 | PET oder PET/CT ^d | HL | 399 | 399 | - | Restaging n. Therapie | Pat. | 11 PS | [59,88,93,101, 104,110,115- 119] | 50-100 % | 67-100 % |
| Terasawa 2008 | PET oder PET/CT ^e | NHL | 171 | - | 171 | Restaging n. Therapie | Pat. | 6 PS | [59,103,104,1 10,118,120] | 33-77 % | 82-100 % |
| Terasawa 2008 | PET | HL | 236 | 236 | - | RG | Pat. | 10 PS | [93,101,103,1 10,111,115,11 8,121-123] | 43-100 % | 67-100 % |
| Terasawa 2008 | PET | NHL | 78 | - | 78 | RG | Pat. | 5 PS | [103,110,111, 120,121] | 33-87 % | 75-100 % |
| UETS 2004 | PET/CT | mix | 27 | 9 | 18 | Restaging n. Therapie | Pat. | 1 PS | [58] | 93 % | 100 % |
| UETS 2004 | PET und CT | mix | 27 | 9 | 18 | Restaging n. Therapie | Pat. | 1 PS | [58] | 93 % | 100 % |
| UETS 2004 | PET | mix | 27 | 9 | 18 | Restaging n. Therapie | Pat. | 1 PS | [58] | 86 % | 100 % |
| UETS 2004 | CT | mix | 27 | 9 | 18 | Restaging n. Therapie | Pat. | 1 PS | [58] | 78 % | 54 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht

| Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL | NHL | Indikation | BG | Quelle (n) | Ref. | Sens. (Range/MW) [95 %-CI] | Spez. Range/MW [95 %-CI] |
|---------------|-----------------------------|------------|-------------|-----|-----|--|-------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Zijlstra 2006 | PET | HL | 247 | 247 | - | Staging nach Firstline- Therapie | n. g. | 7 PS | [103,109,1 14,123- 126] | 84 % [CI: 71-92 %] | 90 % [CI: 84-94 %] |
| Zijlstra 2006 | PET | NHL | 201 | x | 201 | Staging nach Firstline- Therapie | n. g. | 5 PS | [56,103,10 9,118,126] | 72 % [CI: 61-82 %] | 100 % [CI: 94-100 %] |

BG: Bezugsgröße, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CI: Konfidenzintervall, diagn. Gen.: diagnostische Genauigkeit, diagn.: diagnostischer, GS: Gallium-Szintigraphie, HL: Hodgkin-Lymphom, mix: gemischte Population, MRI: Magnetresonanztomographie, MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, n.Ther: nach der Therapie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, Pat.: Patienten, PS: Primärstudie, Ref.: Referenz, RG: Restgewebe, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität, w.Ther: während der Therapie

a: Vollring-PET
b: PET-Anteil eines PET/CT-Gerätes
c: Im systematischen Review scheinen die Lymphomformen vertauscht worden zu sein.
d: Die Spannweiten der Resultate zur diagnostischen Güte bleiben unverändert, wenn nur PET-Studien berücksichtigt werden.
e: Die Spannweite der SN verändert sich zu 42 bis 77 %, wenn nur PET-Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 35: Prognostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen (die Bezugsgröße der Ergebnisse sind Patienten), sortiert nach Bericht*

(Die Evidenzsynthesen waren i. A. nach anderen Prinzipien organisiert als die Fragestellungen des G-BA. Die Struktur und die Präsentation der einzelnen Evidenzsynthesen erlaubten es nicht, die Ergebnisse aufzubrechen und nach Indikation neu zu sortieren.)

| HTA-Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL (n) | NHL (n) | Zeit- punkt | Quelle (n) | Ref. | Ziel- größe | NB (Range) [MW] | Negativer Test (MW/Range) [95 %-CI] | Positiver Test (MW/Range) [95 %-CI] | p-Wert |
|--------------|---|------------|-------------|-----------|------------|----------------|---------------|-------|--------------------------------|-----------------------|---|---|-------------------------|
| MSAC 2001 | PET | NHL | 93 | 0 | 93 | n.Ther | 1 PS | [118] | medianes PFS | - | 653 Tage [CI: 42-1550 Tage] | 73 Tage [CI: 10-838 Tage] | < 0,001 |
| MSAC 2001 | PET | NHL | 93 | 0 | 93 | n.Ther | 1 PS | [118] | actuarial Survival (2 J) | - | 85 % | 4 % | - |
| MSAC 2001 | PET | mix | 54 | 19 | 35 | n.Ther | 1 PS | [110] | PFS | 1 J | 86±5 % | 0 | < 0,0001 |
| MSAC 2001 | CT | mix | 54 | 19 | 35 | n.Ther | 1 PS | [110] | PFS | 1 J | 88±7 % | 62±10 % | 0,0045 |
| MSAC 2001 | PET | mix | 54 | 19 | 35 | n.Ther | 1 PS | [110] | OS | 1 J | 92±4 % | 50±20 % | < 0,0001 |
| MSAC 2001 | CT | mix | 54 | 19 | 35 | n.Ther | 1 PS | [110] | OS | 1 J | 95,5±5 % | 77±5 % | 0,0038 |
| MSAC 2001 | Risiko- gruppen aufgrund von PET und CT | mix | 54 | 19 | 35 | n.Ther | 1 PS | [110] | OS | 2 J | PET-ve und CT-ve: 87 % PET-ve und CT+ve: 60 % PET+ve und CT+ve: ? | - 0,0551 < 0,0001 | - 0,0551 < 0,0001 |

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Prognostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen (die Bezugsgröße der Ergebnisse sind Patienten), sortiert nach Bericht

| HTA-Bericht | Technologie/ diagn. Test | HL/ NHL | Pat. (n) | HL (n) | NHL (n) | Zeit- punkt | Quelle (n) | Ref. | Ziel- größe | NB (Range) [MW] | Negativer Test (MW/Range) [95 %-CI] | Positiver Test (MW/Range) [95 %-CI] | p-Wert |
|--------------|--------------------------------|------------|-------------|-----------|------------|----------------|---------------|-------|----------------|-----------------------|---|---|--------|
| NIHR 2007 | PET | NHL | 26 | x | 26 | w.Ther | 1 PS | [127] | PFS | 16 Mo | 64 % | 25 % | - |
| NIHR 2007 | GS | NHL | 26 | x | 26 | w.Ther | 1 PS | [127] | PFS | 16 Mo | 50 % | 42 % | - |

CI: Konfidenzintervall, diagn.: diagnostischer, GS: Gallium-Szintigraphie, HL: Hodgkin-Lymphom, J.: Jahr/e, mix: gemischte Population, Mo: Monat/e, MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, n.Ther: nach der Therapie, NB: Nachbeobachtung, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, Pat.: Patienten, PS: Primärstudie, Ref.: Referenz, RG: Restgewebe, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität, w.Ther: während der Therapie

5.2.3.3.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / nach Behandlung)

In der Studie von **Kobe et al. 2008** (HD-15) waren 216 von 275 eingeschlossenen Patienten mit Restgewebe und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr PET-negativ, 59 Patienten waren PET-positiv. Im Allgemeinen erhielten PET-positive Patienten zusätzlich noch eine Strahlentherapie, während PET-negative Patienten nur nachbeobachtet wurden. Vereinzelt wurde von diesem Vorgehen abgewichen (s. auch Tabelle 29).

Insgesamt erlitten 18 von 275 Patienten entweder ein Rezidiv oder eine Progression, wobei jeweils 9 Patienten PET-positive bzw. PET-negative Befunde gehabt hatten. Dabei waren 8 der 9 im Restgewebe PET-positiven Patienten und 1 der 9 PET-negativen Patienten bestrahlt worden. Das 1-Jahres-PFS bei Restgewebe in der CT und negativem PET-Befund im Restgewebe betrug 96 % (9/216 Pat.).

In der konservativen Schätzung zählte die Durchführung einer Bestrahlung trotz negativem PET-Befund auch als Therapieversagen und ergab einen NPV der PET von 94 % (95 %-CI: 91–97 %) (s. Tabelle 36).

PET oder PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Behandlung) bei Kindern

Es fanden sich keine Primärstudien, in denen separate Resultate zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

Tabelle 36: Zusammenfassung der Resultate der eingeschlossenen Studie von Kobe et al. (HD-15) Zwischenauswertung

| Autor | Zeitpunkt des Indextests | Abstand zur Therapie (Median) | Zielgröße | Nachbeobachtung (Median/Range) | PFS für Patienten mit PET-negativem Restgewebe (95 %-CI) | PFS für Patienten mit PET-positivem Restgewebe (95 %-CI) | p-Wert |
|--|---|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------|---|---|---------------|
| Kobe 2008 (HD-15) | nach Chemotherapie bei Restgewebe in der CT | 21 Tage | PFS | mindestens 12 Monate | 96 % ^a (94-99 %) | - | - |
| | | | NPV | mindestens 12 Monate | 94 % ^b (95 %-CI: 91-97 %) ^c | | |
| PFS: Progression-free Survival a: Pat. mit PET-negativem Restgewebe erhielten im Allgemeinen keine Strahlentherapie. b: Konservative Schätzung | | | | | | | |

5.2.3.4 Beurteilung des Auftretens von Rezidiven

5.2.3.4.1 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen (Rezidiv)

Ein relativ aktueller HTA-Bericht (KCE-2005) untersuchte die Frage nach Rezidiven explizit, sowohl in bereits existierenden HTA-Berichten als auch durch eine eigene Suche in den Datenbanken PubMed und EMBASE nach Primärliteratur (Zeitraum 01.01.2002 bis 02.03.2005). Suchstrategie und Auswahlkriterien sind explizit dargelegt und entsprechen den Vorgaben des vorliegenden Berichts. Bei dieser Suche wurden keine Primärstudien zur Rezidivdiagnostik identifiziert.

5.2.3.4.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / Rezidiv)

Da die Suche im KCE-Bericht sehr gründlich durchgeführt wurde und den Kriterien dieses Berichts entsprach, wurde eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum von 2005 bis 2008 zur Rezidivdiagnostik durchgeführt. Diese lieferte jedoch ebenfalls keine weiteren Primärstudien.

PET oder PET/CT bei Kindern

Es fanden sich keine Primärstudien oder Evidenzsynthesen, in denen Resultate zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern präsentiert wurden.

5.3 Zusammenfassung

Der vorliegende Bericht umfasst die Ergebnisse von HTA-Berichten, systematischen Reviews, Meta-Analysen sowie Primärstudien mit dem Ziel, eine zuverlässige Aussage über den Nutzen der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. der Kombination aus PET und CT bei malignen Lymphomen im Vergleich zu konventionellen diagnostischen Vorgehensweisen abzuleiten. Die zu untersuchenden klinischen Situationen beziehen sich auf das initiale Staging von Lymphomen, auf die Bewertung des Therapieansprechens während und nach der Behandlung und auf die Erkennung von Rezidiven bei entsprechendem klinischem Verdacht. Zur Beantwortung der Fragen wurden prospektive vergleichende Interventionsstudien mit und ohne Randomisierung sowie bei unzureichender Evidenzlage Studien mit dem Surrogatparameter „diagnostische Güte“ herangezogen.

Eine umfassende systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und anderen Quellen lieferte nur eine vergleichende Studie für die Nutzenbewertung. Zur Bewertung der diagnostischen Güte wurden zusätzlich systematisch HTA-Register und Websites internationaler HTA-Organisationen durchsucht. Den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen 11 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen mit insgesamt 100 Primärstudien. Die Frage des Stagings wurde von 7 Evidenzsynthesen, die Frage des Therapieansprechens während und nach der Behandlung sowie der prognostischen Aussagen wurden von 8 Evidenzsynthesen adressiert. Keine der Evidenzsynthesen beurteilte die Rezidiverkennung. Auch die Ergänzungsrecherche lieferte keine Primärstudien für die Bewertung der Rezidiverkennung.

5.3.1 Belege für einen patientenrelevanten Nutzen der PET

Die einzige Vergleichsstudie zur Nutzenbewertung untersuchte bei 160 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, Restgewebe in der CT nach Chemotherapie und negativem PET-Befund das Outcome „Rezidivfreiheit“ mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie. Sie zeigte einen Behandlungsvorteil für die Strahlentherapie. Aufgrund methodischer Schwächen, der geringen Patientenzahl und der wenigen Ereignisse ist die Aussagekraft dieser Studie jedoch erheblich eingeschränkt.

5.3.2 Diagnostische Güte der PET beim Staging

Die Evidenzsynthesen zeigen bei den eingeschlossenen Diagnostikstudien mit geringer Patientenzahl erhebliche methodische Schwächen in der Studienplanung und -durchführung (Incorporation Bias, zu kurze Nachbeobachtungszeiten etc.), die die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse deutlich einschränken. Insgesamt war die Datenlage heterogen und inkonsistent. Die Studien zum Primärstaging wurden durch das Fehlen eines validen Referenzstandards in der vergleichenden Bewertung zur konventionellen Diagnostik zusätzlich beeinträchtigt. Insgesamt zeigte die PET für die gemeinsame Bewertung von Staging und Restaging eine hohe diagnostische Güte, die tendenziell über der am

häufigsten eingesetzten Vergleichstechnologie CT und der alleinigen Gallium-Szintigraphie lag. In wenigen, ausschließlich retrospektiven Studien zeigte die PET/CT Hinweise auf eine höhere diagnostische Güte als die alleinige CT oder PET. Angesichts der inhärenten methodischen Probleme kann über den Vorteil der PET und PET/CT für das initiale Staging und für das Restaging gegenüber konventionellen Stagingverfahren keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

5.3.3 Diagnostische und prognostische Güte der Interims-PET

Die Ergänzungsrecherche identifizierte 6 Primärstudien von mittlerer Qualität zur diagnostischen und prognostischen Güte der Interims-PET. Die Interims-PET demonstrierte die Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob eine risikoadaptierte Therapie die beobachtete Trennschärfe in einen therapeutischen Nutzen für Patienten umsetzen kann, wurde in den Studien nicht untersucht, ist aber Gegenstand mehrerer geplanter und laufender Studien.

5.3.4 Diagnostische und prognostische Güte der PET beim Restaging

In den diagnostischen Studien zum Ansprechen des Tumors nach Therapie, zur Beurteilung von Restgewebe in der CT und zu prognostischen Aussagen scheint die PET der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT überlegen zu sein, wobei die gleichen methodischen Einschränkungen wie für die anderen Diagnostikstudien gelten. Die Konsequenzen für den patientenrelevanten Nutzen werden derzeit in randomisierten und nicht randomisierten prospektiven Studien untersucht, weitere prospektive Studien sind in Planung. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, den Stellenwert der PET in der Lymphomtherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen besser zu beurteilen.

5.3.5 Diagnostische Güte der PET zur Identifikation von Rezidiven

Für die Bewertung der PET bei Verdacht auf Rezidive fand sich keine Studie, die den Einschlusskriterien entsprach. In einer einzelnen kleinen Studie mit z. T. retrospektiven Daten zeigten sich für die PET und CT identische Ergebnisse.

6 Diskussion

Mit der Darstellung physiologischer Prozesse im Körper liefert die Positronenemissionstomographie (PET) komplementäre Informationen zur anatomischen Bildgebung durch die CT oder MRI, von der sich Kliniker und klinische Forscher eine verbesserte Tumordiagnostik versprechen. Beim Einsatz der PET bei malignen Lymphomen hegen Kliniker und klinische Forscher die Hoffnung, zum einen kleine und sehr kleine Prozesse aufzufinden, die sich einer Darstellung in der CT oder MRI entziehen, und zum anderen nach der Behandlung mit einer Chemo- oder Strahlentherapie aktive maligne Prozesse von Narbengewebe unterscheiden zu können. Letztendlich soll für die Patienten durch eine genauere Diagnosestellung die Therapie gefunden werden, die am besten den Nutzen und die Nebenwirkungen der Behandlung in ein ausgewogenes Verhältnis zueinander stellen kann zugunsten patientenrelevanter Endpunkte.

6.1 Primäre Fragestellung: Verbessert der Einsatz der PET den Krankheitsverlauf bei Patienten mit malignen Lymphomen?

In dem vorliegenden Bericht wurde primär der Nutzen der PET bei Patienten mit malignen Lymphomen – im Vergleich zur konventionellen Diagnostik – anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Dabei wurden folgende Krankheitsphasen betrachtet: 1) Staging für die Primärtherapie, d. h. die Stratifizierung der Patienten nach der Ausdehnung ihrer Erkrankung zur stadiengerechten Behandlung. 2a) Erfassung des Therapieansprechens in der frühen Phase der Chemotherapie und Abschätzung der Prognose für eine risikoadaptierte Weiterbehandlung. 2b) Untersuchung des Behandlungsansprechens nach der Therapie und Abschätzung der Prognose. 3) Diagnose von Rezidiven bei begründetem (klinischem) Verdacht.

Zu den zahlreichen Fragestellungen fand sich nur eine randomisierte Studie für die Nutzenbewertung (Picardi 2007). Diese Studie entsprach nur bedingt den Einschlusskriterien zur Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts, der als Intervention die „Diagnostik mittels PET“ und als Kontrollintervention die „Diagnostik mittels anderer bildgebender Verfahren“ vorsah. Die Picardi-Studie verwendet jedoch die PET zur Definition der Studienpopulationen, d. h. sie untersucht, ob die Fähigkeit eines negativen PET-Befundes nach Behandlungsabschluss ausreichend zuverlässig ist, um zwischen geheilten und nicht geheilten Patienten zu diskriminieren und davon die Entscheidung für eine konsolidierende Strahlentherapie abhängig zu machen. Die Picardi-Studie (Picardi 2007) adressiert somit eine Kernfrage der Nutzenbewertung dieses Berichts und wurde daher eingeschlossen. In der Studie waren Hodgkin-Patienten mit Restgewebe in der CT und negativer PET nach Abschluss der Chemotherapie entweder einer Standardbehandlung mit konsolidierender Strahlentherapie oder einer Nachbeobachtung ohne weitere Intervention zugewiesen worden. Die hohe Rezidivrate von 14 % im Beobachtungsarm versus eine Rate von 4 % im Bestrahlungsarm widerlegte die Erwartung, dass die PET zuverlässig zwischen geheilten und noch nicht geheilten Patienten unterscheiden kann. Die Studie mahnt zur Vorsicht, Patienten

mit einem negativen PET-Befund nach Chemotherapie als geheilt zu betrachten und die bisherige Standardtherapie wie z. B. Strahlentherapie zu unterlassen, um die akute und langfristige Toxizität der Behandlung (z. B. Zweittumoren) zu reduzieren [128].

Daten zum patientenrelevanten Nutzen der PET fehlen. Die Picardi-Studie entsprach zwar nicht den Einschlusskriterien, hatte aber Endpunkte von hoher Entscheidungsrelevanz. Das Studiendesign lässt nach den Kriterien des IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial erwarten. Ein unpräziser Schätzwert aufgrund geringer Patientenzahlen und weniger Ereignisse (11 / 80 vs. 3 / 80) stellt insgesamt eine Evidenzlage von geringer Qualität (low quality evidence) dar. Das Chemotherapieschema in der Studie (VEBEP) entspricht nicht dem heute in Deutschland üblichen Standard, was die Übertragbarkeit (externe Validität) der Ergebnisse auf die Versorgungssituation in Deutschland einschränkt.

Frühere Studien zur Interims-PET, d. h. einer PET während der Chemotherapie zur Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern, haben eine gute Diskrimination zwischen Patienten mit günstiger und jenen mit weniger günstiger Prognose gezeigt. Allerdings ist unklar, ob die Stratifizierung ausreichend präzise trennt, um risikoadaptierte Behandlungen durchzuführen, ohne dadurch „falsch negativen“ Patienten eine intensivere Therapie vorzuenthalten bzw. „falsch positive“ Patienten intensiver als nötig zu behandeln. Vergleichende Studien mit einer 5-Jahres-Nachbeobachtungszeit oder länger wären hier nötig.

Die Rolle der Interims-PET ist derzeit Gegenstand zahlreicher randomisierter und nicht randomisierter prospektiver Studien bei Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen [129-140]. Die Studien testen dabei unterschiedliche diagnostisch-therapeutische Strategien in ihrer Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Überleben, Toxizität oder Lebensqualität. Besonders zu erwähnen ist die EuroNet-PHL-C1 Studie, eine der wenigen Studien, die bei Kindern durchgeführt wird. Abhängig von der Interims-PET und vom Therapieansprechen nach Therapieabschluss wird hier die Behandlung durch das Weglassen der Strahlentherapie reduziert oder nicht [141]. Mit dem Vergleich von diagnostisch-therapeutischen Strategien wird die methodisch problematische Erfassung der diagnostischen Genauigkeit der PET (s. u.) umgangen [142]. Bei der diagnostische Güte handelt es sich zudem lediglich um einen Surrogatparameter, dessen Bedeutung für den Behandlungsnutzen oft nur schwierig zu interpretieren und daher weniger aussagekräftig ist als eine Studie zum patientenrelevanten Nutzen. Ergebnisse dieser Studien sind in den kommenden Jahren zu erwarten.

Gesamtbewertung: Die Evidenzlage zur Nutzenbewertung der PET ist von niedriger Qualität. Es gibt Hinweise, dass ein negativer PET-Befund bei HL-Patienten mit Restgewebe nach Chemotherapie einen Resttumor nicht mit ausreichender Sicherheit ausschließen kann. Für alle anderen Krankheitsphasen oder andere Formen des malignen Lymphoms liegen keine randomisierten oder nicht randomisierten prospektiven Studien vor. Die Primärstudie belegt die Notwendigkeit, vor einem breiteren klinischen Einsatz die Auswirkung der PET auf das

therapeutische Vorgehen und die daraus resultierenden Konsequenzen auf die Morbidität und Mortalität in ausreichend großen randomisierten Studien auszutesten. Entsprechende Studien sind derzeit weltweit in Planung oder Durchführung.

Sekundäre Fragestellungen: Wie groß ist die diagnostische Genauigkeit der PET, verglichen mit anderen diagnostischen Maßnahmen, mit der Patienten mit Lymphom während des initialen Stagings dem korrekten Krankheitsstadium zugewiesen werden können, das Therapieansprechen während und nach der Behandlung korrekt beurteilt und der Verdacht auf ein Rezidiv erhärtet oder entkräftet werden kann?

Hochwertige Evidenzsynthesen, ergänzt von Primärstudien, die erst nach Abschluss der letzten Recherchen in den Synthesen publiziert wurden, bildeten die Grundlage für die Beantwortung der sekundären Fragestellungen. Ziel des vorliegenden Berichts war eine möglichst transparente Darstellung der vorhandenen Evidenzlage, die dem Leser eigene Schlussfolgerungen erlauben sollte. Während des Bearbeitungsprozesses gestaltete es sich als schwierig, den Aufbau und die interne Strukturierung einer jeden Synthese für den vorliegenden Bericht in ein gemeinsames Sortierungsprinzip zu integrieren. Dies betraf zum einen die Zuordnung der Fragestellungen in den Evidenzsynthesen (z. B. separate vs. gemeinsame Bewertung der Primärstudien zu Staging und Restaging, zu Restaging und Prognose, zur Unterscheidung der Interims-PET und der PET zwischen 2 Behandlungsmodalitäten). Teilweise wurden die gleichen Primärstudien in den verschiedenen Evidenzsynthesen unterschiedlichen Fragestellungen zugeordnet. Zum anderen betraf das die Darstellung der Evidenztabelle in den Evidenzsynthesen, die sich oft nur unvollständig aufbrechen und einzelnen Primärstudien zuordnen ließen. Häufig fehlte der eindeutige Bezug zwischen den Aussagen im Text und den jeweiligen Primärstudien, andere Informationen waren aus den Primärstudien nicht extrahiert worden. Oft ließ sich zwischen unvollständiger Datenextraktion und fehlender Information in den Primärstudien nicht unterscheiden. Wegen der begrenzten Möglichkeit, Evidenztabelle und Ergebnisberichte eigenständig zu bewerten, erhielten die Bewertungen der Autoren der Evidenzsynthesen ein relativ hohes Gewicht. Dabei stellte die Berücksichtigung von ausschließlich hochwertigen Evidenzsynthesen ein hohes Qualitätsniveau sicher. Zusätzlich wurden von den Verfassern des vorliegenden Berichts Einschätzungen zur Angemessenheit der Schlussfolgerungen zur Evidenzlage abgegeben (Anhang F).

6.2 Allgemeine methodische Probleme

6.2.1 Probleme aufgrund der Berichtsmethodik

In dem vorliegenden Bericht wurde im Wesentlichen hochwertige Sekundärevidenz weiter zusammengefasst und durch aktuelle Primärstudien, die in der Sekundärevidenz bisher nicht erfasst waren, ergänzt. Damit wurde vorhandenes Wissen, auch um die geeignete methodische Bewertung, genutzt und in erheblichem Maße redundante Arbeit vermieden. Zur Kompensation möglicher Nachteile (andere Fokussierung, methodische Schwächen und veraltete Wissensbasis der vorhandenen Reviews) wurden zusätzliche Sicherheitsstufen eingebaut, wie z. B. die Begrenzung auf methodisch hochwertige Reviews (nach dem Bewertungsindex von Oxman und Gyuatt [25]) oder die Aktualisierung mit den neuesten Primärstudien.

Weitere Einschränkungen sind die reduzierte Transparenz und Nachvollziehbarkeit bei Entscheidungen im Reviewprozess und die Begrenzung der Literatur auf 4 Sprachen (Deutsch, Englisch, Französisch und Spanisch), sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass möglicherweise weitere potenziell nützliche Studien nicht berücksichtigt wurden. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass hochwertige Studien übersehen wurden, durch die der Bericht zu anderen Schlussfolgerungen gekommen wäre. Im Übrigen wurden auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine Studien in anderen Sprachen genannt, die den Fragestellungen dieses Berichts entsprochen hätten.

6.2.2 Allgemeine methodische Probleme bei der Bestimmung der diagnostischen Güte der PET bei Lymphomen

Die meisten Evidenzsynthesen unterstützten die Aussage, dass die PET im Vergleich zur konventionellen Diagnostik zusätzliche Läsionen identifiziert. Dadurch werden Patienten oft einem höheren Krankheitsstadium (z. B. der Ann-Arbor-Klassifikation) mit schlechterer Prognose zugeordnet, was seinerseits die Therapie verändert und sie oft intensiviert. Die Klassifikationssysteme wie auch die darauf beruhenden Therapieschemata wurden jedoch auf der Basis der konventionellen Diagnostik entwickelt. Werden beim Einsatz sensitiverer diagnostischer Technologien zusätzliche Läsionen identifiziert, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob diese Läsionen die gleiche prognostische Bedeutung besitzen wie die mit konventioneller Diagnostik aufgefundenen Läsionen und ob sie die gleichen therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen [142]. Die Ergebnisse der Hutchings-Studie [47] legen nahe, dass solche Überlegungen auch für die PET gelten könnten. Hier hätten 7 von 30 Patienten aufgrund der PET ein größeres Bestrahlungsvolumen erhalten als aufgrund der CT. Trotz der Bestrahlung aufgrund des CT-Befundes hatte nach Ablauf eines Jahres kein Patient ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Es muss also geklärt werden, ob sich die Befunde einer sensitiveren Technologie wie der PET direkt in die Stadieneinteilung von Klassifikationssystemen (wie z. B. der Ann-Arbor-Klassifikation) einordnen lassen, die auf der Basis konventioneller Diagnostik entwickelt und validiert wurden. Um zu gleichen

therapeutischen Konsequenzen zu gelangen, müsste ein Stadium nach PET die gleiche prognostische Bedeutung haben wie das gleiche Stadium nach CT. Prospektive Studien und randomisierte Studien müssen die korrekte Prognose und eine angemessene Behandlung dieser neu entdeckten Läsionen sicherstellen.

Viele Studien hatten mit der Wahl der Beobachtungs- und Analyseeinheit Probleme. Insbesondere Studien zum primären Staging (aber auch andere Studien) bezogen sich bei ihren Angaben zur diagnostischen Güte inkorrektweise auf Läsionen statt auf Patienten. Beispielsweise fanden sich in einem Review zum initialen Staging [143] wesentlich mehr Studien, die die SN und SP anhand von Läsionen berechneten (3658 Läsionen in 7 Studien), verglichen mit Studien zu patientenbezogenen Daten (854 Patienten in 14 Studien). Der Review von Isasi wurde wegen sonstiger methodischer Probleme aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen. Das beschriebene Problem besteht aber, wenn auch weniger ausgeprägt, in allen eingeschlossenen Evidenzsynthesen. Im Gegensatz zu Patienten sind Läsionen keine unabhängigen Beobachtungseinheiten. Beispielsweise kann ein einzelner Patient mit überdurchschnittlich vielen Läsionen eines Lymphoms, dessen Avidität für FDG unter dem Studiendurchschnitt liegt, die Gesamtanalyse unangemessen dominieren und die Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität verzerren. Zusätzlich erweckt die fälschlicherweise aufgeblähte Stichprobengröße den Eindruck einer (in Wirklichkeit unzutreffenden) Genauigkeit der Schätzungen [144].

Die sehr geringe Anzahl von Patienten in den einzelnen Diagnostikstudien führte zu erheblichen Ungenauigkeiten in der diagnostischen Güte. Bereits Verschiebungen von 2 oder 3 Patienten in eine andere Kategorie (z. B. von „falsch positiv“ zu „richtig positiv“) können die Sensitivität und Spezifität deutlich verändern und Unterschiede zwischen 2 Testverfahren nivellieren oder weiter vergrößern. Fehlende Angaben zu den Vertrauensintervallen in den meisten Studien erhöhten die Unsicherheit in der Interpretation der Daten. Bei allen eingeschlossenen Primärstudien wurde die Nachbeobachtung als Referenzstandard benutzt. Die Dauer der Nachbeobachtung war hier zum Teil jedoch relativ kurz. Um sicherere Aussagen machen zu können, wäre ein längeres Follow-up, zum Beispiel über 5 Jahre, wichtig.

Diese allgemeinen Einschränkungen der Daten müssen bei Schlussfolgerungen zur diagnostischen Genauigkeit berücksichtigt werden.

6.2.3 Prognosestudien: Univariate versus multivariate Analysen

Alle bis auf 2 Prognosestudien (Schott und Gallamini) verwenden einen stark vereinfachten Ansatz: Sie setzen die Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit mit einem zukünftigen Ereignis in Beziehung oder vergleichen in Kaplan-Meier-Kurven PET-positive und PET-negative Ergebnisse miteinander, korrigieren aber nicht für andere wichtige Einflussfaktoren (wie z. B. Unterschiede in der Therapie, Histologie, Krankheitsstadium). Während man bei randomisierten Studien von ausreichender Größe davon ausgehen kann, dass sich diese

Faktoren gleichmäßig auf die Vergleichsgruppen verteilen, stimmt diese Annahme nicht für Beobachtungsstudien. Ein Ignorieren dieser Faktoren birgt ein hohes Risiko für verzerrte, potenziell irreführende Ergebnisse. Durch die unzureichende Analyse wird die Aussagekraft der Prognosestudien erheblich geschwächt.

6.3 Primäres Staging und Restaging

Evidenzsynthesen bildeten die Grundlage für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET beim primären Staging. Die meisten Synthesen, wie auch viele der eingeschlossenen Primärstudien, bewerteten das initiale Staging und Restaging mit der PET gemeinsam und bestätigten der PET eine hohe diagnostische Güte, die tendenziell über der diagnostischen Güte der Vergleichstechnologie CT und der alleinigen Gallium-Szintigraphie lag. Für die Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik wie für die alleinige Routinediagnostik fanden sich vergleichbar hohe Spezifitäten. Die Subgruppenanalyse zum Staging versus Restaging ergab für das Hodgkin-Lymphom und gemischte HL-NHL-Populationen keine wesentlichen Unterschiede in der Sensitivität oder der Spezifität, während beim Non-Hodgkin-Lymphom die PET beim Staging eine geringere diagnostische Güte aufwies als beim Restaging. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen besteht erhebliche Unsicherheit darüber, ob der beobachtete Unterschied zwischen Staging und Restaging bei NHL tatsächlich existiert. Für Aussagen mit größerer Sicherheit werden weitere Studien mit stringenterer Studienmethodik und homogeneren Patientenkollektiven benötigt.

Die Primärstudien weisen zahlreiche methodische Schwächen auf. Die breite Streuung der Sensitivität und Spezifität reflektiert eine erhebliche Heterogenität der Daten, die aus verschiedenen Quellen stammen kann:

- das breite Spektrum an Patientenkollektiven und Lymphomentitäten,
- die Existenz eines Schwelleneffekts bei nicht einheitlichen Definitionen für einen positiven PET-Befund;
- Bias an Schlüsselstellen der Studiendurchführung (wie Spektrumbias durch Einschluss nicht konsekutiver Patienten, Incorporation Bias durch Integration des untersuchten Indextests PET in den Referenzstandard und Verification Bias durch die selektive Überprüfung des wahren Krankheitszustands mit dem Referenzstandard bei nur einem Teil der Patienten – z. B. bei solchen mit „fraglichen“ Ergebnissen im Indextest)
- multiple unvollständige („incomplete“) Referenzstandards
- Zufall

Die Wahl vieler unterschiedlicher Referenzstandards verhindert, dass die Ergebnisse wenigstens untereinander in Bezug gesetzt und miteinander verglichen werden können. Unterschiedliche Patientenspektren und Definitionen für einen positiven PET-Befund führen

per se nicht zu verzerrten Ergebnissen, sondern begrenzen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gruppen. Dagegen führt eine Heterogenität aufgrund eines Inkorporations- und Verifikationsbias und eines fehlenden echten Referenzstandards zu Bias in der Bewertung der diagnostischen Güte [145]. Alle eingeschlossenen Synthesen berichten konsistent über eine Häufung der beschriebenen methodischen Probleme in den Primärstudien.

Die verdichtete Präsentation der Primärstudien in den Evidenzsynthesen verhindert jedoch, mögliche Ursachen der beobachteten Heterogenität weitergehend zu explorieren. Ein konkreter Beleg für die Existenz systematischer Verzerrungen ist das gehäufte Auffinden einer Spezifität von 100 %, was bedeuten würde, dass die PET keine falsch positiven Resultate findet.

Diese Spezifität steht im Widerspruch zu den bekannten Ursachen für falsch positive PET-Befunde (wie Entzündung, Infektion oder Gewebean mit hohem physiologischem Uptake [146]) und unterstreicht das oben geschilderte Problem des Verifikationsbias, wenn Patienten mit positivem PET-Befund nur selektiv (bei Verdacht), aber nicht systematisch mit dem Referenzstandard überprüft werden.

Der Referenzstandard stellt für die Evaluation des Primärstaging eine (fast) nicht überwindbare Herausforderung dar. Wegen der multifokalen Manifestation der Lymphome ist die „Biopsie“ als klassischer Referenzstandard ungeeignet. Die Nachbeobachtung als Referenzstandard versagt aufgrund der dazwischengeschalteten Therapie. Die inkompletten Referenzstandards wie „Konsensus zwischen Experten“, „Konkordanz verschiedener Bildgebungen“ oder „histologische Abklärung diskordanter Befunde“ sind häufig schlecht definiert und bergen in sich das Risiko einer Missklassifikation der PET-Befunde.

Einen Ausweg aus dem Dilemma bietet eine randomisierte Studie, in der Patienten zu einem Staging mit und ohne PET zugeteilt und anschließend „stadiumgerecht“ therapiert würden [147]. Die Untersuchung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Einheit würde es erlauben, den klinischen Nutzen der PET auch ohne exakte Kenntnis ihrer diagnostischen Güte zu bestimmen.

Gesamtbewertung: Über den Vorteil der PET für das initiale Staging gegenüber den konventionellen Stagingverfahren kann angesichts der inhärenten methodischen Probleme in Studien zum initialen Staging keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Die niedrige Qualität der Studien führt zu einer weiteren Relativierung der beobachteten Effekte. Die deutlichen methodischen Schwächen in den Studien erlauben nicht die Aussage, dass die PET beim Restaging den konventionellen diagnostischen Möglichkeiten überlegen ist (s. auch unten „PET nach Therapie“).

6.4 PET/CT

Die 3 kleinen retrospektiven Studien zur PET/CT beim Staging liefern Hinweise, aber keinen zuverlässigen Beleg für eine überlegene diagnostische Güte der PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT oder PET. Die Qualität der Daten ist gering.

6.5 Bewertung des Knochenmarkbefalls im Rahmen des Primärstaging

Die konventionelle Abklärung eines Knochenmarksbefalls erfolgt durch die histologische Auswertung einer Knochenmarksbiopsie. Ein positiver Befund führt automatisch zur Einstufung in die höchste Kategorie der Ann-Arbor-Klassifikation (Stadium IV). Trotz der zentralen Bedeutung eines negativen Knochenmarksbefundes für die Behandlung und Prognose des Patienten birgt die herdförmige Ausbreitung des Lymphoms im Knochenmark ein hohes Risiko, bei einer Knochenmarksbiopsie vorhandene Herde nicht zu identifizieren (Sampling Bias), und macht die Knochenmarksbiopsie selbst zu einem unbefriedigenden Referenzstandard. Die Erwartung an den systemischen Ansatz der PET-Bildgebung, das Samplingproblem zu relativieren, hat sich in den vorliegenden Studien nicht erfüllt. Die Meta-Analyse von Pakos 2005 zur PET beim Knochenmarkstaging findet bei relativ hoher Spezifität eine gepoolte Sensitivität von lediglich 54 %, was bei positivem PET-Befund das Vorliegen eines Lymphoms wahrscheinlich macht, bei negativem PET-Befund aber ein Lymphom nicht ausschließt. Auch wenn eine Untergruppenanalyse nach Krankheitsentitäten die Sensitivität für Hodgkin-Patienten und die Spezifität für Hodgkin-Patienten und Patienten mit gemischten Entitäten etwas verbesserte, reichen die Ergebnisse nicht aus, um die Knochenmarksbiopsie als Standarddiagnostik zu ersetzen. Die methodischen Schwächen der Studien (Selektionsbias, Verifikationsbias, Inkorporationsbias, fehlende Verblindung, Biopsie als unzuverlässiger Referenzstandard, geringe Patientenzahlen) verstärken die Unsicherheit der beobachteten Effekte. Die Autoren der Meta-Analyse kommen zu der Schlussfolgerung, dass die PET beim (Routine-)Staging des Knochenmarks aufgrund ihrer schlechten diagnostischen Güte keine fest definierte Rolle einnimmt.

Gesamtbewertung: Die PET hat aufgrund ihrer unzureichenden Fähigkeit, zwischen Patienten mit und ohne Knochenmarksbefall beim routinemäßigen Primärstaging zu diskriminieren, keinen fest definierten Stellenwert.

6.6 Diagnostische Güte der PET bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und mit Non-Hodgkin-Lymphom

Die Evidenzsynthesen und Primärstudien liefern nur in sehr begrenztem Umfang separate Ergebnisse für Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom. Die einzige kleine Studie zum Primärstaging, im Review von Kwee 2008, findet keinen Unterschied, die sehr breiten Konfidenzintervalle schließen mögliche Unterschiede jedoch nicht aus. Die Daten zum Restaging sind heterogen, inkonsistent, ungenau und von niedriger bis mittlerer methodischer Qualität: Die Sensitivität der PET beim Hodgkin-Lymphom ist möglicherweise

etwas höher als diejenige beim Non-Hodgkin-Lymphom, während die Spezifität der PET für das Hodgkin-Lymphom und diejenige für das Non-Hodgkin-Lymphom vergleichbar hohe Werte erzielen. Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Restgewebe zeigt die PET einen Trend zu einer sehr hohen SN bei etwas niedriger SP; in einer kleinen Studie mit Hodgkin-Patienten zeigte sich für die PET ein hoher negativer prädiktiver Wert.

Gesamtbewertung: Die Datenlage erlaubt keine robuste Aussage über mögliche Unterschiede in der diagnostischen Güte der PET beim (Re-)Staging von Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom.

6.7 PET während der Therapie

Während die HTA-Berichte der PET während der Therapie (Interims-PET sowie PET zwischen 2 Behandlungsmodalitäten) eine Trennschärfe für die Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern bestätigen, die die mit der CT oder Gallium-Szintigraphie erzielten Ergebnisse übertrifft, halten sich die HTA-Berichte in ihrer Bewertung des Stellenwerts der PET zurück. Die neueren Primärstudien zur Interims-PET berichten konsistent über eine gute, aber nicht 100 %ige Vorhersage des weiteren klinischen Verlaufs, die derjenigen der Gallium-Szintigraphie überlegen zu sein scheint. Trotz einiger methodischer Schwächen, die systematische Verzerrungen nicht sicher ausschließen können, und geringer Patientenzahlen (Gesamtzahl 511 Patienten) stützt die insgesamt sorgfältige Durchführung und Beschreibung der meisten Primärstudien die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse. Inwieweit die Belastbarkeit der Vorhersagekraft der Interims-PET ausreicht, um weiterreichende therapeutische Entscheidungen (Therapieintensivierung bzw. Senkung der Behandlungsintensität unter den aktuellen Standard) zu treffen, muss in randomisierten Interventionsstudien geklärt werden [148]. Derartige Studien wie der HD-15-, der HD-16- oder der HD-18-Trial der German Hodgkin Study Group und anderer Lymphom-Forschergruppen [129-131,137,138] sind derzeit in Planung und Durchführung (s. auch den Diskussions-Abschnitt zum patientenrelevanten Nutzen).

Gesamtbewertung: Die Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte der Interims-PET sind vielversprechend. Ob sich die beobachtete Trennschärfe in Bezug auf die Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern durch eine risikoadaptierte Therapie in einen therapeutischen Nutzen umsetzen lässt, ist Gegenstand zahlreicher geplanter und laufender Studien.

6.8 PET nach Therapie

Die Stärke der PET bei der Bewertung des Therapieansprechens liegt in einer relativ hohen Spezifität bei etwas niedrigerer Sensitivität, während die hohe Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Befunden die Brauchbarkeit der CT für die Bewertung des Therapieansprechens einschränkt. Der Vergleich PET/CT versus PET plus CT liefert ähnliche Ergebnisse. Durch ihre Darstellung von physiologischen Prozessen bestehen hohe

Erwartungen an die PET, nach der Therapie zuverlässig zwischen Restgewebe mit malignen Zellen und reinem fibrotischem Gewebe unterscheiden zu können. Während die Ergebnisse aus meist älteren HTA-Berichten diesen Erwartungen nur bedingt gerecht werden, finden neuere, meist kleinere Studien Spezifitäten zwischen 90 % und 100 %. Die diagnostische Güte der Bildgebung auf der Basis anatomischer Strukturen (CT oder MRI) fällt gegenüber der PET allerdings deutlich ab und stellt damit keine Alternative zur PET dar.

Eine positive bzw. negative PET kann gut zwischen Patienten mit ungünstiger und günstiger 1- bis 2-Jahres-Prognose unterscheiden. Die Vorhersage der CT ist deutlich schlechter, die der Gallium-Szintigraphie besser als die der CT, aber nicht so aussagekräftig wie die der PET. Zu den unterschiedlichen Lymphomentitäten existiert nur eine kleine Studie mit Hodgkin-Patienten, die die gute Prädiktion der PET bestätigt.

Die Studie von Kobe et al., eine Kohorte, die in eine noch laufende Interventionsstudie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HD-15) eingebettet ist, beobachtet den klinischen Verlauf von PET-negativen Patienten. Wie Picardi 2007 schließt die Kobe-Studie Patienten mit Hodgkin-Lymphom, Bulky Disease und Restgewebe nach Chemotherapie ein. In der Kobe-Studie werden die PET-negativen Patienten ohne konsolidierende Strahlentherapie oder anderweitige Interventionen verfolgt. In einer Zwischenauswertung von 216 Patienten mit negativem PET-Ergebnis im Restgewebe und mindestens 1 Jahr Nachbeobachtung haben nur 9 von 216 Patienten innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv oder eine Progression entwickelt (NPV von 94 %). Allerdings ist der bisherige Beobachtungszeitraum kurz (Median 18 Monate).

Gegenüber der konventionellen Bildgebung zeigen die vorhandenen Daten eine Überlegenheit der PET bzw. PET/CT in der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte des Therapieansprechens und der Prognose. Allerdings unterliegt die Studienqualität in weiten Teilen den gleichen methodischen Einschränkungen wie beim Staging: Kleine Studien, der regelhafte Einschluss von retrospektiven Studien in die HTA-Berichte, unzureichende Informationen über die Verblindung der Auswerter der Index- und Vergleichstests und die Bewertung des Vergleichstests können zu fehlerhaften Schätzungen der diagnostischen Güte führen. Mit der klinischen Nachbeobachtung stand in der Regel ein akzeptabler Referenzstandard zur Verfügung; allerdings kann der Mangel an Informationen über die eingeflossenen diagnostischen Tests die Existenz eines Verifikationsbias nicht ausschließen. Dennoch würde sich die systematische Verzerrung aufgrund des progressiven Krankheitsverlaufs mehr auf den Zeitpunkt als die Diagnosestellung per se auswirken.

Gesamtbewertung: Die diagnostischen Studien zur PET, die das Therapieansprechen, die Beurteilung des Restgewebes in der CT und prognostische Aussagen untersuchen, scheinen der PET eine Überlegenheit gegenüber der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT zu bescheinigen, wobei die gleichen methodischen Einschränkungen gelten. Die Konsequenzen für einen patientenrelevanten Nutzen konnten in der eingeschlossenen Studie von Piccardi

(2007) nicht nachgewiesen werden und werden derzeit in zahlreichen weiteren RCTs weiter untersucht. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, den Stellenwert der PET in der Lymphomtherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen besser zu definieren.

6.9 Die Rolle der PET bei hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv

Nur eine kleine Studie [100] untersuchte explizit die Rolle der PET bei Verdacht auf ein Rezidiv. Aufgrund des Einschlusses von prospektiven wie auch retrospektiven Daten, die sich nicht separat darstellen ließen, ist die Studie im vorliegenden Bericht primär nicht berücksichtigt worden; mangels anderer Studien zu dieser Fragestellung werden die Ergebnisse an dieser Stelle ergänzend präsentiert. 20 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und klinischem Verdacht auf ein Rezidiv waren mit der PET und CT untersucht und die Ergebnisse mit dem Referenzstandard „Histologie“ oder „Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten“ verglichen worden. Bei den 20 Patienten wurden insgesamt 21 Scans durchgeführt, die auch die Grundlage für die Analyse bilden, d. h. 1 Patient wurde 2-mal berichtet. In dieser kleinen Studie erzielten die PET und die CT identische Ergebnisse: 18 der 21 Scans fanden ein Rezidiv, 3 positive Scans waren entweder in der Histologie negativ oder zeigten nach einer Nachbeobachtung von 26 bzw. 39 Monaten kein Rezidiv. Die Sensitivität beider Verfahren für die Diagnose eines Rezidivs lag somit bei 100 % mit einem PPV von 85,9 %. Trotz fehlender Hinweise, dass die PET gegenüber der CT bei der Abklärung von Rezidiven Vorteile bringt, muss man berücksichtigen, dass die Schlussfolgerungen lediglich auf 20 Patienten beruhen und bei niedriger Studienqualität eine Gesamtevidenz von sehr niedriger Qualität darstellen, die einen möglichen Vorteil der PET gegenüber der CT nicht ausschließen.

6.10 Kann PET vorhandene bildgebende Verfahren ersetzen oder nur ergänzen?

Die Gallium-Szintigraphie spielt im deutschen Versorgungskontext eine sehr begrenzte Rolle. In den eingeschlossenen HTA-Berichten, Reviews und Primärstudien wurde die Fragestellung, ob die PET in der Lymphomdiagnostik vorhandene bildgebende Verfahren – insbesondere das CT – ersetzen kann oder nur weitere, komplementäre Informationen liefert, nicht separat adressiert. Die Evidenzsynthesen (und vermutlich auch die zugrunde liegenden Primärstudien) berichten unvollständig, welche Informationen aus dem klinischen Befund und der konventionellen Diagnostik den Nuklearmedizinern zur Interpretation der PET-Bilder und welche Informationen den Bewertern der Vergleichstechnologie vorlagen. Die ausgewerteten Primärstudien lieferten keine Informationen zur Beantwortung der Frage: In einer Studie lagen den Bewertern der PET und der Vergleichstechnologie alle Befunde der konventionellen Diagnostik vor (Fruchart 2006), in einer Studie wurde die alleinige PET im Vergleich zu 2 klinischen Scores evaluiert (Schot 2007), eine Studie zur PET/CT lieferte keine Angaben darüber, ob und welche zusätzlichen klinischen Informationen bei der Interpretation der PET/CT wie auch der CT (Hutchings 2007) herangezogen wurden. 2 Studien analysierten den prognostischen Wert einer positiven bzw. negativen PET ohne

Vergleichstechnologie (Gallamini 2007 und Haioun 2005), und in einer Studie fehlten jegliche Informationen (Zinzani 2006). Aus den Diskussionen der eingeschlossenen Literatur wird jedoch ersichtlich, dass die funktionellen Informationen der PET als Ergänzung zur anatomischen Bildgebung (CT) gesehen werden.

6.11 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiges Ziel von derzeit laufenden und geplanten Therapiestudien ist eine Reduktion der Strahlentherapie. 2 der eingeschlossenen Primärstudien untersuchten diese Fragestellung. Die Picardi-Studie – mit all ihren Einschränkungen – zeigte, dass man nicht automatisch davon ausgehen kann, dass ein negativer PET-Befund nach Therapie richtig negativ und keine weitere Behandlung nötig ist. In der Studie von Hutchings et al. führt eine virtuelle Bestimmung des Bestrahlungsvolumens mittels PET eher zu größeren Bestrahlungsvolumina. Ein möglicher patientenrelevanter Nutzen aufgrund dieser veränderten Bestrahlungsvolumina ließe sich aus den Krankheitsverläufen in dieser Studie nicht ableiten. Ob der Einsatz der PET helfen kann, die therapeutische Strahlendosis bei gleichbleibend gutem Outcome zu reduzieren, muss weiter in Studien untersucht werden.

Ein weiterer Aspekt ist die Strahlenbelastung durch die Untersuchung. Verglichen mit konventioneller funktioneller Diagnostik wie Gallium-Szintigraphie mit 13,9–48 mSv hat die PET mit 7,2–14mSv [149-151] eine niedrigere Strahlenbelastung. Beide Technologien werden zur Beurteilung von Tumoraktivität benutzt.

Eine Exposition mit ionisierender Strahlung ist bei Kindern unter 10 Jahren mit einem ca. 3- bis 4-fach höherem Lebenszeitrisiko für stochastische Strahlenschäden, verglichen mit einer Exposition zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, verbunden [152]. Insbesondere bei Kindern ist Strahlenschutz daher von besonderer Wichtigkeit.

Es fand sich keine Studie, welche den patientenrelevanten Nutzen gegen einen strahlenbedingten Schaden – ob aufgrund der Diagnostik oder einer durch sie veränderten Strahlentherapie – abwägt. Hier besteht noch Forschungsbedarf.

6.12 PET oder PET/CT bei Kindern

Es fanden sich weder in den Evidenzsynthesen noch in der Primärliteratur Studien zum patientenrelevanten Nutzen oder zur diagnostischen oder prognostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kindern, die den Einschlusskriterien entsprachen. Im NIHR-Bericht aus dem Jahr 2007 war die PET für Kinder zwar eine separate Fragestellung, aber es wurden keine entsprechenden Studien zur diagnostischen Güte oder zum patientenrelevanten Nutzen gefunden. Hier besteht ausgeprägter Forschungsbedarf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zu erwartenden (sehr) niedrigen Fallzahlen besondere Anstrengungen erfordern (z. B. multizentrische, internationale Studien). Die Seltenheit einer Erkrankung ist andererseits kein

(angemessener) Grund, Evidenz schlechter Güte für positive Empfehlungen heranzuziehen [153,154].

6.13 Vergleich mit aktuellen Empfehlungen

Die Rolle der PET als bildgebendes Verfahren bei malignen Lymphomen wird in nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen nicht einheitlich eingeschätzt. Im Folgenden werden einige Beispiele zitiert, die Darstellung ist nicht vollständig.

Die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie** beschreibt in ihrer Leitlinie „Maligne Lymphome“ mit Stand Februar 2007 [155] den Stellenwert der PET bei der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle. Entsprechend den Empfehlungen wird der Einsatz der PET bzw. der PET/CT bei der Initialdiagnose wie bei Verlaufskontrollen von malignen Lymphomen nur als ergänzende Bildgebung bei unklaren Befunden und in Situationen befürwortet, in denen sich aus der PET-Bildgebung weitere klinische Konsequenzen ergeben würden. Die Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen wird als ausreichend hoch eingeschätzt, um bei positivem Befund eine weitergehende histologische Abklärung als obligat zu fordern. Ansonsten beschränkt sich der Einsatz der PET auf klinische Studien.

Die NCCN (**National Comprehensive Cancer Network**) Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org/professionals>) geben widersprüchliche Empfehlungen zum Einsatz der PET oder PET/CT bei Patienten mit malignen Lymphomen. Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom werden die PET und PET/CT für das Primärstaging nicht routinemäßig empfohlen, vielmehr sollte die Rolle der PET/CT in weiteren Studien geklärt werden. Die Aussage zum Restaging ist weniger klar: Hier berichten die Leitlinien, dass die PET zum Restaging eingesetzt wird. In seinen Empfehlungen zum Hodgkin-Lymphom empfiehlt die NCCN PET/CT Task Force die PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Lymphomen, einschließlich Hodgkin-Lymphom, zum Primärstaging sowie zur Evaluation von Restgewebe nach Therapie.

Die **Cancer Care Ontario Recommendations** zu „Diagnostic Imaging in Lymphoma“ von 2006 bestätigen, dass die Gallium-Szintigraphie und PET-Scans bei Patienten mit Lymphomen häufig eingesetzt werden. Sie geben jedoch keine Empfehlungen zum Einsatz der PET ab, sondern verweisen auf laufende Leitlinienprojekte und laufende klinische Studien (<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebcdilymphf.pdf>).

Weder das SIGN, das **Scottish Intercollegiate Guideline Network** (www.sign.ac.uk), noch das NICE (www.nice.org.uk) in Großbritannien hat eine Empfehlung zur Rolle der PET beim Management von Patienten mit malignen Lymphomen herausgegeben.

In einem kürzlich publizierten Statement des Imaging **Subcommittee des Internationalen Harmonization Project in Lymphoma** zum Einsatz der PET bei der Evaluierung des Therapieansprechens wird der Mangel an Standardisierung für die Durchführung und Interpretation der PET und PET/CT als Ausgangspunkt dafür genommen, Konsensus-

Empfehlungen zu entwickeln. Die methodischen Grundlagen für die Entwicklung der Empfehlungen waren auf der Internetseite www.jco.org nicht zugänglich. In dem Konsensus-Statement wird unter anderem nochmals darauf hingewiesen, dass insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen nicht alle Entitäten in gleicher Weise der PET-Bildgebung zugänglich sind, dass die PET eine besondere Rolle bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat und dass sich der FDG-Tracer der PET bis zu 2 Wochen nach Chemotherapie und bis zu 3 Monaten nach Strahlentherapie in Entzündungsgewebe anreichern kann. Die Autoren geben weitere spezifische Empfehlungen zu Indikationen für prätherapeutische Scans und zur Interims-PET. Sie stellen fest, dass sich ein Großteil der Empfehlungen von der Expertise der Autoren ableitet, da für viele Aspekte nur begrenzt Literatur zur Verfügung steht [148].

6.14 Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht

Zum Vorbericht sind insgesamt 16 schriftliche Stellungnahmen frist- und formgerecht eingegangen. Aufgrund dieser Stellungnahmen fand am 10.12.2008 eine Erörterung mit den Stellungnehmenden statt. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen und aus der Erörterung bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

6.14.1 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung

Im Rahmen des Stellungnahmeprozesses und der Erörterung wurden weitere Studien genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht hätten eingeschlossen werden müssen. Im Folgenden sind alle genannten Studien tabellarisch aufgelistet und die Gründe für ihre Berücksichtigung oder ihren Ausschluss genannt.

Tabelle 37: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|---------------|--|---|---|
| Amthauer 2005 | Amthauer H, Furth C, Denecke T, et al. FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. <i>Klin Padiatr</i> 2005; 217:327-33. | Retrospektive Studie | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Blum 2003 | Blum RH, Seymour JF, Wirth A, MacManus M, Hicks RJ. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. <i>Clin Lymphoma</i> . 2003 Jun;4(1):43-9. | Die Studie fällt in den Zeitraum der Literatursuche der Evidenzsynthesen und wurde von den Autoren der Evidenzsynthesen nicht eingeschlossen. | Nicht Bestandteil der Ergänzungsrecherche |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|------------------|--|---|---|
| Bourget 2003 | Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). Br J Cancer. 2003 Aug; 89 Suppl 1: S84-91. | Diese Publikation ist eine Kurzversion des FNCLCC-Berichtes, der aus methodischen Gründen (insbesondere fehlender Bezug auf einen Goldstandard) ausgeschlossen wurde. | Ausschlussgründe: E2, A1 |
| Buchmann 2001 | Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. Cancer 2001; 91(5): 889-899. | Im MSAC-Bericht [Part 2 (ii)] und im systematischen Review von Pakos (2005) | Nicht Bestandteil der Ergänzungsrecherche |
| Castellucci 2004 | Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, et al. 18F-FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. Cancer Biother Radiopharm. 2004 Oct;19(5):606-12. | Die Studie fällt in den Zeitraum der Literatursuche der Evidenzsynthesen und wurde von den Autoren der Evidenzsynthesen nicht eingeschlossen. | Nicht Bestandteil der Ergänzungsrecherche |
| Cheson 1999 | Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244. Review. Erratum in: J Clin Oncol 2000 Jun;18(11):2351. | Kein systematischer Review (keine Angaben zur Literatursuche und den Einschlusskriterien für Primärstudien). Im Diskussionsteil berücksichtigt | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Cheson 2007 | Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22. | Kein systematischer Review (keine Angaben zur Literatursuche und den Einschlusskriterien für Primärstudien). Im Diskussionsteil berücksichtigt | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|---------------|---|--|---|
| Dann 2007 | Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. Blood 2007; 109(3): 905-909. | Sowohl bei einigen Patienten mit positiver wie auch mit negativer Interims-PET hat sich aufgrund des PET-Befundes die Therapie geändert. Dies führt zu einer Verzerrung des prädiktiven Werts für eine positive wie negative PET. Daher lässt sich weder für PET-positive noch für PET-negative Patienten eine valide Vierfeldertafel erstellen. | Ausschlussgrund: E2 |
| Fletcher 2008 | Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):480-508. Epub 2008 Feb 20. | Empfehlung, weder systematische Übersicht noch Diagnosestudie | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Furth, 2006 | Furth C, Denecke T, Steffen I, et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28:501-12. | Aus den in der Publikation präsentierten Daten können keine Vierfeldertafeln rekonstruiert werden. PET ist Bestandteil des Referenzstandards | Einschlusskriterien E3 und E4 nicht erfüllt |
| Gambhir, 2001 | Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42(5): 1-93. | Tabellarische Zusammenstellung der Literatur, keine Validitätsprüfung der eingeschlossenen Literatur. Bei Artikeln, die nicht in englischer Sprache vorlagen, wurden nur die englischen Abstracts ausgewertet. Es ist nicht klar, ob 2 Reviewer die Literatur gescreent haben. | Ausschlussgrund: E4 |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|----------------|--|---|--|
| Hillner 2008a | Hillner BE, Siegel BA, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2155-61. Epub 2008 Mar 24. Erratum in: J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25): 4229. | Registerstudie; weder Angaben zum patientenrelevanten Nutzen noch zur diagnostischen Güte | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Hillner 2008b | Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. J Nucl Med. 2008 Dec;49(12): 1928-35. Epub 2008 Nov 7. | Registerstudie; weder Angaben zum patientenrelevanten Nutzen noch zur diagnostischen Güte | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Hillner 2009 | Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. Cancer. 2009 Jan 15;115(2):410-8. | Registerstudie; weder Angaben zum patientenrelevanten Nutzen noch zur diagnostischen Güte | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Hutchings 2006 | Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood 2006; 107(1): 52-59. | In der Publikation von Hutchings 2006 werden die Daten des dänischen Zentrums präsentiert. Die Daten sind zusätzlich Bestandteil der zu einem späteren Zeitpunkt publizierten Multicenterstudie von Gallamini 2007, die im Bericht enthalten ist. Um eine mehrfache Berücksichtigung der gleichen Daten zu verhindern, wurde Hutchings 2006 ausgeschlossen. | Ausschlussgrund A1 |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|-------------------|---|---|--|
| Isasi 2005 | Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005; 104(5): 1066-1074. | Die Studie von Isasi et al. erfüllt knapp nicht die a priori definierten methodischen Anforderungen nach Oxman und Guyatt. Problematisch war vor allem, dass die Literatursuche nicht umfassend war und als „Qualitätskriterium“ für den Referenzstandard nur verlangt wurde, dass er beschrieben war, und die Daten der Primärstudien nur sehr cursorisch beschrieben waren. | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Johnstone 2008 | Johnston PB, Wiseman GA, Micallef IN. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41(11):919-25. | Kein systematischer Review (keine Angaben zur Literatursuche und den Einschlusskriterien für Primärstudien) | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Juweid 2007 | Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):571-8. | Stützt sich auf die systematische Übersicht von Zijlstra 2006. Keine systematische Übersicht | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Kobe 2008 (HD-15) | Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin Lymphoma. Blood 2008; 112 (10), published online DOI:10.1182/blood-2008-06-155820. | Die Zwischenauswertung war bereits in den Vorbericht eingeschlossen. Die vollständige Publikation der Studie wurde in den Abschlussbericht (Studien zur prognostischen Güte der PET) eingeschlossen. | Eingeschlossen |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|--------------------|--|---|---|
| Markova 2009 | Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plutschow A et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. Ann Oncol 2009 [Epub ahead of print] | Die Publikation der Studie wurde in den Abschlussbericht (Studien zur prognostischen Güte der PET) eingeschlossen. | Eingeschlossen |
| Moog 1998 | Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: Detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206(2): 475-481. | Im MSAC-Bericht [Part 2(ii)] | Nicht Bestandteil der Ergänzungsrecherche |
| Moulin-Romsee 2008 | Moulin-Romsee G, Spaepen K, Stroobants S, et al. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Jun;35(6):1074-80. | Retrospektive Studie, Kosteneffektivität | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Najjar 2001 | Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, et al. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). Cancer Biother Radiopharm. 2001 Aug;16(4):297-304. | Die Studie fällt in den Zeitraum der Literatursuche der Evidenzsynthesen und wurde von den Autoren der Evidenzsynthesen nicht eingeschlossen. | Nicht Bestandteil der Ergänzungsrecherche |
| Reske 2001 | Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference Onko-PET III, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11): 1707-1723. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité; | Konsensuskonferenz; weder systematische Übersicht noch Diagnosestudie | Ausschlussgrund: E4 |

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

| Studie | Referenz | Kommentar | Einschluss- / Ausschlussgrund |
|-------------------|--|---|--------------------------------------|
| Seam 2007 | Seam P, luweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood. 2007; 110:3507-16. | Kein systematischer Review (keine Angaben zur Literatursuche und den Einschlusskriterien für Primärstudien) | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Stregar 2007 | Stregar H, Bockisch A, Eschmann SM, et al. Influence of PET/CT-introduction on PET scanning frequency and indications. Results of a multicenter study. Nuklearmedizin. 2007;46(2):57-64. | Die Studie von Stregar 2007 untersuchte den Einfluss der Einführung der PET/CT auf das PET-Untersuchungsspektrum und die Untersuchungszahlen und war daher nicht relevant für die Bearbeitung des Auftrags. | Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt |
| Strauss, 2008 | Stauss J, Franzius C, Pfluger T, et al. Guidelines for 18F-FDG PET and PET/CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:1581-8. | Leitlinie, weder systematische Übersicht noch Diagnosestudie | Einschlusskriterien E4 nicht erfüllt |
| van Tinteren 2002 | van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002 Apr 20;359(9315):1388-93. | Bezieht sich auf Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom | Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt |

6.14.2 Bewertung der Nutzenstudien

Im Rahmen der Stellungnahmen sowie der Erörterung wurde darauf hingewiesen, dass die Studie von Picardi [31] aus verschiedenen Gründen nicht auf die deutsche Situation übertragbar sei. Insbesondere das zur Anwendung gekommene Chemotherapieprotokoll (VEBEP) sei ungeeignet, was sich u. a. aus der hohen Zahl der Rezidive ablesen lasse.

Grundsätzlich wurden für diesen Bericht keine Einschränkungen bezüglich der eingesetzten Therapien gemacht, sodass die Arbeit von Picardi in diesem Punkt den Einschlusskriterien genügt. Es ist plausibel, dass die Wirksamkeit einer vorangegangenen Chemotherapie die diagnostische Güte der PET verändern kann. Diese könnte beeinflussen, wie sicher sich die Indikation zur PET-gesteuerten Strahlentherapie bei Restgewebe im CT stellen lässt. Folgte man dieser Argumentation jedoch streng, müsste der Nutzen der Diagnostik mittels PET bei einer Kombination mit jeder neuen Chemotherapie neu ermittelt werden.

Die höhere Rezidivrate in der PET-negativen, nicht bestrahlten Gruppe in der Picardi-Studie wird im vorliegenden Bericht nicht als Beleg dafür gewertet, dass eine PET-gesteuerte Strahlentherapieplanung nicht nützlich oder gar schädlich wäre. Dazu ist zum einen die Studienqualität zu gering („hohes Verzerrungspotenzial“). Zum anderen wären dafür Belege aus weiteren Studien erforderlich. Die Ergebnisse der Picardi-Studie weisen jedoch darauf hin, dass eine PET-gesteuerte Strahlentherapieplanung zum aktuellen Zeitpunkt mit äußerster Vorsicht durchgeführt und ihre Ergebnisse sorgfältig – am besten im Rahmen von klinischen Studien – überprüft werden sollten [128].

In einer Stellungnahme wird anerkennend erwähnt, dass die Picardi-Arbeit eingeschlossen wurde, obwohl sie streng genommen nicht den Einschlusskriterien entspreche. Es wird jedoch kritisiert, dass für den Leser nicht nachvollziehbar sei, ob sich unter den ausgeschlossenen Arbeiten möglicherweise noch weitere befinden, die bei ähnlicher Erweiterung der Einschlusskriterien in die Nutzenbewertung hätten einbezogen werden müssen.

Sofern keine dramatischen Effekte vorliegen, ist die Zweiarmigkeit eine notwendige Voraussetzung, um Aussagen zu kausal zuordenbaren Effekten einer Intervention machen zu können. Im Rahmen des Screeningprozesses wurden daher alle Arbeiten, die zweiarmig durchgeführt wurden, genau geprüft. Es wurde keine weitere Studie dieser Art zur vorliegenden Fragestellung identifiziert. Auch im Rahmen des Stellungnahmeprozesses und der Erörterung wurde keine derartige Studie genannt, die den Einschlusskriterien entsprochen hätte.

Auf die Picardi-Arbeit wird in einer weiteren Stellungnahme Bezug genommen. Diese kritisiert die unzureichende Erfassung des Nutzens der PET für die Patienten, da nur auf die Unterschiede in den Rezidivraten geachtet worden sei. Entscheidend sei aber auch, dass 86 % der Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach der Primärtherapie bei negativem PET-Befund nicht bestrahlt werden mussten.

Dieser Einwand ist durchaus berechtigt. In zukünftigen Studien sollte daher der potenzielle Nutzen einer PET-gesteuerten Bestrahlungsplanung (Senkung des Risikos eines sekundären Strahlenschadens) dem potenziellen Schaden (höhere Rezidivrate) gegenübergestellt werden. Es müsste vor Studienbeginn festgelegt werden, welches Nutzen-Schaden-Verhältnis noch als positiver Gesamtnutzen angesehen wird. Derartige Angaben wurden in den relevanten Studien nicht gemacht.

In einer weiteren Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass der Nutzen der PET nicht nur in der Detektion von Läsionen bestehe, sondern auch in der genaueren Bestimmung des Zielvolumens der Bestrahlung.

Die einzige Primärstudie, die auch im Ergebnisteil dieses Berichts aufgeführt ist und die eine ähnliche Fragestellung untersuchte, war die Studie von Hutchings et al. [47]. Hier hätte die Bestimmung des Bestrahlungsvolumens mit PET bei 10 von 30 Patienten zu einem anderen Bestrahlungsvolumen geführt als in der konventionellen Diagnostik. 7 der 10 Patienten hätten

aufgrund der PET ein größeres Bestrahlungsvolumen erhalten. Die Bestrahlung wurde entsprechend den Volumina, die mittels konventioneller Diagnostik bestimmt wurden, durchgeführt. 1 Patient wäre aufgrund des PET-Befundes in ein anderes Stadium eingeteilt und dort einem anderen Therapieschema – nämlich intensiverer Chemotherapie ohne Radiotherapie – zugeordnet worden. Trotzdem hatte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren nur 1 Patient einen Rückfall, wobei das Rezidiv jedoch in einem mittels CT identifizierten und bestrahlten Areal auftrat. Die beobachteten Effekte in dieser Studie sind mit großen Unsicherheiten behaftet; die Studie weist jedoch auf die mögliche Problematik einer Reklassifikation („Stage-shift“) mittels PET hin.

In einer Stellungnahme wird bezweifelt, dass die im Bericht erwähnten laufenden Studien zur Wirksamkeit einer Interims-PET die vom Institut geforderten Qualitätskriterien erfüllen. Entweder handle es sich um bloße Machbarkeitsprüfungen, die angestrebten Patientenzahlen seien zu gering oder die Studien untersuchten andere Fragestellungen.

Die Informationen aus den Titeln und Kurzbeschreibungen der geplanten und laufenden Studien, die den Registereinträgen zu entnehmen sind, sind vielversprechend, aber im Detail zu knapp, um ihren Stellenwert in der laufenden PET-Diskussion genau zu benennen.

6.14.3 Diagnosestudien versus RCTs in der Nutzenbewertung

In einer Stellungnahme wird zunächst dargelegt, dass das IQWiG die diagnostische Güte als Surrogatparameter anerkenne. Weiter wird argumentiert, dass die Überlegenheit der PET im Vergleich zur konventionellen Diagnostik eindeutig aus dem Bericht hervorgehe. Daraus lasse sich ein patientenrelevanter Nutzen der PET ableiten.

Der zitierte Abschnitt im Vorbericht bezieht sich auf methodische Überlegungen. Man hofft, dass ein Test mit einer besseren diagnostischen Güte ein besseres Patientenmanagement erlaubt und einen patientenrelevanten Nutzen erzielt. Die diagnostische Güte wird in der Tat als Surrogatendpunkt verwendet. Fraglich ist jedoch, ob dieser Surrogatendpunkt valide ist, d. h. ob aus einer besseren diagnostischen Güte sich zwangsläufig eine bessere Stadieneinteilung und damit ein patientenrelevanter Nutzen eines Tests ergibt.

Die Stadieneinteilungen und die damit verbundenen Therapieschemata wurden mittels diagnostischer Tests entwickelt, die PET nicht enthielten. Beispielsweise hätten die Patienten in der Studie von Hutchings et al. (2007) tendenziell größere Bestrahlungsvolumina erhalten, während bei Lee et al. [156] die Bestrahlungsvolumina mit PET eher kleiner als die mit CT gewesen wären. Patienten können durch Tests mit einer besseren diagnostischen Güte anderen Stadien zugeordnet werden als ohne diese Tests und aufgrund dessen eine aggressivere (bzw. weniger aggressive) Therapie erhalten. Abhängig davon, ob es durch den Test zu einer Reklassifikation kommt, kann diese veränderte Therapie angemessen sein oder aber zu einer Über- bzw. Unterbehandlung führen. Diese Probleme werden in der Fachwelt so auch diskutiert [157,158].

Mit randomisierten Studien, wie z. B. der HD-18-Studie für die Interims-PET, ließe sich dieser Effekt auch für die PET beim Staging untersuchen. RCTs für die PET beim Staging konnten bisher nicht identifiziert werden.

In einer Stellungnahme wird die Frage aufgeworfen, warum die Ergebnisse von Studien, die diskordante Befunde (PET versus Referenzmethode) mittels eines Goldstandards nachuntersuchten, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen worden sind. In der Stellungnahme war festgehalten worden, dass in 2 Studien (Moog, Buchmann), alle diskrepanten Befunde bioptisch untersucht worden seien.

Dazu ist anzumerken, dass in keiner der beiden zitierten Arbeiten tatsächlich alle diskordanten Befunde mittels Biopsie nachuntersucht wurden. In der Arbeit von Moog et al. fanden sich bei 81 Patienten 22 diskordante Befunde hinsichtlich der Diagnosen mit PET und CT [159]. Lediglich 12 von 22 Befunden wurden per Biopsie verifiziert. Alle anderen Fälle wurden mit anderen nicht invasiven Verfahren nachbeobachtet. Dabei galt auch die nochmalige Diagnose mittels PET als Referenztest. Die Verwendung des Indextests (PET) als Referenztest führt jedoch zu den oben beschriebenen gravierenden Messproblemen (Inkorporationsbias). In der Studie von Buchmann et al. fanden sich bei 52 unbehandelten Patienten 44 diskordante Befunde, von denen 31 bioptisch abgesichert werden konnten [78]. 6 Fälle wurden per MRI und weitere 7 per Nachbeobachtung verifiziert. Die Nachbeobachtung ist als Referenzstandard für die PET beim initialen Staging problematisch, da man davon ausgehen muss, dass die Patienten im Verlauf behandelt wurden und die Entwicklung von PET-Befunden aufgrund dessen nicht mehr sicher beurteilbar ist. Insgesamt ist der Referenzstandard in dieser Studie daher bei etwa einem Drittel der Fälle nicht valide.

Abgesehen von den methodischen Schwierigkeiten dieser beiden Studien könnten, wenn lediglich für die diskordanten Befunde eine bioptische Abklärung erfolgt, lediglich Aussagen zu relativen Unterschieden der diagnostischen Kennwerte der beiden Tests gemacht werden. Die absoluten Werte für Sensitivität und Spezifität blieben weiterhin unklar.

Um den Nutzen der PET zu belegen, müsste auch für diese Arten von Studien gezeigt werden, dass die diskordanten Fälle der PET in unterschiedliche Behandlungsstrategien münden, die letztendlich zu Vorteilen für den Patienten führen. Ohne diesen Nachweis wäre zumindest vorstellbar, dass die zusätzlich entdeckten Läsionen entweder irrelevant oder nicht therapierbar sind. Dann würde sich der Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit nicht in einem patientenrelevanten Nutzen niederschlagen [160].

6.14.4 Berücksichtigung von Leitlinien und Konsensuskonferenzen

In mehreren Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass für diese Thematik zentrale Leitlinien und Ergebnisse von Konsensuskonferenzen nicht ausreichend gewürdigt würden.

Die Ergebnisse dieses Berichtes wurden im Kontext wesentlicher Leitlinien diskutiert. Quantitative Ergebnisse der Leitlinien wären berücksichtigt worden, wenn sie – analog zu einem systematischen Review – erhoben und präsentiert worden wären.

6.15 Forschungsbedarf im Kontext von randomisierten und prognostischen Studien

Aufgrund des fehlenden validen Referenzstandards kann der Stellenwert der PET beim primären Staging im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren nur mithilfe einer randomisierten Studie definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersucht. Für eine endgültige Definition des Stellenwertes der PET beim Staging werden randomisierte kontrollierte Studie dringend benötigt.

Zur Klärung des Nutzens erfordern auch die anderen Fragestellungen randomisierte Vergleiche einer Strategie mit und einer Strategie ohne PET. Gerade bei der PET-gesteuerten Strahlentherapieplanung (Restaging und Interims-PET) könnten vor allem Kinder besonders von einer toxizitätsgeminderten Therapie profitieren. Auf diese Gruppe sollte daher in zukünftigen Studien ein besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Obwohl das Hodgkin-Lymphom nur einen kleinen Prozentsatz aller Lymphome ausmacht, stellen Hodgkin-Patienten etwa 50 % der in diesem Bericht erfassten Patienten dar. Studien zur PET-Diagnostik sollten vermehrt auch an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt und die Ergebnisse für die jeweiligen NHL-Entitäten separat berichtet werden.

Zahlreiche der geplanten und laufenden Studien zur Interims-PET mit ihren therapeutischen Konsequenzen sind als nicht vergleichende Beobachtungsstudien angelegt und es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese Studien wichtige Versorgungsfragen nicht beantworten können. Mehr Wert muss darauf gelegt werden, dass Interventionsfragen (wie z. B. die Rolle der Interims-PET) in angemessenen randomisierten Studien evaluiert werden.

Zukünftige prognostische Studien sollten zur Evaluation der prognostischen Aussage der PET bzw. PET/CT bei ausreichender Nachbeobachtungszeit alle anderen wichtigen prognostischen Faktoren, wie z. B. Therapie, in multivariaten Analysen mit einschließen [161]. Die von Juweid et al. [120] sowie Cheson et al. [162] aufgestellten Empfehlungen zur Beurteilung des Therapieansprechens, die auch die PET als eines der Kriterien benutzen, müssen noch validiert werden. Derzeit ist noch unklar, wie ein Interims-PET-Befund interpretiert werden soll, d. h. ob man aus ihm therapeutische Konsequenzen ziehen soll, und wenn ja, welche. Die Interims-PET wird nach 1 bis 4 Chemotherapiezyklen eingesetzt. Der beste Zeitpunkt für eine Interims-PET ist aber unbekannt. Eine Möglichkeit, belastbare Daten zu den noch offenen Fragen in einem möglichst kurzen Zeitraum zu gewinnen, wäre, PET-Diagnostik für diese Fragestellungen ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen.

7 Fazit

Der Stellenwert der PET beim routinemäßigen primären Staging ist durch die bisherigen Studien nicht geklärt. Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist derzeit der Einsatz der PET zur Bewertung des Therapieansprechens sowohl beim Interimsstaging als auch beim Einsatz zwischen 2 Behandlungsmodalitäten. Die Interims-PET demonstrierte die Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Die Trennschärfe war mit der PET größer als mit der Gallium-Szintigraphie. Ob sich die beobachtete Trennschärfe mittels risikoadaptierter Therapie in einen patientenrelevanten Nutzen (Senkung der Toxizität, Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens) umsetzen lässt, ist derzeit Gegenstand von mehreren randomisierten Studien mit unterschiedlichen Lymphomentitäten und Krankheitsstadien. Die Rolle der PET bei der Rezidivdiagnostik ist unklar, da keine entsprechenden Studien vorliegen.

Aufgrund des fehlenden validen Referenzstandards kann der Stellenwert der PET im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren für alle Fragestellungen dieses Berichts nur mithilfe von kontrollierten (idealerweise randomisierten) Studien definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersuchen. Eine Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens beim Krankheitsbild der malignen Lymphome sollte daher entweder erst nach erbrachter Effektivitätsprüfung oder im Rahmen von vergleichenden klinischen Studien erfolgen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Gruppe der Kinder gerichtet werden, da die Effekte der Diagnostik mittels PET in dieser Patientengruppe bisher am wenigsten untersucht wurden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Eingeschlossene Primärstudie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(9): 1721-1727.

8.2 Eingeschlossene HTA-Berichte, systematische Übersichten und Meta-Analysen

Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium [Online]. 06.2006 [Zugriff am 07.2007]. (KCE-Reports; Band 22B). URL: <http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762>.

Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007; 11(44): iii-267.

Font CR, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utility of PET-FDG in assessing lymphoma: systematic review of results after chemo and immunotherapy [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/AETSA_2006-16_PETFDGLinfoma.pdf.

Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [Online]. 05.2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111(2): 504-516.

Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii [Online]. In: Systematic review. 05.2001 [Zugriff am 07.2007]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/92DBCCFB8B30B2DCA25745C001DDB17/\\$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/92DBCCFB8B30B2DCA25745C001DDB17/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf).

Mercedes Reza G. Efectividad seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC [Online]. 10.2004 [Zugriff am 09.2007]. URL: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>.

Nowacki M, Bartnik W, Bidzinski M, Kawecki A, Ruka W, Walewski J et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2006]. URL: http://aotm.eu/pliki/bad/hta/PET-CT_clinical_full_ENG.pdf.

Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 958-963.

Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008; 49(1): 13-21.

Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91(4): 522-529.

Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: „18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review" (*Haematologica* 2006; 91(4): 522-529) *Haematologica* 2007; 92(1): 136.

8.3 Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(12): 2547-2557.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3746-3752.

Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106(4): 1376-1381.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2007; 78(3): 206-212.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112(10): 3989-3994.

Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plutschow A et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann Oncol* 19.02.2009 [Epub ahead of print].

Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, Van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007; 109(2): 486-491.

Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1296-1300.¹

¹ Referenz identifiziert in der Literaturrecherche, jedoch ebenfalls angegeben in der Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSg)

9 Literatur

1. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120(Suppl 12): 1-39.
2. Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. Maligne Lymphome [Online]. 02.2007 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_181.pdf.
3. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husemann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003 - 2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2008. URL: http://www.rki.de/cln_100/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf.
4. Hiddemann W, Dreyling M, Stein H. Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2005.
5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States: 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1): 265-276.
6. Kasper LD, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2007.
7. Lohri A, Dellas S, Dirnhofer S, Herrmann R, Knecht H, Nitzsche E et al. Die malignen Lymphome: Teil 1. *Schweiz Med Forum* 2002; (34): 773-780.
8. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Internist* 2007; 48(4): 351-361.
9. Lohri A, Dirnhofer S, Gregor M, Jost L, Herrmann R, Vögeli M. Die malignen Lymphome: Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2002; (35): 803-809.
10. Sökler M, Abele U, Belka C, Berneburg M, Bosse A, Brandes A et al. Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Online]. 09.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv-p-765/Therapieempfehlungen/TLL_Lymphome.pdf.
11. Lohri A, Jost L, Landmann CH, Passweg J, Herrmann R. Die malignen Lymphome: Teil 3. *Schweiz Med Forum* 2002; (36): 827-834.
12. Krause SW, Schmitz S, Engert A. Morbus Hodgkin [Online]. 02.10.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_177.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht des G-BA nach § 91 Abs. 7 SGB V: Krankenhausbehandlung; Positronenemissionstomographie [Online]. 02.03.2006 [Zugriff am 28.04.2008]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-86/2005-12-20-khb-PET-NSCLC-Abschluss.pdf>.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Positronen-Emissions -Tomographie (PET): zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäss §135 Abs.1 SGB V [Online]. 23.05.2002 [Zugriff am 26.09.2007]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-238/2003-05-23-Abschluss-PET.pdf>.
15. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. Nucl Med Commun 2007; 28(5): 355-357.
16. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003; 10(3): 25.
17. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. Lung Cancer 2004; 44(3): 317-325.
18. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technol Assess 2004; 8(25): 1-234.
19. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981; 124(6): 703-710.
20. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.
21. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. 18.04.2006 [Zugriff am 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
23. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Ann Intern Med 2001; 134(8): 657-662.
24. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.
25. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.
26. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(1): 91-98.

27. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354(9193): 1896-1900.
28. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 1-12.
29. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
30. Raatz H, Suter K, Simon M, Scheibler F, Hausner E, Lange S. Search strategies for retrieving HTA-reports [Online]. In: *EbM 2008: evidenzbasierte Primärversorgung und Pflege*; 9. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin und Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft; 22.-23.02.2008; Witten-Herdecke, Deutschland. 12.02.2008 [Zugriff am 25.03.2009]. URL: <http://www.egms.de/en/meetings/ebm2008/08ebm52.shtml>.
31. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(9): 1721-1727.
32. Font CR, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utility of PET-FDG in assessing lymphoma: systematic review of results after chemo and immunotherapy [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/AETSA_2006-16_PETFDGLinfoma.pdf.
33. Nowacki M, Bartnik W, Bidzinski M, Kawecki A, Ruka W, Walewski J et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2006]. URL: http://aotm.eu/pliki/bad/hta/PET-CT_clinical_full_ENG.pdf.
34. Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [Online]. 05.2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf.
35. Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium [Online]. 06.2006 [Zugriff am 07.2007]. (KCE-Reports; Band 22B). URL: <http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762>.
36. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007; 11(44): iii-267.

37. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii [Online]. In: Systematic review. 05.2001 [Zugriff am 07.2007]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/92DBCCFBD8B30B2DCA25745C001DDB17/\\$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/92DBCCFBD8B30B2DCA25745C001DDB17/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf).
38. Mercedes Reza G. Efectividad seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC [Online]. 10.2004 [Zugriff am 09.2007]. URL: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>.
39. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111(2): 504-516.
40. Terasawa T. FDG-PET for response assessment of malignant lymphoma [Japanisch]. *Rinsho Hoshasen* 2007; 52(3): 418-424.
41. Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 958-963.
42. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91(4): 522-529.
43. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: „18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review" (*Haematologica* 2006; 91(4): 522-529). *Haematologica* 2007; 92(1): 136.
44. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106(4): 1376-1381.
45. Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(12): 2547-2557.
46. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3746-3752.
47. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2007; 78(3): 206-212.

48. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, Van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007; 109(2): 486-491.
49. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early Positron Emission Tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1296-1300.
50. Diehl V, Kobe C, Haverkamp H, Dietlein M, Engert A. FDG-PET for assessment of residual tissue after completion of chemotherapy in Hodgkin lymphoma: report on the 2nd interim analysis of the PET investigation in the trial HD15 of the GHSG. *Blood* 2007; 110(11): 212.
51. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112(10): 3989-3994.
52. Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plutschow A et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann Oncol* 19.02.2009 [Epub ahead of print].
53. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature; III: how to use an article about a diagnostic test; A: are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271(5): 389-391.
54. Kent DL, Haynor DR, Larson EB, Deyo RA. Diagnosis of lumbar spinal stenosis in adults: a metaanalysis of the accuracy of CT, MR, and myelography. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158(5): 1135-1144.
55. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630-1636.
56. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(5-6): 543-553.
57. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(9): 1514-1523.
58. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(3): 325-329.
59. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, Von Schulthess GK et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging; do we need contrast-enhanced CT. *Radiology* 2004; 232(3): 823-829.

60. Dussault FP, Nguyen VH, Rchet F. Positron emission tomography in Québec. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé; 2001. URL: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=65e3c486983f01767e90e114f7ff1e23>.
61. Borguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. 2002 standards, options and recommendations for use of positrons emission tomography with 18F-FDG in oncology [Französisch]. Bull Cancer 2003; 90(2): 5-15.
62. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, Von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25(7): 721-728.
63. La Fougere C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(12): 1417-1425.
64. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, Van der Walt J et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood 1998; 91(9): 3340-3346.
65. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. J Nucl Med 1999; 40(9): 1407-1413.
66. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. J Clin Oncol 1998; 16(2): 603-609.
67. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. Acta Oncol 1999; 38(6): 799-804.
68. Young CS, Young BL, Smith SM. Staging Hodgkin's disease with 18-FDG PET: comparison with CT and surgery. Clin Positron Imaging 1998; 1(3): 161-164.
69. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 2002; 112(4): 262-268.
70. Hong SP, Hahn JS, Lee JD, Bae SW, Youn MJ. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and 67Ga scan. Yonsei Med J 2003; 44(5): 779-786.
71. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. Ann Nucl Med 2002; 16(5): 337-345.

72. Shen YY, Kao A, Yen RF. Comparison of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 citrate scintigraphy for detecting malignant lymphoma. *Oncol Rep* 2002; 9(2): 321-325.
73. Delbeke D, Martin WH, Morgan DS, Kinney MC, Feurer I, Kovalsky E et al. 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose imaging with positron emission tomography for initial staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(1): 105-114.
74. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12(6): 825-830.
75. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90(3): 620-625.
76. Yamamoto F, Tsukamoto E, Nakada K, Takei T, Zhao S, Asaka M et al. 18F-FDG PET is superior to 67Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med* 2004; 18(6): 519-526.
77. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH et al. Comparison between 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(6): 411-416.
78. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer* 2001; 91(5): 889-899.
79. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1273-1279.
80. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86(3): 266-273.
81. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101(10): 3875-3876.
82. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N et al. 18-F-FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9): 1155-1165.
83. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jager U, Chott A, Raderer M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003; 64(4): 336-340.

84. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET): a systematic review; ICES investigative report [Online]. 05.2001 [Zugriff am 30.09.2007]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health%5FTechnology%5FAssessment%2DPET%5FMay%2D2001%2Epdf.
85. Lassen U. Positron emission tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG): a literature review for clinical use on the fields of oncology, cardiology and neurology [Dänisch] [Online]. 06.2001 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/PET/katalog.pdf>.
86. Schot BW, Pruijm J, Van Imhoff GW, Sluiter W, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 490-495.
87. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(1): 22-28.
88. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(1): 85-92.
89. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91(4): 475-481.
90. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1160-1168.
91. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482-489.
92. Filmont JE, Czernin J, Yap C, Silverman DH, Quon A, Phelps ME et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest* 2003; 124(2): 608-613.
93. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005; 14(5): 1209-1214.
94. Panizo C, Perez-Salazar M, Bendandi M, Rodriguez-Calvillo M, Boan JF, Garcia-Velloso MJ et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(9): 1829-1833.

95. Dobert N, Menzel C, Berner U, Hamscho N, Wördehoff N, Mitrou P et al. Positron emission tomography in patients with Hodgkin's disease: correlation to histopathologic subtypes. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18(4): 565-571.
96. Zinzani PL, Chierichetti F, Zompatori M, Tani M, Stefoni V, Garraffa G et al. Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(6): 1239-1243.
97. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy; is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007; 244(1): 257-262.
98. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttesch JF, Frangoul HA et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(5): 300-306.
99. Bjurberg M, Gustavsson A, Ohlsson T, Brun E. FDG-PET in the detection of residual disease and relapse in patients with Hodgkin's lymphoma: experience from a Swedish centre. *Acta Oncol* 2006; 45(6): 743-749.
100. Dittmann H, Sökler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001; 8(6): 1393-1399.
101. Filmont JE, Yap CS, Ko F, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with previously treated Hodgkin's disease. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(1): 47-54.
102. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(4): 399-402.
103. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11(1): 147-150.
104. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M et al. Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(2): 41-47.
105. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ, Ko F, Safaei A et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *Mol Imaging Biol* 2003; 5(4): 232-239.
106. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 2006; 36(6): 524-531.

107. Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET. *Ann Oncol* 2005; 16(9): 1524-1529.
108. Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H et al. Role of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. *Radiography* 1999; 5(3): 155-163.
109. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10(10): 1181-1184.
110. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94(2): 429-433.
111. De Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8(1): 57-60.
112. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19(11): 1055-1063.
113. Maisey NR, Hill ME, Webb A, Cunningham D, Flux GD, Padhani A et al. Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses. *Eur J Cancer* 2000; 36(2): 200-206.
114. De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12(1): 29-37.
115. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 123-130.
116. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44(8): 1225-1231.
117. Mocikova H, Markova J, Belohlavek O, Cap F, Cermak F, Feltl D et al. Comparison between conventional imaging methods and positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma [Tschechisch]. *Cas Lek Cesk* 2004; 143(7): 476-479.
118. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 414-419.

119. Wickmann L, Luders H, Dorffel W. 18-FDG-PET-Befunde bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Hodgkin: retrospektive Auswertung zur Korrelation mit anderen bildgebenden Verfahren bei der initialen Stagingdiagnostik und zum prädiktiven Wert bei Verlaufsuntersuchungen. *Klin Padiatr* 2003; 215(3): 146-150.
120. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4652-4661.
121. Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J* 2004; 34(7): 388-397.
122. Keresztes K, Lengyel Z, Devenyi K, Vadasz G, Miltenyi Z, Illes A. Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol* 2004; 112(4): 194-199.
123. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98(10): 2930-2934.
124. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J et al. Can positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity. *Br J Haematol* 2001; 115(2): 272-278.
125. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91(2): 302-310.
126. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 793-800.
127. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, Van der Hoeven JJ, Teule GJ et al. 18-FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 454-462.
128. Yahalom J. Omitting radiotherapy after attaining FDG PET-negative status following chemotherapy alone for Hodgkin lymphoma: a randomized study caveat. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(9): 1667-1669.
129. Andre M, Raemaekers J, Van der Maazen R, Reman O, Van't Veer M, Lutgenburg E et al. The H10 EORTC/GELA randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 5): 7.

130. Johnson P, Federico M, Enblad G, Burton C, Smith P, Qian W et al. Response-adapted therapy using FDG-PET scanning after initial ABVD: the UK NCRI Italian and Nordic trial in advanced hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2008; 92(Suppl 5): 7.
131. Fuchs M, Borchmann P, Dietlein M, Eich H, Müller HP, Pfistner B et al. The new trial generation of the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Haematologica* 2007; 92(Suppl 5): 7.
132. You JJ, Levine M. Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (PET/CT) for the diagnosis of recurrent cancer: a feasibility study [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 28.05.2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00686465>.
133. Swinnen LJ. Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography in predicting risk of relapse in patients with Non-Hodgkin's lymphoma: who are undergoing combination chemotherapy with or without autologous stem cell or bone marrow transplant [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.05.2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238368>.
134. Savvides P. Positron emission tomography using fludeoxyglucose F 18 in predicting response to treatment in patients who are receiving rituximab and combination chemotherapy for newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110006>.
135. Mamot C, Bargetzi M, Martinelli G. PET scans in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.05.2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00544219>.
136. Stewart D. FDG-PET-stratified R-DICEP and R-Beam/ASCT for diffuse large B-cell lymphoma [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.09.2007 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530179>.
137. Coiffier B, Casanovas RO, Morschhauser F. A study of two associations of rituximab and chemotherapy with a PET-driven strategy in lymphoma [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 09.07.2007 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00498043>.
138. Eghbali H, Reman O, Raemaekers J, Andre M. Fludeoxyglucose F 18 PET scan-guided therapy or standard therapy in treating patients with previously untreated stage I or stage II Hodgkin's lymphoma [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.05.2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00433433>.
139. Swinnen LJ. Rituximab and combination chemotherapy in treating patients with stage II, stage III or stage IV diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 12.06.2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274924>.
140. Naumann R. Optimization of the primary therapy for patients with Hodgkin's disease and evaluation of PET [Online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 28.12.2005 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00188149>.

141. Körholz D, Wallace W, Landman-Parker J. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group: first international inter-group study for classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents [unveröffentlicht]. 2006.
142. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336(7653): 1106-1110.
143. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1066-1074.
144. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: units of analysis. *BMJ* 1997; 314(7098): 1874.
145. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: a review of methods. *Health Technol Assess* 2007; 11(50): iii-51.
146. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4577-4580.
147. Lijmer JG, Bossuyt PM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
148. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 571-578.
149. Strahlenschutzkommission. Anwendung dosissparender kurzlebiger Radiopharmaka in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Stellungnahme der Strahlenschutzkommission [Online]. 07.2007 [Zugriff am 02.03.2009]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/1997/ssk9708.pdf>.
150. Strahlenschutzkommission. Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen: Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Berlin: Hoffmann; 2006. (Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; Band 51). URL: <http://www.ssk.de/pub/volltext/h51.pdf>.
151. Hacker M, Schnell-Inderst P, Nosske D, Weiss M, Stamm-Meyer A, Brix G et al. Strahlenbelastung durch nuklearmedizinische Untersuchungen in Deutschland 1996 bis 2000: Multicenter- Studie zur Evaluation alters- und geschlechtsbezogener Patientendaten. *Nuklearmedizin* 2005; 44(4): 119-130.
152. Strahlenschutzkommission. Bildgebende Diagnostik beim Kind: Strahlenschutz, Rechtfertigung und Effektivität; Empfehlung der Strahlenschutzkommission [Online]. 07.2006 [Zugriff am 03.03.2009]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/2006/ssk0608.pdf>.

153. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2000 (L18): L18/1-L18/5 .
154. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2008; 102(1): 25-30.
155. Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. Leitlinien maligne Lymphome [Online]. 02.2007 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.
156. Lee YK, Cook G, Flower MA, Rowbottom C, Shahidi M, Sharma B et al. Addition of 18F-FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma. Radiother Oncol 2004; 73(3): 277-283.
157. Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN. Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. Arch Intern Med 2008; 168(14): 1541-1549.
158. Golder W. Positron emission tomography and lymphoma therapy. Onkologie 2001; 24(5): 496-498.
159. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206(2): 475-481.
160. Lord SJ, Irwig LM, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? Ann Intern Med 2009; 144(11): 850-855.
161. Guyatt G, Rennie D, Meade DJ. User' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. New York: McGraw-Hill; 2008.
162. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17(4): 1244-1253.
163. Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. J Nucl Med 2008; 49(1): 13-21.
164. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140(3): 189-202.
165. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/\\$File/guidelines2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/$File/guidelines2.pdf).

166. Kelly S, Berry E, Roderick P, Harris KM, Cullingworth J, Gathercole L et al. The identification of bias in studies of the diagnostic performance of imaging modalities. *Br J Radiol* 1997; 70(838): 1028-1035.
167. Whiting P, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS: a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6(6): 9.
168. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(10): 1117-1122.
169. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G et al. Positron emission tomography with 18F-2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia* 2002; 16(2): 260-267.
170. Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H, Reske SN. Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2000; (156): 78-89.
171. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostische Bedeutung der Therapiekontrolle durch die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18-Deoxyglucose bei Patienten mit malignen Lymphomen. *Nuklearmedizin* 2001; 40(1): 23-30.
172. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(2): 103-111.
173. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier-Borst W, Van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. *Eur J Nucl Med* 1995; 22(5): 434-442.
174. Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R, Trento P et al. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: our first experience. *Tumori* 1997; 83(3): 679-684.
175. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *Radiographics* 1993; 13(5): 1047-1062.
176. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol* 1999; 10(10): 1185-1189.
177. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38(3): 343-348.

178. Itti E, Haioun C, Rhamouni A, Reyes F, Meignan M. Aggressive large cell lymphoma: early assessment of therapeutic efficacy by positron emission tomography [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2004; 28(7): 327-332.
179. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G et al. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999; 20(1): 13-20.
180. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85(6): 613-618.
181. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Söderström KO et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995; 86(9): 3522-3527.
182. Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 307-315.
183. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190(1): 111-116.
184. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: orrelation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 686-691.
185. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992; 33(3): 325-329.
186. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 1994; 8(3): 187-191.
187. Rodriguez M, Rehn S, Ahlström H, Sundström C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1790-1796.
188. Rodriguez M, Ahlström H, Sundin A, Rehn S, Sundström C, Hagberg H et al. 18F-FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 1997; 36(6): 577-584.
189. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91(12): 4464-4471.
190. Schöder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42(8): 1139-1143.

191. Schot BW, Van Imhoff GW, Pruim J, Sluiter W, Vaalburg W, Vellenga E. Predictive value of early 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123(2): 282-287.

192. Shah N, Hoskin P, McMillan A, Gibson P, Lowe J, Wong WL. The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management of lymphomas. *Br J Radiol* 2000; 73(869): 482-487.

193. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, De Groot T et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1356-1363.

194. Torizuka T, Zasadny KR, Kison PV, Rommelfanger SG, Kaminski MS, Wahl RL. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to 131I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41(6): 999-1005.

195. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6): 737-743.

196. Wegner EA, Barrington SF, Kingston JE, Robinson RO, Ferner RE, Taj M et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(1): 23-30.

197. Weidmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B et al. Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1999; 34(5): 545-551.

Anhang A: Literaturrecherche

Anhang A-1: Suchstrategie (Nutzen-Studien)

MEDLINE (Ovid)

Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

| # | Searches | Results |
|----|---|---------|
| 1 | Positron-Emission Tomography/ | 9547 |
| 2 | Tomography, Emission-Computed/ | 24364 |
| 3 | (pet or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomography\$)).ab,ti. | 39017 |
| 4 | pet\$.ab,ti. and (deoxy\$ or fluor\$ or 18fluor\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or fludeoxy\$).mp. | 14104 |
| 5 | or/1-4 | 49830 |
| 6 | exp lymphoma/ | 121361 |
| 7 | (lymphom\$ or lymphoid).ab,ti. | 143510 |
| 8 | (hodgkin\$ or non-hodgkin\$ or nonhodgkin\$).ab,ti. | 43159 |
| 9 | ((prolympho\$ or myelo\$) adj6 leukem\$).ab,ti. | 38492 |
| 10 | ((hemato\$ or haemato\$ or plasma cell or nonlymphoid\$) adj6 (malign\$ or neoplas\$)).ab,ti. | 15330 |
| 11 | (hair\$ adj6 cell\$ adj6 leu\$).ab,ti. | 3202 |
| 12 | or/6-11 | 240363 |
| 13 | and/5,12 | 1525 |
| 14 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt. | 259563 |
| 15 | CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt. | 78920 |
| 16 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ | 55151 |
| 17 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/ | 55151 |
| 18 | RANDOM ALLOCATION/ | 61748 |
| 19 | DOUBLE BLIND METHOD/ | 98624 |
| 20 | SINGLE BLIND METHOD/ | 12235 |
| 21 | or/14-20 | 437671 |
| 22 | ANIMAL/ not HUMAN/ | 3224213 |
| 23 | 21 not 22 | 409944 |

| | | |
|----|--|---------|
| 24 | CLINICAL TRIAL.pt. | 453774 |
| 25 | exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ | 206482 |
| 26 | (clinic\$ adj25 trial\$.tw. | 157029 |
| 27 | ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw. | 98774 |
| 28 | PLACEBOS/ | 27461 |
| 29 | placebo\$.tw. | 115994 |
| 30 | random\$.tw. | 446751 |
| 31 | RESEARCH DESIGN/ | 53118 |
| 32 | (latin adj square).tw. | 2643 |
| 33 | or/24-32 | 965238 |
| 34 | 33 not 22 | 898111 |
| 35 | 34 not 23 | 512158 |
| 36 | COMPARATIVE STUDY.pt. | 1412031 |
| 37 | exp EVALUATION STUDIES AS TOPIC/ | 652993 |
| 38 | exp EVALUATION STUDIES/ | 106556 |
| 39 | FOLLOW UP STUDIES/ | 372046 |
| 40 | PROSPECTIVE STUDIES/ | 247350 |
| 41 | (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw. | 2064953 |
| 42 | Cross-Over Studies/ | 22273 |
| 43 | or/36-42 | 3935130 |
| 44 | 43 not 22 | 3091610 |
| 45 | 44 not (23 or 35) | 2461015 |
| 46 | 23 or 35 or 45 | 3383117 |
| 47 | and/13,46 | 507 |

EMBASE 1980 to 2008 Week 23 (Ovid)

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

| # | Searches | Results |
|---|--|---------|
| 1 | Positron Emission Tomography/ | 37247 |
| 2 | whole body tomography/ | 230 |
| 3 | computer assisted emission tomography/ | 1777 |
| 4 | (pet or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomograph\$)).ab,ti. | 34355 |
| 5 | pet\$.ab,ti. and (deoxy\$ or fluor\$ or 18fluor\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or fludeoxy\$).mp. | 13523 |
| 6 | or/1-5 | 47538 |

| | | |
|----|---|---------|
| 7 | exp lymphoma/ | 93483 |
| 8 | (lymphom\$ or lymphoid).ab,ti. | 112001 |
| 9 | (hodgkin\$ or non-hodgkin\$ or nonhodgkin\$).ab,ti. | 32234 |
| 10 | ((prolympho\$ or myelo\$) adj6 leukem\$).ab,ti. | 30327 |
| 11 | (hair\$ adj6 cell\$ adj6 leu\$).ab,ti. | 2614 |
| 12 | ((hemato\$ or haemato\$ or plasma cell or nonlymphoid\$) adj6 (malign\$ or neoplas\$)).ab,ti. | 12926 |
| 13 | or/7-12 | 178982 |
| 14 | and/6,13 | 1877 |
| 15 | ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw. | 90426 |
| 16 | placebo\$.ab,ti. | 105549 |
| 17 | random\$.ab,ti. | 371083 |
| 18 | (Clinic\$ adj6 trial\$).ab,ti. | 119986 |
| 19 | Randomized Controlled Trial/ | 158308 |
| 20 | controlled clinical trial/ | 46499 |
| 21 | randomization/ or random sample/ | 26726 |
| 22 | Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ | 76263 |
| 23 | (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ti. | 1665890 |
| 24 | or/15-23 | 1964960 |
| 25 | and/14,24 | 250 |

Central (Ovid)

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials 2nd Quarter 2008

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

| # | Searches | Results |
|---|---|---------|
| 1 | Positron-Emission Tomography/ | 291 |
| 2 | Tomography, Emission-Computed/ | 498 |
| 3 | (pet or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomography\$)).ab,ti. | 1251 |
| 4 | pet\$.ab,ti. and (deoxy\$ or fluor\$ or 18fluor\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or fludeoxy\$).mp. | 406 |
| 5 | or/1-4 | 1374 |
| 6 | exp lymphoma/ | 1981 |
| 7 | (lymphom\$ or lymphoid).ab,ti. | 2909 |
| 8 | (hodgkin\$ or non-hodgkin\$ or nonhodgkin\$).ab,ti. | 2280 |
| 9 | ((prolympho\$ or myelo\$) adj6 leukem\$).ab,ti. | 1430 |

| | | |
|----|---|------|
| 10 | ((hemato\$ or haemato\$ or plasma cell or nonlymphoid\$) adj6 (malign\$ or neoplas\$)).ab,ti. | 507 |
| 11 | (hair\$ adj6 cell\$ adj6 leu\$).ab,ti. | 65 |
| 12 | or/6-11 | 6072 |
| 13 | and/5,12 | 24 |

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)--1945-present

Social Sciences Citation Index (SSCI) – 1956-present

Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) – 1975-present

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

| # | Searches | Results |
|----|--|----------|
| 1 | Topic=(pet OR tac OR tomograph*) | >100.000 |
| 2 | TS=(petscan*) | 14 |
| 3 | TS=(Positron and emission) | 38.827 |
| 4 | TS=(Positron and tomography) | 37.427 |
| 5 | #4 OR #3 OR #2 OR #1 | >100.000 |
| 6 | TS=(random*) | >100.000 |
| 7 | TS=(clinic* SAME trial*) | >100.000 |
| 8 | TS=((singl* OR doubl*) SAME (blind* OR mask*)) | >100.000 |
| 9 | TS=((prospectiv*) AND (trial* OR stud*)) | 75.275 |
| 10 | #9 OR #8 OR #7 OR #6 | >100.000 |
| 11 | TS=(hodgkin* or non-hodgkin* or nonhodgkin*) | 52.607 |
| 12 | TS=(lymphom* or lymphoid) | >100.000 |
| 13 | TS=((prolympho* or myelo*) SAME leukem*) | 54.978 |
| 14 | TS=((hemato* or haemato* or plasma cell or nonlymphoid*) SAME (malign* or neoplas*)) | 17.683 |
| 15 | TS=(hair* SAME cell* SAME leu*) | 3.463 |
| 16 | #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 | >100.000 |
| 17 | #16 AND #10 AND #5 | 229 |

Anhang A-2: Suchstrategie (Diagnostische und prognostische Güte)

Primärrecherche

Pubmed (Primärliteratur), 05.12.2007

| # | Searches | Results |
|-----|--|---------|
| #1 | Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh] | 7373 |
| #2 | Search pet[tiab] OR petscan[tiab] OR (Positron[tiab] AND emission[tiab]) OR (Positron[tiab] AND tomography[tiab]) | 34884 |
| #3 | Search lymphoma[mesh] | 118046 |
| #4 | Search lymphoma[tiab] | 79107 |
| #5 | Search (#1) OR (#2) | 36298 |
| #6 | Search (#3) OR (#4) | 139866 |
| #7 | Search (#5) AND (#6) | 1076 |
| #12 | Search (#5) AND (#6) Limits: Publication Date from 2005 to 2007 | 514 |
| #13 | Search ((deoxyglucose[MeSH] OR deoxyglucose[TW] OR desoxyglucose[TW] OR deoxy-glucose[TW] OR desoxy-glucose[TW] OR deoxy-d-glucose[TW] OR desoxy-d-glucose[TW] OR 2deoxyglucose[TW] OR 2deoxy-d-glucose[TW] OR fluorodeoxyglucose[TW] OR fluorodesoxyglucose[TW] OR fludeoxyglucose[TW] OR fluorodeoxyglucose[TW] OR fluordesoxyglucose[TW] OR 18fluorodeoxyglucose[TW] OR 18fluordesoxyglucose[TW] OR 18fluorodeoxyglucose[TW] OR fdg*[TW] OR 18fdg*[TW] OR 18f-dg*[TW] OR ((fluor[TW] OR 2fluor*[TW] OR fluoro[TW] OR fluorodeoxy[TW] OR fludeoxy[TW] OR fluorine[TW] OR 18f[TW] OR 18flu*[TW]) AND glucose[TW])) AND (pet[TW] OR pet/*[TW] OR petscan*[TW] OR tomography, emission-computed[MeSH] OR (emission[TW] AND (tomograph [TW] OR tomographs [TW] OR tomographic*[TW] OR tomography[TW] OR tomographies[TW]))) Limits: Publication Date from 2005 to 2007 | 3797 |
| #14 | Search (#13) AND (#6) Limits: Publication Date from 2005 to 2007 | 357 |
| #15 | Search (#14) OR (#12) Limits: Publication Date from 2005 to 2007 | 516 |

MEDLINE (PubMed) Synthesen, 05.12.2007

| # | Searches | Results |
|-----|--|---------|
| #1 | "Positron-Emission Tomography"[Mesh] | 7284 |
| #5 | pet[tiab] OR petscan[tiab] OR (Positron[tiab] AND emission[tiab]) OR (Positron[tiab] AND tomography[tiab]) | 34878 |
| #6 | lymphoma[mesh] | 117877 |
| #7 | Search lymphoma[tiab] | 79090 |
| #8 | #1 or #5 | 36282 |
| #9 | #6 or #7 | 139808 |
| #10 | #8 and #9 | 1074 |
| #13 | #8 and #9 Limits: Systematic Reviews | 21 |

EMBASE 1980 to 2007 Week 49 (Primärliteratur und Synthesen), 10.12.2007

| # | Searches | Results |
|-----|---|---------|
| #1 | system\$ review\$.ab,ti. | 12811 |
| #2 | ((pool\$ or meta) and analys\$).ab,ti. | 35136 |
| #3 | metaanalys\$.ab,ti. | 1000 |
| #4 | (medline or embase or cochrane).ab,ti. | 21685 |
| #5 | (review? and search\$).ab,ti. | 22121 |
| #6 | Systematic Review/ | 20896 |
| #7 | Meta Analysis/ | 32571 |
| #8 | (Medline or Cochrane Library or Embase).sh. | 14120 |
| #9 | or/1-8 [Filter Systematic Review] | 96128 |
| #10 | (pet or petscan or (Positron and emission) or (Positron and tomography)).ti,ab. | 32500 |
| #11 | *positron emission tomography/ | 13084 |
| #12 | exp Lymphoma/ | 90318 |
| #13 | lymphom\$.ti,ab. | 76799 |
| #14 | 10 or 11 [PET] | 33666 |
| #15 | 12 or 13 [Lymphom] | 107337 |
| #16 | 14 and 15 | 1161 |
| #17 | 9 and 16 [Ergebnis Systematic Reviews] | 28 |
| #18 | limit 16 to yr="2005 - 2008" | 529 |
| #19 | 18 not 17 [Ergebnis Primärliteratur] | 513 |

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED); Social Sciences Citation Index (SSCI); Arts & Humanities Citation Index (A&HCI), (Synthesen) 05.02.2008

| # | Searches | Results |
|----|--------------------------------------|---------|
| #1 | Topic=(pet OR tac OR tomograph*) | >100000 |
| #2 | Topic=(cancer or lymphom*) | >100000 |
| #3 | #2 AND #1 | 21.780 |
| #4 | Topic=(health technology assessment) | 1.957 |
| #5 | Topic=(systematic review) | 17.836 |
| #6 | #5 OR #4 | 19.657 |
| #7 | #6 AND #3 | 99 |

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials, Primärliteratur),
 20.05.2008

| # | Begriff (im Text) / Einschränkung | Treffer |
|----|--|---------|
| #1 | PET and Lymphoma | 11 |
| #2 | Positron-Emission Tomography and Lymphoma | 13 |
| #3 | #2 AND #1, Einschränkung: Publikationsjahr 2005-2007 | 6 |

Nachrecherche

MEDLINE (Pubmed), Primärliteratur

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

| # | Searches | Results |
|-----|--|---------|
| #2 | Search "POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY"[Mesh] | 9006 |
| #3 | Search pet[tiab] OR petscan[tiab] OR (Positron[tiab] AND emission[tiab]) OR (Positron[tiab] AND tomography[tiab]) | 37097 |
| #4 | Search LYMPHOMA[mesh] | 120390 |
| #5 | Search lymphoma[tiab] | 81568 |
| #6 | Search #2 OR #3 | 38840 |
| #7 | Search #4 OR #5 | 142945 |
| #8 | Search #6 AND #7 | 1215 |
| #12 | Search Limits: Entrez Date from 2007/11/21 to 2008/06/27 | 465318 |
| #13 | Search Limits: Publication Date from 2007/11/21 to 2008/06/27 | 456648 |
| #14 | Search #12 OR #13 | 530800 |
| #15 | Search ((deoxyglucose[MeSH] OR deoxyglucose[TW] OR desoxyglucose[TW] OR deoxy-glucose[TW] OR desoxy-g-glucose[TW] OR deoxy-d-glucose[TW] OR desoxy-d-glucose[TW] OR 2deoxyglucose[TW] OR 2deoxy-d-glucose[TW] OR fluorodeoxyglucose[TW] OR fluorodesoxyglucose[TW] OR fludeoxyglucose[TW] OR fluorodeoxyglucose[TW] OR fluorodesoxyglucose[TW] OR 18fluorodeoxyglucose[TW] OR 18fluorodesoxyglucose[TW] OR 18fluorodeoxyglucose[TW] OR fdg*[TW] OR 18fdg*[TW] OR 18f-dg*[TW] OR ((fluor[TW] OR 2fluor*[TW] OR fluoro[TW] OR fluorodeoxy[TW] OR fludeoxy[TW] OR fluorine[TW] OR 18f[TW] OR 18flu*[TW]) AND glucose[TW])) AND (pet[TW] OR pet*[TW] OR petscan*[TW] OR tomography, emission-computed[MeSH] OR (emission[TW] AND (tomograph [TW] OR tomographs [TW] OR tomographic*[TW] OR tomography[TW] OR tomographies[TW]))) | 12235 |
| #16 | Search #7 AND #15 | 886 |
| #17 | Search #16 OR #8 | 1232 |
| #18 | Search #17 AND #14 | 150 |

MEDLINE (Pubmed), Synthesen

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

| # | Most Recent Queries | Result |
|-----|---|--------|
| #2 | Search "POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY"[Mesh] | 9006 |
| #3 | Search pet[tiab] OR petscan[tiab] OR (Positron[tiab] AND emission[tiab]) OR (Positron[tiab] AND tomography[tiab]) | 37097 |
| #4 | Search LYMPHOMA[mesh] | 120390 |
| #5 | Search lymphoma[tiab] | 81568 |
| #6 | Search #2 OR #3 | 38840 |
| #7 | Search #4 OR #5 | 142945 |
| #8 | Search #6 AND #7 | 1215 |
| #12 | Search Limits: Entrez Date from 2007/11/21 to 2008/06/27 | 465318 |
| #13 | Search Limits: Publication Date from 2007/11/21 to 2008/06/27 | 456648 |
| #14 | Search #12 OR #13 | 530800 |
| #15 | Search systematic[sb] | 105406 |
| #16 | Search #8 AND #14 AND #15 | 5 |

EMBASE (Ovid), Primärliteratur und Synthesen

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

EMBASE 1980 to 2008 Week 25

| # | Searches | Results |
|----|---|---------|
| 1 | system\$ review\$.ab,ti. | 14359 |
| 2 | ((pool\$ or meta) and analys\$).ab,ti. | 37247 |
| 3 | metaanalys\$.ab,ti. | 1054 |
| 4 | (medline or embase or cochrane).ab,ti. | 23375 |
| 5 | (review? and search\$).ab,ti. | 24144 |
| 6 | SYSTEMATIC REVIEW/ | 22732 |
| 7 | META ANALYSIS/ | 33537 |
| 8 | (MEDLINE or COCHRANE LIBRARY or EMBASE).sh. | 15761 |
| 9 | or/1-8 [Filter Systematic Review] | 101731 |
| 10 | (pet or petscan or (Positron and emission) or (Positron and tomography)).ti,ab. | 34420 |
| 11 | *positron emission tomography/ | 13825 |
| 12 | exp LYMPHOMA/ | 93685 |
| 13 | lymphom\$.ti,ab. | 79137 |

| | | |
|----|---|--------|
| 14 | 10 or 11 [PET] | 35628 |
| 15 | 12 or 13 [Lymphom] | 111005 |
| 16 | 14 and 15 | 1289 |
| 17 | 9 and 16 [Ergebnis Systematic Reviews] | 32 |
| 18 | 16 not 17 [Ergebnis Primärliteratur] | 1257 |
| 19 | ("200748" or "200749" or "20075\$" or "2008\$").em. | 340548 |
| 20 | and/17,19 [NR Systematic Reviews] | 4 |
| 21 | and/18-19 [NR Primärliteratur] | 134 |

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED); Social Sciences Citation Index (SSCI); Arts & Humanities Citation Index (A&HCI)

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008, Synthesen

| # | Searches | Results |
|----|-----------------------------------|---------|
| #1 | TS=(pet OR tac OR tomograph*) | >100000 |
| #2 | TS=(cancer or lymphom*) | >100000 |
| #3 | #2 AND #1 | 23630 |
| #4 | TS=(health technology assessment) | 2.099 |
| #5 | TS=(systematic review) | 19803 |
| #6 | #5 OR #4 | 21752 |
| #7 | #6 AND #3 | 122 |
| #8 | #7 Timespan=2007-2008 | 51 |

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) – Wiley

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008 (Primärliteratur)

| | Search | Hits |
|----|---|------|
| #1 | (PET and Lymphoma):ti,ab,kw | 17 |
| #2 | Positron-Emission Tomography and Lymphoma | 31 |
| #3 | (#1 AND #2) | 12 |
| #4 | (#3), from 2007 to 2008 | 1 |

Anhang A-3: Suche nach HTA-Berichten (Datenbanken und Webseiten)

Ersttrecherche

Für die Suche nach HTA-Berichten wurden folgende Begriffe verwendet:

| Deutsch: | Englisch | Französisch | Spanisch |
|---|--|--|--|
| 1. PET 2. Positron 3. Lymphom 4. Hodgkin | 1. PET 2. Positron 3. Lymphoma 4. Hodgkin | 1. TEP/PET 2. positon 3. Lymphome, Lymphoma 4. Hodgkin | 1. TEP/PET 2. positron 3. Linfoma/ Lymphoma 4. Hodgkin |

Durchsuchte Datenbanken:

| Organisation | Link | Durchsucht am |
|--|---|---------------|
| TRIP | http://www.tripdatabase.com/index.html | 26.07.2007 |
| HSTAT | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=Books&cmd=Search&term=PET%20Lymphoma%20AND%20hstat%5Bbook%5D&doptcmdl=TOCView | 11.10.2007 |
| IHTA | http://www.ta.ecri.org/HTAIS/prod/logon/logon.aspx?ReturnUrl=/htais/prod/default.aspx?anm=&anm= | 11.10.2007 |
| DARE | http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm | 18.10.2007 |
| NHS-EED | http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0 | 18.10.2007 |
| CC MED | http://opac.zbmed.de/wocccmed/start.do | 04.10.2007 |
| CDSR | http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0 | 18.10.2007 |
| HTA | http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0 | 18.10.2007 |
| HEN | http://www.euro.who.int/HEN | 18.10.2007 |
| Regional and National Research Register des National Research Register | http://www.nrr.nhs.uk/search.htm | 18.10.2007 |
| Register of Reviews des National Research Register | http://www.nrr.nhs.uk/search.htm | 18.10.2007 |

Durchsuchte Webseiten:

| Organisation | Link | Durchsucht am |
|---------------------------|---|-----------------|
| AETMIS | http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/home.phtml | 12.07.2007 |
| AHRQ | http://www.ahrq.gov/ | 16.07.2007 |
| AHFMR | http://www.ahfmr.ab.ca/ | 19.07.2007 |
| CADTH | http://www.cadth.ca/index.php/en/home | 19.07.2007 |
| CEDIT | http://cedit.aphp.fr/ | 19.07.2007 |
| CRD | http://www.york.ac.uk/inst/crd/ | 30.07.2007 |
| CHSPR | http://www.chspr.ubc.ca/search/node/HTA | 23.07.2007 |
| SST | http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en | 26.07.2007 |
| ECRI | http://www.ecri.org.uk/index.html | Nicht verfügbar |
| FinOTHA | http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm | 26.07.2007 |
| HAS | http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_5443&pcid=c_5443 | 30.07.2007 |
| HAYES | http://www.hayesinc.com/assessment | 24.07.2007 |
| ANZHSN | http://www.horizonscanning.gov.au/ | 24.07.2007 |
| HTA-NHS | http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ | 24.07.2007 |
| ICES | http://www.ices.on.ca/webpage.cfm | 24.07.2007 |
| ICSI | http://www.icsi.org/ | 24.07.2007 |
| INAHTA | http://www.inahta.org/ | 24.07.2007 |
| KCE | http://kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211 | 24.07.2007 |
| LBI | http://hta.lbg.ac.at/de/index.php | 30.07.2007 |
| MSAC | http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1 | 24.07.2007 |
| NHS (Quality improvement) | http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/43.144.140.html | 26.07.2007 |
| NHS | http://www.elib.scot.nhs.uk/portal/elib/pages/index.aspx | 26.07.2007 |
| NICE | http://www.nice.org.uk/ | 26.07.2007 |
| Norway | http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?show=85&expand=14,38,85 | 26.07.2007 |
| NZHTA | http://nzhta.chmeds.ac.nz/ | 26.07.2007 |
| PATH | http://www.path-hta.ca/ | 26.07.2007 |
| SBU | http://www.sbu.se/www/index.asp | 26.07.2007 |
| TEC | http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/ | 26.07.2007 |
| SP-Andalucia | http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/default.asp | 26.07.2007 |
| McGill | http://www.mcgill.ca/tau/ | 26.07.2007 |

| Organisation | Link | Durchsucht am |
|---------------------|---|----------------------|
| VA-USA | http://www.index.va.gov/search/va/va_search.jsp?QT=HTA | 26.07.2007 |
| AU-Gov | http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/Home | 26.07.2007 |

Nachrecherche

Durchsuchte Datenbanken (siehe auch Abschnitt 4.6):

| Organisation | Link | Zeitraum | Durchsucht am |
|---------------------|---|------------------|----------------------|
| DARE | http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm | 15.7.07-30.6.08 | 30.06.2008 |
| NHS-EED | http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRTRY=0 | 01.10.07-30.6.08 | 30.06.2008 |
| CDSR | http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRTRY=0 | 01.10.07-30.6.08 | 30.06.2008 |

Durchsuchte Webseiten:

| Organisation | Link | Zeitraum | Durchsucht am |
|---------------------|---|-----------------|----------------------|
| CRD | http://www.york.ac.uk/inst/crd/ | 2007-2008 | 30.06.2008 |

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Literatur (mit Ausschlussgründen)

Die Kodierung der Ausschlussgründe bezieht sich auf die Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.1.2.6 für Primärstudien zur Nutzenbewertung, Abschnitt 4.2.1.6 für die Evidenzsynthesen; Abschnitt 4.2.2.6 für Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte).

1. FDG positron emission tomography in lymphoma. Tecnologica MAP Suppl 2000: 9-10.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

2. PET updates in Israel [Online]. 2007 [Zugriff am 18.10.2007]. URL:

<http://www.inahta.org/HTA/PET/> .

Ausschlussgrund: E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

3. Abou-Khalil BW, Siegel GJ, Sackellaes JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. Ann Neurol 1987; 22(4): 480-486.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

4. Adams E. Evaluating diagnostic tests: a guide to the literature [Online]. 12. 1997 [Zugriff am 09.2007]. URL: <http://www.va.gov/vatap/pubs/EVALDIAG.PDF>.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

5. Adams E, Flynn K. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; a systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease [Online]. 12.1998 [Zugriff am 09.2007]. URL:

http://www.va.gov/vatap/pubs/PET_1999.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

6. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti JL, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron emission tomography: experience with PET and synthesis of the evidence [Online]. 11.1999 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: http://www.inahta.org/upload/Joint/PET_1999.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

7. Adams EJ, Almazan C, Morland B, Bradbury I, King R, Rheinberger P. Joint project of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment; part 2: managing the diffusion of positron emission tomography with health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22(2): 149-154.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

8. Adams S. Staging und Rezidiv-Diagnostik von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Der Nuklearmediziner 2001; 24(1): 47-54.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

9. Aggressive Research Intelligence Facility. PET (positron emission tomography)-CT (computed tomography) scanner: various cancers [Online]. 04.2007 [Zugriff am 09.2007]. URL: <http://www.arif.bham.ac.uk/p/pet-ct-scanner-various-cancers.shtml>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

10. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 577-583.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

11. Akhurst T, Larson SM, Macapinlac H, Fong Y, Kemeny N. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) immediately post hepatic cryotherapy predicts recurrence of tumor in the liver. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; (625a): A2415.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

12. Alinari L, Castellucci P, Elstrom R, Ambrosini V, Stefoni V, Nanni C et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(10): 2096-2101.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

13. Alinari L, Ambrosini V, Castellucci P, Tani M, Stefoni V, Nanni C et al. Discordant response to chemotherapy: an unusual pattern of fluoro-deoxy-D-glucose uptake in heavily pre-treated lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(6): 1048-1052.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

14. Almazan C. Positron emission tomography (PET) in oncology in Catalonia: current state and proposal for monitorisation. *CAHTA Newsletter* 2001; (23): 5-7.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

15. Almazan C. Proposal for the indication of PET in oncology with public coverage in Catalonia. *CAHTA Newsletter* 2002; (25): 8-10.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

16. Altamirano J, Reyes Esparza J, De la Garza Salazar J, Sobrevilla Calvo P, Rivas Vera S, Chalapud Revelo JR et al. Staging, response to therapy and restaging of lymphomas with 18F-FDG PET. *Arch Med Res* 2008; 39(1): 69-77.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

17. Ambrosini V, Rubello D, Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Zinzani P et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET in gastric MALT lymphoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2006; 9(1): 37-40.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006 [Online] 1996.[Zugriff am: 08.2007]. URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

19. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: update 2002. Dallas: AHA; 2001.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

20. Amthauer H, Hosten N, Kreissig R, Puls R, Venz S, Wartenberg J et al. Verlaufskontrolle nach Laser induzierter Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen mit der F-18-FDG-PET: erste Ergebnisse. Nuklearmedizin 2000; (39): A76.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

21. Amthauer H, Hosten N, Mueller-York A, Venz S, Puls R, Kreissig R et al. Whole body FDG-PET before laser induced thermotherapy (LITT) in patients with hepatic metastases of colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41(Suppl): 35.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

22. Andre M, Raemaekers J, Van der Maazen R, Reman O, Van't Veer M, Lutgenburg E et al. The H10 EORTC/GELA randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92(Suppl 5): 7.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

23. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. JAMA 2003; 290(24): 3199-3206.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

24. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Statistisches Landesamt Saarland; 1999.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

25. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Statistisches Landesamt Saarland; 2002.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

26. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1758-1765.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

27. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4): 303-324.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

28. Australian and New Zealand Horizon Scanning Network. Combined PET/CT scanner: enhanced imaging for diagnosing and monitoring patients with cancer (and possibly other indications) [Online]. 2003 [Zugriff am 26.09.2007]. (Horizon scanning prioritising summary; Band 9/1). URL:

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/EFA8D419DF20024FCA25715600018846/\\$File/v1_9.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/EFA8D419DF20024FCA25715600018846/$File/v1_9.pdf).

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

29. Australian and New Zealand Horizon Scanning Network. Combined CT and PET scanner for carcinomas. Adelaide: ANZHSN; 2004. URL:

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/30948B2D5B54C4BDCA25715C000223DE/\\$File/PET-CT%20Horizon%20Scanning%20Report%20final.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/30948B2D5B54C4BDCA25715C000223DE/$File/PET-CT%20Horizon%20Scanning%20Report%20final.pdf).

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

30. Bamberg M, Diehl V, Herrmann T, Jürgens H, Siewert JR, Kotzerke J. Positronen-Emissions-Tomografie in der Onkologie: Bestandteil der ärztlichen Behandlungskunst. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(10): 512-515.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

31. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(10): 1117-1122.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

32. Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Teusch M, Bull U. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologe* 1996; 36(5): 435-440.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

33. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79(1): 115-126.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

34. Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3): 709-722.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

35. Barrington SF, O'Doherty MJ, Mackewn J, Schleyer P, Mouncey P, Qian W et al. Organisation of national central review of FDG-PET imaging in a UK randomised trial in early stage Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 5): 72.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

36. Bartenstein P. Konsensus: Neuro-PET. *Nuklearmedizin* 1997; 36(7): 46-47.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

37. Bartenstein P, Asenbaum S, Catafau A, Halldin C, Pilowski L, Pupi A et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain imaging using 18-F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(10): 43-48.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

38. Baudard M, Comte F, Conge AM, Mariano-Goulart D, Klein B, Rossi JF. Importance of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning for the monitoring of responses to immunotherapy in follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(2): 381-388.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

39. Bauer J, Stefan H, Feistel H, Schuler P, Platsch G, Neubauer U et al. Iktuale und interiktuale 99mTc-HMPAO-SPECT Untersuchungen bei Temporallappenepilepsien mit unilateralem EEG-Fokus. *Nervenarzt* 1991; 62(12): 745-749.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

40. Baum RP. Positronen-Emissions-Computertomographie mit F-18-FDG in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms und zur Dignitätsabklärung von pulmonalen Raumforderungen. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(1): 9-24.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

41. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42(1): 79-86.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

42. Bähre M, Meller B. ET mit Koinzidenz-Kameras: medizinische und ökonomische Effizienz. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 117-120.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

43. Beanlands R. Positron emission tomography in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 1996; 12(10): 875-883.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

44. Beart RW. Colon and rectum. In: Abeloff MD, Armitage JQ, Lichter AS (Ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1995. S. 1267-1286.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

45. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(Suppl 1): 25-30.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

46. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002; 46(1): 24-34.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

47. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2008; 85(5): 707-712.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

48. Birnbaum MJ, Haspel HC, Rosen OM. Transformation of rat fibroblasts by FSV rapidly increases glucose transporter gene transcription. *Science* 1987; 235(4795): 1495-1498.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

49. Bishton MJ, Hicks RJ, Westerman DA, Prince MH, Wolf M, Seymour JF. A prospective study of the separate predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET and molecular response in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma following treatment with iodine-131-rituximab radio-immunotherapy [Italienisch]. *Haematologica* 2008; 93(5): 789-790.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

50. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography: a comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1995; 131(12): 1394-1398.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

51. Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy: brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol* 1990; 47(7): 747-752.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

52. BlueCross BlueShield Association. FDG PET to manage patients with an occult primary carcinoma and metastasis outside the cervical lymph nodes. Chicago: BCBS; 2002.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

53. Bock JC, Sander B, Schedel H, Felix R. Ein Beitrag zur magnet-resonanztomographischen Charakterisierung intrakranieller Tumoren durch Evaluierung der Blut-Hirn-Schranke und der regionalen zerebralen Durchblutung. Aktuelle Radiol 1993; 3(6): 346-350.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

54. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Dupas B, Morschhauser F, Gastinne T, Le Gouill S et al. Evaluation of response to fractionated radioimmunotherapy with 90Y-epratuzumab in non-Hodgkin's lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Haematologica 2008; 93(3): 390-397.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

55. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

56. Boisson N, Cachin F, Kelly A, De Freitas D, Isnardi V, Mestas D et al. PET-CT in the Hodgkin's disease [Französisch]. Medecine Nucleaire 2007; 31(10): 562-567.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

57. Bordessoule D, Jaccard A, Chaury MP, Desfougeres M, Monteil J. Clinical impact of PET in Hodgkin, non Hodgkin lymphoma and myeloma: an update [Französisch]. Medecine Nucleaire 2006; 30(3): 129-143.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

58. Bordessoule D, Jaccard A, Chaury MP, Desfougeres M, Monteil J. Utility of PET scanning in lymphoma and non Hodgkin lymphoma [Französisch]. Oncologie 2006; 8(4): 322-330.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

59. Borrego D, Vazquez AR. A proposal for the rational use of the PET in oncology. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(3): 163-173.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

60. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. 2002 standards, options and recommendations for use of positrons emission tomography with [18F]FDG in oncology [Französisch]. Bulletin du Cancer 2003; 90(2): 5-15.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

61. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management: Health Technology Assessment report 2. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

62. Brado M, Betsch B, Brado B, Richter GM, Wunsch C, Noldge G et al. Maligne Lymphome: Diagnostik und Nachsorge beim Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung der Schnittbildverfahren. Radiologe 1997; 37(1): 10-18.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

63. Brepoels L, Stroobants S, De Wever WF, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J et al. Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated international workshop criteria. Leuk Lymphoma 2007; 48(8): 1522-1530.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

64. Brepoels L, Stroobants S, De Wever WF, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J et al. Hodgkin lymphoma: response assessment by revised International Workshop Criteria. Leuk Lymphoma 2007; 48(8): 1539-1547.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

65. Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E et al. Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET: appropriate uptake period and size-dependence of the results. Nuklearmedizin 2002; 41(2): 108-113.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

66. British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56(2): 89-108.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

67. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. Ann Surg 2001; 233(3): 300-309.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

68. Bucerius J, Herkel C, Joe AY, Althoefer C, Finke J, Moser E et al. 18F-FDG PET and conventional imaging for assessment of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma: an analysis of 193 patient studies. Nuklearmedizin 2006; 45(3): 105-110.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

69. Buchmann I, Cremerius U. FDG-PET zur Diagnostik, Re-Staging und Therapiekontrolle maligner Lymphome. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 201-210.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

70. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer* 2001; 91(5): 889-899.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

71. Buchmann I, Reske SN. Novel imaging techniques in NHL: clinical results with PET imaging. *Ann Hematol* 2001; 80(Suppl 3): 54-57.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

72. Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S, Juweid M, Glatting G, Schirrmeister H et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66(22): 11055-11061.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

73. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Positronen-Emissions-Tomographie (PET): zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V [Online]. 23.05.2002 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-238/2003-05-23-Abschluss-PET.pdf>.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

74. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10(11): 2529-2534.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

75. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1376-1380.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

76. Byrne TN. Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 1994; 21(2): 162-171.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

77. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Positron emission tomography scanners in Canadian hospitals [Online]. 2001 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/pet_report_01.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

78. Cancer Care Ontario. Diagnostic imaging in lymphoma: a Cancer Care Ontario recommendations report [Online]. 08.03.2006 [Zugriff am 09.2007]. URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebcdilymphf.pdf>.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

79. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Oncoguía de linfoma B difuso de células grandes [Online]. 11.2003 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/pdf/og0301es.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

80. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Oncoguía de linfoma de Hodgkin [Online]. 11.2004 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0403es.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

81. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Register of positron emission tomography scans and assessment of its therapeutical impact in oncology. Madrid: CAHTA; 2006.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

82. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2001; 8(2): 337-339.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

83. Chavauve P. Semiologie der Frontallappenanfälle. In: Wolf P (Ed). *Epilepsie*. Reinbek: Einhorn; 1989. S. 26-35.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

84. Chen WL, Ho CL. Disseminated diffuse large B cell lymphoma of bone on PET scan. *Int J Hematol* 2008; 88(1): 1-2.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

85. Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 616-622.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

86. Coleman RE. Value of FDG-PET scanning in management of lung cancer. *Lancet* 2002; 359(9315): 1361-1362.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

87. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron tomography [Online]. 10.10.1997 [Zugriff am 17.09.2007]. URL: <http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=97.02.1>.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

88. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography [Online]. 03.03.1999 [Zugriff am 17.09.2007]. URL:

<http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=97.02.2>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

89. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography [Online]. 06.06.2001 [Zugriff am 17.09.2007]. URL:

<http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=01.01/Re1/01>.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

90. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography coupled with computer tomography (PET-CT) [Online]. 12.12.2002 [Zugriff am 17.09.2007]. URL:

<http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=02.06.1>.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

91. Conde Olasagasti JL, Rodriguez Garrido M, Garcia Comas L, Alcaide JF. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica no neurológica. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 1997. URL:

http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

92. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and 18F-FDG in oncology: a clinical update. Nucl Med Biol 1996; 23(6): 717-735.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

93. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R et al. Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen--Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 72 Patienten. Nuklearmedizin 1999; 38(1): 24-30.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

94. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. Nuklearmedizin 2001; 40(1): 23-30.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

95. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. Blood 2007; 109(3): 905-909.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

96. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12(5): 706-712.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

97. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J Nucl Med 1997; 38(8): 1196-1201.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

98. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999; 40(10): 1706-1715.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

99. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med 2003; 44(8): 1301-1314.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

100. Department of Health. A framework for the development of positron emission tomography (PET) services in England [Online]. 10.2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/PET_A_framework_for_development_of_PET_services_in_England.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

101. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch]. Brasilia: DECIT-CGATS; 2004.

Ausschlussgrund: E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

102. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography for Hodgkins disease [Portugiesisch]. Brasilia: DECIT-CGATS; 2005.

Ausschlussgrund: E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

103. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. Acta Cardiol 2000; 55(3): 193-195.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

104. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Leitlinie nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom [Online]. 12.1998 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/010-001.htm>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

105. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. DGN-Zertifikat für PET. Nuklearmedizin 2005; 44(6)

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

106. Di Chiro G., De La Paz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology 1982; 32(12): 1323-1329.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

107. Diederichs CG, Schirmeister H, Staib L. Aktueller Stand der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 167-184.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

108. Diehl V, Kobe C, Haverkamp H, Dietlein M, Engert A. FDG-PET for assessment of residual tissue after completion of chemotherapy in Hodgkin lymphoma: report on the 2nd interim analysis of the PET investigation in the trial HD15 of the GHSG. Blood 2007; 110(11): 212.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

109. Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW, Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: the need for standardization. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 663-680.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

110. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. Eur J Nucl Med 2000; 27(11): 1598-1609.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

111. Dietlein M, Moka D, Weber K, Theissen P, Schicha H. Kosteneffektivität der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren: ein Vergleich gesundheitsökonomischer Daten. Nuklearmedizin 2001; 40(4): 122-128.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

112. Dietlein M, Schicha H. PET in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Kosten/Nutzen-Aspekte. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 202-207.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

113. Dietlein M, Weber W, Schicha H. 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/Nutzenabwägungen. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

114. Dietlein M, Schicha H. Vergütung der PET bei onkologischen Fragestellungen in Europa: eine Umfrage. Nuklearmedizin 2003; 42(3): 80-85.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

115. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(1): 37-42.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

116. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(7): 1197-1202.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

117. Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision making in oncology: evidence-based management. New York: Churchill Livingstone; 1997.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

118. Dodel RC, Pepperl S, Kohne-Volland R, Szucs T, Werhahn KJ, Noachtar S et al. Kosten der medikamentösen Behandlung neurologischer Erkrankungen: Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie. Med Klin 1996; 91(7): 479-485.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

119. Dohmen BM, Shields AF, Grierson JR. 18-FLT-PET in brain tumors. J Nucl Med 2001; 41(Suppl): 216.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

120. Dohner H, Guckel F, Knauf W, Semmler W, Van Kaick G, Ho AD et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: correlation with bone marrow biopsy. Br J Haematol 1989; 73(1): 12-17.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

121. Dresel S, Schwenger K, Brinkbaumer K, Schmid R, Szeimies U, Popperl G et al. F-18 FDG-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren: Vergleichende Untersuchungen mit Hybrid-PET, Ring-PET und CT. Nuklearmedizin 2001; 40(5): 172-178.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

122. Dresel S, Schwenger K. Stellenwert von Koinzidenz-Kamera-PET-Untersuchungen bei Kopf-Hals-Tumoren. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 179-186.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

123. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ: the BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313(7052): 275-283.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

124. Dunagan D, Chin R, McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119(2): 333-339.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

125. Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, Itti E, Gisselbrecht C, Rahmouni A et al. Respective prognostic values of germinal center phenotype and early 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(6): 778-783.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

126. Dussault FP, Nguyen VH, Rchet F. Positron emission tomography in Québec. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante; 2001. URL:

<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=65e3c486983f01767e90e114f7ff1e23>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

127. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213(2): 530-536.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

128. Eghbali H, Raemaekers J, Carde P. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 75(Suppl 66): 135-140.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

129. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RKJ. Combined PET and low-dose noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1770-1773.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

130. Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer; part 1: results of ECRI's meta-analyses. Plymouth Meeting: ECRI; 1998.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

131. Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer; part 2: cost-effectiveness analysis. Plymouth Meeting: ECRI; 1998.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

132. Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of lymphoma. Plymouth Meeting: ECRI; 2006.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

133. Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J (Ed). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1993. S. 609-621.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

134. Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. Adv Neurol 1995; (66): 223-238.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

135. Engenhardt R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. Strahlenther Onkol 1992; 168(4): 203-212.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

136. European Medicines Agency. Points to consider on the evaluation of diagnostic agents [Online]. 15.11.2001 [Zugriff am 26.03.2009]. URL:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/111998en.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

137. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Lymphoma: EORTC protocol 20051-H10. Oncologie 2007; 9(Suppl 1): 89-91.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

138. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003; 362(9378): 139-146.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

139. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management: ultra rapid review. Southampton: National Institute for Health Research; 2004.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

140. Fiestel H, Weis M, Michalik K, Schüler P, Platsch G, Stefan H et al. SPECT bei Anfallsleiden. Der Nuklearmediziner 1997; (20): 81-105.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

141. Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, Deville L, Ertault M, Brice P et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer* 2007; 110(6): 1361-1369.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

142. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 700-708.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

143. Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 651-659.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

144. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 894-901.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

145. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37(7): 862-869.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

146. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227(3): 319-323.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

147. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235(4795): 1492-1495.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

148. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; systematic reviews; FDG-PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease [Online]. 10.1996 [Zugriff am 26.09.2007]. URL:

http://www.va.gov/vatap/pubs/PET_1996.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

149. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178(4): 282-287.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

150. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2437-2442.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

151. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. *Chirurg* 2000; 71(1): 80-85.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

152. Franzius C, Sciuk J. Positronenemissionstomographie mit F-18-Fluor-Desoxyglukose (FDG-PET) im Kinder- und Jugendalter: Erfahrungen an über 500 pädiatrischen Patienten. *Der Nuklearmediziner* 2000; 23(4): 287-295.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

153. Franzius C, Schober O. Assessment of therapy response by FDG PET in pediatric patients. *Q J Nucl Med* 2003; 47(1): 41-45.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

154. Freeny PC. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. *Dig Dis* 2001; 19(1): 37-46.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

155. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P et al. The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(18): 688-693.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

156. Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(8): 501-512.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

157. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91(4): 475-481.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

158. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37(9): 1428-1436.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

159. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2113-2125.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

160. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 1-93.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

161. Gayed I, Eskandari MF, McLaughlin P, Pro B, Diba R, Esmaeli B. Value of positron emission tomography in staging ocular adnexal lymphomas and evaluating their response to therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(4): 319-325.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

162. Geworski L. Qualitätskontrolle bei der Positronenemissionstomographie. *Der Nuklearmediziner* 1999; (22): 23-29.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

163. Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur klinischen Qualitätskontrolle und zur Konstanzprüfung der Messgeräte in der Nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer; 2002.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

164. Geworski L, Knoop BO, De Wit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 635-639.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

165. Giannopoulou C. Navigating the paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 333-338.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

166. Girinsky T, Ghalibafian M, Bonniaud G, Bayla A, Magne N, Ferreira I et al. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting. *Radiother Oncol* 2007; 84(2): 176-177.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

167. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1459-1462.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

168. Griesinger F. Klinische Notwendigkeit und Bedeutung der Früherfassung der Therapie: Response bei Bronchialkarzinom. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(1): 25-30.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

169. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(5): 989-995.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

170. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by ¹⁸F]-DG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997; 52(5): 438-441.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

171. Guillem JG, Puig-La Calle J, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 18-24.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

172. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229(2): 286-291.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

173. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm) and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117(3): 773-778.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

174. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120(2): 521-527.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

175. Gutiérrez-Ibarluzea I. PET-TAC marco para la incorporación, estándares e indicaciones: informe de revisión IR-07/04. Vitoria-Gasteiz: Basque Office for Health Technology Assessment; 2007.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

176. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. J Nucl Med 1991; 32(8): 1485-1490.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

177. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1999; 109(6): 880-885.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

178. Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection; CT, MRI, PET or US. Can J Gastroenterol 2002; 16(2): 101-105.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

179. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. Am J Gastroenterol 2002; 97(6): 1386-1391.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

180. Haslinghuis-Bajan LM, Hooft L, Van Lingen A., Van Tulder M., Deville W, Mijnhout GS et al. Rapid evaluation of FDG imaging alternatives using head-to-head comparisons of full ring and gamma camera based PET scanners: a systematic review. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 208-213.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

181. Hastings J, Adams EJ. Joint project of the international network of agencies for health technology assessment; part 1: survey results on diffusion, assessment, and clinical use of positron emission tomography. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22(2): 143-148.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

182. Haute Autorité de Santé. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale [Online]. 2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/examens_imagerie_medicale_guide_2006_12_28_17_11_41_41.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

183. Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [Online]. 07.10.2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_240747.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

184. Hayes. Positron emission tomography (PET) for malignant lymphoma. Landsdale: Hayes; 2000. URL: <http://www.hayesinc.com/>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

185. Hayes. Positron emission tomography (PET) for other malignancies. Landsdale: Hayes; 2002. URL: <http://www.hayesinc.com/>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

186. Hayes. Combined positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). Landsdale: Hayes; 2004. URL: <http://www.hayesinc.com/>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

187. Health Technology Advisory Committee Minnesota. Positron emission tomography (PET) for oncologic applications [Online]. 18.03.1999 [Zugriff am 08.11.2007]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat6.chapter.2219>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

188. Heindel W, Du Mesnil DR, Kugel H, Ernst S, Tesch H, Diehl V et al. 31P-MR-Spektroskopie der menschlichen Leber: spektrale Hinweise auf eine Lymphominfiltration. Rofo 1997; 167(1): 62-70.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

189. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren: Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. Pneumologie 2001; 55(8): 367-377.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

190. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J, Christenson PD, Zhang JX, Phelps ME et al. Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. J Cereb Blood Flow Metab 1990; 10(5): 748-757.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

191. Henry TR, Engel J, Mazziotta JC. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. J Nucl Med 1993; 34(11): 1892-1898.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

192. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50(5): 1316-1322.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

193. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R et al. Positron emission tomography/ computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 135(3): 293-302.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

194. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP et al. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42(11): 1605-1613.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

195. Hines-Thomas M, Kaste S, Hudson M, Howard SC, Liu W, Wu J et al. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 198-203.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

196. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38(3): 343-348.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

197. Hohenberger P, Strauss LG, Lehner B, Frohmüller S, Dimitrakopoulou A, Schlag P. Perfusion of colorectal liver metastases and uptake of fluorouracil assessed by H2-15O and 18F-uracil positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 1993; 29A(12): 1682-1686.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

198. Holder WD, White RL, Zuger JH, Easton EJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227(5): 764-769.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

199. Hoskin PJ, Chin Y, Wong W, Rojas A. The Value of SUV in FDG PET for lymphoma. *Clin Oncol* 2007; 19(Suppl 3): 32.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

200. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT- und PET-Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermochemotherapie von Lebermetastasen. *Rofo* 2000; 172(7): 630-635.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

201. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187(2): 191-197.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

202. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1177-1189.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

203. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91(2): 302-310.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

204. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors: preliminary results. *Surg Endosc* 2000; 14(11): 1005-1009.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

205. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1160-1168.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

206. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(1): 52-59.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

207. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482-489.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

208. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(2): 129-134.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

209. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T, Magata Y, Yonekura Y et al. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. J Nucl Med 1995; 36(2): 229-235.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

210. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET): a systematic review [Online]. 05.2001 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

211. Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma and recurrent melanoma [Online]. 03.2001 [Zugriff am 07.2007]. URL: http://www.icsi.org/technology_assessment_reports_-_inactive/ta_pet_scans_for_solitary_pulmonary_nodules_non-small_cell_lung_cancer_recurrent_colorectal_cancer_lymphoma_and_recurrent_melanoma_-_inactivated_04_2005.html.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

212. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review [Online]. 09.2003 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

213. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review [Online]. 02.2003 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Feb2003-2.pdf.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

214. Institute for Clinical Evaluative Sciences. http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Feb2003-2.pdf [Online]. 05.2003 [Zugriff am 09.2007]. URL: [http://www.ices.on.ca/file/Health technology assessment of Positron Emission Tomography \(PET\) in Oncology - A systematic review_2003\[1\].pdf](http://www.ices.on.ca/file/Health%20technology%20assessment%20of%20Positron%20Emission%20Tomography%20(PET)%20in%20Oncology%20-%20A%20systematic%20review%202003[1].pdf).

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

215. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review [Online]. 04.2004 [Zugriff am 09.2007]. URL: [http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Pet_report_Apr_2004\[1\].pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Pet_report_Apr_2004[1].pdf).

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

216. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review [Online]. 01.2004 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Pet_jan20041.pdf.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

217. Intensity Modulated Radiation Therapy Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4): 880-914.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

218. International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford: Pergamon Press; 1999.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

219. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1066-1074.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

220. Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(40): 923-927.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

221. Izarduy L, Mucientes J, Lapena L, Martinez M, Rodriguez B, Carmona E et al. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT in evaluation of treatment response in Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(Suppl 2): 298.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

222. Jacobs AD. Gemcitabine-based therapy in pancreas cancer: gemcitabine-docetaxel and other novel combinations. *Cancer* 2002; 95(Suppl 4): 923-927.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

223. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging* 2001; 26(3): 254-259.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

224. Jagust WJ. Functional imaging patterns in Alzheimer's disease: relationships to neurobiology. *Ann N Y Acad Sci* 1996; (777): 30-36.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

225. Jeanguillaume C, Metrard G, Rakotonirina H, Morel O, Berthelot C, Blaire T et al. Delayed 18-F-FDG PET imaging of central nervous system lymphoma: is PET better than MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11): 1370-1371.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

226. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12(6): 825-830.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

227. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs and results of surgery. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1139-1152.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

228. Jost L. Hodgkin's disease: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii52-ii53.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

229. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4652-4661.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

230. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 571-578.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

231. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(9): 1025-1031.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

232. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 492-499.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

233. Kasper B, Egerer G, Gronkowski M, Haufe S, Lehnert T, Eisenhut M et al. Functional diagnosis of residual lymphomas after radiochemotherapy with positron emission tomography comparing FDG- and FLT-PET. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(4): 746-753.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

234. Kentos A, Rocmans P, Remmelink M, Feremans W. Long-term remission with surgery for recurrent localized Hodgkin lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5): 1172.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

235. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL et al. PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3): 1022-1028.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

236. Khong P, Pang C, Liang R, Kwong Y, Au WY. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Ann Hematol* 2008; 87(8): 613-621.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

237. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 335-354.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

238. Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10): 1457-1464.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

239. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 1018-1027.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

240. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94(4): 879-888.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

241. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107(11): 2678-2687.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

242. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. Chest 2000; 117(2): 346-353.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

243. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. Ann Nucl Med 2001; 15(3): 217-224.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

244. Körholz D, Wallace W, Landman-Parker J. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group: first international inter-group study for classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents [unveröffentlicht]. 2006.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

245. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 1990; 31(12): 1927-1932.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

246. Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, Wilson LD, Edelson RL, Heald PW et al. FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. Mol Imaging Biol 2008; 10(2): 74-81.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

247. Kuwert T. Wertigkeiten der Positronenemissionstomographie in der Behandlung von Lymphompatienten. Strahlenther Onkol 2001; 177(3): 160-161.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

248. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nervenarzt 1998; 69(12): 1045-1060.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

249. La Fougere C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(12): 1417-1425.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

250. La Fougere C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Bröckel N, Morhard D et al. Restaging of patients with lymphoma: comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined 18F]FDG PET/CT. *Nuklearmedizin* 2008; 47(1): 37-42.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
251. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF et al. The role of whole-body positron emission tomography with 18F fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131(7): 703-707.
Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
252. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G. et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD: contribution of PET with 18F FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40(3): 363-372.
Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
253. Lane KA, Bilyk JR. Preliminary study of positron emission tomography in the detection and management of orbital malignancy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(5): 361-365.
Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
254. Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(3): 138-144.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
255. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500-2507.
Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
256. Lauer I, Haase A. PET mit einer Koinzidenz-Gammakamera: Resultate bei ausgewählten onkologischen Fragestellungen. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 187-194.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)
257. Lauterbach K, Schrappe M. Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine: eine systematische Einführung. Stuttgart: Schattauer; 2001.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
258. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(5): 681-690.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

259. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90(6): 2687-2694.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

260. Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. *Curr Opin Oncol* 1994; 6(3): 254-261.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

261. Lieberz D, Sextro M, Paulus U, Franklin J, Tesch H, Diehl V. How to restrict liver biopsy to high-risk patients in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2000; 79(2): 73-78.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

262. Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(2): 93-96.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

263. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1626-1632.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

264. Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. Neurolymphomatosis-diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. *Hematol Oncol* 2007; 26(1): 43-45.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

265. Lind P. Prinzip und klinische Bedeutung: ein Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der F-18 FDG Positron Emissions Tomographie (PET). *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(3a): 13-19.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

266. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(7): 915-921.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

267. Lopez HE, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Bohmig M, Langrehr J et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224(1): 34-41.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

268. Lorenzen J, Lorenzen M, Beese MS, Nicolas V. MRT bei malignen Lymphomen des weiblichen Beckens. *Rofo* 1996; 165(6): 602-604.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

269. Lorenzen J, Buchert R, Bleckmann C, Munchow N, Bohuslavizki KH. Fokussuche bei Patienten mit Fieber unklarer Genese: ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose hilfreich? *Rofo* 1999; 171(1): 49-53.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

270. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CR, Marsh WR, Hirschorn KA. Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 1995; 20(2): 171-178.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

271. Loscertales Abril M, Perez Lozano J, Briones Pérez de la Blanca E. Tomografía de emisión de positrones (PET): síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas [Online]. 02.2000 [Zugriff am 26.09.2007]. URL:

http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/pet_pub.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

272. Lottes G, Schober O. Kosten für die F-18-FDG-PET bei einem Satellitenkonzept: Update. *Nuklearmedizin* 2000; 39(3): 72-76.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

273. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1075-1084.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

274. Löffler M, Lathan B, Hasenclever D, Ruffler U, Petit M, Tesch H et al. Studienprotokolle der Primärtherapie. Köln: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe; 1995.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

275. Lucignani G, Landoni C, Paolini G, Messa MC, Gilardi MC, Rossetti C et al. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: a synopsis of methods and indications. *Rays* 1999; 24(1): 81-95.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

276. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-18F-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1770-1776.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

277. Maher MM, Shepard JA. Imaging of thymoma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005; 17(1): 12-19.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

278. Manolidis S, Donald PJ, Volk P, Pounds TR. The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. Acta Otolaryngol 1998; 534(Suppl): 1-11.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

279. Mardirossian G, Brill AB, Dwyer KM, Kahn D, Nelp W. Radiation absorbed dose from indium-111-CYT-356. J Nucl Med 1996; 37(9): 1583-1588.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

280. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999; 212(3): 803-809.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

281. Martin Moreno JM, Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez V, Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica (revisión sistemática). Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2001. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 30). URL:

http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

282. Marwick TH, Nemecek JJ, Lafont A, Salcedo EE, MacIntyre WJ. Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization. Am J Cardiol 1992; 69(9): 854-859.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

283. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(4): 399-402.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

284. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography. Canberra: MSAC; 2000.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

285. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2(i). Canberra: MSAC; 2001.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

286. Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. PET: addition of new indication [Online]. 1997 [Zugriff am 18.10.2007]. URL: <http://www.admin.ch/bag>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

287. Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. PET-Center in Basel (without own Cyclotron) [Online]. 1998 [Zugriff am 18.10.2007]. URL: <http://www.admin.ch/bag>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

288. Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. Positron emission tomography (PET) [Online]. 2001 [Zugriff am 18.10.2007]. URL: <http://www.admin.ch/bag/>.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

289. Menzel C, Dobert N, Mitrou P, Mose S, Diehl M, Berner U et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma: increasing the body of evidence in favor of the method. *Acta Oncol* 2002; 41(5): 430-436.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

290. Mielke R, Schröder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1996; 91(2): 174-179.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

291. Mihara T, Matsuda K, Tottori T, Otsubo T, Kubota Y, Inoue Y. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery [Japanisch]. *No To Hattatsu* 1997; 29(2): 134-144.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

292. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(8): 1530-1542.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

293. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(9): 1514-1523.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

294. Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. *Australas Radiol* 2001; 45(1): 9-18.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

295. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(4): 689-694.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

296. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Frey KA, Shulkin BL. Comparison of (18)F Fluorodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(4): 699-707.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

297. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer* 1998; 83(2): 245-253.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

298. Mohnike W, Hör G. PET-CT-Atlas: ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Berlin: Springer; 2006.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

299. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206(2): 475-481.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

300. Mortelet KJ, Lemmerling M, De Hemptinne B, De Vos M, De Bock G, Kunnen M. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features. *Eur Radiol* 2000; 10(1): 123-128.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

301. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41(7): 843-849.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

302. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710-1717.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

303. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease: verification by laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995; 76(8): 1460-1466.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

304. Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie: ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht [Online]. 07.2000 [Zugriff am 09.2007]. URL:

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta020_bericht_de.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

305. Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2001; (9): 895-902.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

306. Müller F, Hentschel M, Rau B, Vlad J, Farahati J, Amthauer H et al. Responsekontrolle von Rektumkarzinomen vor und nach neoadjuvanter Therapie mit Hyperthermie durch F-18-FDG-PET. Nuklearmedizin 2000; (39): A74.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

307. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. Int J Oncol 2001; 19(1): 53-58.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

308. Nasr Ben Ammar C, Chaari N, Kochbati L, Besbes M, Maalej M. Primary non-Hodgkin lymphoma of the liver: case report and review of the literature [Französisch]. Cancer Radiother 2006; 10(8): 595-601.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

309. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2001; 115(4): 793-800.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

310. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2004; 90(3): 620-625.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

311. Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(4): 801-819.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

312. Ng AK, Kuntz KM, Mauch PM, Weeks JC. Costs and effectiveness of staging and treatment options in early-stage Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(4): 979-989.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

313. Ng AK, Constine LS, Deming RL, Wolkov HB, Hoppe RT, Abrams RA et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's disease [Online]. 2005 [Zugriff am 09.2007]. URL:

http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyHodgkinsWorkGroup/FollowUpofHodgkinsDiseaseDoc2.aspx.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

314. Ng AP, Wirth A, Seymour JF, Lee M, Hogg A, Januszewicz H et al. Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(3): 596-600.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

315. NHS Executive South East. Prognostic factors in T cell non-Hodgkin's lymphoma. Horley: NHS Executive South East; 1999.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

316. NHS Executive West Midlands. A pre-appraisal project to evaluate the economic and clinical potential of PET scanning as a diagnostic technique. Birmingham: NHS Executive West Midlands; 1996.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

317. Nogami M, Nakamoto Y, Sakamoto S, Fukushima K, Okada T, Saga T et al. Diagnostic performance of CT, PET side-by-side and fused image interpretations for restaging of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Nucl Med* 2007; 21(4): 189-196.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

318. Normand C, Payoux P, Zerdoud S, Ouhayoun E, Carles X, Simon J et al. Incidence of injected CT-scan on PET interpretation for initial lymphoma assessment [French]. *Medecine Nucleaire* 2006; 30(4): 229-234.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

319. Oberender P, Zerth J. PET/CT zwischen Innovationsförderung und Mengenproblem: Petersberger Gespräch zum Aspekt der Innovationsimplementierung [Online]. 03.2006 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: http://www.berlin-diagnostik.de/files/3.3._Protokoll_Petersberg_29.01.06.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

320. Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002; 95(Suppl 4): 912-922.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

321. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348(25): 2535-2542.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

322. Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Matthies A et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(2): 164-168.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

323. Paolini R, Rampin L, Rodella E, Ramazzina E, Banti E, Al-Nahhas A et al. The prognostic value of 18F-FDG PET-CT in the management of Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a prospective study. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10(2): 87-90.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

324. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol 2000; 11(10): 1273-1279.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

325. Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 73(2): 407-411.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

326. Peinado MG, Font CR, Portero RV, Aguirre ACR, Chinchilla AS, Garcia DC. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate therapy response in lymphomas: systematic review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(Suppl 2): 291.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

327. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G et al. Role of whole-body (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. Radiol Med (Torino) 2008; 113(4): 578-590.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

328. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. Q J Nucl Med Mol Imaging 2008; 52(1): 9-16.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

329. Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S et al. Clinical/ metabolic correlations in multiple system atrophy: a fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. Arch Neurol 1995; 52(2): 179-185.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

330. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersicht zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (Health Technology Assessment; Band 24). URL: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

331. PET Diagnose Zentrum, PET e.V. PET/CT als therapiesteuerndes Instrument in der onkologischen Diagnostik: Dokumentation des 4. medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums 17.Mai 2006, Berlin [Online]. 2006 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.petev.de/PDF/symposium17052006.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

332. Pfluger T, Vollmar C, Porn U, Schmid R, Dresel S, Leinsinger G et al. Kombinierte PET/MRT-Diagnostik bei zerebralen und pädiatrischen Fragestellungen. Der Nuklearmediziner 2002; 25(2): 122-128.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

333. Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR et al. Radioimmuno PET: detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. J Nucl Med 1995; 36(10): 1818-1824.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

334. Pichon Riviere A, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Regueiro A, Garcia Marti S. Positron emission tomography (PET): diagnostic usefulness and indications [Spanisch]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2003.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

335. Pichon Riviere A, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Regueiro A, Garcia Marti S. Positron emission tomography (PET): diagnostic usefulness and indications [Spanisch]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clinica y Sanitaria; 2006.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

336. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343(4): 254-261.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

337. Pirich C, Schwaiger M. The clinical role of positron emission tomography in management of the cardiac patient. Rev Port Cardiol 2000; 19(Suppl 1): 89-100.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

338. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 83(1): 18-29.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

339. Plein S, Sivananthan AM. The role of positron emission tomography in cardiology. Radiography 2001; 7(1): 11-20.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

340. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Lüdemann L, Ruf J, Gutberlet M et al. Use of statistical parametric mapping for evaluation of 18F-FDG-PET studies in frontal lobe epilepsy. Nuklearmedizin 2003; 42(5): 190-196.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

341. Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(3): 468-475.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

342. Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. Endoscopy 2002; 34(1): 29-42.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

343. Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue 18F fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br J Surg 1998; 85(11): 1506-1511.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

344. Provencio M, Fayad LE. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2008; 130(2): 60-65.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

345. Quarles van Ufford HM, Quekel LG, Van Waes PF, de Haas PJ, De Klerk JM. Diagnostic evaluation of separately acquired PET and CT images by nuclear medicine physicians and radiologists in cancer patients. Hell J Nucl Med 2007; 10(2): 105-108.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

346. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2006; 85(11): 759-767.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

347. Rau FC, Weber W, Daum S, Herz M, Wester HJ, Krueger A et al. 18F-fluoroethyl-L-tyrosin (FET): a specific tracer for differentiation of tumor and infiltration. *J Nucl Med* 2000; 41(Suppl): 114.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

348. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334(12): 752-758.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

349. Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grünwald F et al. Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to 18F-FDG PET and clinical data. *Nuklearmedizin* 2002; 41(3): 143-147.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

350. Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET. *Ann Oncol* 2005; 16(9): 1524-1529.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

351. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nuklearmedizin* 1996; 35(2): 42-52.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

352. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1344-1348.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

353. Reske SN. Aktueller Stand der Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik abdomineller Tumoren. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999; 88(3): 52-54.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

354. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference Onko-PET III, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

355. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol* 2007; 66(2): 325-321.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

356. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005; 14(5): 1209-1214.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

357. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007; 86(12): 897-903.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

358. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9): 1664-1671.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

359. Robert G, Milne R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. *Health Technol Assess* 1999; 3(16): 1-54.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

360. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47(10): 1643-1648.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

361. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Amate Blanco JM. PET-TAC: indicaciones, revision sistematica y meta-analysis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

362. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2005. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 46). URL:

http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/46UT-PET.pdf.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

363. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R. Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de uso tutelado. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2006. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 49). URL:

http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

364. Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. Cancer Control 2000; 7(5): 437-451.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

365. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T et al. Value of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. J Clin Oncol 2002; 20(2): 388-395.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

366. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. Dis Colon Rectum 1997; 40(10): 1195-1204.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

367. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ. PET in der Onkologie. Berlin: Springer; 1998.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

368. Rutherford SC, Andemariam B, Philips SM, Elstrom RL, Chadburn A, Furman RR et al. FDG-PET in prediction of splenectomy findings in patients with known or suspected lymphoma. Leuk Lymphoma 2008; 49(4): 719-726.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

369. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. Lung Cancer 2002; 35(2): 179-187.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

370. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Manguiere F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. Ann Neurol 1992; 31(6): 650-656.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

371. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1998; 45(19): 253-259.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

372. Sattar T, Griffeth LK, Latifi HR, Glass J, Munker R, Lilien DL. PET imaging today: contribution to the initial staging and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphomas. J La State Med Soc 2006; 158(4): 193-201.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

373. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 67(3): 790-797.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

374. Savic I, Thorell JO, Roland P. 11C-flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. Epilepsia 1995; 36(12): 1225-1232.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

375. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 417-421.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

376. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(1): 60-67.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

377. Schäfers M. Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionenbericht. Nuklearmedizin 2002; 41(1): 3-13.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

378. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol 1995; 21(5): 517-522.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

379. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer: positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. Arch Surg 1989; 124(2): 197-200.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

380. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, Felix R. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorectalen Rezidivtumor. Chirurg 2001; 72(9): 995-1002.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

381. Schmidt S, Nestle U, Walter K, Licht N, Ukena D, Schnabel K et al. Optimierung der Bestrahlungsplanung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Hilfe von 18FDG-PET. *Nuklearmedizin* 2002; 41(5): 217-220.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

382. Schoder H, Campisi R, Ohtake T, Hoh CK, Moon DH, Czernin J et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5): 1328-1337.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

383. Schot BW, Pruijm J, Van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 490-495.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

384. Schönberger J, Eilles C. Stellenwert der Koinzidenz-Gammakamera-PET bei Tumoren des Thorax und Abdomens sowie Wertigkeit in der Vitalitätsdiagnostik des Herzens. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 159-174.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

385. Schwarz A, Kuwert T. Klinische Wertigkeit der PET in der Neuromedizin. *Der Nuklearmediziner* 2000; 23(3): 153-160.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

386. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(3): 642-648.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

387. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6): 1876-1885.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

388. Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med* 2002; 32(4): 240-271.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

389. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123(Suppl 1): 147-156.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

390. Simo M, Lomena F, Setoain J, Perez G, Castellucci P, Costansa JM et al. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. Nucl Med Commun 2002; 23(10): 975-982.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

391. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings with helical CT during arterial portography. Radiology 1994; 193(1): 71-74.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

392. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods. J Clin Oncol 2001; 19(2): 414-419.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

393. Staak JO, Dietlein M, Engert A, Weihrauch MR, Schomacker K, Fischer T et al. Nuklearmedizinische Aspekte in der Diagnostik und Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Nuklearmedizin 2003; 42(1): 19-24.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

394. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 214-216.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

395. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making. Am J Surg 2000; 180(1): 1-5.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

396. Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. J Neurol 1987; 234(6): 377-384.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

397. Stefan H, Quesnay LF, Fiestel H, Schüler P, Weis M, Rummel C et al. Presurgical evaluation in frontal lobe epilepsy: a multimethodological approach. In: Jasper HH (Ed). Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. New York: Raven Press; 1995

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

398. Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 195(3): 705-709.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

399. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202(2): 441-446.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

400. Steinert HC, Von Schulthess GK, Reuland P. A metaanalysis of the literature of malignant melanoma with whole-body FDG-PET. *J Nucl Med* 2001; (42): P307.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

401. Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995; 195(2): 339-344.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

402. Strahlenschutzkommission. Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosissparendes Diagnoseverfahren: Empfehlung der Strahlenschutzkommission [Online]. 2003 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/2003/ssk0304.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

403. Strahlenschutzkommission. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET/CT): Stellungnahme der Strahlenschutzkommission [Online]. 12.2005 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/2005/ssk0513.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

404. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233(3): 293-299.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

405. Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY et al. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 658-664.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

406. Stroszczyński C, Amthauer H, Hosten N, Mapara M, Ricke J, Jochens R et al. Einsatz der Ga-67-SPECT bei Patienten mit malignen Lymphomen nach primärer Chemotherapie für die weitere Therapieplanung: Vergleich mit einem Spiral-CT. *Rofo* 1997; 167(5): 458-466.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

407. Stroszczyński C, Oellinger J, Hosten N, Spahn G, Amthauer H, Ricke J et al. Staging and monitoring of malignant lymphoma of the bone: Comparison of ⁶⁷Ga scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1999; 40(3): 387-393.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

408. Subbiah V. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 743.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

409. Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2263-2270.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

410. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

411. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg* 1996; 83(4): 456-460.
Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

412. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47(20): 5501-5503.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

413. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15(3): 369-390.
Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

414. The Netherlands Organisation for Health Research and Development. Predictive value of PET in newly diagnosed NHL [Niederländisch]. Amsterdam: Zonmw; 2006.
Ausschlussgrund: E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

415. Thoeni RF. Colorectal cancer: radiologic staging. Radiol Clin North Am 1997; 35(2): 457-485.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

416. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123(Suppl 1): 137S-146S.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

417. Tomiyoshi K, Inoue T, Higuchi T, Ahmed K, Sarwar M, Alyafei S et al. Metabolic studies of 18F-alpha-methyl tyrosine in mice bearing colorectal carcinoma LS-180. Anticancer Drugs 1999; 10(3): 329-336.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

418. Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomilly R et al. Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. J Nucl Med 2002; 43(12): 1667-1673.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

419. Treves ST, Mitchell KD, Habboush IH. Three dimensional image alignment, registration and fusion. Q J Nucl Med 1998; 42(2): 83-92.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

420. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, Johnson D, Dick S et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. Arch Dermatol 2006; 142(5): 577-584.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

421. Tsang R, Hodgson D, Crump M. Hodgkin's lymphoma. Curr Probl Cancer 2006; 30(3): 107-158.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

422. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer 2007; 110(3): 652-659.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

423. University HealthSystem Consortium. Positron emission tomography. Oak Brooks: UHC; 1994.

Ausschlussgrund: A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

424. Valette F, Querellou S, Oudoux A, Carlier T, Dupas B, Chatal JF. Comparison of positron emission tomography and lymphangiography in the diagnosis of infradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Acta Radiol* 2007; 48(1): 59-63.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

425. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6): 1573-1582.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

426. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6): 737-743.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

427. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with 18Ffluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134(5): 503-513.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

428. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part IIIa: therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(5): 269-277.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

429. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van der Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315): 1388-1393.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

430. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997; 112(6): 1480-1486.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

431. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(11): 1495-1501.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

432. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2142-2149.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

433. Venz S, Cordes M, Straub HB, Hierholzer J, Schröder R, Richter W et al. Präoperative Bewertung pharmakoresistenter fokaler Epilepsien mit der 123J-Iomazenil-SPECT: Vergleich mit dem Video/EEG-Monitoring und postoperativen Ergebnissen. *Nuklearmedizin* 1994; 33(5): 189-193.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

434. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3): 511-519.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

435. Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. *Coron Artery Dis* 2001; 12(Suppl 1): 12-18.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

436. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996; 171(1): 21-26.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

437. Vom Dahl J, Eitzman DT, Al Aouar Z.R., Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM et al. Relation of regional function, perfusion and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90(5): 2356-2366.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

438. Vom Dahl J, Althoefer C, Buchin P, Sheehan FH, Schwarz ER, Koch KC et al. Einfluss von Myokardvitalität und Koronarrevaskularisation auf klinische Entwicklung und Prognose: eine Verlaufsbeobachtung bei 161 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiologie* 1996; 85(11): 868-881.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

439. Von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res* 2002; 103(2): 160-164.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

440. Wagner JD, Schaecker D, Davion D, Colen J, Saxman S, Hutchins G et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1508-1515.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

441. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131(3): 322-329.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

442. Watanabe N, Murakami J, Kameda K, Kato H, Kamisaki Y, Noguchi K et al. F-18 FDG-PET imaging in adult T-cell leukemia lymphoma. *Clin Nucl Med* 2008; 33(6): 423-425.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

443. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(8): 356-373.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

444. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ et al. O-(2-18Ffluoroethyl)-L-tyrosine and L-methyl-11C methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(5): 542-549.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

445. Weber WA, Dietlein M, Hellwig D, Kirsch CM, Schicha H, Schwaiger M. PET mit 18F-Fluorodeoxyglukose in der Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/ Nutzenabwägungen. *Nuklearmedizin* 2003; 42(4): 135-144.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

446. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, Von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3): 886-893.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

447. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 20-25.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

448. Weihrauch MR, Dietlein M, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Prognostic significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(1): 15-22.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

449. Weiner GM, Jenicke L, Buchert R, Bohuslavizki KH. FDG-PET zur Lokalisationsdiagnostik bei entzündlichen Erkrankungen unklarer Genese: zwei Fallstudien. Nuklearmedizin 2001; 40(4): 35-38.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

450. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. Am J Clin Oncol 2000; 23(1): 47-52.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

451. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-18F fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. J Nucl Med 1999; 40(1): 205-212.

Ausschlussgrund: E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

452. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000; 43(6): 759-770.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

453. Wild C, Langer T, Douw C. Horizon Scanning System (HSS): an overview [Online]. 2006 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/586/1/HTA-Projektbericht_002.pdf.

Ausschlussgrund: A2

454. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ et al. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. J Nucl Med 2000; 41(10): 1657-1663.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

455. Willoch F, Arnold S, Noachter S, Bartenstein P. Die Positronen-Emissionstomographie in der präoperativen Epilepsiediagnostik. Der Nuklearmediziner 1997; (20): 107-113.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

456. Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. Internistische Onkologie. Stuttgart: Thieme; 1994.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

457. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen [Online]. 13.07.2001 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.wissenschaftsrat.de/texte/4932-01.pdf>.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

458. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006; 17(5): 780-784.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

459. Wolkov HB, Constine LS, Yahalom J, Chauvenet AM, Hoppe RT, Abrams RA et al. Staging evaluation: Hodgkin's disease [Online]. 2005 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyHodgkinsWorkGroup/StagingEvaluationHodgkinsDiseaseDoc7.aspx

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

460. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions: standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339(6): 380-386.

Ausschlussgrund: E2 (keine Prüfung der PET)

461. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361(9361): 943-951.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

462. Zhang X, Liu X, Shi R, Wu Q, Gao R, Liu Y et al. Evaluation of the clinical value of combination of 99mTc-MIBI myocardial SPECT and 18F-FDG PET in assessing myocardial viability. *Radiat Med* 1999; 17(3): 205-210.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

463. Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2007; 12(5): 423-430.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

464. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl Med Commun* 2000; 21(9): 793-798.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

465. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Lindauer-Van Der Werf G, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Systematic review of F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma. *Blood* 2005; 106(11): 933.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

466. Zimmermann R, Vom Dahl J, Schäfers M, Schwaiger M. Positionsbericht nuklearkardiologische Diagnostik. *Z Kardiol* 2002; 91(1): 88-92.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

467. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(6): 678-682.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

468. Zimny M. Stellenwert der PET mit Koinzidenz-Kamera bei Kopf-Hals-Tumoren. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 175-178.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

469. Zimny M, Wildberger JE, Cremerius U, DiMartino E, Jaenicke S, Nowak B. Combined image interpretation of computed tomography and hybrid PET in head and neck cancer. *Nuklearmedizin* 2002; 41(1): 14-21.

Ausschlussgrund: E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

470. Zinzani P, L., Chierichetti F, Zompatori M, Tani M, Stefoni V et al. Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(6): 1239-1243.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

471. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10(10): 1181-1184.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

472. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, Fanti S, Tani M, Stefoni V et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7(4): 291-295.

Ausschlussgrund: E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

Anhang C: Beurteilung der Qualität von HTA-Berichten und systematischen Übersichten

Anhang C-1: Oxman und Guyatt-Kriterien [25,26]

| Item | Frage | Ja | Nein | teilweise | unklar | Nicht relevant |
|-------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | Wurde die Suchmethodik berichtet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- | -- |
| 2 | Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- | <input type="checkbox"/> | -- |
| 3 | Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- | -- |
| 4 | Wurde Selektionsbias vermieden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- | -- |
| 5 | Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- | -- |
| 6 | Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- |
| 7 | Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet? | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)? | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | -- |

Anhang C-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von HTA-Berichten und systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [25,26]

Die Extraktionstabellen im Anhang F enthalten eine ausführlichere Gesamtbeurteilung der methodischen Qualität.

Evidenzsynthesen, die auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt den Mindestpunktwert von 5 erreicht haben (entspricht OG-Kriterium 10):

| HTA-Bericht | OG1 | OG2 | OG3 | OG4 | OG5 | OG6 | OG7 | OG8 | OG9 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|
| AETSA, 2006 [32] | + | + | + | + | + | + | +/- | + | + |
| AOTM, 2006 [33] | + | + | + | + | + | + | + | + | +/- |
| HAS, 2005 [34] | + | + | + | ? | + | + | n.r. | n.r. | + |
| KCE, 2005 [35] | + | + | + | + | + | +/- | n.r. | n.r. | + |
| Kwee, 2008 [39] | + | + | + | + | + | + | n.r. | n.r. | +/- |
| NIHR, 2007 [36] | + | + | + | + | + | ? | n.r. | n.r. | + |
| MSAC 2001 [37] | + | + | + | ? | + | + | n.r. | n.r. | +/- |
| Pakos, 2005 [41] | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Terasawa, 2008 [163] | + | + | + | + | + | + | n.r. | + | +/- |
| UETS, 2004 [38] | + | + | + | ? | + | +/- | n.r. | n.r. | + |
| Zijlstra, 2006 [42] | + | + | + | + | + | + | + | + | +/- |

OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; +/-: Kriterium trifft teilweise zu; n.r.: nicht relevant; ?: unklar

Evidenzsynthesen, die im zweiten Screening eingeschlossen wurden und mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt beurteilt wurden:

| HTA-Bericht | Referenz | Kommentar |
|-------------|--|--------------------------------------|
| ICSI, 2001 | Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma, and recurrent melanoma [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: July 2007]; gelesen unter: http://www.icsi.org/index.asp | von ICSI im April 2005 zurückgezogen |

Evidenzsynthesen, welche den Mindestpunktwert von 5 auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt nicht erreicht haben:

| HTA-Bericht | Referenz |
|----------------|---|
| AETMIS, 2001 | Dussault FP, Nguyen VH, Rchet F. Positron emission tomography in Québec [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/ . |
| AETSA, 2000 | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Tomografía de emisión de positrones (PET): síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas [online]. Letztes Update Feb. 2000 [Zugriff am: 26 Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/pet_pub.pdf . |
| Gambhir, 1996 | Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(9): 1428-1436. |
| Isasi, 2005 | Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005; 104(5): 1066-1074. |
| Bradbury, 2002 | Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. 2002. Report Nr. 2. (URL: http://www.nhshealthquality.org/). |

Anhang D: Beurteilung der Qualität von Primärstudien in systematischen Übersichten

Anhang D-1: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbeurteilung von Primärstudien in systematischen Übersichten

| Item | Frage | Ja | Nein | unklar |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | War das Spektrum der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Versorgungspraxis erhalten werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Wurden die Selektionskriterien klar beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Ist es wahrscheinlich, dass der Referenzstandard die gesuchte Erkrankung korrekt klassifiziert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Ist die Zeitspanne zwischen Referenzstandard und Indextest kurz ^a genug, um ausreichend sicher zu sein, dass die gesuchte Erkrankung sich zwischen den Tests nicht verändert hat? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl aus der Stichprobe mit dem Referenzstandard untersucht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Haben die Untersuchten den gleichen Referenzstandard erhalten unabhängig von den Ergebnissen des Indextests? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | War der Referenzstandard unabhängig vom Indextest (z. B. war der Indextest nicht im Referenzstandard enthalten)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Wurde die Durchführung des Indextests genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Wurde die Durchführung des Referenzstandards genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Wissen der Ergebnisse des Referenzstandards ausgewertet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Wurden die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Standen in der Studie die gleichen klinischen Daten zur Verfügung, wie sie in der realen Versorgungssituation zur Verfügung stehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Wurden nicht interpretierbare/grenzwertige Ergebnisse berichtet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | Wurden die Gründe für Studienabbrüche erklärt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a: Ist der Referenzstandard die klinische Nachbeobachtung muss die Frage umformuliert werden. | | | | |

Anhang D-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Primärstudien

Tabelle 38: Beurteilung der eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT

| Studie | Q1 ^a | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Q11 | Q12 | Q13 | Q14 | B – V – D | Beurteilung der Qualität | FS |
|----------------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|--------------------------------------|------|
| Fruchart, 2006 [45] | ? | + | + | + | + | + | ? | + | - | + | ? | + | ? | + | 7 – 1 – 1 | Keine erkennbaren bis leichte Mängel | B1/P |
| Gallamini, 2007 [46] | ? | + | ? | + | + | + | ? | + | - | + | + | + | ? | ? | 6 – 1 – 1 | Einige Mängel | B1/P |
| Haioun, 2005 [44] | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ? | - | ? | - | 6 – 1 – 2 | Einige Mängel | B1/P |
| Hutchings, 2007 [47] | ? | - | + | + | + | + | ? | + | - | ? | ? | ? | ? | - | 4 – 0 – 1 | Deutliche Mängel | A/P |
| Markova, 2009 [52] | + | + | + | + | + | - | - | + | + | + | ? | + | + | + | 6 – 2 – 3 | Einige Mängel | B1/P |
| Schot, 2007 [48] | ? | + | + | + | + | + | ? | + | ? | + | ? | - | ? | + | 6 – 1 – 1 | Einige Mängel | B1/P |
| Zinzani, 2006 [49] | ? | + | + | + | + | + | ? | + | - | ? | ? | ? | ? | - | 4 – 1 – 1 | Deutliche Mängel | B1/P |

+ QUADAS-Kriterium erfüllt; - QUADAS-Kriterium nicht erfüllt; ? QUADAS-Kriterium unklar; B: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche das Bias-Risiko beurteilen (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14), maximal 9 Punkte; V: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Variabilität beurteilen (1, 2), maximal 2 Punkte; D: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Qualität der Studienbeschreibung beurteilen (8, 9, 13), maximal 3 Punkte, FS: entsprechende Fragestellung des G-BA;
 a: Q1-Q14 entsprechen den QUADAS-Kriterien

Tabelle 39: Beurteilung des Interimsberichtes der Studie von Kobe et al. (HD-15) anhand der QUADAS-Kriterien [16,18,164]

| Studie | Q1 ^a | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Q11 | Q12 | Q13 | Q14 | B – V – D | Beurteilung der Qualität | FS |
|--|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|---|------|
| Kobe 2008 [51] | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | + | + | + | 7 – 2 – 3 | Keine erkennbaren bis leichte Mängel ^b | B2/P |
| <p>+ QUADAS-Kriterium erfüllt; - QUADAS-Kriterium nicht erfüllt; ? QUADAS-Kriterium unklar; B: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche das Bias-Risiko beurteilen (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14), maximal 9 Punkte; V: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Variabilität beurteilen (1, 2), maximal 2 Punkte; D: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Qualität der Studienbeschreibung beurteilen (8, 9, 13), maximal 3 Punkte, FS: entsprechende Fragestellung des G-BA;</p> <p>a: Q1-Q14 entsprechen den QUADAS-Kriterien</p> <p>b: Beurteilung bezieht sich auf das Bias-Risiko für den negativen prädiktiven Wert</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anhang E: Technische Angaben zur PET-Untersuchung

| Studie | Gerätetyp | Auflösung (mm) | Dauer FDG-Aufnahme (Min) | FDG Dosis | Emissionsscan-Dauer (Min) | Attenuation correction | hyperglykämie Patienten | Fasten (h) | Auswertung |
|----------------------|--|----------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|------------|---------------|
| Fruchart, 2006 [45] | Dedicated PET camera (ECAT Exact HR+, Siemens AG, D) | 4,6 | 60 | 2,5 MBq/kg | 7 | ja | n. g. | ≥ 4 | visuell |
| Gallamini, 2007 [46] | 1) PET/CT (GE Healthcare, USA) | | | 1) 370 MBq | | | | | |
| | 2) dedicated multiring PET (Philips Medical Systems, NL) | n. g. | 60 | 2) 259 MBq | n. g. | ja | ausgeschlossen | ≥ 6 | visuell / SUV |
| | 3) full-ring PET (n. g.) | | | 3) 2 MBq/kg | | | | | |
| Haioun, 2005 [44] | Dedicated C-PET scanner (ADAC, USA) | n. g. | 60 | 54 µCi/kg = 2,5 MBq/kg | 6 | ja | ausgeschlossen | ≥ 6 | visuell |
| Kobe 2008 [51] | Ausschließlich Vollringdetektoren (zugelassen war auch PET/CT) | 4-6 | 45-60 | 300-400 MBq | n. g. | ja | Ausgeschlossen sowie Diabetiker | 12 | visuell |

(Fortsetzung)

| Studie | Gerätetyp | Auflösung (mm) | Dauer FDG-Aufnahme (Min) | FDG Dosis | Emissionsscan-Dauer (Min) | Attenuation correction | hyperglykämie Patienten | Fasten (h) | Auswertung |
|--|---|----------------|--------------------------|-----------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|------------|------------|
| Hutchings, 2007 [47] | GE LS Discovery PET/CT scanner (General Electric Medical Systems, USA) | n.g. | 45-90 | 400 MBq | 3 | ja | Diabetiker ausgeschlossen | ≥ 6 | visuell |
| Markova, 2009 [52] | 1) Siemens ECAT EXACT Scanner 2) Siemens Biograph Duo LSO (PET/CT-Scanner) | > = 5 | 60 | 400 MBq | > = 3 | ja | Ausgeschlossen sowie Diabetiker | 12h | visuell |
| Picardi, 2007 [31] | dedicated PET (Advanced NXi, General Electric Medical Systems, USA) | n.g. | 70-90 | 6 MBq/kg | 4 | ja | Diabetiker ausgeschlossen | ≥ 6 h | visuell |
| Schot, 2007 [48] | ECAT 951/31 (Siemens CTI, USA) | 6 | 90 | 5 MBq/kg | 8 ^a | ja | n.g. | n.g. | visuell |
| Zinzani, 2006 [49] | dedicated PET (Advance NX, General Electric Medical Systems, USA) | n.g. | 70-90 | 6 MBq/kg | 4 | ja | Diabetiker ausgeschlossen | ≥ 6 h | visuell |
| FDG: Fluor-Deoxy-Glukose, n.g.: nicht genannt, SUV: Standardized Uptake Value a: beinhaltet Emission und Transmission | | | | | | | | | |

Anhang F: HTA-Extraktionstabellen

Die tabellarischen Zusammenfassungen der Evidenzsynthesen sind alphabetisch sortiert und soweit möglich nach den Fragestellungen des G-BA gegliedert. Die Struktur der Evidenzsynthesen, insbesondere der HTA-Berichte hat diese Aufteilung oft nur bedingt erlaubt. Staging und Restaging sind als Fragestellung A) und PET zur Beurteilung des Therapieansprechens von Lymphomen als Fragestellung B) zusammengefasst. Je nach Umfang bzw. Gliederung der Ergebnisse in den Evidenzsynthesen finden sich insbesondere zu Fragestellung B mehrere Tabellen, die mit B1, B2 und B3 nummeriert sind. Zur Fragestellung „PET zur Beurteilung von Rezidiven“ gibt es keine eigene Tabelle, da diese Fragestellung in den Evidenzsynthesen nicht separat diskutiert wurde, sondern in die anderen Fragestellungen miteinflusst. Das methodische Vorgehen der Evidenzsynthesen ist zusammengefasst präsentiert; dabei werden die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt, welche die Qualität der Evidenzsynthese beeinflussen.

Anhang F-1: AETSA, 2006 [32] – B1) Bestimmung des Behandlungsansprechens

| | |
|---|---|
| AETSA 2006 B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens während oder nach der Therapie | |
| Suchperiode | 1999 bis August 2006 |
| Eingeschlossene Studien | 1 Meta-Analyse: Zijlstra (s. separate Tabelle für Details und Resultate), s. Anhang F-10 10 Primärstudien (alle prospektiv, 7 mit konsekutiver Rekrutierung der Pat.) HL/NHL: 439/135 Das primäre Studienziel von 9 Studien war der prognostische Wert von FDG-PET zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (7 Studien zu Interims-PET und 3 Studien zu PET nach Abschluss der Behandlung). |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET oder PET/CT während und z.T. nach (Induktions-) Chemotherapie (nach 1-4 Zyklen, häufig mehrere Messzeitpunkte in der gleichen Studie) ▪ PET nach Therapie zur Untersuchung von Restgewebe im Mediastinum und/oder Abdomen ▪ Bestimmung des besten Zeitpunktes für die Durchführung einer PET vor autologer Stammzelltransplantation |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gallium-Szintigraphie (1 Studie) ▪ CT (2 Studien) s. Kommentar 1 |
| Referenzstandard | Nachbeobachtung mit verschiedenen Definitionen des „Überlebens“ (Overall survival, Progressionsfreies Überleben etc.) |
| Methodik des HTA-Berichtes | Aufbauend auf dem systematischen Review von Zijlstra wurden nur prospektive Studien nach 2004 gesucht und evaluiert. Die Primärstudien wurden anhand von leicht adaptierten QUADAS-Kriterien evaluiert. s. Kommentar 5+6 Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens bei malignem Lymphom mittels PET oder PET/CT |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interventionsstudien, prospektive Kohorten ▪ PET oder PET/CT mit FDG als Tracer, Untersuchung bei Chemotherapie (vor, während und/oder nach Therapie), nach Immunradiotherapy oder autologer Knochenmarkstransplantation ▪ Referenzstandard: Biopsie, und/oder Verlaufsbeobachtung über > 1 Jahr mit anderen Bildgebungsverfahren (MRI, CT oder andere Tracer) |
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren</p> | <p>Alle Studien wurden anhand der QUADAS-Kriterien evaluiert und die Ergebnisse der Beurteilung tabellarisch aufgeführt. Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt (d. h. in 20-40 % der Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klare Beschreibung der Selektionskriterien ▪ Patientenspektrum entspricht Pat. in der Praxis ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards (diagnostischer Review Bias) ▪ Klarer Umgang mit nicht interpretierbaren/grenzwertigen Ergebnissen <p>Insgesamt wurde die Studienqualität als mäßig beurteilt.</p> |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>10 Studien mit 574 eingeschlossene Pat., davon 552 Pat. mit PET oder PET/CT Ergebnissen</p> <p>Nur HL: 425 Pat. in 7 Studien (1 Studie bei mediastinalem Restgewebe, 2 Studien bei fortgeschrittenem HL)</p> <p>Nur aggressives NHL: 90 (1 Studie)</p> <p>HL/NHL: 14/45 (2 Studien)</p> <p>In einer Studie zu HL-Pat. wurden zwei Untergruppen mit Strahlentherapie behandelt.</p> <p>Alle Pat. erhielten Chemotherapien mit diversen Schemata, während die Therapie für HL-Pat. ähnlich war, erhielten NHL-Pat. sehr unterschiedliche Therapieformen</p> |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Mittelwert oder Range und die Konfidenzintervalle)</p> | <p>s. Kommentar 2-3</p> <p>Interims-PET nach 2-3 Zyklen Chemotherapie: HL</p> <p>Indextest PET: PPV: 23 % (95 % CI: 19,1 %-27,0 %) - 100 % (95 % CI: 93,7 %-100 %), NPV: 93,4 % (95 % CI: 92,6 %-94,3 %) - 100 % (95 % CI: 99,3 %-100 %)</p> <p>Vergleichstest Gallium-SPECT PPV: 66 %, NPV: 84 %</p> <p>Interims-PET nach 1-2 Zyklen Chemotherapie bei NHL</p> <p>Indextest PET PPV: 44,4 % (95 % CI: 42,9 %-45,9 %) - 85,7 (95 % CI: 82,0 %-89,4 %), NPV: 33,3 % (95 % CI: 16,3 %-50,3 %) - 90,7 % (95 % CI: 89,8 %-91,7 %)</p> <p>Restaging nach Therapie: HL</p> <p>Indextest PET PPV: 50 % (95 % CI: 43,5 %-56,5 %) - 100 % (95 % CI: 97,5 %-100 %),</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>NPV: 94,3 % (95 % CI: 92,8 %-95,7 %) - 100 % (95 % CI: 97,1 %-100 %)</p> <p>Vergleichstest CT PPV: 7 %, NPV: 77 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-SPECT PPV: 65 %, NPV: 90 %</p> <p>Restaging nach Therapie bei NHL Indextest PET PPV: 70,0 % (95 % CI: 67,4 %-72,6 %), NPV: 86,7 % (95 % CI: 85,8 %-87,5 %)</p> <p>PET vor autologer Knochenmarkstransplantation nach 2. und 3. Zyklus (HL: 11 Pat., NHL: 28 Pat.) Indextest PET PPV 72,7 % (95 % CI: 70,3 %-75,1 %) - 82,3 % (95 % CI: 79,3 %-85,4 %), NPV 60,0 % (95 % CI: 49,7 %-70,3 %) - 70,6 % (95 % CI: 67,5 %-76,7 %) Aufgrund der vorhandenen Heterogenität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>Pat. mit negativem PET-Befund sowohl während Chemotherapie als auch nach Ende der Behandlung waren in der Nachbeobachtung häufiger krankheitsfrei als Pat. mit positivem PET-Befund.</p> <p>Bei den Pat. mit Hodgkin Lymphom war die PET dem CT bei der Beurteilung von Restgewebe nach Therapie überlegen.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Methodik des HTA-Berichtes ist adäquat. Die Beurteilung der Einzelstudien anhand der QUADAS-Kriterien und die Präsentation der Ergebnisse stellt die notwendige Transparenz über die Qualität der Daten her. ▪ In den Schlussfolgerungen zitieren die HTA-Autoren weitgehend Resultate aus den Primärstudien. Eine klare Schlussfolgerung fehlt. ▪ Der Einfluss der eingeschränkten Qualität der Primärstudien auf die Relevanz der Resultate wurde nicht herausgearbeitet. ▪ Die Angaben zu den Vergleichstests und ihrer diagnostischen Güte werden nicht systematisch in Tabellen oder im Text aufgeführt und es ist nicht immer klar, wie viele Studien schlussendlich zur Beurteilung beitragen. ▪ In der Diskussion ist z.T. unklar, was Meinung der Autoren des HTA-Berichtes ist und was die Meinung der Autoren der Primärstudien ist. |
| Kommentar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Vergleichstests und die Angaben zu ihrer diagnostischen Genauigkeit werden nicht systematisch aufgeführt. Die angegebenen Studienzahlen entsprechen dem, was indirekt im Text und in den Tabellen an Angaben gefunden wurde. ▪ Im Text sind die Resultate nach Krankheitsentität aufgeteilt und es werden nur die positiven und negativen prädiktiven Werte angegeben, aber es wird nicht zitiert, aus welchen Studien diese Resultate gewonnen wurden. Daher werden hier keine Angaben zu der Zahl der |

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>Studien gemacht.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Angaben zu Sens. und Spez. werden separat im Tabelle 34 aufgeführt und stammen aus den Ergebnisprofilen des HTA-Berichtes. ▪ Resultate für PET/CT wurden nicht separat aufgeführt. ▪ Das QUADAS-Kriterium 4 wurde nicht berücksichtigt, da Nachbeobachtung der Referenzstandard war. ▪ Das QUADAS-Kriterium 12 wurde dahingehend interpretiert, dass den Untersuchern in den Studien nicht mehr klinische Informationen vorliegen durften, als einem Kliniker maximal zur Verfügung steht. |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2006:</p> <p>Die Aussagen der HTA-Autoren bezüglich der prognostischen Aussagekraft von PET sind nachvollziehbar. Es sind aber noch weitere Studien nötig, um zu beurteilen, ob hier jeweils ein verändertes Management indiziert wäre.</p> <p>Es ist nicht klar, auf wie vielen Studien und welchen Patientenzahlen die Beurteilung der Vergleichstests beruht. Aus den gemachten Angaben liegt der Verdacht nahe, dass nur kleine Patientenzahlen vorliegen und die beobachteten Effekte daher sehr unsicher sind.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-2: AOTM, 2006 [33] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|---|---|
| AOTM, 2006 | |
| A) Bestimmung des Tumorstadiums: Staging und Restaging | |
| Suchperiode | 1. Januar 1998 bis 20. März 2006 |
| Eingeschlossene Studien | 2 Primärstudien (retrospektive), Anzahl Pat. 87, HL/NHL: 60/27 |
| Indextest | PET/CT für Restaging nach Lymphomtherapie bzw. bei Staging und Restaging |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsie, andere Bildgebung, klinische Beobachtung, Ultraschall, PET ▪ Biopsie (ohne Zusatz-Informationen, welche Pat. eine Biopsie erhielten und welche nicht), klinische Beobachtung, andere diagnostische Methoden wie MRI, Szintigraphie, Labortests |
| Methodik des HTA-Berichtes | <p>Suchstrategie, Beurteilung der Validität der Studien, Datenextraktion, statistische Auswertung und Interpretation der Resultate basierten auf dem Methodikpapier von MSAC [165].</p> <p>Die Studien wurden nach den QUADAS-Kriterien beurteilt, die Ergebnisse mittels Meta-Analyse gepoolt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pat. mit der Diagnose der jeweiligen onkologischen Fragestellung ▪ Pro- und retrospektive klinische Studien mit einer Beurteilung der Resultate von PET/CT, ohne Einschränkung des Tracers. ▪ Verifikation der Vergleichstechnologien mittels unabhängigem Referenzstandard ▪ Vergleichstechnologien: CT, MRI, endoskopischer US, Fein-Nadelaspiration, Szintigraphie ▪ Endpunkte: diagnostische Genauigkeit im Vergleich mit Referenzstandard oder klinischer Beobachtung; Änderung der therapeutischen Entscheidung; Auswirkungen auf klinische Endpunkte oder Sicherheit. |

| | |
|---|--|
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren</p> | <p>Für beide Studien wurde die QUADAS-Bewertung aufgeführt.</p> <p>In beiden Studien erhielt nicht jeder Patient den Referenztest. In einer Studie erhielten die Patienten nicht den gleichen Referenzstandard unabhängig vom Indextest. In beiden Studien wurde der Referenzstandard mit Wissen über die Resultate des Indextests interpretiert. In einer Studie wurde der Indextest ohne Wissen über die Resultate des Referenzstandard interpretiert, in der anderen nicht.</p> <p>In beiden Studien war unklar, ob zur Beurteilung der PET/CT-Ergebnisse die gleichen klinischen Befunde zur Verfügung standen wie in der Praxis.</p> <p>Es ist unklar, ob die Zeit zwischen Indextest und Referenzstandard jeweils kurz genug war, um ausreichend sicher zu sein, dass sich der Gesundheitszustand nicht verändert hat.</p> |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>Alle eingeschlossenen Studien</p> |
| <p>Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, s. Kommentar 2)</p> | <p>Indextest PET/CT Sens.: 75-100 %, Spez.: 100 %</p> <p>Vergleichstest CT Sens.: 25-100 %, Spez.: 53,8-100 %, s. Kommentar 1+2</p> |
| <p>Einfluss auf das Management</p> | <p>Eine Studie fand eine signifikant unterschiedliche diagnostische Genauigkeit zwischen PET/CT und PET für die Stadien-Klassifizierung nach Ann Arbor:</p> <p>PET/CT korrekt in 96 % CT korrekt in 48 %, p = 0,002 DOR 28 (95 % CI: 3,35-1227,94), statistisch signifikant</p> |
| <p>Einfluss auf das Patientenoutcome</p> | <p>-</p> |
| <p>Schlussfolgerung der HTA-Autoren</p> | <p>Die diagnostische Genauigkeit von PET/CT war sowohl für nodalen als auch extranodalen Befall besser als CT.</p> <p>Beim Restaging waren die Sens. und Spez. von PET/CT höher als die von CT.</p> <p>Die Meta-Analyse in dieser Studie zeigte, dass PET/CT eine höhere Sens. und Spez. hat als CT beim Staging.</p> <p>Bei der Beurteilung des Staging nach der Ann-Arbor-Klassifikation war PET/CT häufiger korrekt als CT. Der Unterschied war statistisch signifikant. s. Kommentar 3</p> |
| <p>Beurteilung Berichtersteller Methodik</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Qualität der Primärstudien wurde anhand der QUADAS-Kriterien beurteilt und im Anhang präsentiert. Bei beiden Studien bestehen deutliche methodische Mängel (s. methodische Bewertung der HTA-Autoren). ▪ In einer Studie wurden bei den gleichen Pat. zum einen der nodale, zum anderen der extranodale Befall untersucht, und beide Ergebnisse unzulässigerweise in der gleichen Analyse gepoolt. ▪ In der Diskussion der Studienergebnisse wurde nicht auf die eingeschränkte Studienqualität und die Konsequenzen für die Aussagekraft der Ergebnisse eingegangen. |
| <p>Kommentare</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Werte wurden anhand der präsentierten 4-Feldertafel post hoc von den Berichtstellern errechnet |

| | |
|------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Resultate der Meta-Analyse werden wegen des unzulässigen Poolings hier nicht präsentiert. ▪ In ihren „Schlussfolgerungen“ fassen die Autoren lediglich die Ergebnisse nochmals zusammen. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2006: Die Studien zeigen eine Überlegenheit von PET/CT verglichen mit alleinigem CT. Aufgrund der methodischen Mängel der Primärstudien und den kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte unsicher. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-3: HAS, 2005 [34] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|---|---|
| HAS, 2005 | |
| A) Bestimmung des Tumorstadiums: Staging und Restaging | |
| Suchperiode | 2. April 2002 bis 10. Oktober 2004 |
| Eingeschlossene Studien | 1 Primärstudie (retrospektiv), Anzahl Pat. 60, HL/NHL: 42/18 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET/CT für LK-Befall ▪ PET/CT für Organbefall ▪ PET/CT für LK-Befall und Organbefall wurde bei den gleichen Pat. durchgeführt. |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT |
| Referenzstandard | Alle verfügbaren Informationen (klinische Nachbeobachtung, „biologique“, Bildgebung, Histologie) Beurteilung der Befunde. Bei Diskordanz gemeinsame Beurteilung durch Nuklearmediziner und Radiologen. |
| Methodik des HTA-Berichtes | Für die Studie werden keine Validitätskriterien aufgeführt. Sie sind z.T. in den Einschlusskriterien enthalten, die wegen der geringen Anzahl an identifizierten Studien großzügig gehandhabt wurden Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleich von PET/CT mit PET, PET plus CT (ohne Fusion), MRI oder CT ▪ Endpunkte: Vergleich der diagnostischen Genauigkeit/Stadieneinteilung, wobei jeder Pat. Index- und Vergleichstests erhält. ▪ „Ausreichende“ Qualität des Referenzstandard (nicht weiter definiert) ▪ Homogene Indikationsstellung für PET/CT ▪ Homogene Patientenpopulationen (prospektiv, retrospektiv mit vordefinierten Einschlusskriterien) ▪ ≤ 20 % an nicht interpretierbaren Testergebnissen |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | Retrospektive Studie mit eingeschränkter Aussagekraft, u.a., da: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschließlich Re-Evaluation der diskordanten Befunde. ▪ Heterogene Definition des Referenzstandards. ▪ Fehlerhaftes Pooling der Resultate (Doppelzählung der Pat. mit Organ- und Lymphknotenbefall) ▪ Die Ergebnisse der Autoren erlaubten keine Beurteilung einer höheren Spez.. Bei der möglicherweise verbesserten Sens. ist der Bezug der Analyse unklar. |

| | |
|---|---|
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | 1 Studie (Staging: 19 Pat., Restaging: 41 Pat.) |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Mittelwert bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard) | <p>Lymphknotenbefall (Patientenbasiert): Indextest PET/CT Sens.: 94 %, Spez.: 100 % Vergleichstest CT Sens.: 88 %, Spez.: 86 %</p> <p>Organbefall (Patientenbasiert): Indextest PET/CT Sens.: 88 %, Spez.: 100 % Vergleichstest CT Sens.: 50 %, Spez.: 90 %</p> <p>Unzulässiges Pooling der Ergebnisse (Mehrfachzählung der gleichen Pat.) → keine Präsentation der gepoolten Ergebnisse durch die HTA-Autoren. Bei der Analyse aller Fälle fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen PET/CT und CT zum Ausschluss einer Pathologie (p=0.004), wobei aber nicht klar ist, ob hier die Sens. oder der NPV zur Berechnung benutzt wurde.</p> |
| Einfluss auf das Management | Änderung der Therapie bei 2 Pat. aufgrund des CT- verglichen mit 9 Pat. aufgrund des PET/CT-Befundes. |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | Die Studie liefert Hinweise, dass im Vergleich zum CT die Sens. von PET/CT für die Stadieneinteilung bei Lymphompatienten möglicherweise höher ist. |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | Die HTA-Autoren führen in ihren Einschlusskriterien zentrale Qualitätskriterien auf, die aber nicht immer scharf definiert wurden. Die eingeschlossene Primärstudie hat zahlreiche methodische Mängel, die ausführlich diskutiert werden. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2004: Die Beurteilung der HTA-Autoren ist nachvollziehbar. Aufgrund der methodischen Mängel der Primärstudie und der kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte unsicher. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-4: KCE, 2005 [35] Fragestellungen A) und B1)

Anhang F-4.1: KCE, 2005 [35] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|---|---|
| KCE, 2005 | |
| A) Bestimmung des Tumorstadiums | |
| Suchperiode | Januar 2002 bis April 2005 |
| Eingeschlossene Studien | 5 HTA-Berichte (FNCLCC [61], HTBS [85], MSAC, ICES [84], AETMIS) 28 Primärstudien in den HTA-Berichten s. Kommentar 1 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ Knochenmarksbiopsie ▪ Knochenszintigraphie ▪ Routinediagnostik |
| Referenzstandard | <p>FNCLCC-Bericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für Lymphknoten: Histologie ▪ Für extralymphatische Lokalisationen: Histologie der positiven Fälle (1 Studie), konventionelle Bildgebung (restliche Studien) <p>HTBS-Bericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachbeobachtung <p>MSAC-Bericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konventionelle Bildgebung oder Nachbeobachtung plus CT oder Nachbeobachtung plus Pathologie <p>ICES-Bericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pathologie (1 Studie), keine Information zu restlichen Studien <p>AETMIS-Bericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsie oder konventionelle Bildgebung oder Nachbeobachtung, falls Diskordanz zwischen PET und CT (1 Studie), keine Information zu restlichen Studien <p>Es ist aus der Tabelle nicht ersichtlich, welcher Referenzstandard in den einzelnen Studien für die Bestimmung der diagnostischen Güte genutzt wurde.</p> |
| Methodik des HTA-Berichtes | <p>Die Qualität der HTA-Berichte und systematischen Reviews wurde anhand der INAHTA Checkliste für HTA Berichte und der holländischen Cochrane Checkliste für Systematische Reviews erfasst. Die Skala für die Beurteilung der HTA-Berichte umfasst die Kategorien „ausgezeichnet“, „gut“, „ausreichend“ und „schlecht“.</p> <p>Für jede klinische Indikation wurde die Datenlage zusammengefasst. Je nach Grad der Evidenz wurde für Indikationen ohne klare Schlussfolgerungen und/oder veralteter Datenlage nach aktueller Primärliteratur gesucht.</p> |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | <p>AETMIS-Bericht: ausreichend FNCLCC-Bericht: ausreichend HTBS-Bericht: ausgezeichnet ICES-Bericht: ausreichend</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>MSAC-Bericht: ausgezeichnet Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung (nach Thornbury und Fryback), Level 2-3 (Level 2: Effizienz betreffs der diagnostische Genauigkeit, Level 3: Effizienz betreffs des diagnostischen Denkens)</p> |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | <p>FNCLCC-Bericht, MSAC-Bericht, ICES-Bericht, AETMIS-Bericht Wegen der erheblichen Überlappung der Primärstudien zwischen den HTA-Berichten lässt sich die Gesamtzahl der eingeschlossenen Primärstudien nicht eindeutig feststellen. Im HTBS-Bericht fanden sich keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit</p> |
| <p>Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)</p> | <p>s. Kommentar 2</p> <p>Lymphknoten Indextest PET: Sens.: 99,2 %, Spez.: 100 % Vergleichstest CT: Sens.: 83,2 %, Spez.: 99,8 %</p> <p>Andere Lokalisationen Indextest PET: Sens.: 77-100 %, Spez.: 72-100 %, PPV: 62-100 %, NPV: 50-100 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie: Sens.: 50-95 %, Spez.: 51-95 % Vergleichstest CT: Sens.: 20-100 %, Spez.: 33-100 %</p> <p>Knochenmarksbefall Indextest PET: Sens.: 79 %, Spez.: 76 %, PPV: 62 %, NPV: 90 % Vergleichstest Knochenmarksbiopsie: Sens.: 58 %, Spez.: 100 %</p> <p>Die Rolle von PET für die Entdeckung von Läsionen im Knochen oder Knochenmark ist kontrovers.</p> <p>Milzbefall Indextest PET: Sens.: 92 %, Spez.: 100 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie: Sens.: 50 %, Spez.: 95 % Die Sens. der Gallium-Szintigraphie ist insgesamt hoch. Der Nutzen im Bauchraum ist aufgrund der Ausscheidung von Gallium durch den Darm jedoch beschränkt.</p> |
| Sonstiges | <p>Mehrere Studien zeigen, dass PET bei der Evaluation von extralymphatischen Regionen bei 14-23 % der Pat. zu einer Änderung des</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Managements (Staging oder Therapie) führt. Daher könnte PET bei HL, aggressivem NHL und niedriggradigem follikulärem NHL zusätzlich zur klassischen Bildgebung indiziert sein, wenn eine Veränderung im Staging die Therapie ändern könnte.</p> <p>Die Diagnosestellung beim Rezidiv ist vergleichbar der Diagnosestellung beim initialen Staging.</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | Keine Studie berichtet über den Auswirkung von PET auf das Patientenoutcome. |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | PET scheint beim initialen Staging und der Diagnose von Rezidiven (Lymphknotenbefall und extralymphatische Lokalisationen) eine bessere diagnostische Genauigkeit (einschliesslich Sens. und Spez.) zu besitzen. Die Konsequenzen für die Nachtestwahrscheinlichkeit oder eine diagnostische Schwelle werden nicht erwähnt. Einige Studien mit sehr großer Heterogenität sprechen Änderungen im Patientenmanagement an. |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Datenlage wurde nach den Kriterien von Fryback und Thornbury auf ihre Handlungskonsequenzen für die Patientenversorgung eingeteilt. ▪ Die Auswahlkriterien für die HTA-Berichte sind unklar. Der KCE-Bericht enthält HTA-Berichte, die im vorliegenden Bericht aufgrund von methodischen Mängeln ausgeschlossen wurden. ▪ Die Qualität der HTA-Berichte wurde mit den INAHTA-Kriterien beurteilt und es wurde eine Gesamtbewertung abgegeben. Inwieweit die Bewertung bei der Interpretation der Ergebnisse genutzt wurde, ist nicht klar. ▪ Ob Resultate sich auf Pat. oder Läsionen beziehen ist oft schlecht nachvollziehbar. ▪ Tabellen und Text enthalten zum Teil unterschiedliche Ergebnisse, ohne dass die Diskrepanzen weiter erklärt werden. |
| Kommentar | <p>Es handelt sich bei dieser Fragestellung ausschließlich um ein Review of Reviews.</p> <p>Die Zahl der Primärstudien für die einzelnen Schätzungen ist nicht ersichtlich aufgrund der Überlappungen zwischen den HTA-Berichten.</p> <p>Die überwiegende Mehrheit, aber nicht alle, in den HTAs eingeschlossenen Studien bewerten die Vollring-PET</p> <p>Die in den Schlussfolgerungen der HTA-Autoren angesprochenen „Änderungen im Patientenmanagement“ wurden im HTA-Bericht nicht berichtet.</p> |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2005:</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind mehr beschreibend als wertend im Vergleich zu anderen diagnostischen Testverfahren.</p> <p>Die Kondensierung der Datenlage im Rahmen eines „Reviews of Reviews“ deckt ein breites Spektrum an Berichten mit unterschiedlichen Perspektiven ab, geht aber auf Kosten der Transparenz und Nachvollziehbarkeit von Aussagen und Schlussfolgerungen.</p> <p>Der Schluss, dass es für PET „Hinweise“ für eine bessere diagnostische Genauigkeit gibt, erscheint angesichts der methodischen Schwächen der Einzelstudien angemessen.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-4.2: KCE, 2005 [35] – B) Behandlungsansprechen und Prognose

| | |
|---|--|
| KCE, 2005 | |
| B) Beurteilung des Behandlungsansprechens (während und nach Therapie) und Prognose | |
| Suchperiode | Januar 2002 bis April 2005 |
| Eingeschlossene Studien | <p>HTA-Berichte:</p> <p>4 HTA-Berichte (FNCLCC, HTBS, MSAC, ICES)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebe: 20 Primärstudien ▪ Prognose: 10 Primärstudien ▪ Behandlungsansprechen: 4 Primärstudien <p>s. Kommentar 1</p> <p>Primärliteratur:</p> <p>5 prospektive Studien, Anzahl Pat. 209, HL/NHL: 116/93</p> |
| Indextest | <p>HTA-Berichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebebeurteilung: PET ▪ Prognose: PET nach Chemotherapie/SUV ▪ Therapieansprechen: PET, PET in Verlauf der Behandlung <p>Primärliteratur:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET für Restgewebe ▪ Interims-PET ▪ PET (in 2 Studien ohne nähere Angaben über Zeitpunkt) |
| Vergleichstest | <p>HTA-Berichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebebeurteilung: CT, MRI ▪ Prognose: - ▪ Therapieansprechen: CT <p>Primärliteratur:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebe: - ▪ Prognose:- ▪ Therapieansprechen (Interims-PET): Gallium-Szintigraphie (1 Studie), keiner (1 Studie) ▪ Andere: CT |
| Referenzstandard | <p>HTA-Berichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebe: Nachbeobachtung, Pathologie und Nachbeobachtung oder keine Angaben ▪ Prognose: Nachbeobachtung oder keine Angaben ▪ Therapieansprechen: Nachbeobachtung <p>Primärliteratur (s. Kommentar 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebe: Nachbeobachtung mindestens 3 Monate, CT, Knochenmarksbiopsie (1 Studie) ▪ Therapieansprechen: ▪ PET während Therapie: Nachbeobachtung ▪ Andere: Nachbeobachtung |
| Methodik des HTA-Berichtes | <p>s. auch Fragestellung A)</p> <p>Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte anhand der QUADAS-Kriterien und den Evaluationskriterien des American College of Physicians (ACP).</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostische Studien ▪ Mindestens 10 Pat. ▪ Studien mit dem Grad A oder B nach den ACP-Kriterien <p>Grad A: Prospektive Studien mit breiter Verallgemeinerbarkeit für verschiedene Pat. und ohne signifikante methodische Fehler. Grad B: Prospektive Studien mit weniger breiter Verallgemeinerbarkeit und nur wenigen, gut beschriebenen Fehlern, (deren Einfluss auf die Schlussfolgerungen beurteilt werden kann).</p> |
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FNCLCC-Bericht: ausreichend ▪ HTBS-Bericht: ausgezeichnet ▪ MSAC-Bericht: ausgezeichnet ▪ ICES-Bericht: ausreichend <p>Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung (nach Thornbury und Fryback): Level 2-3 (s. auch Fragestellung A) Alle Primärstudien erhielten „Grad B“. Die Resultate der QUADAS-Bewertung wurden nicht präsentiert.</p> |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>HTA-Berichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restgewebe: FNCLCC-Bericht, HTBS-Bericht, MSAC-Bericht (5 von 6 Studien in FNCLCC-Bericht) ▪ Prognose: MSAC-Bericht ▪ Behandlungsansprechen: MSAC-Bericht <p>Primärliteratur: Therapieansprechen HL/NHL (1 Studie): 16/43 Pat. HL (3 Studien): 100 Pat. NHL (1 Studie): 50 Pat. 1 Studie enthält keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit</p> |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)</p> | <p>HTA-Berichte:</p> <p>Restgewebe Indextest PET: Sens.: 43-100 %, Spez.: 69-100 %, PPV: 44-100 %, NPV: 67-100 % Vergleichstest CT: Sens.: 71-100 %, Spez.: 17-65 %, PPV: 19-60 %, NPV: 50-100 %</p> <p>Prognose (1 Studie) Indextest PET nach 1 Zyklus Chemotherapie: Sens.: 82 %, PPV: 90 % Indextest PET nach Therapie: Sens.: 45 %, PPV: 83 %</p> <p>Therapieansprechen Indextest PET: Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 97 % Vergleichstest CT: Sens.: 100 %, Spez.: 23 %, PPV: 38 %, NPV: 100 %</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Primärstudien Restgewebe (1 Studie) Indextest PET: Sens.: 30 %, Spez.: 100 %</p> <p>Prognose am Ende der Therapie (1 Studie) Indextest PET: PPV: 49 %, NPV: 96 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie: PPV: 65 %, NPV: 90 %</p> <p>Entdeckung von Rezidiven (1 Studie) Indextest PET: Sens.: 82 %, Spez.: 92 % Vergleichstest CT: Sens.: 73 %, Spez.: 15 %</p> |
| <p>Sonstiges</p> | <p>HTA-Berichte: FNCLCC-Bericht: Nach Chemotherapie haben Pat. mit positivem PET-Befund ein kürzeres PFS und Gesamtüberleben nach einem Jahr. FNCLCC-Bericht (während Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ positiver PET-Befund: 87-100 % der Pat. erleiden Rückfall ▪ negativer PET-Befund: 84-87 % der Pat. ohne Rückfall nach Mindestzeitraum von 1 Jahr <p>Globales Überleben bei Restgewebe PET pos.: Überleben 20 % (± 18 %) nach 1 Jahr, 0-4 % nach 2 Jahren mit Rückfallrate von 100 % PET neg.: Überleben 87 % (± 7 %) bis 100 % nach 1 Jahr, 68 % ± 11 % bis 85 % nach 2 Jahren mit Rückfallrate von 17 %</p> <p>Primärstudien: Das Überleben korreliert mit dem PET-Ergebnis nach 2 Zyklen Chemotherapie (Kaplan Meier, p<0.001)</p> |
| <p>Einfluss auf das Management</p> | <p>-</p> |
| <p>Einfluss auf das Patientenoutcome</p> | <p>-</p> |
| <p>Schlussfolgerung der HTA-Autoren</p> | <p>Für die Beurteilung von Restgewebe gibt es klinische Daten bis zum Niveau des diagnostischen Denkens nach Fryback und Thornbury, da PET die klinische Entscheidung für die Nachbeobachtungsstrategie erleichtert. Für die Prognose gibt es Daten zur diagnostischen Genauigkeit. Für die Beurteilung des Therapieansprechens gibt es Daten zur diagnostischen Genauigkeit Die kleine Zahl an Studien erlaubt keine Rückschlüsse auf die Rolle von PET bei der Nachbeobachtung von Lymphomen.</p> |

| | |
|--|--|
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | s. Fragestellung A) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwischen dem Text und den Tabellen gibt es Inkonsistenzen bezüglich des Ranges, welche nicht erklärt werden. ▪ Die Zusammenfassung und Schlussfolgerungen der HTA-Autoren bleibt vague. |
| Kommentar | Überlappungen der eingeschlossenen Primärstudien zwischen den HTA-Berichten verhindern Angaben über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Pat. In der Spalte „compare“ der Ergebnistabellen der Primärstudien bleibt die Bezugsgröße (Referenzstandard und/oder Vergleichstest) unklar. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2005: s. auch Fragestellung A) Die Spannweiten zu den Schätzungen der diagnostischen Güte zwischen den Studien sind groß. Tendenziell scheint die diagnostische Güte mit PET besser als mit CT, aber dies ist nicht konsistent der Fall. Der hohe Grad an Kondensierung der Information verschließt dem Leser eine eigenständige Bewertung der Datenlage von PET bei Restgewebe, Prognose und Therapieansprechen im Vergleich zu alternativen diagnostischen Maßnahmen. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-5: Kwee, 2008 [39] – Fragestellungen A) und B2)

Anhang F-5.1: Kwee, 2008 [39] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|--|--|
| Kwee, 2008 A) Bestimmung des Tumorstadiums: Initiales Staging | |
| Suchperiode | bis 25.07.2007 |
| Eingeschlossene Studien | 2 Primärstudien (retrospektiv oder unklar), Anzahl Pat. 150 (einschließlich Pat. mit Restaging) |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET Läsionen- oder Regionenbasierte Beurteilung in beiden Studien ▪ In 1 Studie Unterteilung der Resultate nach Vollring-PET und PET als Teil einer PET/CT, PET/CT und PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung) |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch-radiologische Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten (Einschlusskriterium) |
| Methodik der systematischer Review | Checkliste mit 7 Kriterien zur internen Validität und 5 Kriterien zur externen Validität von diagnostischen Studien zur Bildgebung [16,166,167] Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht alle Pat. mit adäquatem und eindeutigem Referenzstandard (s.o.) ▪ Referenzstandard nur bei diskrepanten Resultaten zwischen Indextest und konventioneller Bildgebung ▪ Mindeststandard für CT, d.h. 4-Zeilen (oder höher) Multislice-CT, nicht gegeben ▪ Nur Pat. mit negativem FDG-PET eingeschlossen |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dual-head Gammakamera im Koinzidenzmodus ▪ Keine separate Analyse für initiales Staging und Restaging. |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews | <p>Score für interne Validität: 2 von 7 bzw. 3 von 7 Punkten Score für externe Validität: jeweils 3 von 5 Punkten Keine der beiden Studien war sicher prospektiv. Bei beiden bestand die Möglichkeit des „Incorporation Bias“ (Indextest ist ein Bestandteil des Referenzstandards), des diagnostischen Review Bias (Interpretation des Indextests mit Kenntnis des Referenzstandards), des Test Review Bias (Interpretation des Referenzstandards mit Kenntnis der Ergebnisse des Indextests) und die Verblindung für den Indextest fehlte bei der Beurteilung des Referenzstandard.</p> |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | 2 Studien, Verteilung HL/NHL nicht bekannt |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard) | <p>Indextest PET für HL (35 Pat., Läsionenbasiert) Sens.: 87,5 % (95 % CI: 52,9 %-97,8 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 34,2 %-100 %)</p> <p>Indextest PET für NHL (15 Pat., Läsionenbasiert): Sens.: 83,3 % (95 % CI: 43,7 %-97,2 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 20,7 %-100 %)</p> <p>Indextest PET/CT für HL/NHL (Regionenbasiert, 12 Pat.): Sens.: 100 % (95 % CI: 87,5 %-100 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 93,7 %-100 %)</p> <p>PET für HL/NHL (PET-Komponente von PET/CT, Regionenbasiert, 12 Pat.): Sens.: 100 % (95 % CI: 87,5 %-99,6 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 93,7 %-100 %)</p> <p>Indextest PET plus CT (Seit-zu-Seit, Regionenbasiert, 22 Pat.): Sens.: 97,9 % (95 % CI: 89,1 %-99,6 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 97,7 %-100 %)</p> <p>Vollring-PET (Regionenbasiert, 22 Pat.): Sens.: 97,9 % (95 % CI: 89,1 %-99,6 %), Spez.: 98,1 % (95 % CI: 93,4 %-99,5 %)</p> <p>Vergleichstest CT (Regionenbasiert, 22 Pat.): Sens.: 87,5 % (95 % CI: 75,3 %-94,1 %), Spez.: 85,6 % (95 % CI: 78,0 %-91,2 %) s. Kommentar 1</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews | Der genaue Vorteil von FDG-PET und FDG-PET/CT verglichen mit CT für das initiale Staging von HL und NHL ist noch nicht klar. CT bleibt die Standardbildgebung für das initiale Staging von Lymphomen. Zukünftige |

| | |
|--|---|
| | gut geplante Studien, welche die Resultate im Ann Arbor Staging System ausdrücken, sind nötig, um zu entscheiden, welche Bildgebung am genauesten und kosteneffektivsten für das Staging von malignen Lymphomen ist. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass PET/CT möglicherweise eine bessere Leistung bringt als CT oder PET alleine. |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Methodik des systematischen Reviews ist gut. Viele Qualitätskriterien der Primärstudien sind bereits durch die Ausschlusskriterien gewährleistet. Die Validität der eingeschlossenen Primärstudien wurde zusätzlich anhand von angemessenen Kriterien beurteilt und die Bewertung präsentiert. ▪ Bei beiden Studien besteht in vielen Punkten ein erhebliches Risiko für Bias, weshalb die Qualität der vorliegenden Studien als niedrig eingestuft wird. ▪ In den eingeschlossenen Studien wurden keine patientenrelevanten Outcomes betrachtet. |
| Kommentar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die angegebenen Patientenzahlen wurden z.T. von den Berichterstellern aus der Primärliteratur herausgesucht, da die Angaben im systematischen Review unklar waren. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2007: Die Schlussfolgerungen der Autoren des systematischen Reviews sind nachvollziehbar. Wie von den Autoren bereits festgehalten, sind aufgrund der methodischen Schwächen und der kleinen Patientenzahlen die beobachteten Effekte unsicher. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-52: Kwee, 2008 [39] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|--|---|
| Kwee, 2008 B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Restaging | |
| Suchperiode | bis 25.07.2007 |
| Eingeschlossene Studien | 19 Primärstudien (3 prospektiv), Anzahl Pat. 939, HL/NHL: 262/123, 554 Pat. nicht zuteilbar (z. T. Überlappung mit den Pat. von Fragestellung A) |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET ▪ PET/CT ▪ PET plus CT ▪ PET/CT und PET plus CT |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT (3 Studien) |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch-radiologische Nachbeobachtung von > 6 Monaten. |
| Methodik des systematischen Reviews | s. Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews | <p>PET/CT (4 Studien, davon 2 auch unter PET und eine unter CT beurteilt)</p> <p>Score für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten. Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektives Design |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards (diagnostischer Review Bias) ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Indextest ist kein Bestandteil des Referenzstandard (Incorporation Bias) <p>Score für externe Validität (Median): 4 von 5 Punkten</p> <p>PET (17 Studien) Score für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektives Design ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards (diagnostischer Review Bias) ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Indextest ist kein Bestandteil des Referenzstandard (Incorporation Bias) <p>Score für externe Validität (Median): 3 von 5 Punkten</p> <p>CT (3 Studien, davon 1 Studie auch unter PET berücksichtigt) Scores für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten Keine der Studien vermied Test Review Bias oder Incorporation Bias. Eine Studie war prospektiv Score für externe Validität (Median): 3 von 5 Punkten</p> <p>Gesamtbewertung der methodischen Qualität: mittelmäßig.</p> |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>19 Studien (HL: 262 Pat., NHL: 123 Pat., HL/NHL: 554 Pat.), z.T. Überlappung mit Fragestellung A)</p> |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)</p> | <p>Indextest PET</p> <p>Patientenbasierte Ergebnisse</p> <p>HL (8 Studien): Sens.: 85,0-100 %, Spez.: 57,1-100 %</p> <p>NHL (4 Studien): Sens.: 60-87 %, Spez.: 80-100 %</p> <p>Gemischte Populationen (5 Studien): Sens.: 71,4-100 %, Spez.: 86,2-100 %</p> <p>Läsionen/Regionenbasierte Ergebnisse</p> <p>HL (1 Studie): Sens.: 85,0 % (95 % CI: 64,0 %-94,8 %), Spez.: 95,7 % (95 % CI: 79,0 %-99,2 %)</p> <p>NHL (1 Studie): Sens.: 100 % (95 % CI: 43,9 %-100 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 67,6 %-100 %)</p> <p>Gemischte Population (1 Studie, s. Kommentar 1): Sens.: 96,4-97,3 %, Spez.: 98,4-99,4 %</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Indextest PET/CT</p> <p>Patientenbasierte Ergebnisse</p> <p>HL (1 Studie): Sens.: 100 % (95 % CI: 85,7 %-100 %), Spez.: 90,7 % (95 % CI: 78,4 %-96,3 %)</p> <p>Gemischte Population, (1 Studie): PET/CT (fusioniert) und PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung) Sens.: 94,7 % (95 % CI: 75,4 %-99,1 %), Spez.: 90,6 % (95 % CI: 85,3 %-94,1 %)</p> <p>Gemischte Population (1 Studie): Ergebnisse für PET/CT oder PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung), s. Kommentar 2 Sens.: 92,9 % (95 % CI: 68,5 %-98,7 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 77,2 %-100 %)</p> <p>Läsionen/Regionenbasierte Ergebnisse</p> <p>Gemischte Population (1 Studie): PET/CT Sens.: 97,3 % (95 % CI: 90,8 %-99,3 %), Spez.: 99,5 % (95 % CI: 97,1 %-99,5 %)</p> <p>PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung) Sens.: 96,4 % (95 % CI: 82,2 %-99,4 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 97,8 %-100 %)</p> <p>Indextest CT</p> <p>HL (1 Studie), Patientenbasiert Sens.: 25 % (95 % CI: 4,6 %-70 %), Spez.: 58,8 % (95 % CI: 24,5 %-61,2 %)</p> <p>Gemischte Populationen (1 Studien), Patientenbasiert Sens.: 100 % (95 % CI: 51,0 %-100 %), Spez.: 58,8 % (95 % CI: 36 %-78,4 %)</p> <p>Gemischte Populationen (1 Studie), Regionenbasiert Sens.: 85,7 % (95 % CI: 68,5 %-94,3 %), Spez.: 75,6 (95 % CI: 68,6 %-81,5 %)</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews: | <p>FDG-PET hat eine essentielle Rolle für das Restaging.</p> <p>Die unterschiedlichen Klassifikationssysteme, die in den Studien verwendet wurden, erlaubten kein Pooling und begrenzen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse</p> <p>Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass PET/CT möglicherweise eine höhere Aussagekraft hat als CT oder PET alleine.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. auch Fragestellung A) Beurteilung Berichtersteller, Methodik Punkt 1 und 3 |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien reicht von niedrig bis mittelmäßig. ▪ Während zur Beurteilung von PET 17 Studien eingeschlossen wurden, standen für den Vergleich mit CT bzw. PET/CT nur 3 respektive 4 Studien zur Verfügung, was die Aussagekraft zu PET/CT und CT einschränkt. ▪ Es ist nicht klar, ob und inwieweit die Autoren des Reviews die Qualität der Primärstudien bei den Schlussfolgerungen berücksichtigt haben. |
| Kommentar | <p>Ergebnisse beziehen sich sowohl auf Untersuchung mit Vollring-PET als auch auf PET-Komponente eines PET/CT-Geräts (gleiche Pat. von 1 Studie).</p> <p>Die beiden Formen der Bildverarbeitung wurden in der Studie separat beurteilt, die Ergebnisse inklusive die Konfidenzintervalle waren identisch</p> |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2007:</p> <p>Die Studien zeigen für PET eine höhere Sens. und Spez. verglichen mit CT. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass FDG-PET beim Restaging eine essentielle Rolle einnimmt, ist in Anbetracht der mittelmäßigen Studienqualität und dem damit verbundenen Risiko von verzerrten Schätzungen der Ergebnisse und der Tatsache, dass keine patientenrelevanten Endpunkte evaluiert wurden, weitreichender als die Datenlage zulässt.</p> <p>Die Schlussfolgerungen für PET/CT, dass derzeit nur erste Ergebnisse vorliegen, scheinen angemessen.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-6: MSAC (part 2 ii), 2001 – Fragestellungen A), B1), B2) und B3)

Anhang F-6.1: MSAC (part 2 ii), 2001 – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|--|--|
| MSAC, 2001 [Part 2(ii)] | |
| A) Bestimmung des Tumorstadiums | |
| Suchperiode | bis März 2001 |
| Eingeschlossene Studien | 18 Primärstudien (6 prospektiv, 5 retrospektiv, 7 unklar) Anzahl Pat. 1030 (HL: 537, NHL: 482, unbekannt: 11) s. Kommentar 1 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET zur Beurteilung von Knochen- bzw. |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarksbefall ▪ PET zur Beurteilung von hilären und mediastinalen Lymphknoten ▪ PET für das Staging ▪ PET für das Restaging bei Rezidiv ▪ PET für das Restaging nach Therapie |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenszintigraphie ▪ Knochenmarksbiopsie ▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konventionelles Staging ▪ Konventionelle Bildgebung ▪ Klinische Untersuchung und CT ▪ Kein Vergleichstest |
| <p>Referenzstandard</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konventionelles Staging^a ▪ Konventionelles Staging/Bildgebung^a ▪ Biopsie ▪ Biopsie oder Nachbeobachtung (in einer Studie zum Teil kein Referenzstandard) ▪ Konkordanz mit Bildgebung, falls nicht gegeben weitere Abklärungen^a ▪ Knochenmarksbiopsie, falls neg. weitere Biopsie oder MRI ▪ CT und klinische Nachbeobachtung ▪ Vorliegende Daten inklusive PET plus Nachbeobachtung ▪ Laparotomie oder Biopsie oder CT und klinische Nachbeobachtung ▪ Keine Angaben |
| <p>Methodik des HTA-Berichtes</p> | <p>Ziel des Reviews ist es, zu untersuchen, ob PET Zusatzinformationen zur konventionellen Bildgebung liefert und wie diese Information das Patientenmanagement beeinflusst.</p> <p>Zur Beurteilung der Studien benutzen die Autoren Kriterien, die von Jaeschke, Guyatt und Sackett [53] entwickelt worden waren.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pat. mit NHL oder HL ▪ Nur FDG-PET, keine Studien mit anderen Tracern ▪ Vollring-PET ▪ Vergleichstest ist eine konventionelle Bildgebung (z. B. CT, MRI, SPECT usw.) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit < 10 Pat. ▪ Alle nicht englischsprachigen Publikationen <p>Sonstiges:</p> <p>7 Studien stammten von Gruppe der Universität Ulm und enthielten gleiche oder ähnliche Pat. Da jede Publikation leicht unterschiedliche Informationen enthielt, wurden alle eingeschlossen</p> |
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren</p> | <p>Nur sehr wenige Studien berichteten die diagnostische Genauigkeit von PET (d.h. die Häufigkeiten der richtig positiven und negativen Scans sowie der falsch positiven und negativen Scans). Die Konkordanz oder Diskordanz mit anderen bildgebenden Methoden wurde stattdessen berichtet. Das erlaubt zwar die Schätzung der diagnostischen Genauigkeit, erlaubt es aber nicht die Berechnung von Sens. oder Spez..</p> <p>Dadurch, dass in vielen Studien die Konkordanz mit einem Vergleichstest statt des Vergleichs mit dem definierten Referenzstandard berichtet wird, bedeutet, dass die Resultate oft verwirrend sind. Diese Art der Information ist ungenügend, um einen sinnvollen Vergleich zwischen den Studien zu erlauben.</p> <p>Zwei Studien gaben nicht an, welcher Referenzstandard – wenn überhaupt – benutzt wurde. Die Bestätigung von Index- oder Vergleichstest wurde oft nur in einer Untergruppe der Pat. durchgeführt, so dass die Berechnung von Sens. und Spez. nicht möglich war. In manchen Studien enthielt der Referenzstandard auch PET, was zu einer möglichen Überschätzung der</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>diagnostischen Genauigkeit von PET führen kann.</p> <p>Die große Zahl von verschiedenen Standards erschwert es, einen klaren Eindruck vom Nutzen von PET zu bekommen.</p> <p>Manche Autoren berichteten Ergebnisse, welche sich nur auf die Zahl der Lymphknoten, Lymphknotenregionen oder Scans beziehen, ohne anzugeben, für wie viele Pat. die Information galt.</p> <p>In manchen Studien wurden nur ausgewählte Regionen, wie Knochenmark, hiläre und mediastinale Lymphknoten, in anderen der ganze Körper beurteilt.</p> <p>Ein weiteres Problem waren Mehrfachpublikationen, bei denen es zum Teil nicht klar ist, ob sie über die gleichen Pat. berichten, obwohl es aufgrund des Rekrutierungsdatums wahrscheinlich schien.</p> |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | <p>7 Studien (3 prospektiv, 3 retrospektiv, 1 unklar), Anzahl Pat. 465, HL/NHL/unbestimmt: 192/223/1</p> <p>HL: 49 Pat.</p> <p>Resultate nur für verifizierte Fälle: 413 Pat.</p> <p>10 Studien machen keine Angaben über die diagnostische Güte</p> |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)</p> | <p>s. Kommentar 2</p> <p>Indextest PET zur Beurteilung von Knochen oder Knochenmark (3 Studien): Sens.: 79-100 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 90-100 %</p> <p>Vergleichstest Knochenmarksbiopsie (1 Studie): Sens.: 58 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 88 %</p> <p>Vergleichstest Knochenszintigraphie (1 Studie): Sens.: 80 %, Spez.: 92 %, PPV: 80 %, NPV: 92 %</p> <p>Indextest PET für hiläre und mediastinale Lymphknotenregionen: Staging vor und nach Therapie basierend auf 147 Scans (1 Studie) Sens.: 96 %, Spez.: 94 %, PPV: 90 %, NPV: 98 %</p> <p>Indextest PET für verschiedene Lokalisationen bzw. keine Angaben, Staging und Restaging: (3 Studien für Sens., eine davon auf Scans basierend, weitere Angaben basieren auf 2 Studien) Sens.: 86-100 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 50-100 %</p> <p>Vergleichstest CT für verschiedene Lokalisationen, Staging und Restaging: (2 Studien, eine davon auf Scans basierend, Accuracy nur aus 1 Studie) Sens.: 20-83 %, Spez.: 50-83 %, PPV: 45-83 %, NPV: 50-85 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-Szintigraphie für verschiedene Lokalisationen, Staging und Restaging (1 Studie): Sens.: 89 %</p> |
| Sonstiges | <p>Neun Studien berichteten über Änderungen im Krankheitsstadium aufgrund von Informationen aus der PET-Diagnostik.</p> <p>5 Studien machten Angaben zu Änderungen beim Management.</p> |

| | |
|--|--|
| | Nicht für alle Studien wird angegeben, in wie viel Prozent der Fälle sich eine Änderung aufgrund der PET ergab. Für die Studien, bei denen Angaben gemacht wurden ist die Range sehr gross. So wurden Änderungen im Staging aufgrund von PET bei 8-100 % der Pat. und für das Management bei 16-20 % der Pat. berichtet. Es wurde aber nicht immer berichtet, ob diese Änderungen aufgrund von PET korrekt waren. |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | Keine Studien identifiziert |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>Für das Staging und Restaging hat PET eine hohe gesamthafte diagnostische Genauigkeit.</p> <p>Basierend auf den Resultaten von kleinen Studien gibt es begründete Hinweise, dass PET verglichen mit CT alleine die diagnostische Genauigkeit verbessern kann.</p> <p>Zum Zeitpunkt des vorliegenden Reviews reicht die Datenlage nicht aus, um zu beurteilen, ob PET oder Gallium-Szintigraphie für das Staging von Lymphomen vorzuziehen ist.</p> <p>PET schien besonders dienlich für die Zuordnung von Pat. in ein höheres Krankheitsstadium (d.h. für das Feststellen von vorher nicht identifizierter Erkrankung)</p> <p>PET hat das Potential, das Management von Pat. zu verändern.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Berichts ist unklar, wie die PET-bedingten Änderungen im Management das Patientenoutcome beeinflussen würden.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ In den Bericht wurden auch retrospektive Primärstudien eingeschlossen. ▪ Die Qualitätskriterien von Jaeschke et al. beinhalten die wesentlichen Kriterien für Bias. Zusätzlich wurde auf die Problematik des inkompletten Referenzstandards bei PET und Lymphom und deren Auswirkung auf die Interpretation der Resultate ausführlich eingegangen. ▪ Der Umgang mit Selektionsbias in den Primärstudien ist unklar. ▪ Es ist teilweise ersichtlich, dass die methodischen Überlegungen in die Schlussfolgerungen eingehen. |
| Kommentar | <p>In manchen Studien wurde das Staging nach Rezidiv oder nach Therapie untersucht. Diese Pat. sind nicht separat aufgeführt.</p> <p>Bei den Studien, bei denen keine weiteren Angaben gemacht wurden, sind die Ergebnisse vermutlich Patientenbasiert.</p> |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2001:</p> <p>Die Bewertung der Primärliteratur durch die Autoren des HTA-Berichts ist nachvollziehbar. Die Zahl der Pat. in den Studien zur diagnostischen Genauigkeit ist jedoch klein.</p> <p>Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |
| Fußnote | a: Je nach Studie unterschieden sich hier die betreffenden Untersuchungen |

Anhang F-6.2: MSAC (part 2 ii), 2001 – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|--|--|
| MSAC, 2001 [Part 2(ii)] | |
| B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens | |
| Suchperiode | bis März 2001 |
| Eingeschlossene Studien | 6 Studien (4 prospektiv, bei 2 Studien nicht berichtet), davon 2 Studien auch bei Fragestellung B2 eingeschlossen, zwischen 2 Studien Überlappung. Anzahl Pat. ca. 169 (HL/NHL: 50/119), exakte Zahl nicht benennbar aufgrund von möglichen Überlappungen zwischen den Studien und aufgrund einer Studie, bei der nur eine Untergruppe für diese Fragestellung relevant war |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interims-PET ▪ PET Vergleich vor/nach Therapie ▪ PET nach Therapie ▪ PET für Restgewebe/Tumormetabolismus/Behandlungsresistenz ▪ PET bei Restgewebe/Prognose |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT ▪ CT/MRI ▪ CT/CE ▪ Keine |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie ▪ Evaluation des Tumoransprechens ▪ Kein Referenzstandard berichtet |
| Methodik des HTA-Berichtes | s. Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | s. Fragestellung A) |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | 4 Studien HL/NHL: 32/66 Pat. (2 Studien), s. Kommentar 1 NHL: 25 Pat. (2 Studien) 2 Studien machten keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard) | Indextest PET (2 Studien): Sens.: 43-93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 83-97 % Vergleichstest CT (1 Studie): Sens.: 100 %, Spez.: 23 %, PPV: 38-87 % (2 Studien), NPV: 67-100 % (2 Studien) Indextest PET (1 Studie) Niedrigere metabolische Rate von Pat. mit Langzeitremission vs. Pat. mit Rückfall FDG Tag 7 nach Therapie: p = 0,045 FDG Tag 42 nach Therapie: p = 0,018 |

| | |
|--|--|
| | <p>Indextest PET (1 Studie), Therapieansprechen nach Antikörpertherapie</p> <p>Reduktion des SUV in Pat. mit kompletter Remission oder partieller Remission $p = 0,0013$, Reduktion des SUV in Pat., die nicht ansprechen $p = 0,467$</p> |
| Sonstiges | Eine Verminderung des FDG-Uptake (PET-Bildgebung) vor und nach Behandlung war mit einem Therapieansprechen und eine Erhöhung der FDG-Aufnahme mit fortschreitender Erkrankung verbunden. |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>Basierend auf einer kleinen Zahl von Studien, welche die Aussagekraft von PET bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens bewerten, scheint PET eine höhere Spez. und PPV zu haben als CT.</p> <p>Die Rolle von PET bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens und zur Vorhersage eines Rückfalles muss weiter untersucht werden.</p> <p>s. auch Fragestellung B2 und B3</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <p>s. auch Fragestellung A) Beurteilung Berichtersteller, Methodik Punkt 3 und Punkt 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In einer der 2 Vergleichsstudien von PET mit CT ist CT Teil der Nachbeobachtung, in der anderen Studie wurde die Nachbeobachtung nicht weiter spezifiziert. |
| Kommentar | Einer der beiden Vergleiche mit CT wurde zusätzlich unter der Fragestellung B2 „Restgewebe“ aufgeführt. |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2001</p> <p>Angesichts der wenigen untersuchten Pat. (< 169 Pat.) und der methodischen Probleme der Studien ist die beobachtete höhere Spez. und der bessere PPV von PET verglichen mit CT mit erheblicher Schätzunsicherheit verbunden. Bei weiteren Untersuchungen mit einer grösseren Patientenzahl und höherer methodischer Qualität könnte dieser Effekt auch verschwinden.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-6.3: MSAC (part 2 ii), 2001 – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|---|--|
| MSAC, 2001 [Part 2(ii)] | |
| B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Restgewebe | |
| Suchperiode | bis März 2001 |
| Eingeschlossene Studien | 9 Studien (2 prospektiv, 2 retrospektiv, 1 gemischt und 1 nicht berichtet), Anzahl Pat. 318 (HL: 131, NHL: 170, unbekannt: 17, insgesamt 4 Pat. ausgeschlossen, HL: 1, NHL: 3) |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET bei Restgewebe (z. T. Ganzkörper PET, zum Teil ausgewählte Regionen) |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routinemässiges Staging (CT) ▪ MRI |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Vergleichstest |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachbeobachtung, bisweilen mit unvollständigen Informationen zu den eingeschlossenen diagnostischen Verfahren während der Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie/Histologie ▪ Laparotomie, Biopsie oder CT und Nachbeobachtung ▪ Kein Referenzstandard berichtet |
| Methodik des HTA-Berichtes | s. Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | <p>s. Fragestellung A)</p> <p>In der Studie zum Vergleich der Testgenauigkeit von PET und MRI hatten nicht alle Pat. beide Untersuchungen durchlaufen. Ein Teil der Pat. hat nur einen der beiden Tests erhalten. Es ist unklar, wie sich der Einschluss der 2. Patientengruppe auf die Schätzung der Testgenauigkeit auswirkt.</p> |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte: | <p>6 Studien: 241 Pat. (HL/NHL/unklar: 106/133/2)</p> <p>3 Studien machten keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit</p> |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard) | <p>Indextest PET (6 Studien): Sens.: 43-100 %, Spez.: 69-100 %, PPV: 44-100 %, NPV: 73-100 %</p> <p>Vergleichstest CT (3 Studien): Sens.: 71-100 %, Spez.: 3,7-65 %, PPV: 18,8-60 %, NPV 50-100 %</p> <p>Vergleichstest MRI (1 Studie): Sens.: 45 %, Spez.: 74 %, PPV: 53 %, NPV: 68 %</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>PET kann in der Beurteilung von Restgewebe hilfreich sein, wobei es eine höhere Spez. und PPV hat als konventionelle Bildgebung mit CT oder MRI.</p> <p>Es gibt zurzeit nicht genügend Hinweise dafür ob PET besser oder vergleichbar mit Gallium-Szintigraphie ist.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | s. Fragestellung A) |
| Kommentar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine der Studien mit CT-Vergleich wurde bereits unter der Fragestellung B1 „Behandlungsansprechen“ aufgeführt. ▪ Für die Fragestellung „Restgewebe“ scheint es, dass PET und CT bei Pat. mit und ohne Restgewebe verglichen wurde. |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2001:</p> <p>Die Bewertung der Primärliteratur im HTA-Bericht und die Schlussfolgerungen der HTA-Autoren sind vorsichtig formuliert und nachvollziehbar. Wie bei den anderen Fragestellungen ist die Zahl der untersuchten Pat. klein und die Schätzungen sind mit entsprechender Unsicherheit belastet.</p> <p>Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-6.4: MSAC (part 2 ii), 2001 – B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|---|--|
| MSAC, 2001 [Part 2(ii)] B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Prognose | |
| Suchperiode | bis März 2001 |
| Eingeschlossene Studien | 6 Primärstudien (3 Studien prospektiv, 1 retrospektiv, 2 unklar), 2 Studien mit z.T. gleichen Resultaten bei anderen Fragestellungen präsentiert, 1 Studie überlappt), Anzahl Pat. 266, HL/NHL: 38/228 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET zur Vorhersage von Rückfällen bei Restgewebebeurteilung ▪ PET nach Behandlung zur Beurteilung von Restgewebe/Prognose ▪ PET für Therapieansprechen/Prognose ▪ PET für Prognosestellung vor Behandlung ▪ PET zur Vorhersage vom Progression free survival nach Firstlinetherapie |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routinediagnostik |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ CT und konventionelle Evaluation ▪ CT ▪ Kein Vergleichstest |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie ▪ Routinediagnostik (klin. Untersuchung, Labor, CT-Thorax/Abdomen, US, Knochenmarksbiopsie, MRI falls indiziert) ▪ Pathologie |
| Methodik des HTA-Berichtes | s. Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | s. Fragestellung A) |
| Studien mit Angaben zur Prognose | 2 Studien (1 Studie prospektiv, 1 Studie retrospektiv) HL/NHL: 19/35 NHL: 93 Pat. s. Kommentar 1 |
| Resultate Sonstiges | <p>PFS nach einem Jahr (1 Studie)</p> <p>Indextest PET: PET pos.: 0 %, PET neg.: 86 % ±5 %, p < 0,0001</p> <p>Vergleichstest CT: CT pos.: 62 % ±10 %, CT neg.: 88 % ±7 %, p = 0,0045</p> <p>Die Autoren bildeten noch Risikogruppen für Pat. mit niedrigem Risiko (PET neg. und CT pos.), mittlerem Risiko (PET neg. und CT pos.) und hohem Risiko (PET pos. und CT pos.). Pat. mit hohem Risiko hatten ein reduziertes PFS (p<0.0001) und OS (p<0.0001)</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>OS nach einem Jahr:</p> <p>Indextest PET: PET pos.: 50 % ±20 %, PET neg.: 92 % ±4 %, p < 0,0001</p> <p>Vergleichstest CT: CT pos.: 77 % ±5 %, CT neg.: 95,5 % ±5 %, p = 0,0038</p> <p>Medianes PFS (1 Studie): PET pos.: 73 Tage (10-838 Tage), PET neg.: 653 Tage (42-1550 Tage), Log Rank Test: p < 0,001</p> <p>2-Jahres actuarial survival: PET pos.: 4 %, PET neg.: 85 %</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>Die Rolle von PET bei der Beurteilung von Behandlungsansprechen und Vorhersage eines Rückfalls muss weiter untersucht werden.</p> <p>PET scheint bei einigen Pat. nützliche prognostische Informationen zusätzlich zum CT zu liefern. Es gibt Hinweise, dass die gemeinsame Nutzung der Daten von PET und CT das Risiko für ein Rezidiv als niedrig, mittelmässig und hoch einstufen kann.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | s. Fragestellung A) |
| Kommentar | Im HTA-Bericht wurden die Resultate der gleichen Studien z.T. ebenfalls unter anderen Fragestellungen präsentiert, bzw. die sonstige Präsentation prognostischer Information war wenig hilfreich |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2001:</p> <p>Die Bewertung der Primärliteratur im HTA-Bericht ist nachvollziehbar. Die Zahl der Pat. in den Studien zur diagnostischen Genauigkeit ist jedoch klein.</p> <p>Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-7: NIHR, 2007 [36] – Fragestellungen A), B1) und B2)

Anhang F-7.1: NIHR, 2007 [36] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|--|---|
| NIHR 2007 A) Bestimmung des Tumorstadiums | |
| Suchperiode | bis August 2005 |
| Eingeschlossene Studien | 1 HTA-Bericht MSAC (Part 2ii) mit 7 Primärstudien, Anzahl Pat. 369 (HL/NHL) 7 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv) 3 Primärstudien PET/CT (retrospektiv), Anzahl Pat. 160, HL/NHL: 80/80 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET (Staging oder Staging und Restaging), 1 Studie läsionsbasierte Beurteilung (Lymphknoten bzw. extranodaler Befall) ▪ PET + Routinediagnostik (Staging/Restaging, läsionenbasierte Beurteilung (Lymphknoten bzw. extranodaler Befall) ▪ PET + Knochenmarksbiopsie (Staging) ▪ PET/CT (Staging, Staging/Restaging, Staging/Restaging und Rezidiv) |
| Vergleichstest | <p>bei PET als Indextest</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT, Gallium-Szintigraphie ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ Gallium-SPECT ▪ Gallium-Szintigraphie und Routinediagnostik (klinische Untersuchung, CT, gastrointestinale Untersuchung, Knochenmarksbiopsie) ▪ Routinediagnostik (klinische Untersuchung, CT, gastrointestinale Untersuchung, Knochenmarksbiopsie) <p>bei PET/CT als Indextest</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET ▪ PET und CT ▪ Contrast enhanced CT (CECT) ▪ CT |
| Referenzstandard | <p>bei PET als Indextest</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konsens der Bildgebung zwischen mehreren Reviewern. Beurteilung von diskordanten Befunden aufgrund von Therapieansprechen und Nachbeobachtung. ▪ Konsens der Bildgebung und Routinediagnostik. Beurteilung von diskordanten Befunden aufgrund von Therapieansprechen und Nachbeobachtung. ▪ Routinediagnostik inklusive Knochenmarksbiopsie (Indextest enthält auch Knochenmarksbiopsie) ▪ CT/MRI + Klinik und z.T. Biopsie <p>bei PET/CT als Indextest</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung + z.T. Biopsie + z.T. andere Bildgebung ▪ Klinische Nachbeobachtung und andere Bildgebung und z.T. Biopsie ▪ Nachbeobachtung (klinisch, Labor oder andere Bildgebung), z.T. Biopsie |

| | |
|--|---|
| <p>Methodik des HTA-Berichtes</p> | <p>Die Qualität der Primärstudien wurde anhand der QUADAS-Kriterien (z.T. als Bestandteil der Ein- und Ausschlusskriterien) evaluiert, die Ergebnisse werden jedoch nicht präsentiert.</p> <p>Relevante Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollring-FDG-PET ▪ Adäquater Referenzstandard (kein Referenzstandard führte zum Ausschluss) ▪ Prospektive Primärstudien (retrospektive Primärstudien für PET/CT bei fehlenden prospektiven Studien) ▪ Aussagen zur diagnostischen Genauigkeit, Änderung im Patientenmanagement, zu klinischen Outcomes, Therapieansprechen und Planung der Strahlentherapie <p>Die systematischen Reviews wurden auf ihre „Robustheit“, d.h. Suchstrategie, Einschlusskriterien und Kriterien für Studienqualität evaluiert.</p> <p>Aufgrund der zahlreichen Überlappungen der Primärliteratur in den Reviews, wurde nur der neueste, robusteste systematische Review für jede Fragestellung berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse der systematischen Reviews wurden auf ihre Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung bewertet (Kriterien von Thornbury und Fryback, Level 2-5)</p> |
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren</p> | <p>Der HTA-Bericht liefert nur eine zusammenfassende Qualitätsbewertung für alle 9 Indikationen des Berichts. Allerdings entsprechen die aufgeführten Kritikpunkte der Studien weitgehend den Kritikpunkten aus anderen HTA-Berichten und den eigenen Bewertungen und werden deshalb hier wiedergegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienqualität war oft schwer beurteilbar: Unzureichende Informationen über (nicht-) konsekutiven Patienteneinschluss (Gefahr von Selektionsbias); kleine Studienpopulationen (→ Reklassifizierung von 1 oder 2 Pat. kann geschätzte diagnostische Genauigkeit erheblich verändern). Vergleichstechnologien i.a. entsprechend aktueller Praxis in Grossbritannien, aber bisweilen Vergleich zu suboptimalen Technologien. ▪ Qualität des Referenzstandards bei allen Indikationen problematisch, besonders bei nur bedingter Durchführbarkeit einer Biopsie → andere Bildgebung bzw. Nachbeobachtung als Referenzstandard. Oft paralleler Einsatz von mehreren Referenzstandards; oft Unklarheit über Verblindung des Referenzstandards; gelegentlich Durchführung der Biopsie in Abhängigkeit vom PET-Ergebnis (→ Verifikationsbias mit Überschätzung der Sens.) ▪ Unterschiedliche Analyse-Einheiten: Pat., Lymphknotenregionen, einzelne Lymphknoten zur Berechnung der diagnostischen Güte. Bei Regionen oder Lymphknoten konnten wenige Pat. die Ergebnisse erheblich verändern. Läsionen sind keine unabhängigen Ereignisse. ▪ Ausreichend guter Bericht zur technischen Durchführung der PET. |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>s. Kommentar 1</p> <p>PET als Indextest</p> <p>1 HTA-Bericht (MSAC, Part 2ii) mit 7 Primärstudien; 7 weitere Primärstudien</p> <p>Für MSAC-Bericht s. Anhang F-6</p> <p>PET/CT als Indextest</p> <p>3 Primärstudien PET/CT</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)</p> | <p>s. Kommentar 2-4</p> <p>Indextest PET PET hat eine Sens. zwischen 79 %-100 % (bzw. ≥ 90 % in den neueren Studien) und eine Spez. von mindestens 90 %</p> <p>Vergleichstest CT (nodale und extranodale Läsionen, vermutlich läsionenbasiert; 1 Studie): Sens.: 98,9-87,5 %, Spez.: 99,1-100 %, PPV: 95,7-100 %, NPV: 99,8-99,4 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (nodale und extranodale Läsionen, vermutlich läsionenbasiert, 1 Studie): Sens.: 25,8-37,5 %, Spez.: 99,8-100 %, PPV: 95,8-100 %, NPV: 87,1-96,91 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-Szintigraphie + Routinediagnostik (nodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie): Sens.: 73,7 %, Spez.: 99,4 %, PPV: 96,6 %, NPV: 94,7 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-Szintigraphie + Routinediagnostik (extranodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie): Sens.: 73,7 %, PPV: 100 %</p> <p>Vergleichstest Routinediagnostik (nodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie): Sens.: 64,5 %, Spez.: 99,4 %, PPV: 96,6 %, NPV: 94,7 %</p> <p>Vergleichstest Routinediagnostik (extranodale Läsionen läsionenbasiert, 1 Studie): Sens.: 68,4 %, PPV: 100 %</p> <p>Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (1 Studie): Sens.: 72 %</p> <p>Indextest PET/CT (3 Studien): Sens.: 88-91 %, Spez.: 92-100 %</p> <p>Vergleichstest PET und CT (1 Studie): Sens.: 93 %, Spez.: 100 %</p> <p>Vergleichstest PET (2 Studien): Sens.: 86-88 %, Spez.: 82-100 %</p> <p>Vergleichstest CT (1 Studie): Sens.: 78 %, Spez.: 54 %</p> <p>Vergleichstest „contrast enhanced“ CT (Lymphknoten- und Organbefall getrennt untersucht, 1 Studie): Sens.: 50-88 %, Spez.: 86-90 %</p> |
| <p>Sonstiges</p> | <p>PET: In Studien zur diagnostischen Güte gibt es bei 10-20 % der Pat. Hinweise, auf Veränderungen beim Staging/Management, allerdings sind die Veränderungen nicht gut dokumentiert.</p> <p>PET + Routinediagnostik (1 Studie): 8 Pat. mit korrekt und 5 Pat. mit falsch höher gestuftem Stadium. Die 8 korrekt hochgestuften Pat. hatten ein anderes Management.</p> <p>PET/CT (3 Studien): Korrekte Änderung des Stadiums bei 7/73 Pat. (2 höher, 5 niedriger). Verglichen mit CT, korrekte Änderung des Stadiums bei 13 Pat. (6 höher, 7</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>niedriger (entspricht jeweils 26 %). Verglichen mit PET, korrekte Änderung des Stadiums bei 3 Pat. (2 höher, 1 niedriger)</p> <p>Die 3 retrospektiven Studien in gemischten Populationen deuten darauf hin, dass PET/CT genauer als CT war. Die diagnostische Genauigkeit von PET war in diesen Studien relativ hoch, aber PET/CT scheint bei einigen Pat. zusätzlichen Nutzen zu haben (In 2 Studien Änderungen der Stadieneinteilung nach PET bei 3/71 bzw. 3/27 Pat.).</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>PET:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDG-PET ist sensitiver als Gallium-Szintigraphie und hat eine vergleichbare oder bessere Genauigkeit verglichen mit CT. ▪ Es gibt Hinweise, dass alle bildgebenden Methoden kleine Krankheitsherde verpassen können. ▪ In den Studien zur diagnostischen Genauigkeit gibt es Hinweise auf Änderungen beim Staging oder Management-Entscheidungen. <p>PET/CT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET/CT führt zu einer leichten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und ändert bei einigen Pat. das Staging. |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die methodischen Probleme der eingeschlossenen Studien werden allgemein diskutiert. ▪ Einige QUADAS-Kriterien galten als Ausschlusskriterien, wenn sie nicht erfüllt waren; andere Kriterien wurden systematisch aus den Primärstudien extrahiert ▪ Die fehlende Präsentation der QUADAS-Ergebnisse macht die Qualitätsbeurteilung der Studien schlecht nachvollziehbar. ▪ Anders als in den meisten HTA-Berichten fehlt eine durchgehende standardisierte tabellarische Darstellung der einzelnen Studienergebnisse mit Sens. und Spez., PPV und NPV. Vielmehr liefert der Bericht eine stark individualisierte Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien. Damit bleibt unklar, ob fehlende Informationen in den Primärstudien nicht berichtet wurden, oder ob sie in den Studien berichtet, aber nicht in den HTA-Bericht übernommen wurden. ▪ Es bleibt unklar, wie die methodischen Mängel in die Beurteilung der Evidenz einfließen. ▪ Für PET/CT waren alle Studien retrospektiv. |
| Kommentar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei keiner der Fragestellungen ist ersichtlich, welche Studien letztendlich zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit herangezogen wurden. ▪ Die Ergebnisse hatten zum Teil Läsionen (getrennt nach nodal/extranodal) zum Teil Pat. als Analyse-Einheit. ▪ Es fand sich keine systematische Auflistung der Sens. und Spez. der eingeschlossenen Primärstudien, vielmehr wurden z.T. nur Mindestwerte oder nur die Sens. oder nur die Spez. angegeben. Es werden daher für PET die zusammenfassenden Angaben sowohl der Primärliteratur als auch des beurteilten MSAC-Berichtes aufgeführt. ▪ Die Angaben für CT und Gallium-Szintigraphie im Vergleich zu PET wurden für den vorliegenden Bericht errechnet. |

| | |
|------------------------------------|---|
| Schlussfolgerungen | Stand 2005: Trotz der eingeschränkten Transparenz des Berichts scheinen die Schlussfolgerungen der Autoren angemessen. Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-7.2: NIHR, 2007 [36] – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|--|---|
| NIHR 2007 | |
| B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Therapie) | |
| Suchperiode | bis August 2005 |
| Eingeschlossene Studien | 9 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv), Anzahl Pat. 420, HL/NHL 119/301 |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET zu unterschiedlichen Zeitpunkten während oder nach Induktionschemotherapie, zusätzlich Durchführung von PET vor und/oder nach allen Therapieformen (z. B. Strahlentherapie, Stammzelltransplantation) ▪ PET während Chemotherapie, zum Teil auch vor Chemotherapie |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung und Cheson Kriterien ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben ▪ Beurteilung des Ansprechens 3 Monate nach Therapie mit Routinediagnostik und progressionsfreies Überleben ▪ Nachbeobachtung |
| Methodik des HTA-Berichtes | s. Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | s. Fragestellung A) |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | 3 Studien (63 Pat.), s. Kommentar 1-2 NHL: 26 Pat. HL/NHL: 9/31 Pat. |
| Resultate | |
| Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard) | <p>Indextest PET während der Therapie (1 Studie): Sens.: 87,5 %, Spez.: 50,0 %, PPV: 87,5 %, NPV: 50 %</p> <p>Indextest PET vor Stammzelltransplantation (1 Studie): Sens.: 91,7 %, Spez.: 87,5 %, PPV: 91,7 %, NPV: 87,5 %</p> <p>Vergleichstest CT vor Stammzelltransplantation (1 Studie): Sens.: 83,3 %, Spez.: 25,0 %, PPV: 62,5 %, NPV: 50 %</p> |

| | |
|--|---|
| | Indextest PET, PFS (1 Studie): PET neg.: 64 %, PET pos.: 25 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie PFS: Gallium-Szintigraphie neg.: 50 %, Gallium-Szintigraphie pos.: 42 % |
| Sonstiges | In 9 Primärstudien gibt es Daten, dass PET im Verlauf der Therapie eine Vorhersage des Outcome im Verlauf der Therapie erlaubt. |
| Einfluss auf das Management | Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Daten über Änderungen in der Therapie (wie z.B. Intensivierung oder Wechsel der Therapie) auf Grund von FDG-PET Diagnostik während der Therapie. |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | Mehrere Studien zeigen, dass FDG-PET im Verlauf der Therapie das Therapieansprechen auf Chemotherapie vorhersagen kann. |
| Beurteilung Berichtsteller Methodik | s. Fragestellung A) |
| Kommentar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ In dem Bericht erfolgte keine systematische Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien (s. Fragestellung A). Für Primärstudien, bei denen die Darstellung im NIHR-Bericht eine Berechnung von Sens. und Spez. eindeutig erlaubten, wurden diese Werte post hoc aus dem NIHR-Bericht errechnet. ▪ Die deskriptive Darstellung der Resultate der einzelnen Primärstudien und ihre Heterogenität erlauben keine angemessene Zusammenfassung der Einzelergebnisse. Daher wurde im Wesentlichen die Zusammenfassung des Berichts übernommen. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2005: Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher. Die Berichtsteller übernehmen die Schlussfolgerungen der HTA-Autoren. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-7.3: NIHR, 2007 [36] B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|---|---|
| NIHR 2007 | |
| B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie (Beurteilung von Restgewebe) und Prognose | |
| Suchperiode | bis August 2005 |
| Eingeschlossene Studien | HTA-Berichte: HTBS-Bericht (8 Primärstudien zu PET, 6 zu CT), Anzahl Pat.: 384 (mit PET), 266 (mit CT), 246 (mit PET und CT) MSAC-Bericht (Part 2ii), s. Zusammenfassung Anhang F-6 MSAC-Bericht Primärliteratur: Prognose: 5 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv), Anzahl Pat. 226, HL/NHL: 109/117 Restgewebe: 3 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv):, Anzahl Pat.: 123, HL/NHL: 108/15 |

| | |
|---|---|
| Indextest | HTBS-Bericht: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET für die Beurteilung des Vorliegens von Restgewebe (zum Teil ohne vorheriges CT) ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ PET vor Therapie, Untergruppe PET während Therapie, andere Untergruppe PET nach Therapie ▪ PET nach Chemotherapie plus International Workshop Criteria ▪ PET nach Therapie ▪ PET nach Therapie bei Lymphomen mit abdominaler Präsentation ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ PET 1 Monat nach Therapie und dann alle 4-6 Monate für 2-3 Jahre (CT musste nicht für Restgewebe positiv sein) ▪ PET bei Restgewebe im CT ▪ PET bei Restgewebe im Mediastinum im CT |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ HTBS-Bericht: ▪ CT ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ International Workshop Criteria ▪ CT und BSG ▪ CT ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ CT 1 Monat nach Therapie und dann alle 4-6 Monate für 2-3 Jahre Keine |
| Referenzstandard | HTBS-Bericht: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Klinische Nachbeobachtung mit Labor: CT, MRI; Gallium-SPECT ▪ Krankheitsfreies Überleben (klinische Untersuchung, CT/Röntgen oder Ultraschall, Histopathologie) ▪ Klinische Beurteilung nach Nachbeobachtung ▪ Klinische Untersuchung nach Nachbeobachtung ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ Klinische Nachbeobachtung mit CT, FDG-PET, Labor, Röntgen (Röntgen Thorax, CT) ▪ Klinische Nachbeobachtung |
| Methodik des HTA-Berichtes | s.Fragestellung A) |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren | s. Fragestellung A) |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | s. Kommentar 1-3 Prognose: 3 prospektive Studien (128 Pat.), HL: 69 HL/NHL: 16/43 (In einer Studie 36 Pat. eingeschlossen, aber Resultate zu |

| | |
|---|--|
| | PET nach Therapie bei 32 Pat.) Restgewebe 1 prospektive Studie, HL: 36 Pat. |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse) | Prognose nach Therapie Indextest PET (3 Studien): Sens.: 80-100 %, Spez.: 78,3-91,7 %, PPV: 50-69,2 %, NPV: 95,65-100 % Vergleichstest CT (2 Studien): Sens.: 70-72,7 %, Spez.: 26,1-14,6 %, PPV: 16,3-29,2 %, NPV: 66,7-70 % Vergleichstest BSG (1 Studie): Sens.: 62,5 %, Spez.: 70,8 %, PPV: 41,7 %, NPV: 85 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (1 Studie): Sens.: 40 %, Spez.: 96,3 %, PPV: 66,7 %, NPV: 89,7 % Restgewebe Indextest PET nach Therapie bei Restgewebe im CT (1 Studie): Sens.: 100 %, Spez.: 82,4 %, PPV: 40 %, NPV: 100 % Indextest PET nach Therapie ohne Restgewebe im CT (1 Studie): Sens.: 100 %, Spez.: 78,6 %, PPV: 50 %, NPV: 100 % |
| Sonstiges | PET nach Therapie: keine Studie berichtete über den Einfluss der PET-Ergebnisse auf das Management. Prognose: Fünf neue Primärstudien zeigten für PET eine bessere Vorhersage von Rezidiven nach Therapie verglichen mit CT. Es gibt keine Studien, die diese Information für die weitere Therapieplanung nutzten. In einer Studie zeigte eine negative PET nach Strahlentherapie eine bessere Vorhersage für Rezidivfreiheit als eine negative PET bei Pat. mit ausschliesslich Chemotherapie. Allerdings war die Anzahl an Pat. mit Strahlentherapie relativ klein. Restgewebe: Es gibt Hinweise von 1 SR und 3 zusätzlichen Primärstudien, dass PET nach Therapie für die Beurteilung von Restgewebe eine ähnliche Sens. und eine bessere Spez. aufweist als Gallium-Szintigraphie und CT. |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | Restaging zur Beurteilung von Restgewebe bei NHL oder HL nach Induktionstherapie: Die FDG-PET hat eine höhere Spez. als Gallium-Szintigraphie oder CT. |
| Beurteilung Berichtersteller | |
| Methodik | s. Fragestellung A) |
| Kommentar | In dem Bericht erfolgte keine systematische Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien (s. Fragestellung A). Für Primärstudien, bei denen die Darstellung im NIHR-Bericht eine Berechnung von Sens. und Spez. eindeutig erlaubten, wurden diese Werte post hoc von den Berichtstellern errechnet |

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>In einer der Prognosestudien erhielten 7 Pat. 2 verschiedene Chemotherapiebehandlungen und 2 Scans, die in die Berechnungen eingegangen sind.</p> <p>Eine Studie zu Interims-PET enthält zusätzlich Ergebnisse zu PET nach Therapie, von denen unklar ist, inwieweit sie im HTA unter der Fragestellung „PET nach Therapie“ berücksichtigt wurden.</p> |
| Schlussfolgerung | <p>Stand 2005:</p> <p>Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-8: Pakos, 2005 [41] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

| | |
|--|---|
| Pakos, 2005 | |
| A) Bestimmung des Tumorstadiums | |
| Suchperiode | letzte Aktualisierung im August 2004 |
| Eingeschlossene Studien | 13 Primärstudien (7 prospektiv, 4 retrospektiv, 2 keine Angaben), Anzahl Pat. 587 (4 Studien nur Pat. mit HL, 3 Studien nur Pat. mit NHL und 6 Studien Pat. mit HL und NHL) |
| Indextest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDG-PET als diagnostischer Test für den Nachweis von Knochenmarksbefall beim Staging. |
| Vergleichstest | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Vergleichstest |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarksbiopsie im Beckenkambereich (6 Studien) ▪ Knochenmarksbiopsie im Beckenkambereich oder Sternum (1 Studie) ▪ Knochenmarksbiopsie, keine weiteren Angaben zur Lokalisation (6 Studien) |
| Methodik der Meta-Analyse | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit Pat. mit HL/NHL (mit oder ohne Knochenmarksbefall gemäss Knochenmarksbiopsie), Mindestzahl von 5 Pat. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit 18-FDG-PET zur Diagnose von Rezidiven nach Therapie. ▪ Studien, bei denen die Wahl des einen Tests (Knochenmarksbiopsie oder FDG-PET) von den Resultaten des anderen Tests abhing (Verifikationsbias). <p>Studien mit ausschliesslich positiven oder negativen Ergebnissen von Indextest oder Referenzstandard bei allen Pat. wurden ausgeschlossen. Bei Mehrfachpublikationen wurde die Studie mit der grössten Studienpopulation genommen.</p> <p>Eigenschaften wie Studiendesign (pro-/retrospektiv), Verblindung, Primärerkrankung und/oder Rezidiv, Art der Knochenmarksbiopsie (uni- oder bilateral), Art der PET-Beurteilung (quantitativ/qualitativ) wurden in der Subgruppenanalyse untersucht.</p> |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Meta-Analyse | <p>Eingeschränkte Aussagekraft der Meta-Analyse durch den begrenzten Gesamt-Stichprobenumfang.</p> <p>Biopsie ist nicht perfekt als Goldstandard für die Beurteilung von Knochenmarksbefall. Dies würde vor allem zu einer Unterschätzung der Testeigenschaften vom FDG-PET führen.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Meist wurde das PET qualitativ von zwei Experten im Konsens beurteilt. Nach Meinung der Autoren sollten mehr Studien auf quantitativen Indizes basieren.</p> |
| <p>Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte</p> | <p>13 Studien (7 Studien Pat. mit Primärerkrankung, 6 Studien Pat. mit Primärerkrankung oder Rezidiv) Patientenzahlen für Subgruppen-Analyse: HL: 191 (32 Pat. aus 2 Studien wurden ausgeschlossen, da alle Knochenmarksbiopsien bei diesen Pat. negativ waren) NHL: 239 Pat. HL/NHL: 121 Pat. (nicht trennbar)</p> |
| <p>Resultate Diagnostische Güte (angegeben wird der Range oder der gepoolte Effektschätzer)</p> | <p>Indextest PET: Sens.: 0-100 %, Spez.: 72-100 %</p> <p>Gepoolter Effektschätzer (Random effects): Sens.: 51 % (95 % CI: 38 %-64 %), Spez.: 91 % (95 % CI: 85 %-95 %)</p> <p>Gepoolte Likelihood-Ratios: LR+: 5,75 (95 % CI: 3,48-9,48), LR-: 0,67 (95 % CI: 0,55-0,82)</p> <p>Zwei Studien (mit 130 Pat.) beschrieben Zweitbiopsien bei Pat. im scheinbar falsch-positivem PET. Sechs der 12 re-biopsierten Pat. hatten eine positive Histologie an den Stellen mit positivem PET-Befund. Nach Einschluss der Ergebnisse der Zweitbiopsie in den Referenzstandard fanden sich folgende Resultate:</p> <p>Indextest PET: Sens.: 54 % (95 % CI: 40 %-68 %), Spez.: 92 % (95 % CI: 86 %-96 %)</p> <p>Gepoolte Likelihood-Ratio: LR+: 6,45 (95 % CI: 3,67-11,2 %), LR-: 0,62 (95 % CI: 0,49 %-0,79 %)</p> <p>Gepoolter Effektschätzer für HL (5 Studien): Sens.: 76 % (95 % CI: 47 %-92 %), Spez.: 92 (95 % CI: 79 %-97 %)</p> <p>Gepoolte Likelihood-Ratios für HL: LR+: 9,02 (95 % CI: 3,52-23,2), LR-: 0,33 (95 % CI: 0,14-0,77)</p> <p>Gepoolter Effektschätzer für NHL (6 Studien): Sens.: 43 % (95 % CI: 28 %-60 %), Spez.: 88 % (95 % CI: 75 %-94 %)</p> <p>Gepoolte Likelihood-Ratios für NHL: LR+: 3,53 (95 % CI: 1,88-6,63), LR-: 0,68 (95 % CI: 0,57-0,81)</p> <p>Gepoolter Effektschätzer für gemischt/nicht trennbar (3 Studien): Sens.: 52 % (95 % CI: 24 %-79 %), Spez.: 97 % (95 % CI: 91 %-99 %)</p> <p>Gepoolte Likelihood-Ratios für gemischt/nicht trennbar: LR+: 13,3 (95 % CI: 4,02-44,4), LR-: 0,61 (95 % CI: 0,29-1,26)</p> |
| <p>Sonstiges</p> | <p>In post hoc Untergruppenanalysen identifizierte PET für DLBCL, zentroblastische lymphozytische Lymphome und Burkitt-Lymphom 16 von 21 Fällen (76.2 %) mit Knochenmarksbefall, während es bei weniger</p> |

| | |
|--|---|
| | aggressiven Formen nur 16 von 53 Fällen (30.2 %) entdeckte (p<0.001). |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der Autoren der Meta-Analyse | <p>FDG-PET hat beim Staging eine mässig gute Konkordanz mit der Knochenmarksbiopsie. Nur etwa die Hälfte der Pat. mit positiver Knochenmarksbiopsie waren in der FDG-PET positiv, während > 90 % der Pat. mit negativer Knochenmarksbiopsie negative PET-Befunde hatten. Ein positiver PET-Befund bei negativer Knochenmarksbiopsie war oft ein Zeichen für einen Knochenmarksbefall, der in einer gezielten Re-Biopsie nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Die Unterschiede in den Subgruppenanalysen (u.a. Sens. von PET je nach Histologie des Lymphoms) können zufällig sein und müssen in einer grösseren Zahl an Pat. verifiziert werden.</p> <p>FDG-PET kann noch nicht als Ersatz der Knochenmarksbiopsie beim Routinestaging empfohlen werden, aber ggf. die Knochenmarksbiopsie ergänzen.</p> <p>Zukünftige Studien sollten den Einfluss dieser Zusatzinformation auf die Prognose dieser Pat. untersuchen.</p> |
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auch wenn in den Ein- (bzw. Ausschluss)-Kriterien wichtige Qualitätskriterien berücksichtigt und in der Subgruppen-Analyse weiter untersucht wurden, fehlen die Ergebnisse einer systematischen Qualitätsbewertung. ▪ Der Einschluss von nicht-konsekutiven Pat. in retro- und prospektive Studien hat ein hohes Risiko für Selektionsbias. ▪ Die Abhängigkeit des Referenzstandard vom Indextest (Zweitbiopsie) in einigen Studien trägt das Risiko für einen differentiellen Verifikationsbias. ▪ Aufgrund der hohen Sampling Errors erscheint die Knochenmarksbiopsie als ein unzureichender Referenzstandard. ▪ Die Ausführung der Tests bezüglich Verblindung und Interpretation der PET wird nur zum Teil beschrieben. ▪ Allerdings betonen die Autoren wiederholt die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund der kleinen Patientenzahlen. |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2004:</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren der Meta-Analyse scheinen angemessen, wobei aber wenig über die Methodik der Primärstudien bekannt ist. Bias kann die Resultate in beide Richtungen verzerrt haben (Vergrösserung oder Verkleinerung des Effekts).</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang F-9: Terasawa – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|---|--|
| Terasawa, 2008 | |
| B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie | |
| Suchperiode | Januar 1966 bis Juli 2006 |
| Eingeschlossene Studien | 19 Primärstudien (5 prospektiv, 14 retrospektiv), Anzahl Pat. 907 (HL:437 Pat., NHL: 192 Pat., HL/NHL: 278) |

| | |
|--|---|
| Indextest | FDG-PET: Vollring-PET (17 Studien) PET/CT (1 Studie) Nicht genannt (1 Studie) |
| Vergleichstest | Kein Vergleichstest berichtet |
| Referenzstandard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung mit oder ohne pathologische Bestätigung |
| Methodik des systematischen Reviews | Beurteilung der methodischen Qualität mit dem QUADAS-Instrument und modifiziertem Kent-Score [54]. Die modifizierte Beurteilung nach Kent et al. beinhaltet 6 Aspekte der Studienqualität (Qualität und Anwendung des Referenzstandards, Unabhängigkeit der Testinterpretation, Beschreibung der Patientencharakteristika, Art der Zusammenstellung der Kohorten, Studiengröße). Die Qualität der Studien wurde nach vorab definierten Kriterien auf einer vierstufigen Skala als „a“ (höchste Qualität) bis „d“ (niedrigste Qualität) klassifiziert. <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prospektive oder retrospektive Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens mittels 18-FDG-PET bei Patienten mit HL oder aggressivem NHL. ▪ Studien mit mindestens 10 Pat. ▪ Abgeschlossene Firstline Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie. ▪ Konventionelle Bildgebung (wie CT, Ultraschall oder MRI) für Restaging nach der Behandlung und kurz vor oder nach der PET-Untersuchung. ▪ Individuelle Patienten als Analyse-Einheit. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit lymphoproliferativen Erkrankungen in Assoziation mit HIV oder nach Transplantation |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews | Mit Ausnahme von 2 Studien (klassifiziert als „c“) wurden alle eingeschlossenen Studien als (niedrigste Qualität „d“) klassifiziert. Häufige Schwächen waren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inadequate Rekrutierung der Patienten, was die Übertragbarkeit der Resultate in den klinischen Alltag erschwert. ▪ Fehlende Angaben, ob der Indextest ohne Wissen der Ergebnisse des Referenzstandards beurteilt wurde. ▪ Fehlende Angaben, ob der Referenzstandard ohne Wissen der Ergebnisse des Indextestes beurteilt wurde. ▪ Der Indextest war Bestandteil des Referenzstandards oder es ist unklar, ob er Teil des Referenzstandards war. ▪ Die Nachbeobachtungszeit war für maligne Lymphome relativ kurz. ▪ Es wurde nicht beschrieben, welche Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung durchgeführt wurden ▪ Es wurde nicht über grenzwertige oder nicht interpretierbare PET-Befunde berichtet. In 5 Studien erhielten mehrere Patienten nach der PET-Untersuchung weitere Therapien. |

| | |
|--|---|
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | 19 Primärstudien (Anzahl Pat. 728, HL: 474 Pat., aggressives NHL: 254 Pat. (s. Kommentar 1.), davon 1 Studie zu PET/CT (HL: 5 Pat., NHL: 18 Pat.) |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte</p> | <p>Indextest PET oder PET/CT bei HL, Beurteilung nach Therapie (11 Studien): Sens.: 50-100 %, Spez.: 67-100 %</p> <p>Indextest PET bei HL, bei Restgewebe (10 Studien): Sens.: 43-100 %, Spez.: 67-100 %</p> <p>SROC-Kurve (Summary Receiver-Operating-Characteristic), HL Beurteilung nach Therapie (11 Studien): AUC (Area Under the Curve) für die SROC-Kurve: 0,94 Q* Statistik: 0,88</p> <p>bei Restgewebe (10 Studien): AUC (Area Under the Curve) für die SROC-Kurve: 0,93 Q* Statistik: 0,86</p> <p>Indextest PET oder PET/CT bei aggressivem NHL, Beurteilung nach Therapie (6 Studien): Sens.: 33-77 %, Spez.: 82-100 % Ohne die PET/CT-Studie verändert sich die Spannweite für die Sens. auf 42-77 %.</p> <p>Indextest PET bei aggressivem NHL, bei Restgewebe (5 Studien): Sens.: 33-87 %, Spez.: 75-100 %</p> <p>SROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic), NHL Beurteilung nach Therapie / bei Restgewebe Wegen der geringen Anzahl an Datenpunkten wurde keine SROC-Kurve erstellt.</p> <p>s. Kommentar 2.</p> |
| Einfluss auf das Management | - |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | - |
| Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews | <p>PET hat insgesamt eine gute diagnostische Güte bei der Erkennung von Resterkkrankung bei Patienten mit HL nach Abschluss der First-Line Chemotherapie.</p> <p>Die methodischen Schwächen der verfügbaren Literatur können zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit führen.</p> <p>Die Datenlage für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome ist begrenzt</p> <p>Die Datenlage wird nicht als ausreichend robust erachtet, um die Frage nach einem routinemässigem Einsatz von PET nach der Lymphombehandlung zu beantworten. Insbesondere sollten randomisierte Studien die Auswirkungen von PET auf klinisch relevante Endpunkte untersuchen.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Beurteilung Berichtersteller Methodik</p> | <p>Die Methodik des Reviews ist insgesamt gut. Die Qualität der zugelassenen Referenzstandards ist durch die fehlende Festlegung einer Mindestnachbeobachtungsdauer und der fehlenden Festlegung der Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung (Incorporation Bias) eingeschränkt. Die eingeschlossenen Studien sind von niedriger bis sehr niedriger Qualität. Die methodischen Mängel werden im Supplement Appendix (online) ausführlich aufgeführt und deren Konsequenzen für die Schlussfolgerungen besprochen. Die Patientenzahlen der einzelnen Gruppen sind klein</p> |
| <p>Kommentar</p> | <p>Aus den eingeschlossenen Studien trugen z.T. nur Untergruppen an Patienten zur Berechnung der diagnostischen Güte bei. Bei der Untersuchung der Heterogenität für a priori und a posteriori definierte klinische und methodischen Kriterien fanden sich keine Ursachen, welche die Heterogenität erklärten (Ergebnisse im systematischen Review nicht präsentiert).</p> |
| <p>Schlussfolgerungen</p> | <p>Stand 2006: Bei den Schlussfolgerungen der Autoren des Reviews besteht eine gewisse Diskrepanz zwischen ihrer positiven Beurteilung der diagnostischen Güte von PET und den beschriebenen methodischen Limitationen der Primärstudien. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte für die unterschiedlichen Gruppen sehr unsicher.</p> |
| <p>Evidenzklassifizierung G-BA</p> | <p>II a</p> |

Anhang F-10: UETS, 2004 [38] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|--|--|
| <p>UETS, 2004 B2) Beurteilung des Behandlungsansprechen: Restaging nach Therapie</p> | |
| <p>Suchperiode</p> | <p>1998-2004 (nicht ganz klar ob nur für Primärliteratur oder auch syst. Reviews und HTA-Berichte)</p> |
| <p>Eingeschlossene Studien</p> | <p>1 Primärstudie (retrospektiv), Anzahl Pat. 27, HL/NHL: 9/18</p> |
| <p>Indextest</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET/CT |
| <p>Vergleichstest</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT ▪ PET ▪ PET bei visueller Korrelation mit CT |
| <p>Referenzstandard</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachbeobachtung und Bilddiagnostik (CT, Ultraschall, PET und andere), in 26 % histologische Kontrolle ▪ Mindestdauer der Nachbeobachtung 12 Monate |
| <p>Methodik des HTA-Berichtes</p> | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostik mit PET/CT Hybrid System und zeitgleicher Fusion der Bilder ▪ Daten zur diagnostischen Güte (diagnostische Genauigkeit, Sens., Spez., prädiktiver Wert) ▪ Änderungen von Diagnose und Management |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beobachtungs- und Interventionsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen oder HTA-Berichte <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Tracer als FDG ▪ Vergleich von PET/CT mit anderen Technologien als PET und/oder CT ▪ fehlender Gold- oder Referenzstandard <p>Beurteilung von Studiendesign (retro-, prospektiv); Nachbeobachtung der Pat.; Beweiskraft der Studie und Homogenität der Vergleichsgruppen, Wahl des Referenzstandards und Konsequenzen für Diagnose, Behandlung und Patientenoutcome.</p> <p>Keine Präsentation der Ergebnisse der Bewertung.</p> |
| Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien von den HTA-Autoren | <p>Die Evaluation von PET bzw. CT erfolgte verblindet.</p> <p>Die Studie ist retrospektiv und hat nur geringe Aussagekraft.</p> <p>Gemeinsame Beurteilung von PET in visueller Korrelation mit CT und vom PET/CT durch Radiologen und Nuklearmediziner</p> |
| Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte | <p>1 Primärstudie, HL/NHL: 9/18 Pat.</p> |
| Resultate Diagnostische Güte (keine gepoolte Analyse) | <p>Diagnostische Güte (Patientenbasiert)</p> <p>Indextest PET/CT: Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 93 %</p> <p>Vergleichstest PET+CT: Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 93 %</p> <p>Vergleichstest PET: Sens.:86 %, Spez.:100 %, PPV: 100 %, NPV: 87 %</p> <p>Vergleichstest CT: Sens.: 78 %, Spez.: 54 %, PPV: 65 %, NPV: 70 %</p> <p>Korrekte Stadieneinteilung nach Ann Arbor:</p> <p>Indextest PET/CT: 96 %</p> <p>Vergleichstest PET plus CT: 85 %</p> <p>Vergleichstest PET: 74 %</p> <p>Vergleichstest CT: 48 %</p> <p>PET/CT vs CT: p = 0,002</p> <p>PET/CT vs PET: p = 0,1</p> |
| Einfluss auf das Management | <p>Bei zwei Pat. veränderte sich die Behandlung aufgrund des PET/CT verglichen mit PET.</p> |
| Einfluss auf das Patientenoutcome | <p>-</p> |
| Schlussfolgerung der HTA-Autoren | <p>In einer Studie zur Neubestimmung des Stadiums nach Therapie bei Lymphomen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen PET/CT und PET oder visueller Korrelation von PET und CT berichtet.</p> <p>s. Kommentar 1.</p> <p>Weitere Studien mit grösserer Aussagekraft sind nötig, um die Technologie für diese Indikation zu evaluieren.</p> |

| | |
|--|--|
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | Die Studie enthält die wichtigsten Informationen zur Qualitätsbewertung und die Ergebnisse sind im Anhang berichtet Die Studie ist retrospektiv, der Referenzstandard ist heterogen. Sowohl PET als auch CT wurden in der Nachbeobachtung zur Untersuchung benutzt. Die Nachbeobachtung von mindestens 1 Jahr vermindert jedoch das Risiko von Incorporationbias. Die methodischen Probleme der Studie werden nur marginal kommentiert. |
| Kommentar | Die Beurteilung der HTA-Autoren bezieht sich nur auf den Vergleich von PET/CT mit PET oder PET und CT, nicht auf CT alleine. Nur bei dem letzten Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied. Die Studie ist bereits in dem AOTM- und NIHR-Bericht enthalten. |
| Schlussfolgerungen | Stand 2004: Die Schlussfolgerung der HTA-Autoren ist nachvollziehbar. Aufgrund der grossen methodischen Mängel und der sehr kleinen Patientenzahl sind die beobachteten Effekte sehr unsicher. |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II b |

Anhang F-11: Zijlstra, 2006 [42] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

| | |
|--|--|
| Zijlstra, 2006 B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie | |
| Suchperiode | 1966/1988 bis Januar 2004 |
| Eingeschlossene Studien | 15 Primärstudien (5 prospektiv davon 2 konsekutiv, 9 retrospektiv, 1 gemischt prospektiv und retrospektiv), Anzahl Pat. 705 (HL: 202 Pat., NHL: 138 Pat., HL/NHL: 206/212 Pat.) s. Kommentar 1 |
| Indextest | Vollring-PET mit FDG bei Pat. mit HL oder aggressivem NHL nach Firstline-Therapie |
| Vergleichstest | Kein Vergleichstest |
| Referenzstandard | Nachbeobachtung für diagnostische Genauigkeit, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben oder rezidivfreies Überleben oder Kombinationen hiervon. Positive Biopsie oder Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten galt als guter Referenzstandard. |
| Methodik der Meta-Analyse | Beurteilung der methodischen Qualität anhand von 5 Kriterien zur internen und 7 zur externen Validität, adaptiert von den Kriterien der Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests Die Konsens-Beurteilung (3 Reviewer) wurde in einer Tabelle dokumentiert. Bei fehlenden Informationen wurden die Autoren der Primärstudien kontaktiert. Bei Mehrfachpublikationen wurde nur die grösste Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien über Pat. mit und ohne KM-Befall in der Biopsie Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, welche FDG-PET für die Evaluation von Rezidiven nach |

| | |
|---|--|
| | <p>Therapie nutzen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, bei denen die Wahl des einen Tests (Knochenmarksbiopsie oder FDG-PET) von den Resultaten des anderen Tests abhingen. |
| <p>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Meta-Analyse</p> | <p>Die eingeschlossenen Studien hatten eine moderate methodologische Qualität.</p> <p>Die häufigsten Schwächen bei der internen Validität waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlende Angaben zur verblindeten Messung des Referenzstandards (Referenzstandard ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse) ▪ Vermeidung von Verifikationsbias (Referenzstandard unabhängig von PET-Ergebnissen) ▪ Kein prospektives Studiendesign <p>Die häufigsten Schwächen bei der externen Validität waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Listung von Ausschlusskriterien, ▪ Vermeidung von Selektionsbias durch Einschluss konsekutiver Pat., ▪ Interpretation von PET unabhängig von den klinischen Informationen <p>Es fehlen Studien mit Randomisierung der Pat. zu Diagnostik/Management Strategien mit vs. ohne PET.</p> |
| <p>Studien in der Meta-Analyse zur diagnostischen Genauigkeit:</p> | <p>5 Studien für NHL (201 Pat.) 7 Studien für HL (247 Pat.) 4 Studien wurden nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen.</p> |
| <p>Resultate</p> <p>Diagnostische Güte (gepoolte Analyse)</p> | <p>Für alle Studien wurde die diagnostische Genauigkeit angegeben (Einzelstudien nicht aufgeführt)</p> <p>Indextest PET bei NHL (fixed effects model, 5 Studien) Sens.: 72 % (95 % CI: 61 %-82 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 94 %-100 %) LR+: 37 (95 % CI: 11-127), LR-: 0,28 (95 % CI: 0,2-0,41)</p> <p>Indextest PET bei HL (random effects model, 7 Studien) Sens.: 84 % (95 % CI: 71 %-92 %), Spez.: 90 % (95 % CI: 84 %-94 %) LR+: 5,6 (95 % CI: 3,46-9,13), LR-: 0,26 (95 % CI: 0,12-0,58)</p> |
| <p>Sonstiges</p> | <p>Mehrere Studien berichteten Survival Daten als Funktion der PET-Resultate. Eine Meta-Analyse wurde wegen der Heterogenität der Endpunkte (overall survival, progression free survival etc.) und der fehlenden Trennung nach HL und NHL nicht durchgeführt.</p> |
| <p>Einfluss auf das Management</p> | <p>-</p> |
| <p>Einfluss auf das Patientenoutcome</p> | <p>-</p> |
| <p>Schlussfolgerung der Autoren der Meta-Analyse</p> | <p>Die derzeit vorliegende Datenlage zur diagnostischen Aussagekraft von PET bei der Beurteilung des Ansprechens auf Erstbehandlung bei HL und NHL ist hilfreich.</p> <p>Bei CT-Nachweis von Restgewebe scheint FDG-PET die hilfreichste, nicht invasive Methode zur Unterscheidung von Tumorzidiv und Fibrose.</p> <p>Bei pathologischer FDG-PET-Aufnahme sind weitere Abklärungen nötig.</p> <p>Ein negativer PET-Befund erübrigt weitere Abklärungen zum gegebenen Zeitpunkt, aber minimales residuelles Tumorgewebe und das Risiko für ein Spätrezidiv können nicht vollständig ausgeschlossen werden.</p> <p>Eine Standardisierung der Verfahren ist vor Übernahme in die Praxis ist nötig.</p> |

| | |
|--|---|
| Beurteilung Berichtersteller Methodik | <p>Die Methodik des Reviews ist sehr gut.</p> <p>Der mittlere Score für die interne Validität der Primärstudien (maximaler Score: 5) ist 2, für die externe Validität (maximaler Score 7) beträgt er 4,7, und es besteht ein moderates Risiko für Bias</p> <p>Es wird keine Vergleichstechnologie evaluiert</p> <p>Aussagen über patientenrelevante Endpunkte sind nicht möglich.</p> <p>In der Diskussion werden die methodischen Einschränkungen der eingeschlossenen Primärstudien angesprochen.</p> |
| Kommentar | <p>Die Summe der Pat. mit HL und NHL enthält eine Überlappung von 53 Pat. (verglichen mit der Gesamtzahl aller Pat.) die nicht weiter aufgelöst werden kann.</p> |
| Schlussfolgerungen | <p>Stand 2004:</p> <p>In Anbetracht der methodischen Schwächen der Primärstudien und des fehlenden Vergleichs mit anderen diagnostischen Technologien erscheinen die Schlussfolgerungen der Autoren etwas zu stark formuliert.</p> |
| Evidenzklassifizierung G-BA | II a |

Anhang G: Studienspiegel – der In HTA-Berichte eingeschlossenen Primärstudien

| | | | AETSA, 2006 | AOTM, 2006 | HAS, 2005 | KCE, 2005 | MSAC, 2001 | NIHR, 2007 | Terasawa, 2008 | UETS, 2004 | Kwee, 2008 | Pakos, 2005 | Zijlstra, 2006 | vorliegender IQWiG-Bericht | Summe |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|----------------|------------|------------|-------------|----------------|----------------------------|-------|
| Autor | Jahr | Ref. | [32] | [33] | [34] | [35] | [37] | [36] | [163] | [38] | [39] | [41] | [42] | - | - |
| Allen-Auerbach | 2004 | [77] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Bangerter | 1998 | [168] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Bangerter | 1999 | [67] | | | | | 1 | | | | 1 | | 1 | | 3 |
| Bangerter | 1999 | [108] | | | | | 1 | | | | 1 | | 1 | | 3 |
| Becherer | 2002 | [169] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Bjurberg | 2006 | [99] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Buchmann | 2001 | [78] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Buchmann | 2000 | [170] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Carr | 1998 | [64] | | | | | 1 | | | | | 1 | | | 2 |
| Cremerius | 1998 | [112] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Cremerius | 2001 | [171] | | | | | | | | | | | 1 | | 1 |
| Cremerius | 2002 | [172] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| De Wit | 1997 | [111] | | | | | 1 | | 1 | | | | | | 2 |
| De Wit | 2001 | [114] | | | | | | 1 | | | | | 1 | | 2 |
| Delbecke | 2002 | [73] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Dimitrakopoulou-Strauss | 1995 | [173] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Dittmann | 2001 | [100] | | | | | | | | | 1 | | 1 | | 2 |
| Dobert | 2003 | [95] | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Elstrom | 2003 | [81] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Ferlin | 1997 | [174] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Filmont | 2003 | [92] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Filmont | 2003 | [105] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Filmont | 2004 | [101] | | | | | | | 1 | | 1 | | | | 2 |
| Foo | 2004 | [121] | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Freudenberg | 2004 | [58] | | 1 | | | | 1 | | 1 | 1 | | | | 4 |
| Friedberg | 2004 | [88] | 1 | | | 1 | | 1 | 1 | | | | | | 4 |
| Fruchart | 2006 | [45] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Gallamini | 2006 | [89] | 1 | | | | | | | | | | | | 1 |

(Fortsetzung)

| | | | AETSA, 2006 | AOTM, 2006 | HAS, 2005 | KCE, 2005 | MSAC, 2001 | NIHR, 2007 | Terasawa, 2008 | UETS, 2004 | Kwee, 2008 | Pakos, 2005 | Zijlstra, 2006 | vorliegender IQWiG-Bericht | Summe |
|---------------------|------|-------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|----------------|------------|------------|-------------|----------------|----------------------------|-------|
| Autor | Jahr | Ref. | [32] | [33] | [34] | [35] | [37] | [36] | [163] | [38] | [39] | [41] | [42] | - | - |
| Gallamini | 2007 | [46] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Goldberg | 1993 | [175] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Guay | 2003 | [116] | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Haioun | 2005 | [44] | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | 3 |
| Hernandez-Pampaloni | 2006 | [106] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Hoffmann | 1999 | [176] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Hoffmann | 2003 | [83] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Hoh | 1997 | [177] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Hong | 2003 | [70] | | | | | | 1 | | | | 1 | | | 2 |
| Hueltenschmidt | 2001 | [125] | | | | | | | | | | | 1 | | 1 |
| Hutchings | 2005 | [90] | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 2 |
| Hutchings | 2006 | [91] | 1 | | | | | | | | | | | | 1 |
| Hutchings | 2007 | [47] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Itti | 2004 | [178] | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Jerusalem | 1999 | [110] | | | | | 1 | | 1 | | | | 1 | | 3 |
| Jerusalem | 1999 | [179] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Jerusalem | 2000 | [180] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Jerusalem | 2001 | [74] | | | | | | 1 | | | | 1 | | | 2 |
| Jerusalem | 2001 | [80] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Jerusalem | 2003 | [115] | | | | 1 | | 1 | 1 | | | | | | 3 |
| Juweid | 2005 | [120] | | | | | | 1 | 1 | | | | | | 2 |
| Keresztes | 2004 | [122] | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Kobe | 2008 | [51] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| La Fougere | 2006 | [63] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Lapela | 1995 | [181] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Lavelly | 2003 | [182] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Markova | 2009 | [52] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Maisey | 2000 | [113] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Meany | 2007 | [102] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Mikhaeel | 2000 | [103] | | | | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 4 |

(Fortsetzung)

| | | | AETSA, 2006 | AOTM, 2006 | HAS, 2005 | KCE, 2005 | MSAC, 2001 | NIHR, 2007 | Terasawa, 2008 | UETS, 2004 | Kwee, 2008 | Pakos, 2005 | Zijlstra, 2006 | vorliegender IQWiG-Bericht | Summe |
|------------|------|-------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|----------------|------------|------------|-------------|----------------|----------------------------|-------|
| Autor | Jahr | Ref. | [32] | [33] | [34] | [35] | [37] | [36] | [163] | [38] | [39] | [41] | [42] | - | - |
| Mikhaeel | 2000 | [56] | | | | | | | 1 | | 1 | | 1 | | 3 |
| Mikosch | 2003 | [104] | | | | | | | 1 | | 1 | | | | 2 |
| Mocikova | 2004 | [117] | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Montravers | 2002 | [82] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Moog | 1998 | [159] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Moog | 1998 | [66] | | | | | 1 | | | | | 1 | | | 2 |
| Moog | 1999 | [65] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Naumann | 2001 | [126] | | | | | | 1 | | | | | 1 | | 2 |
| Naumann | 2004 | [75] | | | | | | 1 | | | | 1 | | | 2 |
| Newman | 1994 | [183] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Okada | 1991 | [184] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Okada | 1992 | [185] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Okada | 1994 | [186] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Panizo | 2004 | [94] | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 2 |
| Partridge | 2000 | [79] | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| Picardi | 2007 | [31] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Reinhardt | 2005 | [107] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Rhodes | 2006 | [98] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Rigacci | 2005 | [93] | 1 | | | | | | 1 | | 1 | | | | 3 |
| Rodriguez | 1995 | [187] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Rodriguez | 1997 | [188] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Romer | 1998 | [189] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Sasaki | 2002 | [71] | | | | | | 1 | | | | 1 | | | 2 |
| Schaefer | 2004 | [59] | | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | | | | | 4 |
| Schaefer | 2007 | [97] | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| Schöder | 2001 | [190] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Schot | 2003 | [191] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Schot | 2006 | [86] | 1 | | | | | | | | | | | | 1 |
| Schot | 2007 | [48] | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Shah | 2000 | [192] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Shen | 2002 | [72] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |

(Fortsetzung)

| | | | AETSA, 2006 | AOTM, 2006 | HAS, 2005 | KCE, 2005 | MSAC, 2001 | NIHR, 2007 | Terasawa, 2008 | UETS, 2004 | Kwee, 2008 | Pakos, 2005 | Zijlstra, 2006 | vorliegender IQWiG-Bericht | Summe |
|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|----------------|------------|------------|-------------|----------------|----------------------------|------------|
| Autor | Jahr | Ref. | [32] | [33] | [34] | [35] | [37] | [36] | [163] | [38] | [39] | [41] | [42] | - | - |
| Spaepen | 2002 | [193] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Spaepen | 2001 | [118] | | | | | 1 | | 1 | | | | 1 | | 3 |
| Spaepen | 2001 | [124] | | | | | | | 1 | | | | 1 | | 2 |
| Stumpe | 1998 | [62] | | | | | 1 | | | | 1 | | 1 | | 3 |
| Torizuka | 2000 | [194] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Torizuka | 2004 | [87] | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 2 |
| Valk | 1996 | [195] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Wegner | 2005 | [196] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Weidmann | 1999 | [197] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Weihrauch | 2001 | [123] | | | | | | | 1 | | | | 1 | | 2 |
| Wickmann | 2003 | [119] | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Wirth | 2002 | [69] | | | | | 1 | | | | | 1 | | | 2 |
| Yamamoto | 2004 | [76] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Young | 1998 | [68] | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| Zijlstra | 2003 | [127] | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Zinzani | 1999 | [109] | | | | | 1 | | | | | | 1 | | 2 |
| Zinzani | 2002 | [96] | | | | 1 | | 1 | | | | | | | 2 |
| Zinzani | 2006 | [49] | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | 2 |
| Summe | - | - | 10 | 2 | 1 | 5 | 37 | 29 | 19 | 1 | 19 | 13 | 15 | 9 | --- |

Anhang H: Autorenanfrage GHSG (Kobe 2008)

German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe

GHSG 
www.ghsg.org

GHSG | Uniklinik Köln | Kerpener Str. 62 | 50937 Köln

Frau
Professor Dr. med. R. Kunz
Universitätsspital Basel
Klinische Epidemiologie
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel

Prof. Dr. A. Engert
Chairman

Tel +49 (0) 221 478-5933
Fax +49 (0) 221 478-3778
E-Mail a.engert@uni-koeln.de

Köln, 02.03.2009

Studienleitung
Prof. Dr. A. Engert

Studiensekretär
PD Dr. P. Borchmann

Ihre Autorenanfrage
„Positron emission tomography has a high negative
predictive value for progression or early relapse for patients
with residual disease after first-line chemotherapy in
advanced-stage Hodgkin lymphoma“
Blood 2008 112:3989-3994

Studienzentrale
M. Fuchs (Leitung)
Uniklinik Köln
Gleueler Str. 260, 50935 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-88200 / -88166
E-Mail: ghsg@uk-koeln.de

Verehrte Frau Professor Kunz,

Referenzstrahlentherapie
Prof. Dr. R.-P. Müller (Leitung)
Klinik für Strahlentherapie
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-5449

vielen Dank für Ihre Anfrage zum o. g. Manuskript.

1. Wurden die Patienten konsekutiv in den Therapieteil der HD-15-Studie eingeschlossen, d.h. alle Patienten, die sich nacheinander in den Rekrutierungszentren präsentierten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden auch eingeschlossen?

Referenzpathologie
Prof. Dr. H. Stein (Leitung)
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
Tel: +49 (0) 30 8445-2295

1. Ja, es wurden alle Patienten in den Therapieteil eingeschlossen, die sich in den Zentren präsentierten, die Einschlusskriterien erfüllten und ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. So wurden etwa 60-70% der neu aufgetretenen Hodgkin-Lymphom Patienten in Deutschland im Rahmen der Studie behandelt. Somit ist die Studienpopulation sicher gut auf die deutsche Behandlungssituation zu übertragen.

Referenznuklearmedizin
Prof. Dr. H. Schicha (Leitung)
Klinik für Nuklearmedizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-4052 / -5856

2. In den Patientenzahlen in Tabelle 1 Ihres Artikels findet sich ein grosser Sprung zwischen der Gruppe "Evaluable for outcome" (817 Patienten) und "PET-performed and assessed by panel" (355 Patienten). Es wird nicht klar, wie dieser grosse Unterschied entsteht. Die Ein- und



Ausschlusskriterien scheinen ja erst später angewandt worden zu sein. Welche Patienten gingen bei diesem Schritt verloren? (Bitte möglichst mit Angabe der Patientenzahlen, falls es verschiedene Gründe gab.)

Bei diesem Schritt von 817 zu 355 fallen alle die Patienten heraus, die protokollgemäß nicht dem Panel vorgestellt wurden, da im Restaging nach Chemotherapie eine komplette Remission erreicht worden war und demnach keine partielle Remission mit Restgewebe größer/gleich 2,5 cm vorlag (Abschnitt 5.4.7 im Prüfplan). Die 355 Patienten mit PET repräsentieren im Wesentlichen die Zielgruppe der PET-Fragestellung mit partieller Remission und Restgewebe $>$ oder $=$ 2,5 cm in der CT sowie die wenigen Patienten, die entgegen der Einschlusskriterien dennoch eine PET erhielten (Details siehe unten). In der Vorgängerstudie HD12 erreichten 42% aller Patienten eine partielle Remission, so dass die Relation von 355 zu 817 den Erwartungen bei Planung der HD15-Studie entsprach.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden prospektiv bei Randomisation abgefragt, jedoch gab es 33 nicht-qualifizierte Fälle, in denen nach Studieneinschluss Verletzungen festgestellt wurden. Zum Verfahren in diesen Fällen siehe Studienprotokoll Kap. 7.1.5.1.

Veranlassung der PET und Zusendung der Unterlagen nach Köln lagen in Verantwortung des Prüfzentrums auf Basis der Befunde des Restagings nach Chemotherapie. Die 355 Patienten, die dem Panel vorgestellt worden waren, waren jene, bei denen das Prüfzentrum eine PET durchgeführt hatte, und die dem Panel vorgestellt wurden. Das Panel prüfte erneute die Einschlusskriterien für die PET Fragestellung, und somit waren von diesen 355 Patienten 311 in die PET Analyse eingeschlossen. Der häufigste Grund für den Ausschluss von Patienten war, dass kein Restgewebe größer/gleich 2,5 cm vorhanden war.

3. *Wie viele Patienten der 275 Patienten in der AS3-Gruppe hatten:*

- a. *B-Symptome?*
- b. *Extranodulären Befall?*
- c. *Bulky-Disease?*

a) Tabelle 2, Blood Publikation, P. 3991, Summe der Stadien IIB, IIIB, IVB : $80+57+58 = 195$ von 275 (70,9%)

b) 71 von 275 (25,8%)

c) 234 von 275 (85,1%) (Definition Bulky-Disease lt. Prüfplan: Tumordurchmesser ≥ 5 cm im größten Durchmesser, Details Kap. 14.3.4)

4. *Haben alle Patienten der HD15-Studie, welche die Einschlusskriterien für die PET-Studie (d.h. Restgewebe $\geq 2,5$ cm im Durchmesser im CT und partial remission) erfüllten, auch eine PET-Untersuchung bekommen?*

Protokollgemäß haben alle Patienten mit Restgewebe $\geq 2,5$ cm und partieller Remission eine PET Untersuchung bekommen.

5. *Wurden die PET-Scans von allen Patienten vom Panel gesehen?*

Alle PET-Scans von Patienten mit Restgewebe $\geq 2,5$ cm wurden vom Panel gesehen, inklusive initialer Bildgebung und Abschlussstaging. Darüberhinaus wurden auch PET-Scans vom Panel gesehen, die nicht für die PET-Fragestellung qualifiziert waren (n=44).

6. *Gab es unklare PET-Befunde?*

Nein, die Entscheidung war dichotom: PET negativ oder positiv.

Es gab jedoch einen Fall, in dem trotz negativer PET vom Panel eine Empfehlung zur Bestrahlung gegeben wurde.

Und es gab 3 Fälle, in denen bei positiver PET keine Empfehlung zur Bestrahlung gegeben wurde, da die PET in einem Fall in der Leber positiv war (n=1) und in 2 Fällen die Empfehlung zur Bestrahlung zu spät gekommen wäre.

Falls ja:

- a. *Wie wurde damit umgegangen?*

7. *Eines der Einschlusskriterien war die Stadieneinteilung. Um welche Klassifikation handelt es sich?*

Es handelt sich um die Cotswolds Modifikation der Ann-Arbor Klassifikation (Studienprotokoll HD15 Abschnitt 14.3.2). Die Risikofaktoren sind GHSg-spezifisch (siehe Protokoll 14.3.3-4).

Literatur:

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989 Nov;7(11):1630-6.

8. *War das Follow-up standardisiert, das heisst*

- a. *Erfolgten die Nachuntersuchungen zu bestimmten Zeitpunkten?*
b. *War festgelegt, welche Untersuchungen jeweils durchgeführt werden sollten?*

Falls ja:

- i. *Welche Untersuchungen wurden wann durchgeführt?*
ii. *War PET eine der Untersuchungen im Follow-up?*
iii. *Erhielten alle Patienten dieses standardisierte Follow-up?*
iv. *War das Follow-up für PET-positive und PET-negative Patienten identisch?*
v. *Was waren die Ausnahmen vom standardisierten Follow-up?*

Ja, das Follow-up war standardisiert. Im Kapitel 5.6.1 Protokoll S. 67 sind die Details beschrieben.

- i. ergibt sich direkt aus dem Protokoll
- ii. nein, protokollgemäß nicht.
- iii. ja, alle 275 Patienten erhielten das standardisierte Follow-up.
- iv. bei PR und negativer PET war eine Kontrolle nach 3 Monaten durch CT vorgesehen.
- v. das Studienprotokoll sieht keine Ausnahmen vom standardisierten Follow-up vor.

9. *Wer hat das Outcome Assessment gemacht, d.h. festgelegt, ob die Kriterien für ein progression free survival erfüllt waren?*

Die Patienten wurden vom Prüfzentrum durch den Prüfarzt vor Ort untersucht. Die Prüfarzte wurden zu Beginn der HD15-Studie bestellt und dem regional zuständigen Gesundheitsamt gemeldet. Die Festlegung, ob die Kriterien für ein *progression free survival* erfüllt waren, erfolgte zunächst durch den Prüfarzt vor Ort und dann zusätzlich durch einen Studienarzt der Studienzentrale der GHSQ auf Basis der Studiendokumentation, sofern es Anzeichen für einen Progress/ein Rezidiv in der Studiendokumentation gab.

10. *Waren die Outcome Assessor gegenüber dem PET-Befund nach Chemotherapie verblindet?*

Für den dokumentierenden Prüfarzt vor Ort ist davon auszugehen, dass ihm der Verlauf des Patienten bekannt ist. Die PET positiven Patienten waren in der Regel bestrahlt worden; es wurde aus dem PET-Befund protokollgemäß eine Therapiekonsequenz gezogen. Nur der CRF (Case Report Form) mit der Dokumentation des Progresses/des Rezidivs wurden einer zusätzlichen zentralen Bewertung unterzogen.

11. *Wurden die Patienten ausschliesslich mit Vollring-PET untersucht oder gab es da auch andere Geräte (z. B. dual-head oder PET-CT) beim PET nach Therapie?*

Protokollgemäß waren nur Vollringdetektoren zugelassen. Koinzidenzfähige Doppelkopfkamera wurden nicht in die Studie aufgenommen. PET-CT waren zugelassen.

(PROTOKOLL 14.4.2 /S. 168)

12. *Es fehlen technische Angaben zur Durchführung der PET-Untersuchung. War diese standardisiert?*

Falls ja:

- a. *Was war die Auflösung der Geräte (in mm)?*
- b. *Was war die festgelegte Dauer der FDG-Aufnahme (in Minuten)?*
- c. *Was war die 18-FDG-Dosis?*
- d. *Wie lang war die Emissionsscandauer (in Minuten)?*
- e. *Wurde immer eine Attenuation correction durchgeführt?*
- f. *Wie lange mussten die Patienten vor der Untersuchung fasten (in Stunden)?*

- a) unterschiedlich in jedem PET-Zentrum. 4-6 mm ist der Standard, der nicht unterschritten wurde.
- b) 45-60 Minuten
- c) 300-400 MBq
- d) Kein Angabe im Protokoll, da von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich, je nach Kristall des Ringdetektors sind hier unterschiedliche Zeiten üblich.
- e) Eine Schwächungskorrektur wurden bei allen AS3 Patienten durchgeführt. Dies war Einschlusskriterium.
- f) 12 h vor Untersuchung (Protokoll S 61, 5.4.7.2)

13. Nur 7 von 18 Rezidiven lagen in Arealen, in denen Restgewebe im CT war.

- a. Bei den 7 Patienten mit Rezidiv im Restgewebe im CT:
 - i. Wie viele waren PET-positiv bzw. PET-negativ gewesen?
 - ii. Wie viele der PET-positiven und wie viele der PET-negativen Patienten waren bestrahlt worden?
- b. Bei den 11 Patienten mit Rezidiv ausserhalb des Restgewebes im CT:
 - i. Wie viele waren PET-positiv bzw. PET-negativ gewesen?
 - ii. Wie viele der PET-positiven und wie viele der PET-negativen Patienten waren bestrahlt worden?

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse basierend auf Tabelle 6 des Schlussberichts/GBA-Berichts (Werte in Klammern geben die Anzahl bestrahlter Patienten an)

| Progress/Rezidiv innerhalb 12 Monaten | PET-Ergebnis (davon bestrahlt) | | | Gesamt |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------|--------|
| | Negativ (NN) | Negativ im Restgewebe, sonstige Positivität (NP) | Positiv im Restgewebe (P) | |
| Nur innerhalb des Restgewebes | 1 (0) | 2 (0) | 4 (3*) | 7 (3) |
| Nur außerhalb des Restgewebes | 1 (1**) | 1 (0) | 1 (1) | 3 (2) |
| Sowohl als auch | 4 (0) | -- | 4 (4) | 8 (4) |
| Gesamt | 6 (1) | 3 (0) | 9 (8) | 18 (9) |

*) bei einem Patienten mit PET-positivem Rest in der Leber wurde vom Panel empfohlen, den Patienten nicht zu bestrahlen.

***) Entgegen Panelempfehlung bestrahlt.

German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



14. Von den Patienten, die Sie schlussendlich in die Studie eingeschlossen hatten (d.h. den 275 AS3 Patienten):

- a. Wie viele der PET-positiven Patienten in der der AS3 Population waren bestrahlt worden?
- b. Wie viele der PET-negativen Patienten in der der AS3 Population waren bestrahlt worden?

14. Tabelle 3, Blood Publikation, P. 3991 unten

- a. 64 von 66
- b. 5 von 245 (davon 4 gegen Panelempfehlung)

15. Erhielten manche der PET-positiven oder PET-negativen Patienten zusätzliche Chemotherapie nach der PET-Untersuchung?

- a. Wenn ja wie viele in den jeweiligen Gruppen?

15. NEIN!

Außer natürlich im Falle eines Rezidivs/Progresses.

Anmerkung zur Methodik: Die Version 1.1 "Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung", IQWiG, 9.10.2008, enthält folgende Textpassagen:

S. 38: "... auch eine nicht stattfindende Intervention kann Kosten und (negative) Gesundheitseffekte verursachen"

S. 58: "... intangible Kosten, Wert des Leidens, auf der Kostenseite nicht berücksichtigt

S. 85: "...Daten verwenden, die für Deutschland relevant sind

Konsequenzen für PET im Therapiemonitoring und in der Therapiekontrolle bei M. Hodgkin: Nicht die italienische Picardi-Arbeit darf als valide Studie bewertet werden, sondern die HD15-Studie der German Hodgkin Study Group ist für Deutschland relevant. Da etwa 60 - 70% der Patienten mit M. Hodgkin in den Therapieoptimierungsstudien (HD18, zukünftig zusätzlich HD16 und HD17) behandelt werden, ist die Studie sogar höchst relevant und spiegelt die heutige Versorgungsrealität wider. Diese Versorgungsrealität ist in das Gutachten zu integrieren: Gesetzt die Hypothese "die Intervention FDG-PET darf als Leistung der GKV nicht mehr stattfinden", so bedeutet dies eine Bestrahlung für 70% der Patienten mit fortgeschrittenem Lymphom (wie früher in HD9) und keinesfalls eine Reduktion auf 12% der Patienten wie in HD15. Hieraus ergibt sich zwangsläufig eine langfristig höhere kardiopulmonale Toxizität mit Spätkomplikationen, die tödlich enden können. Zudem dürften die Kosten für eine perkutane Strahlentherapie höher liegen als für eine FDG-PET. Auch die routinemäßige Anwendung von 8 Zyklen BEACOPP eskaliert ohne Berücksichtigung des frühen Therapieansprechens in der FDG-PET geht mit einer hohen Morbidität, einer höheren Spättoxizität sowie mit höheren Kosten (Mehrkosten Chemotherapie, Granulozyten-Stimulation, stationäre Aufenthalte für die Behandlung von Akutkomplikationen) einher und dies widerspricht der Strategie einer Individualisierung der Therapie. In den Therapiestudien für Erwachsenen befinden sich viele Patienten in der dritten oder vierten Lebensdekade, so dass die Langzeiteffekte besonders relevant sind.

Völlig richtig stellte das IQWiG am 9.10.2008 (Version 1.1 "Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen



German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



Krankenversicherung") fest, dass eine nicht stattfindende Intervention negative Gesundheitseffekte verursachen kann (S. 38). Demnach müsste ein komplexer Behandlungsalgorithmus beim Hodgkin Lymphom mit onkologischem Expertenwissen bewertet werden, worin die FDG-PET bereits heute flächendeckend in die Heilkunde in Deutschland integriert ist.

Weitere Detailfragen werden wir gerne kurzfristig beantworten.

Eine schöne Weihnachtszeit und ein glückliches neues Jahr!
Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. C. Kobe

Professor Dr. med. M. Dietlein

Professor Dr. med. A. Engert

Anlage (digital auf CD)
Studienprotokoll der HD15-Studie



Anhang I: Autorenanfrage GHSg (Markova 2009)

German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



GHSG | Uniklinik Köln | Kerpener Str. 62 | 50937 Köln

Frau
Professor Dr. med. R. Kunz
Universitätsspital Basel
Klinische Epidemiologie
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel

Prof. Dr. A. Engert
Chairman

Tel +49 (0) 221 478-5933
Fax +49 (0) 221 478-3778
E-Mail a.engert@uni-koeln.de

Köln, 08.01.2009

Ihre Autorenanfrage
"FDG-PET for Assessment of Early Treatment Response
after 4 Cycles of Chemotherapy in Patients with Advanced-
Stage Hodgkin Lymphoma has a High Negative Predictive
Value"
Annals of Oncology 2009 (7):

Studienleitung
Prof. Dr. A. Engert

Studiensekretär
PD Dr. P. Borchmann

Studienzentrale
M. Fuchs (Leitung)
Uniklinik Köln
Gleueler Str. 269, 50935 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-88200 / -88166
E-Mail: ghsg@uk-koeln.de

Verehrte Frau Professor Kunz,

vielen Dank für Ihre Anfrage zum o. g. Manuskript.

Referenzstrahlentherapie
Prof. Dr. R.-P. Müller (Leitung)
Klinik für Strahlentherapie
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-5449

Folgend finden Sie unsere Antworten.

1. Wurden die Patienten konsekutiv in den Therapieteil der Studie eingeschlossen, d.h. alle Patienten, die sich nacheinander präsentierten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden auch eingeschlossen?

Referenzpathologie
Prof. Dr. H. Stein (Leitung)
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
Tel: +49 (0) 30 8445-2295

Ja, es wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich vorstellten, also auch die 6 Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht in HD15 eingebracht wurden.

2. Es sind hier 6 Patienten eingeschlossen worden, die aus ungenannten Gründen nicht in der HD-15 Studie waren: unterscheiden sich die Patienten von der HD-15 Population?

Referenznuklearmedizin
Prof. Dr. H. Schicha (Leitung)
Klinik für Nuklearmedizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel: +49 (0) 221 478-4052 / -5856

Nein, hier gibt es keine Unterschiede zur Studienpopulation. Drei Patienten gaben kein Einverständnis zur randomisierten Durchführung der Chemotherapie, bei drei weiteren Patienten



fürten letztlich logistische Gründe dazu, dass die Patienten nicht in HD15 eingebracht werden konnten.

3. *Wie viele Patienten hatten:*

- a. *B-Symptome?*
- b. *Extranodulären Befall?*
- c. *Bulky-Disease?*

- a. 42/50 hatten B Symptome
- b. 3/50 hatten einen E-Befall
- c. 29/50 hatten einen großen Mediastinaltumor (LMM).

Die 29 Patienten mit einem großen Mediastinaltumor hatten auch eine „Bulky Disease“.

Der IPS Score war wie folgt verteilt:

| | |
|----|----|
| 0: | 9 |
| 1: | 14 |
| 2: | 12 |
| 3: | 5 |
| 4: | 6 |
| 5: | 2 |
| 6: | 2 |

4. *Haben alle Patienten (sowohl die, die in der HD15 Studie waren, als auch die anderen), welche die Einschlusskriterien für die PET-Studie NACH Therapie (d.h. Restgewebe $\geq 2.5\text{cm}$ im Durchmesser im CT und partial remission) erfüllten, auch tatsächlich eine PET-Untersuchung nach Therapie bekommen?*

Es haben alle Patienten unabhängig vom Restgewebe eine PET bekommen, sowohl nach 4 Zyklen als auch nach 8 Zyklen. Dies ist der Unterschied zur HD15 Studie.

Die PET nach 8 Zyklen wurde routinemäßig zur Referenzbeurteilung und ggf. Erstellung der Therapieempfehlung und falls erforderlich des Bestrahlungsplans nach Köln versandt.

Für die Patienten die in der HD15 Studie waren:

- a. *Wurden alle PET-Scans NACH Therapie bei den Patienten aus der HD-15 Studie von dem Panel gesehen?*

Ja, aber auch die, die nicht in HD15 waren.

Für die Patienten, die NICHT in der HD15 Studie waren:

- b. *Von wem wurden die PET-Scans NACH Therapie beurteilt?*

Nach Chemotherapie erfolgte die Referenzbeurteilung der PET-8 in Köln.

- i. Wurden alle PET-Scans NACH Therapie von den gleichen Untersuchern beurteilt?

Die Referenzbeurteilung erfolgte im Rahmen des HD15 Panels durch Dietlein/Kobe.

- ii. Waren die Untersucher der PET-Scans NACH Therapie gegenüber dem Interim-PET (=PET-4) verblindet?

Nein, es erfolgte keine bewusste Verblindung gegenüber der PET-4.

- c. Haben die Patienten, die die Kriterien für eine Strahlentherapie HD15 Studie erfüllt hätten, auch alle in der Prager Studie Strahlentherapie bekommen?

Alle Patienten, die vom Referenzpanel die Empfehlung zur Bestrahlung erhielten, wurden bestrahlt.

- d. Wie viele hätten therapiert werden sollen nach HD15 Protokoll und wurden nicht behandelt?

Die Bestrahlung nach Chemotherapie ist die Standardbehandlung.

Durch den Einsatz der PET in Prag wurde bei allen 40 PET negativen Patienten nach Chemotherapie auf eine Bestrahlung verzichtet.

5. Gab es unklare Interim-PET (=PET-4)-Befunde?

Nein, die Entscheidung war dichotom.

6. Eines der Einschlusskriterien war die Stadieneinteilung. Um welche Klassifikation handelt es sich?

Es handelt sich um die Cotswolds Modifikation der Ann-Arbor Klassifikation (Studienprotokoll HD15 Abschnitt 14.3.2). Die Risikofaktoren sind GHSQ-spezifisch (siehe Protokoll 14.3.3-4).

Literatur:

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31:1860-1.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989 Nov;7(11):1630-6.

7. War das Follow-up standardisiert, das heisst

- a. Erfolgten die Nachuntersuchungen zu bestimmten Zeitpunkten?

- b. War festgelegt, welche Untersuchungen jeweils durchgeführt werden sollten?

Ja, das Follow-up war standardisiert für alle Patienten im oder analog dem HD15 Protokoll. Im Kapitel 5.6.1 Protokoll S. 67 sind die Details beschrieben.

- i. Welche Untersuchungen wurden wann durchgeführt?

- ii. War PET eine der Untersuchungen im Follow-up?

- iii. Erhielten alle Patienten dieses standardisierte Follow-up?

- iv. War das Follow-up für Interim-PET-positive und Interim-PET-negative Patienten identisch?

v. Was waren die Ausnahmen vom standardisierten Follow-up?

- i. ergibt sich direkt aus dem Protokoll
- ii. Zusätzlich zum Protokoll wurde aber im Follow-up in Prag zumindest bei der ersten Nachsorge auch die PET eingesetzt, ohne hieraus aber therapeutische Konsequenzen abzuleiten.
- iii. Alle 49 Patienten erhielten das standardisierte Follow-up (inkl. PET).
- iv. bei PR und negativer PET war eine Kontrolle nach 3 Monaten durch CT vorgesehen.
- v. das Vorgehen gemäß Studienprotokoll führte zu keinen Ausnahmen vom standardisierten Follow-up, abgesehen vom zusätzlichen Einsatz der PET im Follow-up.

8. Die Angaben zur Dauer des Follow-up auf Seite 8 sind unklar. Es steht dort: „The cut-off date was chosen to ensure that a high proportion of the target population had completed treatment, PET monitoring and at least 12 months follow-up after completion of therapy. The positive predictive value ... were calculated from the results of patients with progression, relapse or treatment failure of any cause 12 months after PET-4“.

- a. Gab es eine Mindestdauer für das Follow-up?
 - i. Wie lang war die Mindestdauer?

Ja, die Mindestdauer war 12 Monate.

- ii. Ab welchem Zeitpunkt wurde gerechnet (Interim-PET?, nach Therapie?, anderes?)

Als Startpunkt wurde der Therapiebeginn gewertet.

- b. Was war die mittlere Dauer des Follow-up (als Mittelwert und 95% CI oder Median und Ranges)?

| | |
|--------------------------------|------------|
| Das kürzeste Follow-up beträgt | 12 Monate. |
| Das längste Follow-up beträgt | 43 Monate. |
| Median: | 25 Monate |
| Mittelwert: | 26 Monate |

9. Auf S. 8 Ihres Dokumentes (gleicher Satz wie Frage 8) wird gesagt, dass der letzte Zeitpunkt der Rekrutierung so gewählt wurde, dass ein hoher Prozentsatz der Population die Therapie abgeschlossen hatte. Heisst das, dass ein Teil der Patienten immer noch Chemotherapie bekam oder noch bestrahlt wurde?

Nein, die Primärtherapie war bei allen Patienten abgeschlossen.

Der Zeitpunkt für die Therapie wurde so gewählt, damit nach theoretischen Annahmen möglichst viele Patienten die Initialtherapie abgeschlossen haben. Diese kann auch unter optimalen Bedingungen inkl. Bestrahlung 9 Monate andauern. Wenn Verzögerungen während der Therapie auftreten (z. B. durch Therapieassoziierte Nebenwirkungen eintreten), kann die Zeitspanne auch länger betragen. Tatsächlich aber war die Therapie bei allen abgeschlossen.

10. Wer hat das Interim-PET beurteilt (z. B. Panel, ein oder mehrere Untersucher usw.)?

Das Interim PET wurde in Prag durch mindestens einen Untersucher (Nuklearmediziner) beurteilt.

11. War der Beurteiler des Interim-PETs gegenüber der Zuteilung zu verschiedenen Chemotherapieschemata verblindet?

Nein, hier erfolgte keine Verblindung.

12. Wer hat das Outcome Assessment gemacht, d.h. festgelegt, ob die Kriterien für ein progression free survival erfüllt waren?

Die Festlegung, ob die Kriterien für ein *progression free survival* erfüllt waren, erfolgte zunächst durch die Prüferin, Frau Markova, und dann zusätzlich durch einen Studienarzt der Studienzentrale der GHSG auf Basis der Studiendokumentation, sofern es Anzeichen für einen Progress/ein Rezidiv in der Studiendokumentation gab.

13. Gab es eine offizielle Definition des Progression Free Survivals?

Bei der Berechnung des NPV, des PPV und der Erstellung der Kaplan-Meier Kurven zum PFS wurden zusätzlich zu Progressen und Rezidiven der Tod als Versagen gewertet.

(im Manuskript unter Statistik für NPV und PPV @1yr)

14. Unter anderem wegen der fehlenden Definition des Progression Free Survivals ist die Erstellung der Vierfeldertafel etwas unsicher. Könnten Sie uns bitte die entsprechenden Zahlen angeben:

Wie bei der Berechnung von NPV/PPV wurden Progress, Rezidiv und Tod als „Versager“ gezählt.

Darstellung der Testergebnisse in Absolutzahlen

| | Referenzstandard Progression Free Survival | | Gesamt |
|------------------------|---|-------------------|--------|
| | Positiv (d.h. kein PFS) | Neg (d.h. PFS) | |
| Interim PET positiv | 2 | 12 | 14 |
| Interim PET negativ | 1* | 35 | 36 |
| Gesamt | 3 | 47 | 50 |

* dieser PET-4 negative Patient verstarb im 8 Zyklus Chemotherapie an einer Bleomycin induzierten Pneumonie. Er wurde für die Berechnung des NPV/PPV und das PFS als „Versager“ gewertet.

15. Waren die Outcome Assessor gegenüber dem PET-Befund während Chemotherapie (Interim-PET) verblindet?

Nein.

16. Wurden die Patienten ausschliesslich mit Vollring-PET untersucht oder gab es da auch andere Geräte (z. B. dual-head oder PET-CT) beim PET nach Therapie?

Es kamen nur Vollringdetektoren (PET, PET-CT) zum Einsatz.

17. Es fehlen technische Angaben zur Durchführung der PET-Untersuchung. War diese standardisiert?

Es wurden 2 PET Geräte der Firma Siemens verwendet:

- ECAT EXACT (PET Scanner)
- Siemens Biograph Duo LSO (PET-CT Scanner)

German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



a. Was war die Auflösung der Geräte (in mm)?

5 mm wurden bei beiden Geräten nicht unterschritten.

b. Was war die festgelegte Dauer der FDG-Aufnahme (in Minuten)?

60 Minuten

c. Was war die 18-FDG-Dosis?

400 MBq

d. Wie lang war die Emissionsscandauer (in Minuten)?

3 Minuten wurden nicht unterschritten.

Abhängig vom Gerät und der damit verbundenen Sensitivität und Auflösung der unterschiedlichen Kristalle sind unterschiedliche Zeiten erforderlich. So besteht nur eine mittelbare Vergleichbarkeit bei der Anforderung an die verschiedenen Gerätetypen.

Mit den LSO Kristallen wie sie u.a. in den Siemens PET-CT Geräten eingesetzt werden, steht eine Technologie zur Verfügung, die die erforderlichen Aufnahmezeiten durch eine höhere Empfindlichkeit und bessere Auflösung weiter verkürzt. Diese Technologie steht nicht der Firma GE zur Verfügung, die immer noch BGO Kristalle einsetzt.

Somit ist die Vergleichbarkeit des Zahlenwertes der Zeit der Emissionsmessung begrenzt.

e. Wurde immer eine Attenuation correction durchgeführt?

Ja.

f. Wie lange mussten die Patienten vor der Untersuchung fasten (in Stunden)?

12 h.

18. Auf S. 9 im letzten Satz heisst es: „Besides these findings, no other statistically significant difference was found between PFS values of the PET-4 positive and the PET-4 negative groups.“ Handelt es sich hier nur um eine zweideutige Formulierung oder gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen?

Nein, es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es fällt auf, dass das einzige Event für das PFS in der Gruppe der PET-4 negativen Patienten aus einem Therapieassoziierten Todesfall (bleomycin-induzierte Pneumonie) resultiert. Es könnte sich die Frage stellen, ob nicht zumindest der PET negative Arm von einer Reduktion der Chemotherapie hätte profitieren können.

Noch einmal möchten wir darauf hinweisen, dass wir ein Studienprotokoll wie bei Picardi zum jetzigen Zeitpunkt ablehnen würden:

Auf der einen Seite wurde auf die Strahlentherapie verzichtet bei negativer PET und bei positiver PET direkt die Rezidivtherapie mit HDCT und ASCT eingeleitet.

Die Arbeitshypothese eines solchen Protokolls wäre, dass für keinen Patienten Chemotherapie plus Bestrahlung die richtige Therapie wäre, oder man würde bewusst für eine der beiden Gruppen ein sehr hohes Risiko eingehen (50% Letalität in der beschriebenen Rezidivtherapie).

Auf der anderen Seite wurde ein international unübliches Chemotherapieregime angewandt.

Dies ist bei der für BEACOPP bekannten Heilungsraten von 87% nach 5 Jahren in Deutschland sicher nicht vertretbar. So ist also die Arbeitshypothese schwer zu vertreten und



German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



in Deutschland nicht denkbar. Daher sind weder das Protokoll, und folglich auch nicht die erhobenen Daten auf Deutschland übertragbar.

Für weitere Fragen und Fragen zur PET stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung!

Wir wünschen Ihnen ein glückliches neues Jahr!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. C. Kobe

Professor Dr. med. M. Dietlein

Professor Dr. med. A. Engert



Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kunz, Regina, Prof. Dr. | nein |
| Raatz, Heike, Dr. | nein |
| Suter, Katja, Dr. | nein |
| Velasco-Garrido, Marcial, MPH | nein |

Externer Reviewer

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kleijnen, Jos, Dr. | nein |

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma² abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut³ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁴ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁵

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

² Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

³ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

⁴ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁵ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. zu Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?