

# **Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag D06-01A  
Version 1.0  
Stand: 10.02.2009

# 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.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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.

# Inhaltsverzeichnis

|            | Seite   |
|------------|---|
| <b>1</b>   | <b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses ..... 1</b>   |
| <b>2</b>   | <b>Würdigung der Stellungnahmen..... 2</b>  |
| <b>3</b>   | <b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden ..... 3</b>                                 |
| <b>3.1</b> | <b>Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,<br/>Institutionen und Firmen..... 3</b>        |
| <b>3.2</b> | <b>Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen ..... 5</b>   |
| <b>3.3</b> | <b>Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen<br/>Erörterung ..... 6</b>               |
| <b>4</b>   | <b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,<br/>Tagesordnung und Protokoll..... 9</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ..... 9</b>  |
| <b>4.2</b> | <b>Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ..... 10</b>  |
| <b>4.3</b> | <b>Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ..... 11</b>   |
|            | <b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... 91</b>   |

## **1    Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 13.10.2008 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 02.10.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.11.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 16 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 10.12.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2    Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Institution / Firma   | Name                                | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| „Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) | Laniado, Michael,<br>Prof. Dr.      | nein    |
| Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e. V. (BDN)  | Mahlstedt, Jörg,<br>Prof. Dr.       | nein    |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)                                    | Naumann, Ralph,<br>Prof. Dr.        | nein    |
|   | Dreyling, Martin,<br>Prof. Dr.      | nein    |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)  | Bockisch, Andreas,<br>Prof. Dr. Dr. | nein    |
|   | Grünwald, Frank,<br>Prof. Dr.       | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    |

| <b>Institution / Firma</b>                   | <b>Name</b>                              | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2</b> | <b>Frage 3</b> | <b>Frage 4</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> | <b>Frage 7</b> | <b>Frage 8</b> |
|--|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG) | Brenske, Michael, Dr.                    | nein           |
|  | Holzinger, Felix, Dr.                    | nein           |
|  | Krummrey, Gert, Dr.                      | nein           |
|  | Schlottmann, Nicole, Dr.                 | nein           |
| Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)       | Bamberg, Michael, Prof. Dr.              | nein           |
|  | Bruns, Johannes, Dr.                     | nein           |
|  | Hohenberger, Werner, Prof. Dr. Dr. h. c. | nein           |
| DTZ, PET e. V.                               | Mohnike, Wolfgang, Prof. Dr.             | nein           |
| German Hodgkin Study Group (GHSg)            | Dietlein, Markus, Prof. Dr.              | nein           |
|  | Engert, Andreas, Prof. Dr.               | nein           |
|  | Kobe, Carsten, Dr.                       | nein           |
| PETAL-Studie                                 | Dührsen, Ulrich, Prof. Dr.               | nein           |
|  | Hüttmann, Andreas, PD. Dr.               | nein           |
| Klinik für Nuklearmedizin UKD                | Müller, Hans-Wilhelm, Prof. Dr.          | nein           |

| Institution / Firma  | Name                             | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Arbeitsausschuss PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin | Kotzerke, Jörg,<br>Prof. Dr.     | nein    |
|  | Buchert, Wolfgang<br>Prof. Dr.   | ja      | ja      | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| EuroNet-PHL-C1   | Kluge, Regine,<br>Prof. Dr.      | nein    |
|  | Körholz, Dieter,<br>Prof. Dr.    | ja      | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Klinik für Nuklearmedizin,<br>Universität Würzburg                 | Reiners, Christoph,<br>Prof. Dr. | ja      | nein    |

### 3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

| Name                        | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Herrmann, Thomas, Prof. Dr. | nein    |
| Nagel-Hiemke, Marianne, Dr. | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    |
| Stöver, Brigitte, Prof. Dr. | nein    |

**3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung**

| <b>Name</b>             | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2</b> | <b>Frage 3</b> | <b>Frage 4</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> | <b>Frage 7</b> | <b>Frage 8</b> |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Kleijnen, Jos, Dr.      | nein           |
| Kunz, Regina, Prof. Dr. | nein           |
| Raatz, Heike, 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 Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche 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 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, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> 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, welche 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. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche 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?

#### 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name                             | Organisation / Institution / Firma                         |
|----------------------------------|--|
| Bockisch, Andreas, Prof. Dr. Dr. | DGN  |
| Burchert, Wolfgang, Prof. Dr.    | Arbeitsausschuss PET der DGN                               |
| Dietlein, Markus, Prof. Dr.      | GHSG   |
| Ernst, Stefan, Dipl.-Ök., M. A.  | Protokollant, Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW |
| Großelfinger, Robert, Dr.        | IQWiG  |
| Grünwald, Frank, Prof. Dr.       | DGN  |
| Herrmann, Thomas, Prof. Dr.      | Privat (Uniklinik Dresden, Klinik für Strahlentherapie)    |
| Herrmann-Frank, Annegret, PD Dr. | IQWiG  |
| Holzinger, Felix, Dr.            | DKG  |
| Kleijnen Jos, Dr.                | Kleijnen Systematic Reviews Ltd.                           |
| Kluge, Regine, Prof. Dr.         | EuroNet-PHL Studienleitung                                 |
| Kobe, Carsten, Dr. med.          | GHSG   |
| Körholz, Dieter, Prof. Dr.       | EuroNet-PHL Studienleitung                                 |
| Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.        | Arbeitsausschuss PET der DGN                               |
| Krummrey, Gerd, Dr.              | DKG  |
| Kulig, Michael, PD Dr.           | IQWiG  |
| Kunz, Regina, Prof. Dr.          | Institut für Klinische Epidemiologie, Basel                |
| Lange, Stefan, PD Dr.            | IQWiG (Moderator)  |
| Laniado, Michael, Prof. Dr.      | ABO  |
| Mahlstedt, Jörg, Prof. Dr.       | BDN  |
| Mohnike, Wolfgang, Prof. Dr.     | Deutsche Krebsgesellschaft e. V.                           |
| Müller, Hans-Wilhelm, Prof. Dr.  | Nuklearmedizinische Klinik Düsseldorf                      |
| Raatz, Heike, Dr.                | Institut für Klinische Epidemiologie, Basel                |
| Scheibler Fülöp Dr.              | IQWiG  |
| Scheike, Inger MSc               | IQWiG  |
| Stöver, Brigitte, Prof. Dr.      | Privat (Charité Campus Virchow Klinikum)                   |
| Sturtz, Sibylle, Dr.             | IQWiG  |

#### **4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung**

|              |  |
|--------------|--|
| <b>TOP 1</b> | Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse          |
| <b>1.a</b>   | Benennung weiterer Nutzenstudien                   |
| <b>1.b</b>   | Prognosestudien versus RCTs in der Nutzenbewertung |
| <b>1.c</b>   | Diagnostische und prognostische Güte der PET       |
| <b>1.d</b>   | PET zur Einschätzung des Therapieansprechens       |
| <b>TOP 2</b> | Strahlenschutz                                     |
| <b>TOP 3</b> | Subgruppe: Kinder                                  |
| <b>TOP 4</b> | Verschiedenes                                      |

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 10.12.2008, 11:00 bis 15:10 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: PD Dr. Stefan Lange

**Moderator Stefan Lange:** Ich begrüße Sie herzlich zur wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht D06-01A „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“. Erlauben Sie mir zu Beginn ein paar generelle Hinweise zum Ablauf dieser Veranstaltung: zu dem, was wir bereden können, und zu dem, was wir nicht bereden können.

Ich möchte Sie bitten, wenn Sie sich gleich zu Wort melden, zur Erleichterung der Mitschrift immer zunächst den Namen zu nennen. Das wäre ganz wichtig und hilfreich. Ich werde zwischendurch immer versuchen, darauf hinzuweisen, damit es für unseren Protokollanten hinterher einfacher ist, die Wortbeiträge zuzuordnen – insbesondere wenn so viele Personen am Tisch sitzen.

Ich möchte mich ganz herzlich für die zahlreichen Stellungnahmen bedanken, die wir erhalten haben. Das ist für uns sehr hilfreich, denn sie verbessern – jedenfalls aus unserer Sicht – die Qualität der Berichte erheblich, weil sich in aller Regel sehr konstruktive und instruktive Diskussionen ergeben, die wichtige Hinweise liefern, wie ein solcher Bericht noch runder und präziser wird.

Ich möchte generell ein paar Punkte klären. Erstens: Wir wollen und können heute nicht besprechen, was das prinzipielle Zusammenspiel zwischen Institut und G-BA angeht. An dieser Stelle möchte ich direkt darauf hinweisen – dabei gab es offensichtlich Missverständnisse bei einigen von Ihnen –, dass es nicht die Aufgabe des Instituts ist, über die Erstattungsfähigkeit, über die Aufnahme in den Leistungskatalog oder über die Streichung aus dem Leistungskatalog zu entscheiden. Das Institut gibt Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss ab. Der Gemeinsame Bundesausschuss muss diese Empfehlungen berücksichtigen; er muss ihnen aber nicht hundertprozentig folgen. Wir wünschen uns das natürlich, weil man sich sonst nach dem Sinn der Empfehlungen fragen kann. Aber dort spielen natürlich noch andere Aspekte eine Rolle, die wir bei rein wissenschaftlicher Betrachtung und bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigen können. Diese Trennung ist ganz wesentlich.

Zum Zweiten möchten wir im Rahmen dieser Veranstaltung nicht über die grundlegende Methodik der evidenzbasierten Medizin diskutieren. Das ist die Vorgehensweise sowohl in

diesem Institut als auch international bei vergleichbaren Institutionen. Das tun wir hier seit gut vier Jahren. Daran werden wir mit großer Sicherheit nichts ändern.

Drittens: Sinn und Zweck dieser Veranstaltung ist es auch nicht, das Fazit des Berichts zu konsentieren. Das müssen wir uns selbst vorbehalten und nach Würdigung all dessen – der Stellungnahmen und der heutigen Diskussion – gegebenenfalls Anpassungen vornehmen. Darüber können wir heute nicht sprechen.

Viertens: Wir haben schon eine Stellungnahmerunde zum Berichtsplan bzw. zum Protokoll durchgeführt. Dabei haben wir aufgefordert, uns Hinweise zu geben, was an der Methodik optimiert oder verbessert werden könnte bzw. was auch fälschlich von uns geplant worden sein könnte. Wenn ich mich recht entsinne, gab es dabei im Wesentlichen den Hinweis, ein zusätzliches Ziel aufzunehmen, nämlich den Stellenwert beim Therapiemonitoring. Ansonsten ist die grundsätzliche Methodik, die wir bei diesem spezifischen Kasus anwenden wollten, nicht infrage gestellt worden. Insofern soll sich die heutige Erörterung nicht mehr auf die grundlegende Methodik hinsichtlich des Berichts beziehen, sondern auf die Ergebnisse. Das lässt sich zwar nicht immer hundertprozentig trennen, aber ich werde versuchen, das immer wieder einzugrenzen, wenn ich merke, dass es an die Grundfesten geht. Denn dafür haben wir nun einmal das erste Stellungnahmeverfahren vorgesehen. – Das zu den allgemeinen Verfahrensabläufen.

Wir haben eine Tagesordnung vorbereitet, die Ihnen kurzfristig zugesandt worden ist. Hieraus ergibt sich der für uns wesentliche Klärungsbedarf; hierbei haben wir ein paar Unklarheiten, über die wir mit Ihnen diskutieren wollen. Das ist der Grund dieser Veranstaltung. Es geht weniger darum, noch einmal den gesamten Bericht zu diskutieren, sondern darum, Punkte aus Stellungnahmen, die uns unklar sind, aufzuwerfen.

Von unserer Seite wird dabei üblicherweise in den jeweiligen Punkt eingeführt. Der Projektleiter, Herr Dr. Scheibler, der zu meiner Linken sitzt, stellt eine entsprechende Frage. Daraus ergibt sich dann die Diskussion. Wir haben vier Stunden, also relativ viel Zeit, vorgesehen. Wir werden versuchen, nach zwei Stunden, gegen 13:00 Uhr, eine kleine Mittagspause einzulegen, damit wir uns stärken können, um dann mit voller Kraft in den zweiten Teil einsteigen zu können. – So weit die Präliminarien. Gibt es dazu Fragen oder Wünsche?

**Markus Dietlein:** Ich möchte zuerst einmal Kollegen entschuldigen, die nicht hier sind. Ich komme von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe in Köln. Normalerweise arbeiten wir interdisziplinär. Ich mache das zusammen mit Herrn Prof. Engert, der am ASH in San Francisco ist. Ich hätte auch Herrn PD Dr. Borchert gefragt, der ebenfalls dort ist. Ich hatte sonst gehofft, dass Herr Prof. Naumann aus Dresden anwesend sein könnte; aber ich habe gehört, dass er auch dorthin gefahren ist. Daher müssen wir schauen, wie sich das auswirkt. Ich selber bin Radiologe und Nuklearmediziner und kann nicht alles so tief wie ein Onkologe darstellen.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, danke für die Erläuterung.

**Dieter Körholz:** Werden die Wortprotokolle, die jetzt erstellt werden, unter den Beteiligten zum Gegenlesen zirkuliert oder erstellen nur Sie das Protokoll?

**Moderator Stefan Lange:** Wir erstellen das Protokoll. Es ist auch nicht notwendig, das gegenzulesen, weil es ein Wortprotokoll ist. Alles, was hier von jedermann und jeder Frau gesagt wird, erscheint dort.

**Wolfgang Mohnike:** Es gibt trotzdem Möglichkeiten, dass dabei Missverständnisse auftreten oder dass Dinge falsch aufgefasst wurden. Insofern ist es auch bei Wortprotokollen nicht ganz unüblich, wenn man sie noch einmal sichtet.

**Moderator Stefan Lange:** Das können wir nicht diskutieren. Es ist bei uns eben nicht so vorgesehen. Es ist bei einer gewissen Größenordnung auch nicht mehr praktikabel. Wenn man das bei 36 oder 40 Personen zirkulieren lassen wollte, gibt es vielleicht noch Änderungen, die auch von allen gesehen werden müssten. Ich glaube, das stößt sehr schnell an Grenzen. Ich bitte um Verständnis, dass wir dabei bleiben. Ich glaube, bei einem Wortprotokoll ist der Interpretationsspielraum so gering, dass das eigentlich keine größeren Probleme hervorrufen sollte.

Herr Scheibler weist mich gerade darauf hin, dass ich sagen soll, dass nicht wir das Protokoll erstellen, sondern ein Protokollant, der nicht aus dem Institut kommt, sondern vom Sitzungsdokumentarischen Dienst des Landtags Nordrhein-Westfalen geschickt worden ist. Richtig?

(Zustimmung des Stenografen Stefan Ernst)

– Das ist also fast notariell beglaubigt.

(Heiterkeit)

Damit können Sie sicher sein, dass hier nichts falsch läuft, zumal die Erörterung auch aufgezeichnet wird. Diese Aufzeichnungen werden 2000 Jahre lang aufbewahrt.

(Zuruf: 2000 Jahre?)

– So lange, wie es die digitale Kunst hergibt.

**Michael Laniado:** Da ich das erste Mal an diesem großen Tisch sitze, bitte ich Sie für mein Verständnis und für das Verständnis anderer, die nicht so häufig hier sind wie Sie, zu erläutern, was genau Sie von uns erwarten, damit wir wissen, wann wir Sie überhaupt mit unseren Meinungen beglücken sollen. Dabei habe ich Klärungsbedarf.

Denn Sie haben – Herr Lange, das nehme ich Ihnen nicht übel – einen Kanon an Fragen aufgeworfen, die keine Fragen sind. Sie sagen vielmehr: Das machen wir so. – Unter uns: Ich würde mir in meinem Institut auch wünschen, dass ich sagen kann: Passen Sie auf, meine Damen und Herren, das machen wir jetzt so! – Sie schreiben das alles mit; ich muss also aufpassen, was ich sage.

(Heiterkeit)

Könnten Sie das netterweise sagen? Denn Sie haben bestimmte Punkte; vielleicht habe ich noch nicht ganz verstanden, wie der Ablauf ist und wann Sie uns das Wort erteilen.

**Moderator Stefan Lange:** Danke für den Hinweis. – Es tut mir leid, wenn das nicht so klar war. Wichtig ist, am Anfang klarzustellen, worum es geht und worum es nicht geht. Aber das habe ich offensichtlich nicht eindeutig genug dargestellt. Wir haben 17 Stellungnahmen von verschiedenen Fachgesellschaften und Einzelpersonen erhalten. Das ist schon eine ganze Menge. Ihre Länge reicht von einer Seite bis zu vielen Seiten. Oftmals widersprechen sich Stellungnahmen in ihren Aussagen. Manches ist für uns unklar; das haben wir einfach nicht verstanden. Der Sinn dieser Veranstaltung ist es, entweder Widersprüche zu besprechen oder Unklarheiten aufzulösen.

Typischerweise führt das dann – das wollen wir gar nicht so stark einbinden – zu relativ grundsätzlichen Diskussionen. Wir werden zum Beispiel gleich die Frage stellen – das nehme ich vorweg –, ob Ihnen zum Beispiel Studien bekannt sind, die wir nicht berücksichtigt haben. Dann kommt man eventuell auf die Frage, wie hart die Ein- und Ausschlusskriterien sind usw.

Grundsätzlich – dafür bitte ich um Verständnis – haben wir die Methodik der evidenzbasierten Medizin, nach denen dieses Institut funktioniert, im Jahr 2004 diskutiert. Auch im Sozialgesetzbuch ist vorgesehen, dass das Institut danach vorzugehen hat. Wir können, wenn man sich das international anschaut, davon nicht mehr abweichen. Meine Bitte war, darüber nicht zu diskutieren. Es macht auch keinen Sinn, über das Zusammenspiel zwischen Institut und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu diskutieren. Das wären immer wieder die gleichen Diskussionen. Diesbezügliche Probleme müsste man eher an das Ministerium oder an den Gesetzgeber schicken. Auch dabei bitte ich von einer Diskussion abzusehen.

Dass wir die grundlegende Methodik für dieses Projekt – Welche Studien schließen wir ein? Wie gehen wir vor? Was sind wichtige methodische Kriterien, die zu beachten sind? – bereits im Berichtsplan dargelegt haben, zu dem auch schon Stellungnahmen abgegeben werden konnten, ist einfach eine Frage der Effizienz, damit man das Ganze nicht wieder von vorn aufrollt.

Das ist auch eine Frage der wissenschaftlichen Redlichkeit. Denn es ist wie bei einer klinischen Studie. Wenn man das Ergebnis einmal hat, kann man nicht anfangen zu sagen: Na ja, es kommt nicht das heraus, was ich mir vorgestellt habe; jetzt muss ich vielleicht doch

noch ein bisschen an der Methodik drehen, damit es günstiger wird. – Das nur zur Erläuterung.

Nach dieser langen Rede folgt der kurze Sinn: Wir möchten mit Ihnen uns unklare Punkte diskutieren. Daraus ergibt sich typischerweise der eine oder andere Verbesserungsvorschlag. Letztlich geht es nicht darum, dass das Wort in irgendeiner Weise erteilt wird, sondern jeder kann sich melden, wenn er meint, etwas beitragen zu können. Ich werde versuchen, das einigermaßen unter Kontrolle zu halten und niemanden zu übersehen. Wir sind ein bisschen durch die Zeit limitiert. Sie haben sich wahrscheinlich alle darauf eingerichtet, dass die Veranstaltung um 15 Uhr beendet sein sollte.

**Michael Laniado:** Letzte Verständnisfrage von meiner Seite: Können wir unter TOP 4 „Verschiedenes“ fragen, was wir gern von Ihnen geklärt haben wollen?

**Moderator Stefan Lange:** Ich hoffe, dass wir noch ausreichend Zeit haben. Dann können wir gern noch solche Punkte ansprechen.

**Michael Laniado:** Vielen Dank.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey.

**Gerd Krummrey:** Erst einmal herzlichen Dank für die Einladung und guten Morgen. Sie haben uns dargelegt, dass natürlich hier die generelle Methodik des Instituts nicht diskutiert wird; das würde zu weit führen. Sie kennen zum Beispiel unsere Position. Wir bringen sie regelmäßig in Stellungnahmen ein. Es wird aber gerade die Frage zu diskutieren sein – wie Sie schon sagten –: Wie wendet man die Methoden der EBM zum Beispiel beim Hodgkin-Lymphom, einer sehr seltenen Erkrankung, an?

Zu Ihrer Einlassung, dass der Berichtsplan in der Version 1.0 von allen konsentiert sei: Sie kennen unsere Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan; Sie kennen unsere Bauchschmerzen bezüglich Ihrer Ein- und Ausschlusskriterien sowie bezüglich der Anwendbarkeit der Methodik des Instituts auf seltene lebensbedrohliche Erkrankungen. Daher möchte ich einen kleinen Disclaimer von unserer Seite einbauen, dass wir das nicht so ganz teilen.

Zweitens möchte ich gerade für Beteiligte, die keine Experten, Onkologen, Strahlentherapeuten oder Nuklearmediziner sind, darauf hinweisen: Bei einem so umfangreichen Bericht halten wir eine Stellungnahmefrist von vier Wochen zu kurz. Ihr Methodenpapier sieht mindestens vier Wochen vor. Vier Wochen für Berichtspläne halte ich für absolut angemessen; für einen so komplexen Sachverhalt und für ein so komplexes Werk, das wahrscheinlich alle auf dem Tisch vor sich liegen haben, sind vier Wochen aus unserer Sicht zu kurz.

Ich komme zu meinem vorläufig letzten Punkt: zu den allgemeinen Sachen. Zur Struktur: Sie haben sicherlich Ihre Vorgaben, wie Sie etwas formatieren und aufschlüsseln. Aber diese Trennung zwischen Literaturrecherche, Darstellung der Qualität der Studien, Darstellung der Patientenpopulationen und Darstellung der Ergebnisse führt zu einem ewigen Hin- und Herblättern. Eine Anregung oder Bitte wäre, das im Abschluss- und in folgenden Berichten für die einzelnen Punkte – hier zum Beispiel: Staging, Therapiemonitoring, Rezidiv – zusammenzufassen. Das würde es dem Leser etwas zugänglicher machen.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, erst einmal vielen Dank. – Sie haben jetzt schon mit Verschiedenem angefangen. Ich würde vorschlagen, das unter TOP 4 „Verschiedenes“ zu betrachten. Das ist ein Hinweis, dass möglicherweise noch an der Übersichtlichkeit gefeilt werden kann. Wir werden ihn aufgreifen und überlegen, ob wir das optimieren können.

Was die Zeit der Stellungnahmefrist angeht, weiß ich – das haben Sie schon gesagt –, dass die Deutsche Krankenhausgesellschaft dabei immer Probleme sieht.

**Fülöp Scheibler:** Es sind eigentlich fünf Wochen bis zum heutigen Tag. Wir hatten eine Stellungnahmefrist von vier Wochen. Als Institution im G-BA bekommen Sie den Vorbericht eine Woche früher. Also sind es eigentlich fünf Wochen. Wenn Sie zur Stellungnahmefrist noch die Zeit zwischen Ende der Stellungnahmefrist und heute zählen, sind es fast zweieinhalb Monate.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Das wollen wir weder weiter diskutieren noch um eine Woche feilschen. Ich hatte es nicht mehr im Kopf, ob es vier oder fünf Wochen waren. Generell dazu: Wir sind der Auffassung – das bestätigen auch Erfahrungen –, da das Projekt schon seit einiger Zeit bekannt ist und läuft, dass man sich für die Zeit des Vorberichts wappnen kann. Aus unserer Sicht sollte eigentlich die Zeit ausreichen. Bei Stellungnahmen zum Vorbericht geht es im Wesentlichen darum, ob etwas fehlt. Wir sind auch sehr dankbar, wenn uns zwischendurch etwas zugeschickt wird wie wesentliche Studien oder Studienergebnisse, die gerade veröffentlicht sind. Dagegen haben wir überhaupt nichts und freuen uns sehr darüber, weil das natürlich die Arbeit erleichtert.

Wir fragen in den Stellungnahmen nach unter Umständen anderen Einschätzungen von Studienergebnissen. Auch dabei setzen wir ein bisschen voraus, dass sie in der Fachwelt bekannt sind, sodass das alles nicht so ganz überraschend kommt. – Das zur kurzen Frist.

Sie wissen vielleicht nicht, dass allein das Stellungnahmeverfahren sowohl zum Berichtsplan als auch zum Vorbericht mindestens sechs, in der Regel acht Monate beansprucht. Das heißt: Die Klagen über die Länge der Berichtserstellung in diesem Institut sind uns bekannt; sie ist uns durch so etwas vorgegeben. Man kann sagen: Na ja, wenn man eine Woche oder zwei Wochen drauflegt, wird das auch nicht so viel ändern. Aber das summiert sich. Wir haben vier Wochen festgelegt. Es gibt Ausnahmen, die Sie angesprochen haben. Zum Beispiel

werden Berichte über die Weihnachtszeit erscheinen. Dabei werden wir etwas Zeit drauflegen, damit es angemessen kommentiert werden kann.

Beim Berichtsplan habe ich mich hoffentlich nicht falsch ausgedrückt. Es geht nicht darum, dass er konsentiert ist. Auch wichtig ist – ich hatte es am Anfang gesagt –: Die heutige Erörterung ist keine Konsensuskonferenz. Das entspräche eben nicht der Methodik des Institutes. Insofern soll dieser Eindruck weder beim Berichtsplan noch beim Abschlussbericht erweckt werden.

Die Frage nach der extrem seltenen Erkrankung müssen wir an anderer Stelle diskutieren. Sie kennen neue Sozialgerichtsurteile, dass auch bei seltenen Erkrankungen – ich würde nicht behaupten, dass das Hodgkin-Lymphom extrem selten ist – nicht völlig evidenzfrei agiert werden kann.

Wir können gern weiterhin diese allgemeinen Punkte besprechen, aber die Zeit läuft uns davon. Daher würde ich vorschlagen ... Da sehe ich noch eine wichtige Frage.

**Regine Kluge:** Nein. Ich möchte das ergänzen, was Herr Krummrey eben zur Struktur des Berichts ausgeführt hat: In der Kürze der Zeit war es schwierig. – Mir ist nicht gelungen, eine Ordnung im 50-seitigen Literaturverzeichnis zu erkennen. Ich möchte fragen: Warum können Sie das nicht alphabetisch oder wenigstens nach Jahren ordnen, um die Sache damit einfacher nachvollziehbar zu machen, wenn man in Eile im 50-seitigen Literaturverzeichnis nach etwas sucht? – Das verstehe ich nicht. Es ist durchaus üblich, das alphabetisch zu fassen.

**Fülöp Scheibler:** Das war ein Versehen unsererseits. Das wird natürlich im Abschlussbericht ... Das betrifft nur die Liste der ausgeschlossenen Literatur im Volltext – das war tatsächlich ein Versehen –, denn in den üblichen Berichten ist sie natürlich alphabetisch sortiert. Das wird auch im Abschlussbericht alphabetisch sortiert sein.

**Moderator Stefan Lange:** Das tut uns leid.

**Jörg Kotzerke:** Das hat aber viel Arbeit verursacht.

**Fülöp Scheibler:** Das tut uns sehr leid. – Heutzutage arbeitet man elektronisch. Wenn man einen Namen sucht, kann man beispielsweise ein PDF-Dokument nach diesem Namen durchsuchen; dann geht es leichter. – Das war aber nicht unsere Absicht.

**Moderator Stefan Lange:** Ich schlage vor, jetzt in die Tagesordnung einzusteigen, und rufe TOP 1 „Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse“ auf. Wir haben ihn in vier Unterpunkte gegliedert. – Herr Scheibler, bitte schön.

**Tagesordnungspunkt 1: Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse**  
**Unterpunkt 1.a: Benennung weiterer Nutzenstudien**

**Fülöp Scheibler:** Zunächst geht es um die Benennung weiterer Nutzenstudien. In den Stellungnahmen wurde positiv bemerkt, dass wir eine Studie eingeschlossen hätten, die streng genommen nicht den Einschlusskriterien des Berichts entspräche, nämlich die Picardi-Studie. Gleichzeitig wurde in denselben Stellungnahmen bemängelt, dadurch sei nicht klar, ob womöglich andere vergleichende Studien zum Nutzen der PET, die ebenfalls nur knapp die Einschlusskriterien verfehlten, unberücksichtigt blieben.

Wir sind der Auffassung, dass wir sämtliche zweiarmigen Studien zum Nutzen der PET im Zusammenhang mit der Diagnostik von malignen Lymphomen berücksichtigt haben. Trotzdem wollen wir an Sie die Frage stellen: Gibt es aus Ihrer Sicht weitere Nutzenstudien, also weitere zweiarmige Studien, die wir übersehen haben und die nicht berücksichtigt wurden?

**Gerd Krummrey:** Ich habe eine Frage: Die Hutchings-Studie beschäftigt sich auch mit einem patientenrelevanten Nutzen dahin gehend, dass das Bestrahlungsfeld und der Einfluss – das ist eine sehr hypothetische Studie – untersucht werden, wo sich de facto, soweit ich es verstanden habe, nicht wirklich etwas geändert hat. Warum ist sie nicht auch darunter subsumiert worden?

**Regina Kunz:** Wir haben bei der Hutchings-Studie in der Tat immer wieder hin und her diskutiert, wohin sie am besten passt. Im Endeffekt haben wir uns entschlossen, uns ganz stringent an den Einschlusskriterien für Nutzenstudien zu orientieren. Diese Kriterien hat sie nicht richtig erfüllt. Daher haben wir sie in den diagnostischen Bereich gestellt. Aber wir haben sie auch dort als etwas anders ausgezeichnet, weil sie eben auch nicht die klassischen Kriterien einer Diagnosestudie erfüllt hat. Das war in der Tat ein Zuordnungsproblem.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, Herr Kobe.

**Carsten Kobe:** Ich hatte versucht, im Zwischenbericht die Arbeit von Dann zu finden, und konnte sie nicht finden. Was war genau die Ursache bzw. das Kriterium für den Ausschluss der Dann-Studie?

**Fülöp Scheibler:** Die haben Sie uns auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geschickt.

**Carsten Kobe:** Ja. – Das war mir nicht ganz nachvollziehbar.

**Fülöp Scheibler:** Und wir haben sie nicht berücksichtigt?

**Carsten Kobe:** In der Dann-Studie wurde aufgrund der PET nach zwei Zyklen Chemotherapie eine direkte Therapiekonsequenz für die Patienten gezogen. Dabei waren

Patienten in mittleren und fortgeschrittenen Stadien mit ungünstigen Prognosegruppen betroffen. In dieser Arbeit haben 54 Patienten nach Durchführung von zwei Zyklen Chemotherapie eine PET erhalten. Bei Durchführung einer PET und einem positiven Ergebnis wurde die intensive Chemotherapie mit BEACOPP eskaliert fortgeführt. Von diesen 54 Patienten waren das elf Patienten nach zwei Zyklen Chemotherapie; 43 Patienten mit einer negativen PET haben eine Reduktion der Chemotherapie erhalten.

Die Durchführung einer randomisierten zweiarmigen Studie ist zum jetzigen Zeitpunkt ethisch natürlich fragwürdig, weil bei einer negativen PET eine Fortführung der intensiven Chemotherapie bzw. eine Therapiereduktion bei einer positiven PET sicherlich schwer durchführbar wäre. So ist aus dieser Studie eigentlich kein direkter Nutzen der PET zu sehen.

Ich gebe zu, dass die Arbeit anfänglich sicher nicht ganz so leicht lesbar ist, weil diese Studie auch die Galliumszintigraphie betrachtet. Ich könnte mir vorstellen, dass die zusätzliche Durchführung einer Galliumszintigraphie bei weiteren 54 Patienten zum Ausschluss führt. Ich habe das Handout mitgebracht, damit Sie die Zusammenfassung sehen können.

(Der Redner überreicht einige Dokumente.)

So erhalten Sie einen Überblick; das kommt in der Arbeit nicht direkt rüber. Aber wenn Sie die Arbeit im Original lesen – ich habe sie Ihnen auch mitgebracht, denn auf Papier liest man sie besser als am Computer; ich lese am Computer ungern –, können Sie dort noch einmal nachschauen.

(Der Redner überreicht einige Dokumente.)

Im Results-Teil ist ganz klar dargestellt, welche Patienten eine PET bekommen haben, aus welchen Gruppen sie kommen und wie das weitere Outcome dieser Patienten war. Ich wäre dafür, diese Studie, die natürlich nicht randomisiert zweiarmig ist – das ist mir klar –, die aber einen direkten Nutzen für den Patienten hat, einzuschließen. Man sollte sich die Arbeit machen, um im Sinne der Patienten zu sagen: Wir nehmen die Studie auf.

**Regina Kunz:** Unsere Argumentation, die Studie auszuschließen, lautete, dass keine Vierfeldertafel erstellt werden konnte – das ist ein formales Kriterium –, um zu sehen: Wo sind die positiven und die negativen? – Das war eines der Kriterien für den Einschluss in den Bericht.

**Carsten Kobe:** Das kann ich nicht nachvollziehen.

**Regina Kunz:** Sie können aus den Angaben, die man hier machen kann, keine Vierfeldertafel aufstellen.

**Carsten Kobe:** Die kann ich Ihnen aufstellen; soll ich das machen?

**Regina Kunz:** Nein, einen ganz kleinen Moment bitte! – Wenn es sich klären lässt, ist es etwas anderes.

**Carsten Kobe:** Ja, deswegen habe ich es ja ...

**Regina Kunz:** Wir haben uns an der Studie orientiert. In der Studie lässt sich keine Vierfeldertafel aufzeigen, sodass man nicht sehen kann, wo die einzelnen Patienten eigentlich geblieben sind.

**Carsten Kobe:** Ein Blick auf das Handout, und dann haben Sie quasi die Vierfeldertafel, wie Sie sie wünschen.

**Moderator Stefan Lange:** Gut.

**Carsten Kobe:** Ich würde vorschlagen, das noch einmal zu prüfen.

**Moderator Stefan Lange:** Genau, das werden wir prüfen.

**Carsten Kobe:** Das ist wirklich schwer lesbar; ich gebe Ihnen völlig recht. Bis man diese Arbeit mag, muss man sie zwei- bis dreimal lesen.

(Heiterkeit)

**Regina Kunz:** Um vielleicht ein weiteres Kriterium ...

**Carsten Kobe:** Das ist die erste Arbeit, die in dieser Stärke hervorbringt, wie man aufgrund der PET eine Therapieentscheidung bekommt. Daher ist sie sehr wichtig.

**Regina Kunz:** Ich komme zu einem zweiten Kriterium, das ich ein bisschen schwerwiegender fand. Nicht ganz klar ist, wer Galliumszintigraphie und wer eine PET bekommt. Auch die Galliumszintigraphie fand einmal nach dem ersten Zyklus und ein anderes Mal nach dem zweiten Zyklus statt. Die PET fand immer nach dem zweiten Zyklus statt. Man hat sozusagen unterschiedliche ...

**Carsten Kobe:** Genau, Sie sprechen eine Unsicherheit der Studie an, dass nämlich die Galliumszintigraphie teilweise nach dem ersten bzw. nach dem zweiten Zyklus stattfindet. Sicherlich ist das eine Unsicherheit der Studie.

Wir diskutieren nicht die Galliumszintigraphie, sondern die PET. Die PET hat, wie Sie selber richtig sagten, immer nach dem zweiten Zyklus Chemotherapie stattgefunden, sodass wir dabei eigentlich eine Stringenz haben. Ich kann nicht teilen, dass der Ergebnisteil ungenau sei, sondern steht dort explizit – zufällig habe ich die Arbeit dabei ...

(Der Redner blättert in seinen Unterlagen.)

Im Ergebnisteil ist immer ganz genau aufgelistet: Von 32 Patienten mit ungünstigen – ich brauche eine Sekunde ...

(Der Redner blättert weiterhin in seinen Unterlagen.)

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe, wir glauben Ihnen das. Wir werden das noch einmal prüfen.

**Carsten Kobe:** Nein, ich denke, dass es wirklich so wichtig ist, dass wir das jetzt bis zum Ende durchdiskutieren sollten.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Dietlein.

**Markus Dietlein:** Mir liegt die Arbeit gerade vor. Die Studie ist deswegen für uns so wichtig, weil es genau das Chemotherapieprotokoll BEACOPP eskaliert ist, was in Deutschland angewendet wird. Wir wollen uns speziell auf Szenarien fokussieren, die in Deutschland relevant sind. Das werden wir gleich an einer anderen Arbeit sehen; das sind Chemotherapieblöcke, die man weder in den USA noch in Europa üblicherweise anwendet. Hierbei haben wir genau eines, was das trifft.

Auf den ersten Blick scheint die Arbeit schwierig zu sein, weil zwei verschiedene diagnostische Verfahren eingeschlossen sind. Die Arbeit muss offenbar mehrfach begutachtet sein. Es sind ganz klare Sätze eingefügt. Auf Seite 907 in der rechten Spalte, wo der zweite Absatz beginnt, wird ganz explizit gesagt, was sich ergibt, wenn man nur die FDG-PET nimmt. Elfmal war die PET positiv, davon dreimal Progress, das heißt: achtmal kein Progress. Umgekehrt gibt es die Gruppe PET-negativ, bei der einmal ein Progress und 42-mal kein Progress vorlag. Das wäre die Vierfeldertafel.

In der Tat ist das schwer lesbar, aber wir haben es mit einer relativ seltenen Krankheit zu tun. Das ist genau die relevante Chemotherapie wie in Deutschland. Deshalb müssen wir uns natürlich besonders viel Arbeit machen, das zu extrahieren, auch wenn es bei dieser Arbeit etwas mühselig ist. Aber die Angaben stehen in der Studie.

**Moderator Stefan Lange:** Gut.

**Regina Kunz:** Auf einen Punkt möchte ich hierzu noch eingehen. Ich fand bei der Arbeit schwierig, dass wir eigentlich an Studien interessiert waren, die zwei unterschiedliche Technologien, also zwei unterschiedliche Diagnostikverfahren, vergleichen – in diesem Fall hatten wir das eigentlich gefordert –: Galliumszintigraphie versus PET. Dieser Vergleich funktioniert meiner Ansicht nach nicht, weil die Galliumszintigraphie zu anderen Zeitpunkten stattgefunden hat als die PET. Das heißt: Man hätte möglicherweise, wenn alle Galliumszintigraphien nach dem zweiten Zyklus gemacht worden wären, weniger Positive erwischt, als man gesehen hat. – Der Vergleich funktioniert nicht so gut.

**Carsten Kobe:** Gut. Wenn Sie diesen Vergleich ansprechen, müsste man der Galliumszintigraphie zugutehalten, dass der negativ prädiktive Wert durch den zu frühen Einsatz nach schon einem Zyklus der Untersuchung nicht hoch genug ...

**Regina Kunz:** Falsch! Unterschätzt wird.

**Carsten Kobe:** Entschuldigen Sie, aber der positiv prädiktive Wert der Untersuchung ist dann möglicherweise nicht hoch genug. Der negativ prädiktive Wert würde dadurch eher falsch ansteigen. Er wäre beispielsweise bei 100 % statt bei 90 %. Also: Der negativ prädiktive Wert wäre bei zu frühem Einsatz der Untersuchung überschätzt.

Tatsächlich hat die negative PET nur ein einziges Rezidiv in den frühen bis intermediären Stadien übersehen – nicht bei den fortgeschrittenen Stadien, in denen beide gleich sind –, während es bei einer negativen Galliumszintigraphie zu drei Rezidiven kam, obwohl sie negativ war.

Die Vorstellung, dass eine zu frühe Galliumszintigraphie nach einem Zyklus zum falsch negativen Ergebnis führt, widerspricht unserem pathophysiologischen Verständnis, sodass dieser Methodenvergleich auch zu ziehen wäre. Das ist aber nicht das Ziel der Bewertung der PET, weil wir die Galliumszintigraphie nach meiner Ansicht überhaupt nicht mehr zu besprechen brauchen. Aber bei der Arbeit kommt die klare Überlegenheit der PET gegenüber der Galliumszintigraphie beim negativ prädiktiven Wert ebenfalls heraus. Das ist auch im Ergebnisteil auf derselben Seite nachzulesen.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, ich glaube, jetzt haben wir das ausreichend diskutiert. – Herr Dietlein, bitte.

**Markus Dietlein:** Das ist uns deshalb ganz wichtig, weil sich in der Konsequenz der Empfehlung folgendes Problem ergibt. Wenn man kein funktionelles Verfahren identifizieren kann, wäre letztlich die Konsequenz – ich bin kein Onkologe, aber die Onkologen haben wirklich Bauchschmerzen, heute das zu sagen, was sie vielleicht in den frühen 90er-Jahren sagten –: Alle Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin bekommen acht Zyklen BEACOPP eskaliert plus Bestrahlung. Deshalb weisen wir mit Nachdruck darauf hin, was wir aus der Dann-Arbeit herausholen können, auch wenn wir uns methodisch manches anders gewünscht haben. Aber man kann heute nicht mehr allen Patienten acht Zyklen BEACOPP eskaliert und die Bestrahlung zukommen lassen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe.

**Carsten Kobe:** Der Nutzen der Studie, den man sieht, war die Standardbehandlung für Hodgkin-Patienten – ich bin kein Onkologe –; er ist in der HD-9-Studie im „New England Journal of Medicine“ 2003 publiziert. Das sind acht Zyklen Chemotherapie bei

fortgeschrittenem Stadium gefolgt von Bestrahlung auf größeres Restgewebe und Initial Bulky Disease. Das ist die Standardbehandlung, die wir haben.

Der Nutzen, den man sich von einer PET erwarten kann, besteht aus zwei Sachen: Auf der einen Seite können die Patienten identifiziert werden, die eine Verringerung der Toxizität erfahren, um so das Langzeitüberleben dieser Patienten zu verbessern. Dabei besteht einerseits die Möglichkeit des Verzichts auf Bestrahlung und andererseits die Möglichkeit einer Reduktion der Chemotherapie, wie in der Arbeit von Dann gezeigt wurde. Auf der anderen Seite – das wäre vielleicht die Überleitung zur Picardi-Arbeit – wäre eine mögliche Therapieintensivierung für die wenigen Patienten zu prüfen, die sie wirklich nötig haben.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, Sie haben einen ganz entscheidenden Punkt angesprochen. Jetzt kommen wir auf die eigentliche Frage zurück. Sie haben eine Arbeit genannt, von der Sie glauben, dass sie miteinzuschließen ist. An dieser Stelle – das hatte Frau Kunz erläutert – waren wir davon ausgegangen und gehen davon im Prinzip immer noch aus, dass ...

**Carsten Kobe:** Sie hatten noch keine Zeit, sie zu lesen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe, wir müssen uns freundlicherweise auch gegenseitig aussprechen lassen. – Die Arbeit ist gelesen worden. Sie ist aus den beschriebenen Gründen von Frau Kunz zunächst nicht berücksichtigt worden. Wir werden das noch einmal prüfen. Sie haben sie mit großem Nachdruck vorgestellt und in Ihrer Stellungnahme erwähnt. Sie brauchen also keine Sorge zu haben, dass das untergeht.

Noch einmal: An dieser Stelle wollten wir eigentlich nach vergleichenden Studien fragen. Das heißt: Sie haben gerade die Möglichkeit, die Therapie zu reduzieren, angesprochen. Das kann man prüfen. Sie sagen, das sei ethisch nicht vertretbar. Das Argument, man könne keine randomisierten Studien durchführen, weil sie ethisch nicht vertretbar seien, hört man – verzeihen Sie mir – in biometrischen Kreisen seit ungefähr 40 Jahren immer wieder; das nur am Rande. Das muss man gegebenenfalls sehen. – Die Picardi-Studie hatten Sie ...

**Carsten Kobe:** Ich habe das nicht allgemein auf alle Erkrankungen bezogen. Ich muss Sie an dieser Stelle unterbrechen, weil ich das so nicht gesagt habe. Sicherlich ist es ethisch nicht vertretbar, wenn Sie einen gebrochenen Arm haben, eine randomisierte Studie durchzuführen, um zu prüfen, ob Sie das auch ohne Gips aushalten mit einem Glas Milch.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Herr Kobe, danke für den Hinweis. – Umgekehrt wurde die Frage gestellt, ob man eine Therapie intensivieren müsse, um Rezidive oder Prognose zu vermeiden. All das kann man letztlich prüfen. Wir wollten an dieser Stelle nach entsprechenden Studien fragen. Sie haben uns eine Studie genannt, die so ähnlich wie die von Ihnen durchgeführte Studie ist und einen Vergleich beinhaltet von Patienten, die eine negative PET haben, mit entsprechender Konsequenz zu Patienten, die eine positive PET haben, mit entsprechender Konsequenz. – Danke.

**Wolfgang Mohnike:** Ich möchte mich ein bisschen dem anschließen, was Herr Kobe gesagt hat, weil das einen Punkt betrifft, der mir bei der Sichtung der Literatur aufgefallen ist. Die Literatur ist sehr sorgfältig analysiert worden. Das ist ein sehr guter Überblick über die Literatur des Fachgebiets. Das Problem dabei ist, dass die Literatur im Durchschnitt einfach zu alt ist und dass wir in der Zeit, in der die Literatur aufgelaufen ist, einige einschneidende Veränderungen sowohl beim diagnostischen Tool von PET bzw. PET/CT aber noch viel mehr bei den Konsequenzen, die sich für die Therapie daraus ergeben, hatten.

Sie haben gerade die eskalierten Studien angesprochen. Unsere Onkologen in Berlin sagen ganz klar: Was sie vor zwei Jahren gemacht haben, sähen sie heute völlig anders. Daher halte ich es für ein bisschen problematisch, wenn wir mit den randomisierten Studien auf Jahrgänge zurückgehen, die heute nach dem Stand der Wissenschaft gar nicht mehr nachvollziehbar sind.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Darf ich darauf antworten? Das ist ein grundlegendes methodisches Problem unseres Instituts. Wir sind darauf angewiesen, systematisch nach publizierter Literatur zu suchen und diese Literatur zusammenzufassen. Damit werden wir natürlich immer einen gewissen Timelag zu dem haben, was aktuell in der Klinik State of the Art ist. Auf der anderen Seite sehe ich keine andere methodische Möglichkeit. Die einzige Zwischenlösung wäre – sie ist uns beispielsweise von Herrn Kobe zugeschickt worden – eine Zwischenauswertung einer noch laufenden Studie, die wir natürlich zu berücksichtigen versuchen, sofern wir sie bekommen. Aber wir können uns bei unseren Methoden nur darauf verlassen, was tatsächlich in Studien untersucht und auch publiziert wurde.

**Wolfgang Mohnike:** Darf ich darauf kurz antworten?

**Moderator Stefan Lange:** Bitte.

**Wolfgang Mohnike:** Ich will in diesem Zusammenhang auf eine Veröffentlichung von Dr. Hess verweisen, die zur Versorgungsforschung erschienen ist. Darin hat er darauf hingewiesen, dass nicht die höchstmögliche Evidenzstufe für die praktische Beurteilung entscheidend sein kann, sondern die sinnvoll erreichbare. Das heißt, es ist möglicherweise manchmal besser, mit dem Evidenzgrad ein bisschen herunterzugehen, aber dafür den Vorteil zu haben, praxis- und zeitnah zu argumentieren. Diese Argumentation hat übrigens auch Larson im letzten „Journal of Clinical Oncology“ dargestellt.

Man muss sich also tatsächlich fragen: Liegt das Schwergewicht auf einer formalen Sauberkeit des methodischen Vorgehens, also auf dem höchsten Evidenzgrad? Oder sollte man nicht vielleicht auch beim Evidenzgrad etwas heruntergehen und Argumente der Versorgungsforschung zum Tragen bringen, was unseren täglichen Erfahrungen entspricht? – Das musste ich jetzt einmal sagen.

**Moderator Stefan Lange:** Natürlich können Sie das sagen; das ist völlig richtig. Sie werden feststellen, wenn Sie den Vorbericht lesen, dass nicht allein auf höchsten Evidenzgrad rekurriert worden ist. Denn entsprechende Studien sind nicht gefunden worden, sondern es wurde über die HTA-Berichte und die systematischen Übersichten auch in die diagnostischen Gütestudien hinabgegangen.

Ich möchte das, was Herr Scheibler gesagt hat, zu einer generellen Anmerkung machen: Es ist nicht nur ein Problem des Institutes, sondern ein generelles Problem von Technologiebewertung, dass sie immer ein bisschen hinterherhinkt. Umgekehrt wissen wir aus anderen Bereichen: Wenn man zu schnell agiert, kann man unter Umständen auch schaden. Die ständige Fortentwicklung bringt nicht immer etwas Positives, sondern manchmal leiden Menschen darunter wie bei der Robodoc-Geschichte. Das war vielleicht nicht ganz so dramatisch; dabei ging es nur um Hüftoperationen.

**Carsten Kobe:** Was war das für eine Geschichte? Ich kenne sie nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Robodoc war die computerunterstützte Operation am Hüftgelenk – Stichwort: totale Endoprothese. Vor schätzungsweise sieben bis acht Jahren wurden große Hoffnungen gemacht, noch viel präziser mit Computerunterstützung operieren zu können. Das ist ohne entsprechende Studien in die Versorgung gegangen. Jetzt hat die Firma, die die ersten Geräte hergestellt hat, eine Klagewelle am Hals, die unbeschreiblich ist, weil sich nach einiger Zeit herausgestellt hat, dass zwar einerseits präziser operiert werden konnte, aber andererseits viel größere Schäden und Traumatisierungen durch diese Art der Operation hervorgerufen worden sind, als ursprünglich angenommen wurde, sodass die Patienten mit relativ heftigen Schmerzen und Problemen nach der Operation zu tun hatten.

**Carsten Kobe:** Hatte man dabei auch befürchtet, dass das bisherige Vorgehen nach 20 bis 30 Jahren zu kardialen Toxizitäten oder zu Sekundärneoplasien führt, sodass man einen Grund hatte, das bisherige Vorgehen wie beim Hodgkin-Lymphom infrage zu stellen? – Denn Sie haben das verglichen, aber man kann nicht Äpfel mit Birnen vergleichen.

**Moderator Stefan Lange:** Ich glaube, es besteht kein Grund für irgendeine Art der Unfreundlichkeit, Aggression usw. Ich hatte nur ein Beispiel bringen wollen, dass ...

**Carsten Kobe:** Ja, aber ich wollte ganz konstruktiv sagen, dass man dieses Beispiel, wo ...

**Moderator Stefan Lange:** Würden Sie mich freundlicherweise aussprechen lassen? Wir können doch versuchen, das hinzubekommen; das wäre sehr nett. – Es ging nicht darum – das hatte ich extra gesagt –, dass es natürlich in der Indikation nicht vergleichbar ist. Das war nur ein Beispiel. Sie hatten mich gefragt; ich habe das erläutert. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Sie haben in Ihren Einschlusskriterien, wenn ich das aus der Diskussion richtig verstanden habe, diagnostische Studien, Phase 3, bewertet. Das war Ihr

Haupteinschlusskriterium. Das Problem daran ist, dass die Onkologen – ich kann nur für die pädiatrischen Onkologen sprechen, weiß aber, dass das in der internistischen Welt ähnlich ist – nicht daran interessiert sind – diese Kommentare kommen aus der Riege –, diagnostische Studien bei ihren Patienten durchzuführen, sondern zielgerichtet solche Studien durchzuführen, bei denen es darum geht, die Therapie für Patienten mit einer guten Prognose zu reduzieren, um Sekundärmalignome und Langzeitfolgen zu vermindern, und solche Patienten, die vielleicht aufgrund eines diagnostischen Kriteriums eine schlechtere Prognose haben, zu charakterisieren, die eine frühzeitige Intensivierung brauchen.

In diesem Zusammenhang spielen natürlich diagnostische Studien, Phase 3, zu PET versus Galliumszintigraphie nur eine sehr untergeordnete Rolle. In der Pädiatrie ist es aufgrund der geringen Fallzahl und der dadurch tatsächlich seltenen Erkrankung Hodgkin-Lymphom – bei 150 Fällen in Deutschland pro Jahr handelt es sich sicherlich um eine seltene Erkrankung – überhaupt nicht möglich, solche diagnostischen Studien durchzuführen. Das heißt: Man wird sie in der Literatur nicht finden. Ich sehe darin ein grundsätzliches Problem dieses Berichtes, dass Ihr Suchkriterium „diagnostische Studie, Phase 3“ nicht dem Hauptinteresse der Onkologen entspricht. Wenn man aufgrund dieses Suchinteresses möglicherweise zu einem Ergebnis kommt, dass die Methode nicht evidenzbasiert ist, geht man eigentlich am Ziel der klinischen Medizin vorbei.

**Regina Kunz:** Dazu kann man Folgendes sagen: Wir haben drei Arten von Studien gesucht. Wir haben die Nutzenstudien gesucht – randomisiert kontrolliert. Wir haben Prognosestudien gesucht; diesen Bereich haben Sie angesprochen. Als letztes Ressort – darin stimmen wir alle mit Ihnen überein – sind die Diagnostikstudien mit den Vergleichen von Methode A mit Methode B am wenigsten ergiebig. Sie sind aber interessanterweise am häufigsten durchgeführt worden. Vielleicht geschah das deshalb, weil sie am leichtesten durchzuführen sind. Wir haben wesentlich weniger Prognosestudien gefunden. Das Ergebnis bei den Nutzenstudien kennen Sie.

**Dieter Körholz:** Dazu möchte ich noch einen Punkt anmerken. Beim Hodgkin-Lymphom wird es extrem schwierig, Prognosestudien durchzuführen. Zum Beispiel zeigen die Hutchings-Arbeiten den Unterschied zwischen PET-positiv und PET-negativ. Diesen Unterschied bekommen sie nur deswegen heraus, weil sie eine Therapie mit ABVD anwenden, die relativ schwach ist und bei der man eine durchschnittliche Heilungsrate von 75 % erreicht.

Wenn man eine Therapie mit BEACOPP eskaliert oder eine Therapie wie in der pädiatrischen Onkologie zugrunde legt, wo man im Durchschnitt 90 oder 95 % Event-Free Survival hat, verschwinden alle Prognosefaktoren. Vor genau dieser Schwierigkeit stehen wir. Wir behandeln die Patienten so gut, dass 95 % gesund werden. Aber das Problem daran ist, dass sie nicht gesund bleiben, weil sie Langzeitfolgen erwerben: 25 % Sekundärmalignome beim Hodgkin-Lymphom nach 25 bis 30 Jahren, 56-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei bestrahlten

Patienten. Dabei ist natürlich extrem schwierig, Studien zu konzipieren, die nach Prognosefaktoren suchen, weil man Prognosefaktoren nur dann anwenden kann, wenn man eine Therapie hat, die nicht effektiv genug ist. Wenn man eine effektive Therapie hat, verschwinden die Prognosefaktoren. Dann müssen Sie Studien anwenden, bei denen Sie die Therapie weglassen. Deswegen treten vielleicht auch die Probleme in der Studienlandschaft auf, die wir im Moment sehen.

**Moderator Stefan Lange:** Jetzt muss ich nachfragen, da ich Sie nicht ganz verstanden habe. Sie haben gerade gesagt: Diagnosestudien helfen uns nicht. – So habe ich Sie verstanden.

**Dieter Körholz:** Phase-3-Diagnosestudien.

**Moderator Stefan Lange:** Phase-3-Diagnosestudien helfen uns eigentlich nicht. Denn sie beantworten nicht die relevante und interessante Frage.

**Dieter Körholz:** Richtig.

**Moderator Stefan Lange:** Eigentlich bräuchten wir Prognosestudien.

**Dieter Körholz:** Aber keine Prognosestudien in der Art wie die Hutchings-Studie, wo gesagt wird: Macht PET-negativ oder PET-positiv einen Unterschied beim Event-Free Survival? Wir brauchen vielmehr – das machen die Internisten – Folgendes: Man hat ein PET; am Ende der Therapie werden die Patienten mit positivem PET bestrahlt. Dann schaut man nach, ob man mit dieser Strategie, Therapie wegzulassen und nicht mehr alle Patienten zu bestrahlen, eine gleich hohe Heilungsrate erreicht.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Die einfachste Antwort hierzu lautet: Die Studien sind auf dem Weg.

**Carsten Kobe:** Ja, das habe ich eben auch ...

**Dieter Körholz:** Das ist schon richtig: Diese Studien sind auf dem Weg. – Das ist das, was Herr Mohnike sagt: Sie haben ein Eingangskriterium bei der Bewertung, was das derzeitige Hauptinteresse der Onkologen nicht berücksichtigt.

Sie sagten gerade, diese Studien seien unterwegs, aber diese Studien würden nicht bewertet.

**Regina Kunz:** Das stimmt doch gar nicht. Die Kobe-Studie ist doch drin!

**Dieter Körholz:** Ja, sie ist drin.

**Regina Kunz:** Ihre Studie ist eingeschlossen. Als wir nur den Interimsbericht hatten, war HD-15 auch schon eingeschlossen. Diese Studien werden nicht ausgeschlossen, sondern

genauso gesucht wie andere Studien. Deshalb werden sie genauso aufgenommen. Die Frage ist, wie viele dieser Studien es gibt.

Ich glaube, wir haben ein gewisses Evidenzproblem. Man kann fragen: Inwieweit gibt es Daten für das, was in der Praxis schon gemacht wird, wenn ich Herrn Mohnike richtig verstanden habe? Darin sehe ich zumindest eine große Diskrepanz.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Dazu möchte ich noch eine Sache anmerken, die vielleicht nur kinderspezifisch ist. Sie erwarten von den Studien, dass gewisse Fallzahlen eingeschlossen werden. Sie haben richtig erwähnt, dass es ganz viele Studien mit relativ kleinen Fallzahlen gibt, die alle im Grunde genommen in ihrer Aussagekraft durchaus fragwürdig sind. Ich habe absolutes Verständnis für Ihre Position.

Das Problem daran ist: Wir haben alle Kinder in Deutschland, in Österreich, in der Schweiz und in den nordischen Ländern zusammengenommen und kommen in den letzten Jahren auf 150 Patienten pro Jahr mit neuen Diagnosen. Nicht alle haben das PET angewandt, weil es nicht in allen Kliniken der Goldstandard war. Alle Kliniken wenden es seit 2007 an. Aus diesen Erfahrungen wurde ein Algorithmus kreiert, der natürlich deswegen noch nicht publiziert ist, weil es ungefähr vier bis fünf Jahre dauert, bevor man überhaupt 170 bis 200 Patienten zu einem Thema finden kann. Die Publikationen werden 2009, nachdem wir signifikante Patientenzahlen und nicht nur 30 Patienten haben, geschrieben. Völlig verständlich ist, dass das Institut das nicht bewerten kann, was nicht in der Literatur veröffentlicht ist. Aber dies ist ein grundsätzliches Problem, wenn man mit seltenen Erkrankungen zu tun hat. Hodgkin beim Kind ist mit 150 Erkrankungen pro Jahr tatsächlich eine seltene Erkrankung. Dabei braucht man fünf Jahre, bevor man überhaupt für Sie relevante Patientenzahlen zusammenbekommt. Die zurückliegenden fünf Jahre stellen für uns die Basis für das dar, was wir in den nächsten fünf Jahren tun werden. Das wird aber in einem solchen Bericht nie berücksichtigt werden.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Wir sollten versuchen, da sich verschiedene Personen gemeldet haben, mit der Länge der Beiträge zurückhaltend zu sein.

**Wolfgang Mohnike:** Nur ganz kurz – Herr Körholz hat eigentlich alles gesagt, was ich sagen wollte –: Sowohl Larson im letzten „Journal of Clinical Oncology“ als auch Dr. Hess vom G-BA weisen auf dieses intrinsische Problem hin: Wenn man auf diese randomisierten Studien abstellt und lange Beobachtungsverläufe hat, impliziert das auf jeden Fall veraltete Daten, die zur Grundlage von Entscheidungen gemacht werden. Das ist unser Hauptproblem, für das Sie nichts können. Auf dieser Ebene müsste man überlegen, ob dieses Herangehen unseren Patienten – darum geht es – weiterhilft oder nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Stöver, Sie hatten sich gemeldet.

**Brigitte Stöver:** Ich kann den Vorredner nur unterstützen. Wahrscheinlich wird sich aus der Hodgkin-Studie herauskristallisieren, dass 50 % der Kinder nicht mehr bestrahlt werden müssen. Das ist ein Wort!

Gleichzeitig möchte ich ergänzen, dass es für die Patientenrubrik der Kinder solch eine vergleichende Studie Galliumszintigraphie versus PET aufgrund der Strahlenhygiene niemals geben wird. Zum jetzigen Zeitpunkt kann auch sicherlich keine mehr aufgelegt werden.

**Regina Kunz:** Wir haben nicht die Galliumszintigraphie als Referenzstandard gefordert, sondern wir waren bei den Einschlusskriterien extrem liberal. Wir haben gesagt: Wir schauen, wozu man publiziert hat. Ein Vergleich, der hierbei verwendet worden ist, war: PET versus Galliumszintigraphie. An diesem Punkt möchte ich darauf hinweisen: Wir haben als Reaktion auf die Stellungnahmen die Vergleiche von PET und Galliumszintigraphie noch einmal durchgeschaut. Das sind – das habe ich vorhin schon gesagt – kleine Vergleiche. Sie sind methodologisch problematisch, da es kleine Fallzahlen, große Konfidenzintervalle, wenige Studien usw. gibt.

Wir haben weder in unserem Bericht noch im Fazit gesagt, dass Galliumszintigraphie der bisherige Goldstandard ist, an dem irgendetwas gemessen wird, sondern es handelt sich dabei um eine Vergleichsmethode, die sich in den Studien gefunden hat. Wir fordern nicht: zurück zur Galliumszintigraphie! – In den Stellungnahmen tauchte das immer wieder als unsere Forderung auf, aber wir bilden vielmehr die Datenlage ab.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Herrmann.

**Thomas Herrmann:** Ich möchte das unterstützen. Durch die PET-Untersuchung findet nicht nur weniger Strahlentherapie statt, sondern umgekehrt gilt auch die Tatsache, dass sie an der richtigen Stelle stattfindet. Wenn wir diesen Gedanken berücksichtigen, dass durch Chemo-, aber auch durch Strahlentherapie Sekundärneoplasien und Ähnliches erzeugt werden – das wurde schon angesprochen –, ist es schon wünschenswert, die Strahlentherapie zu reduzieren; aber sie ist an der richtigen Stelle durchzuführen. Da es sich um junge Patienten handelt – Hodgkin-Patienten sind jung, Kinder ohnehin –, ist es natürlich höchst wünschenswert, die Therapie an der richtigen Stelle durchzuführen. Ich werde später noch Gelegenheit haben, dazu etwas zu sagen.

Es ist ein ganz wesentlicher Vorteil der PET, uns genau das zu ermöglichen. Der Vorteil in der Reduktion der Sekundärneoplasien wird in 25 Jahren oder später gefunden; darauf können wir sicherlich nicht warten.

**Moderator Stefan Lange:** Danke. – Ich sehe, dass folgende Aussage allgemein sehr unterstützt wird: Der Nutzen liegt eigentlich in der zielgerichteteren Therapie. Eigentlich war der Hauptfokus unserer Arbeit, dass wir versuchen wollten, solche Studien zu identifizieren. Wir stellen fest: Sie sind gerade in der Durchführung. Das haben wir im Fazit auch so

geschrieben. Jetzt kann man sich fragen, ob vielleicht der Auftragszeitpunkt falsch war. Das können wir an dieser Stelle nicht diskutieren. Dabei sind wir uns, glaube ich, glücklicherweise relativ einig. – Herr Holzinger.

**Felix Holzinger:** Wir möchten, wie wir in unserer Stellungnahme schon erwähnt hatten, noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns die Studien, die Sie in Ihrem Bericht zitieren und die zurzeit laufen, angeschaut haben. Bei den meisten oder bei vielen dieser Studien sind wir zu dem Schluss gekommen, dass sie die von Ihnen aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien mit geforderter Vergleichsintervention „konventionelle Diagnostik“ ebenfalls nicht erfüllt hätten und somit, wenn die Studien jetzt schon veröffentlicht wären, wahrscheinlich aufgrund der angelegten Kriterien auch nicht im Bericht berücksichtigt worden wären.

Wir denken, das ist ein guter Hinweis darauf, dass die PET als additives Verfahren zum CT heute nicht mehr alternativ gesehen wird, sondern dass sie in den meisten Studien, die im Moment laufen, in beiden bzw. allen Therapiearmen als Bestandteil etabliert ist. Vielmehr sollte die darauf basierende Therapie verglichen werden.

**Moderator Stefan Lange:** Ich glaube, ich kann für die Gruppe antworten. Eine entsprechende Studie ist – das sage ich in Anführungszeichen – „entgegen“ den Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert und eingeschlossen worden. Das heißt, Ihre Befürchtung war in der Retrospektive vielleicht nicht ganz gegeben, weil wir solche Studien, die bisher existierten, auch betrachtet haben. Aber es ist völlig richtig, dass es eine gewisse Unschärfe gab. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Ich möchte dieses Argument mit einem Beispiel unterstreichen. Es ist zwar noch nicht publiziert, wird aber 2009 publiziert werden. Beim Hodgkin-Lymphom bei Kindern brauchte man vor der Einführung von PET ungefähr bei 5 bis 8 % eine Staging-Laparotomie, weil die konventionelle Bildgebung natürlich nicht der Goldstandard sein kann. Denn auch dabei beruht das, was als Lymphom gilt, und was anschließend bestrahlt wird, nur auf einer Konvention, nicht auf einer Biopsie. Für kein Verfahren wurde gefordert, das zu biopsieren, was man sieht. Das geht auch gar nicht; bei einer durchschnittlichen Mortalitätsrate bei 1 % pro Operation und einer Heilungsrate von 95 % wäre das ethisch nicht vertretbar.

Das bedeutet aber, dass es ganz viele Regionen gibt, die fraglich sind – auch im CT/MRT. Es gibt Lymphknoten, die zwischen 1 cm und 2 cm groß sind und die man nicht bewerten kann. Mit der Einführung der PET-Untersuchung im systematischen Staging haben wir einen Algorithmus entwickelt, der nicht evidenzbasiert ist, sondern nur auf denselben Konventionen beruht, die man beim CT und MRT hat: Das, was fraglich ist, wird dann als Lymphombefall gewertet, wenn es PET-positiv ist; wenn es dort negativ ist, wird es nicht als Lymphom bewertet. – Das hat dazu geführt, dass zum Beispiel die Staging-Laparotomien gegen null gehen. Das wird dazu führen, dass wir auch bei Patienten mit Stadium 2 a wahrscheinlich 2009, wenn die Publikation fertig ist, empfehlen werden, keine Knochenmarksbiopsie mehr

durchzuführen. Das heißt: Man wird Belastungen bei Patienten reduzieren und gleichzeitig eine höhere Sicherheit haben, welche Regionen bestrahlt werden müssen und welches Stadium die Patienten haben. Alle diese Dinge sind natürlich noch nicht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung im Rahmen von Studien publiziert. Ich glaube, dass die Ansicht, das PET sei eine additive Methode, genau den Stellenwert charakterisiert, den die PET im Moment in der Onkologie hat und warum sie zum Beispiel in der Pädiatrie zum Staging zu 100 % eingesetzt wird.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey.

**Gerd Krummrey:** Sie hatten es eingangs erwähnt: Es geht uns um die 353 Studien, die Sie im Volltext gesichtet – das ist viel Arbeit – und dann ausgeschlossen haben. In Ihrem Flussdiagramm steht, dass aus 1.011 Studien 353 Studien geworden sind. Eigentlich müsste unten eine Null stehen, weil Picardi – streng genommen – nicht hineingekommen ist.

Es geht uns gar nicht darum, Ihre Methodik zu ändern. Sie sind dabei natürlich völlig frei. Wir finden es im Hinblick auf die weiteren Beratungen im G-BA etwas schade, dass sich wahrscheinlich zwei Reviewer so viel Arbeit gemacht haben, diese ganzen Studien im Volltext zu sichten. Sie entsprachen zwar nicht Ihren Kriterien, aber für die weiteren Beratungen könnten sich durchaus Hinweise auf einem niedrigeren Evidenzniveau ergeben. In unserer Stellungnahme bitten wir Sie darum, Folgendes zu prüfen: Wenn man wie bei Picardi einige Kriterien herausnimmt – dass es zum Beispiel eine Vergleichsintervention geben muss –, ergeben sich vielleicht Hinweise.

Sie meinten eben, Hodgkin-Disease sei eine extrem seltene Erkrankung. Das ist Ihr Wording aus Ihrem Berichtsplan zur Stammzelltransplantation. Diese Definition der Orphan Diseases erfüllt es, weshalb es sicherlich eine extrem seltene Erkrankung ist. Sowohl in Ihrem Methodenpapier als auch in der Verfahrensordnung des G-BA wird darauf – Stichwort: dramatische Effekte oder Ähnliches – eingegangen. Sie haben völlig recht: Wir wollen keine große Diskussion aufmachen, aber uns geht es wirklich nicht darum – das können wir gar nicht –, Ihre Methodik zu ändern. Uns geht es darum, dass wir uns keine doppelte Arbeit machen müssen. Wir haben, da wir der Verfahrensordnung des G-BA als teilnehmende Trägerorganisation verpflichtet sind, nicht die Freiheit, uns nur auf Level-1-Evidenz zu beschränken. Gerade bei diesen seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen müssen wir dabei etwas tiefer gehen.

**Moderator Stefan Lange:** Nur, um das klarzumachen, weil dieses Missverständnis immer wieder auftritt: Sie ist nicht auf Level 1 beschränkt geblieben. Das ist in vielen unserer Berichte nicht der Fall. Wenn Sie das sagen, ist es einfach falsch. Bei diesem Vorbericht sind auch niedrige Evidenzlevel – zumindest Level 2, teilweise auch Level 3 – herangezogen worden. – Das sage ich nur zur Erläuterung. Das ist nicht wahr, denn dann wäre der Bericht sehr kurz gewesen und hätte leichter bearbeitet werden können. – Herr Dietlein.

**Markus Dietlein:** Ich möchte auf zwei Studien etwas expliziter eingehen – die Picardi-Studie wurde häufig genannt – und erläutern, warum ich denke, dass sie in manchen Punkten dem fachärztlichen Standard nicht genügen, auch wenn die Punkte genannt sind. Sie ist studientheoretisch hoch gewertet.

Erstens: Die Autoren beschreiben eine Messzeit für die Emissions- und Transmissionsmessung von sechs Minuten. Wir an der Kölner Klinik führen mit etwa vergleichbarer Qualität Messungen in einer Zeit von etwa zwölf bis 15 Minuten durch. Je kürzer die Messzeiten sind, desto schlechter ist die Statistik. Gerade wenn Sie sehr flauere Anreicherungen bewerten müssen, ist das Zurückgehen dieser Messzeit ein kritischer Punkt. Solche Kurzzeitmessungen würde ich nur in Notfällen anwenden, in denen ein Patient nicht mehr ruhig liegen kann und in denen ich das beschleunigen muss.

Zweitens: Die Bewertung der FDG-PET: In der Bewertung steht, dass es zwei unabhängige Gutachter waren. Es wurde aber kein Bezug darauf genommen, ob die nuklearmedizinischen Gutachter die CT kannten oder ob sie sie nicht kannten. Man muss befürchten, dass die CT eventuell gar nicht gekannt worden ist, denn beim Vorgehen vor etwa zehn Jahren wollte man die Methode allein bewerten. Es kommt heute nicht mehr in der Realität zur Anwendung, dass wir sie, wenn wir kein PET/CT haben, visuell zusammenführen. Wir würden heute niemals eine Bewertung abgeben, ohne PET und CT erkannt zu haben. Gerade bei den flauen Werten ist das ein ganz kritischer Punkt. Er wurde genannt, aber für mich ist er, glaube ich, negativ genannt.

Drittens: Aus onkologischer Sicht – dabei habe ich nicht so viel Kompetenz – ist diese Kombination der Standards – im angelsächsischen Raum ist ABVD der Standard; in Zentraleuropa ist es BEACOPP – indiskutabel; es ist genannt: VEBEP. Daher ist das auch äußerst kritisch zu bewerten und nicht von der Hand zu weisen. Die Autoren bringen auch Ausführungen, wie es den Patienten ergangen ist, die nicht randomisiert worden sind. 70 waren in der kompletten Remission. Es gab viele Drop-outs. 53 geht es gut. Optimal scheint das Schema in der Tat nicht zu sein. Die Hälfte der Non-Responder lebte noch. Ich glaube, das belegt ein bisschen, dass der ganze Ansatz, auf dem die PET aufsetzt, nicht gegeben ist.

Das ist auch der Eindruck der internationalen Gutachter. Die Zeitschrift, in der es publiziert worden ist, trägt einen recht niedrigen Impact-Faktor. Für uns wissenschaftlich tätige Ärzte ist das ein Zeichen: Man reicht dort keine Arbeit primär ein; man arbeitet sich gewissermaßen von oben nach unten, bis man nachher auf einem Impact-Faktor zwischen eins und zwei landet.

(Heiterkeit)

Das ist wissenschaftlich kein Renommee und zeigt: Die Punkte, die ich Ihnen genannt habe, bewertet ein Onkologe, der damit natürlich ein Problem hat.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, das habe ich verstanden. – Herr Scheibler hat sich als Nächster gemeldet.

**Markus Dietlein:** Ich wollte ...

**Moderator Stefan Lange:** Wir müssen berücksichtigen, dass unsere Zeit begrenzt ist, bitte.

**Markus Dietlein:** Ich gehe nur auf die Studien ein. Zur Bewertung der Arbeit HD-15 von Kobe möchte ich entfalten, was ich geschrieben habe. Wir hatten Ihnen die Sicherheitsanalyse aus unserer Studie zur Verfügung gestellt. Das war natürlich noch kein Full Paper. Inzwischen haben Sie gesehen, dass das Full Paper in „Blood“ abgedruckt ist. Aus diesem Grunde ergaben sich manche offene Punkte, die gar nicht offen sind.

Im Vorbericht steht: Die Einschlusskriterien und unsere Bewertungen seien nicht ganz klar. Ich hoffe das dadurch klargestellt zu haben, indem ich auf das Studienprotokoll verwiesen habe. Im Zwischenbericht sind natürlich nicht noch einmal 200 Seiten Studienbericht abgedruckt worden. Das Studienprotokoll ist international hinterlegt und passwortgeschützt gut im Internet abrufbar. Inzwischen legen wir das natürlich alles offen – im Full Paper wie im Blood. Natürlich haben wir eine ganze Reihe von Einschlusskriterien.

Wie haben wir es bewertet? Wir haben auch die neuesten Kriterien von Juweid genommen. Ich hoffe, dass, wenn man das Blood-Paper und das Studienprotokoll zusammennimmt, viele Punkte doch dargelegt worden sind, weil das eine wichtige Aussage ist.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Carsten Kobe:** An der Stelle ...

**Moderator Stefan Lange:** Nein, wir haben eine Reihenfolge zu beachten. – Zunächst hat Herr Scheibler das Wort.

**Fülöp Scheibler:** Ich möchte zwei kurze Antworten geben. Herr Prof. Dietlein, auf die HD-15-Studie wollen wir unter den Punkten 1.c und 1.d detaillierter eingehen. Das wurde nicht übergangen, sondern wird auf jeden Fall noch eingehender diskutiert.

Zweitens: Ich möchte eine kurze Anmerkung zur Frage von Herrn Krummrey machen, ob man die Volltexte noch einmal sichten sollte. Die Struktur dieses Berichtes ist folgendermaßen aufgebaut: Zunächst einmal bewerten wir den Nutzen. Den Nutzen kann man nur auf Basis von vergleichenden Studien bewerten. Das heißt: Wir brauchen zweiarmige Studien. Wenn wir sie nicht oder nicht in ausreichender Zahl haben, schauen wir uns die einarmigen Studien an. Das sind diagnostische oder prognostische Studien. Deswegen war unsere Frage unter 1.a: Haben wir aus Ihrer Sicht zweiarmige Studien ausgelassen? – Wir werden uns die Arbeit von Dann auf jeden Fall noch einmal gründlich anschauen und prüfen, ob man sie als zweiarmige Studie – PET versus Galliumszintigraphie – bewerten kann. Wenn

das nicht der Fall ist, stellt sich die Frage, ob wir sie vielleicht als einarmige Studie einschließen können.

Trotzdem sind wir der Auffassung, dass wir bei den vergleichenden Studien die Evidenztreppe sehr weit hinuntergegangen sind, um diese Studien einzuschließen. Es würde irgendwann keinen Sinn mehr haben, noch weiter herunterzugehen. – Das nur zur Erläuterung dieses Themas.

Wenn eine Studie als zweiarmige Studie zur Nutzenbewertung nicht eingeschlossen wurde, ist sie möglicherweise sehr wohl als einarmige Studie zur Prognostik oder zur Therapieoptimierung berücksichtigt worden. Wir denken, dass wir sie sehr gründlich ausgewertet haben.

**Regine Kluge:** Ich möchte zur Bewertung der Picardi-Studie noch einen Punkt hinzufügen. Er betrifft die Bewertung als PET-positiv oder PET-negativ nach der Chemotherapie. Die Definition umfasst in der Arbeit genau anderthalb Zeilen und beschreibt zwei unabhängige Untersucher. „PET-negativ“ war: kein erhöhter Glukosestoffwechsel.

Jeder, der es gemacht hat, weiß, dass es so einfach nicht ist. Nicht umsonst hat sich eine europäische Arbeitsgruppe formiert, die in einer Publikation Kriterien formuliert hat, wann eine PET als negativ in der Responsebeurteilung zu bewerten ist. Es gibt nicht den Fall „nur PET-negativ“, sondern viele Fälle sind fraglich. Es gibt feinere Abstufungen: „Flau-diffus positiv“ zählt als negativ, „fokal positiv“ zählt als positiv. Man muss das sicherlich auch organbezogen betrachten. In dieser Hinsicht lässt diese Arbeit sehr viele Fragen offen. Man muss befürchten, dass Patienten dabei in die falsche Gruppe geraten sind, weil man ein Kriterium, um das man sich nicht so viele Gedanken gemacht hat, angewendet hat.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe.

**Carsten Kobe:** Ich habe die Stellen in der Dann-Arbeit gefunden, die ich markiert habe. Ich meine, dass sie dadurch für Sie leichter lesbar wird.

(Der Redner überreicht einige Dokumente.)

Ich bin methodisch sicherlich nicht so versiert, um beurteilen zu können, ob man das als zweiarmige oder als einarmige Studie bewertet.

Da wir gerade über die Picardi-Arbeit sprechen, gibt es einige Punkte, die mir bei Ihrer Zitation aufgefallen sind. Beispielsweise haben Sie in Ihrem Abkürzungsverzeichnis ABVD und BEACOPP erklärt. Wie erklären Sie mir VEBEP?

**Regina Kunz:** Ich denke ...

**Carsten Kobe:** Sie können es nur prüfen. Sie können es jetzt nicht lesen; das ist mir klar. Aber prüfen Sie VEBEP, wie es in der Picardi-Arbeit und in der Originalpublikation angegeben ist. Schauen Sie, welche Chemotherapeutika sich in welchem Schema befinden. Ich bin kein Onkologe. Ich kann es nicht nachvollziehen; ich habe es versucht. Dabei gibt es Diskrepanzen, die mir nicht einleuchten. Nicht klar ist, welche Substanz weggelassen wurde und welche nicht. Und was in der Originalarbeit steht, stimmt nicht unbedingt mit der Picardi-Arbeit überein.

Der nächste Aspekt ist die Bestimmung der Risikofaktoren. In der Einleitung der Picardi-Arbeit geht es relativ zügig los:

„The size of lymphadenopathy ... bulky disease being a recognised adverse prognostic factor.“

Ich kenne keine Publikation, in der die Bulky Disease einen bekannten Adverse Prognostic Factor identifiziert und eine intensiviertere Chemotherapie erfordert. Sie haben sicherlich mehr gelesen als ich. Vielleicht haben Sie unter den tausend Arbeiten eine gefunden; ich kenne keine. Wohlbekannt ist mir der große Mediastinaltumor als Risikofaktor. Aber die Bulky Disease kann auch im frühen Stadium bestehen und fordert nicht unbedingt eine intensive Behandlung. Beispielsweise kann ein Lymphknoten am Hals, der 5 cm groß ist, als Bulky Disease angesehen werden; er stellt nicht unbedingt ein fortgeschrittenes Stadium mit großem Risiko dar. Das wäre der erste Punkt, den man benutzt.

**Moderator Stefan Lange:** Entschuldigung, nur um das klarzustellen: Wir haben diese Studie nicht konzipiert.

(Heiterkeit)

**Carsten Kobe:** Ja, aber ich möchte Sie dabei unterstützen, dass Sie die Studie so bewerten können, als wäre sie in Deutschland anwendbar.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Carsten Kobe:** Bei diesen Punkten muss man fragen: Machen wir das in Deutschland so? Natürlich haben Sie die Einschlusskriterien. Es ist keine Galliumstudie, bei der man sagen kann, man wirft sie vorher raus.

**Regina Kunz:** Die Galliumszintigraphie war kein Einschlusskriterium; das muss ich betonen.

**Carsten Kobe:** Nein.

**Regina Kunz:** Manchmal tauchen Gerüchte auf, die einfach nicht stimmen.

**Carsten Kobe:** Das wollte ich nicht sagen.

**Regina Kunz:** Das haben Sie aber gesagt.

**Carsten Kobe:** Ja, tut mir leid.

(Heiterkeit)

Nein, ich wollte sagen: Diese Studie hat jetzt kein Ausschlusskriterium, das ich formell gefunden habe und das in der Liste steht. Aber dass es in Deutschland anwendbar ist ...

**Moderator Stefan Lange:** Haben wir verstanden.

**Regina Kunz:** Wir haben in der Bewertung nicht die Therapien bewertet. Die Chemotherapien waren für uns kein Bewertungskriterium, ob wir eine Studie einschließen oder nicht. Ich halte das für ein bisschen problematisch, weil das in letzter Konsequenz immer bedeuten würde: Wenn wir PET bewerten, müssen wir immer die Schiene „Therapie plus PET“ prüfen. Ist die Therapie geeignet und ist nachher das PET richtig?

**Carsten Kobe:** Das sehe ich so.

**Regina Kunz:** Wenn Sie das fordern, haben wir wirklich ein Problem, die Technologie überhaupt zu bewerten.

**Carsten Kobe:** Also gerade wenn ich das ...

**Regina Kunz:** Ja?

**Carsten Kobe:** Ja. – Gerade wenn ...

**Regina Kunz:** Punkt 2 ist: Bei den Jason-Kriterien – ich nehme an, das sind die Kriterien, die mehrfach diskutiert worden sind – sagt man, man habe sich darauf geeinigt, standardisierte Kriterien zu finden, die möglichst international angewendet werden sollen. Das ist, wie ich finde, ein ganz lobenswerter Ansatz der Nuclear Medicine Community.

Man sagt: Nicht jeder macht seine eigenen Kriterien, sondern man versucht, standardisiert vorzugehen. Nur das erlaubt uns zu vergleichen. Jason definiert eine Complete Remission. Danach gilt zum Beispiel ein PET nach Therapie, was negativ ist, als Complete Remission. Sie haben in Ihren eigenen Studien geschrieben, dass diese Kriterien angewandt auf Ihre Situation möglicherweise nicht greifen, weil zu viele Patienten als falsch positiv identifiziert werden. In anderen Situationen sieht man, dass diese Kriterien möglicherweise zu viele falsch Negative hatte. Das heißt: Der Konsensus, der entwickelt worden ist, ist möglicherweise noch nicht validiert.

**Carsten Kobe:** Ich wollte Sie nicht unterbrechen. – Herr Körholz sagte vorhin schon: Die Behandlung des Hodgkin-Lymphoms sei sicher der Faktor, der die Prognose des Patienten am meisten beeinflusse. Das beeinflusst auch die prognostische Qualität der PET nach Abschluss

der Chemotherapie. Das heißt: Wir müssen schon nach Studien suchen – dabei gebe ich Ihnen völlig recht –, wo die Chemotherapie vergleichbar ist.

Deswegen ist die Studie von Dann so gut. Denn dieses Schema wenden wir tatsächlich in Deutschland an. Das ist sehr wichtig bei der Prognosebeurteilung. Sie haben nach BEACOPP eskaliert sehr geringe Frührezidive und Relapse-Raten. Deswegen müssen wir bei der Nutzenbewertung für den Patienten schon schauen, dass wir ein für Deutschland vergleichbares Therapieschema haben und dass diese Situation angemessen ist.

**Regina Kunz:** Wenn ich Sie richtig verstehe, fordern Sie, wir sollen nur Studien bewerten, in denen Therapie und anschließende PET als Kombination gegeben sein müssen.

**Carsten Kobe:** Das sollte zumindest ...

**Regina Kunz:** Sie bekommen dann ein echtes Problem, denn es gibt nur wenige dieser Studien, sodass wir noch weniger Aussagen als im Augenblick treffen können.

**Carsten Kobe:** Mein Vorschlag wäre, zumindest die Studien auszuschließen, die eine ethisch nicht vertretbare Chemotherapie verabreichen. Ich würde einen Internisten bitten zu prüfen, ob es ethisch vertretbar ist, einem Patienten VEBEP zu geben. International üblich sind ABVD und BEACOPP. Ich würde empfehlen, sich auf diese Chemotherapien zu konzentrieren. Ich würde nicht alle ausschließen, die nicht mit BEACOPP gemacht worden sind, aber VEBEP – was immer das bedeutet – muss man wirklich ausschließen; da gebe ich Ihnen recht.

**Moderator Stefan Lange:** Gut.

**Carsten Kobe:** Man muss prüfen, ob Sie das irgendjemandem in Deutschland geben würden.

Als nächster Punkt – ich hatte noch nicht ausgedet, Herr Lange – muss man schauen, was sie tatsächlich in dieser Studie gemacht haben. Man muss nicht direkt die Interpretation der Autoren übernehmen, die sagen, man müsse bei der Beurteilung der PET vorsichtig sein. Man muss auch vorsichtig sein, einem Patienten eine Strahlentherapie vorzuenthalten, wenn sie ihm etwas nützen könnte. Das ist eine Schlussfolgerung, die man als Allgemeinplatz sicherlich so stehen lassen könnte.

Aber was haben die Autoren gemacht? Die Autoren haben 260 Patienten behandelt. Von diesen 260 Patienten haben 30 Patienten nach Abschluss der Chemotherapie eine positive PET gehabt. Diese Patienten haben nicht wie in HD-15 eine Bestrahlung bekommen, sondern alle PET-positiven Patienten wurden direkt einer Stammzelltransplantation und einer Hochdosischemotherapie unterworfen. 15 dieser PET-positiven Patienten sind verstorben. Jetzt setzen Sie dem Nuklearmediziner die Pistole an den Kopf: Wenn du sagst, es ist PET-positiv, bekommt der Patient eine Stammzelltransplantation und eine Hochdosischemotherapie und ist zu 50 % tot.

**Regina Kunz:** Aber das ist überhaupt nicht ...

**Fülöp Scheibler:** Das ist gar nicht gefragt.

**Moderator Stefan Lange:** Jetzt müssen wir wirklich aufhören. Wir haben es jetzt verstanden, Herr Kobe. Sie schätzen sie.

**Carsten Kobe:** Nein, ich würde gern ...

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Sie hören jetzt ...

**Carsten Kobe:** Ich würde gerne einen ...

**Moderator Stefan Lange:** Nein, wir haben nur begrenzte Zeit.

**Carsten Kobe:** Einen Punkt muss ich an dieser Stelle sagen.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Herr Kobe, bitte.

**Carsten Kobe:** Zur Beurteilung ist das sehr wichtig.

**Moderator Stefan Lange:** Lassen Sie das freundlicherwise. Wir haben das verstanden.

**Carsten Kobe:** Ein Punkt ...

**Moderator Stefan Lange:** Sie haben uns Ihre Stellungnahme geschickt. Sie haben alle Kritikpunkte aufgeschrieben. Wir haben Sie wirklich verstanden.

**Carsten Kobe:** Ein Punkt, der noch nicht beachtet wurde ...

**Moderator Stefan Lange:** Wir haben Sie verstanden. Bitte.

**Carsten Kobe:** Ein Punkt, der noch nicht beachtet wurde, ist, dass die Patienten in kompletter Remission einen genauso guten Outcome haben ...

**Jörg Kotzerke:** Herr Kobe, danke schön.

**Moderator Stefan Lange:** Danke, dass Sie eingreifen.

**Jörg Kotzerke:** Nur um den Aspekt von vorhin aufzugreifen: Wir haben uns sehr darum bemüht, dass wir nicht immer die diagnostisch-therapeutischen Studien zur Beurteilung einer diagnostischen Methode haben möchten. Deshalb haben wir immer wieder darauf hingewiesen, dass wir sehr um eine Abtrennung bemüht sind. Eine Veränderung des Therapiemanagements nach Fryback und Thornbury, Klasse 4, würde bedeuten, dass bereits die PET einen Nutzen für den Patienten haben kann. Dass dieser Nutzen in Abhängigkeit zur Therapie unterschiedlich ausfällt, ist unbestritten. Deshalb möchten wir uns trotzdem eben

nicht nur in den Klasse-5-Situationen messen lassen, sondern möchten das gern in Klasse 4 haben – abgetrennt von der jeweiligen Therapie. Ich halte das für ausreichend.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Herr Kotzerke hat gesagt, was ich auch sagen wollte.

**Moderator Stefan Lange:** Danke.

**Carsten Kobe:** Ich würde gern noch den Punkt einschließen ...

**Moderator Stefan Lange:** Sie sind nicht dran, Herr Kobe. – Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Ich möchte eine ganz kurze Antwort auf Herrn Kobe geben. Bei der Studie von Picardi geht es überhaupt nicht um den PET-positiven Arm. Was mit ihm weiter passiert, ist zwar tragisch, aber nicht Thema unseres Berichts.

Zweitens: Zur Arbeit insbesondere von Hillner und zur Frage, ob wir nach Fryback und Thornbury oder nach Köbberling bewerten: Wir haben uns im Berichtsplan auf Köbberling geeinigt und können das nicht mehr diskutieren, aber ich kann es begründen. Sehr viele Studien zeigen: Nach PET wurde das Management geändert – soundso viele wurden upgestaged, soundso viele wurden downgestaged. Die PET hat einen Effekt auf das klinische Management. Das zeigt auch die Arbeit von Hillner.

Das große Problem ist, dass wir nicht wissen, welche Effekte das auf patientenrelevante Endpunkte hat. Solange wir diese Ergebnisse nicht haben, ist es sehr kritisch. Sie werden aus Ihrer klinischen Erfahrung sagen: Diese Änderung des Managements geschieht immer zum Wohle des Patienten. Wir sind dabei etwas skeptischer und sagen: Solange wir die Zahlen und Daten nicht haben, müssen wir das bezweifeln. Es kann durchaus sein – die PET steht im Verdacht, falsch positive Befunde zu produzieren –, dass durch dieses Upstaging Patienten aggressiver behandelt werden, ohne davon einen Vorteil zu haben. Solange wir das nicht geprüft haben und solange wir für diese Endpunkte keine Daten haben, können wir daraus keinen Nutzen ableiten.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Das ist okay.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe.

**Carsten Kobe:** Ich möchte nur einen Punkt ergänzen. Eben bin ich auf die PET-Positiven eingegangen.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen möchte, sind die PET-Negativen. Wenn man die Daten der Patienten in kompletter Remission anschaut – das ist der zweite Punkt –, hatten

wohl 70 Patienten eine negative PET. Von diesen 70 waren 60 im Follow-up. Zehn Patienten sind in diesem Arm aus dem Follow-up herausgefallen; sie sind die einzigen zehn Patienten, die aus der Studie herausgefallen sind. 53 von ihnen blieben ohne Progress oder Rezidiv. Das heißt, es gab in der Gruppe von 60 Patienten in kompletter Remission sieben Rezidive. Im PET-negativen Arm gab es in der Gruppe von 80 Patienten elf Rezidive. – Das sind eigentlich die beiden Zahlen, die man vergleicht. Denn sonst müsste man zu dem Schluss kommen, eine komplette Remission verhindern zu müssen.

Dann ist die Gruppe der Patienten, die in einer PR sind, bei negativer PET genauso gut einzustufen wie die Patienten, die in einer CR sind. Zwischen diesen beiden Gruppen gibt es sicherlich keinen Unterschied. Trotzdem denke ich, dass die Arbeit an anderer Stelle ... Über die Methodik haben wir gesprochen.

**Moderator Stefan Lange:** Danke. – Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Die Schwächen der Hillner-Arbeit sind bekannt; die Stärken sind aber auch bekannt. Es handelt sich um große Fallzahlen usw. Ich muss das nicht ausführen. Der Punkt ist, dass wir uns, wie ich vorhin schon sagte, beim bisherigen Vorgehen einen Zeitverlust einkaufen, der zulasten der Patienten geht. Das heißt, es geht um die Bestrahlung von Patienten, die eigentlich keiner Bestrahlung bedürfen. Meines Erachtens kann es nur darum gehen, eine Güterabwägung vorzunehmen, wie wir im Interesse der Patienten vorgehen: Können wir mit niedrigen Evidenzen leben und möglicherweise etwas für die Patienten tun? Das impliziere ich; das kann ich nicht beweisen. Oder sagen wir: Wir müssen mit einem zeitlichen Versatz von mindestens fünf Jahren leben und koppeln uns ein ganz kleines bisschen von der internationalen Community ab. Denn international wird die Sache durchaus anders gesehen.

**Dieter Körholz:** Herr Scheibler, ich möchte noch etwas zu Ihrem Kommentar sagen. Sie werden mit dem Staging-PET bei der Frage von Upstaging oder Downstaging durch PET keinen Hinweis auf eine Mortalitätsverbesserung oder -verschlechterung bei einer Erkrankung erreichen, wo Sie keine prognostischen Faktoren mehr haben. Denn wenn Sie 90 bis 95 % Event-Free Survival haben, werden Sie nicht herausbekommen, ob Sie durch den Einsatz von PET am Endpunkt Event-Free Survival etwas ändern werden. Das Risiko, was Sie sehen, dass man möglicherweise durch das PET ein unkontrolliertes Upstaging bekommt und damit die Patienten intensiver behandelt, ist bekannt. Es ist aber nicht nur für das PET, sondern auch für das MRT bekannt.

Man hat in der Kinder-Hodgkin-Gruppe gesehen, dass jedes Mal, wenn ein Verfahren neu eingeführt wurde, sich die Gruppen verschoben haben. Die Kinder haben den großen Vorteil, dass Sie 95 % aller Patienten, die in Deutschland auflaufen, im Rahmen klinischer Studien behandeln. Mit den ganz einfachen Verfahren hatte man viel mehr Patienten in den niedrigen Therapiegruppen.

Das beste Beispiel war die systematische Einführung des MRT, mit dem man E-Befälle, also extranodale Befälle – Pleura- und Perikard-Beteiligung –, besser beurteilen konnte als im CT. Dabei hat man gesehen, dass man mehr Patienten in mittleren und höheren Stadien hat. Beim PET könnte so etwas auch eintreten. Einen gewissen Trend dazu sehen wir in unseren Studiendaten. Aber dadurch, dass wir das PET nur dann als additives Verfahren für die Bewertung einsetzen, wenn wir fragliche Befälle haben, kommen wir in eine Situation, dass das nicht mehr unkontrolliert, sondern kontrolliert stattfindet. Aber auch das werden Sie erst in zwei Jahren in der Literatur publiziert sehen; das sagte Herr Mohnike schon. Das Problem ist, dass Sie das nur an der Verschiebung der Gruppen sehen können, aber nicht an der Verschiebung im Event-Free Survival. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, den man bei der Bewertung von Studien bedenken muss.

Trotzdem hat das Staging-PET eine darüber hinaus gehende Bedeutung. Sie sehen zum Beispiel im Response-PET etwas positiv aufleuchten. Wir bewerten, was im Response-PET positiv aufleuchtet, nur dann als positiv, wenn es auch im initialen PET positiv war oder wenn es im Restaging-PET ein morphologisches neues Korrelat bedeutet, was wiederum einen Progress bedeutet. Das heißt: Wir haben durchaus 3 bis 4 % von Fällen, in denen man im Response-PET etwas Unspezifisches aufleuchten sieht. Wenn man nur ein Response-PET hat, würde man sagen: Diese Region ist noch PET-positiv; in der Regel sehen Sie einen kleinen Lymphknoten. Wenn das im Initial-PET als negativ gewertet würde, würde es im Response-PET nicht bewertet werden. Insofern ist diese Strategie, ein Staging-PET zu haben, ganz wichtig, um dann eine richtige Gruppenzuteilung vorzunehmen, um nicht hinterher zu viele Patienten falsch positiv zu haben, die Sie übertherapieren.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kluge.

**Regine Kluge:** Dazu möchte ich eine kleine Ergänzung machen. Folgendes spielt auch eine Rolle: Man hat natürlich auch die initiale Dokumentation nach Befallsregionen. Man könnte sagen: Gut, man hat das initial dokumentiert. – Das Problem ist: Wenn man zum Beispiel einen mediastinalen Restbefund bewerten will, ist es ganz wichtig, mit dem initialen Bild vergleichen zu können, ob es wirklich die identische Region gewesen ist, in der initial der Tumor lokalisiert war. Denn das Mediastinum ist groß. Da die Verlaufs-PET, wie ich vorhin schon sagte, von den Kriterien her nicht ganz einfach zu bewerten ist, weil es um die Bewertung von geringen, kleinen und wenig ausgedehnten Restbefunden geht, ist das initiale Bild zum unmittelbaren Vergleich von ganz großem Wert.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, ganz vielen Dank. – Wir sind immer noch bei Punkt 1.a der Tagesordnung, der Benennung weiterer Nutzenstudien. Eine Studie ist uns genannt worden. Jetzt ist die Diskussion auf viele Bereiche ausgeföhrt. Ich habe den Eindruck, zur von uns gestellten Frage der vergleichenden Studien gibt es offensichtlich keine weiteren Studien. – Doch, Herr Dietlein hat noch eine.

**Markus Dietlein:** Es geht ganz kurz.

**Moderator Stefan Lange:** Nur, wenn es eine Studie ist, die wir nicht berücksichtigt haben. Wir können jetzt nicht mehr über Studien, die Sie schlecht finden, die wir aber einbezogen haben, oder über Ihre eigene Studie sprechen. Das wissen wir; das haben wir verstanden. – Haben Sie noch eine Studie, die wir nicht berücksichtigt haben?

**Markus Dietlein:** Ja. Es handelt sich wiederum um eine Studie zu BEACOPP eskaliert, wie es in Deutschland und in angrenzenden Ländern gemacht worden ist, wo die PET nach vier Zyklen vorgenommen wurde. Sie ist in Prag durchgeführt wurden. Dort wurde es systematisch gemacht. Es ist aber keine Nutzenstudie, sondern eine Studie zur prognostischen Güte. Die Arbeit ist in den „Annals of Oncology“ angenommen; man wird sie wohl in drei Wochen einsehen können. Ich möchte sie Ihnen gern übergeben. Sie ist gerade in Press.

(Der Redner überreicht einige Dokumente.)

**Moderator Stefan Lange:** Vielen Dank. – Ich versuche einmal, das zusammenzufassen. Ich habe es so verstanden, Herr Körholz, dass es bei der Einführung von neuen Verfahren schon immer die Tendenz gab, dass es zu einer stärkeren Verschiebung im Sinne eines Overstaging kommen kann. Diese Gefahr besteht. – Habe ich Sie richtig verstanden?

**Dieter Körholz:** Es kann nicht nur zu einem Overstaging, sondern auch – man muss noch einen Schritt weiter gehen – zu einem Overtreatment kommen. Ob das dann wirklich ein Overtreatment ist, weiß man natürlich nicht. Das Problem ist, dass die Therapieergebnisse immer besser werden.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. – Bitte, Frau Kluge.

**Regine Kluge:** Ich möchte das ergänzen. Das impliziert nicht, dass die PET-Befunde falsch positiv sind. Wenn man „Overstaging“ sagt, meint man das damit nicht, sondern man meint, dass die Heilungsraten ohnehin sehr hoch sind; es ist für die Intensität der Therapie nicht unbedingt nötig, dass man jede Befallsregion speziell berücksichtigt. Es ist durchaus möglich, dass vorher unentdeckte Regionen einfach mit dieser generalisierten Behandlung mitbehandelt werden. Overstaging bedeutet keine – das ist mir für das Protokoll wichtig – falsch positiven Befunde.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist klar. Aber eventuell im Sinne von Overtreatment?

**Dieter Körholz:** Möglicherweise. Auf der anderen Seite muss man natürlich sagen, dass wir auch in den niedrigen Stadien ungefähr 5 % Rückfälle haben.

Jetzt kommt natürlich ein Aspekt dazu, der nicht berücksichtigt wird, wenn man die Patienten mit einem Knochenmarksbefall betrachtet, der vor der Einführung von PET nicht gesehen wurde. Was passiert? Man sieht im PET im Knochenmark etwas aufleuchten. Dann bewerten wir das nicht; wir bewerten es nur dann, wenn man auf einem morphologischen Korrelat wie auf dem MRT auch ein Aufleuchten sieht. Früher wurde das überhaupt nicht berücksichtigt,

weil man im MRT überhaupt nicht danach geschaut hat. Diese Patienten sind möglicherweise aber bisher unterbehandelt worden und würden bei einer Strategie, bei der man Therapie weglässt, möglicherweise auch gefährdet werden. Das ist wirklich sehr komplex. Man kann nicht einfach sagen: Wir haben eine Verschiebung in den Therapiegruppen. Das bedeutet gleich ein Overtreatment. Alle Patienten werden zu intensiv behandelt. – Möglicherweise werden die Patienten mit einer schlechten Prognose, insbesondere wenn man etwas weglässt, jetzt der richtigen Therapiegruppe zugeordnet.

**Moderator Stefan Lange:** Es ist keine Frage, dass das sehr komplex ist.

**Dieter Körholz:** Ein Punkt ist mir noch wichtig: Das PET wird bei uns nur additiv genommen. Wenn etwas fraglich ist, wird es bewertet. Ansonsten nutzen wir die konventionelle Bildgebung.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Das ist kompliziert – nur additiv. – Es gab folgenden Einwand: Wenn sich Strategien ändern, stellte Herr Scheibler infrage, ob es immer die richtigen sind. Es wäre günstig, das zu prüfen.

**Dieter Körholz:** Das kann man nicht beantworten.

**Moderator Stefan Lange:** Na gut, okay. – Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Unsere Aufgabe ist es, den Nutzen oder den Schaden für Patienten zu ermitteln. Wenn man das nicht machen kann, können wir nur sagen: Wir können es nicht machen.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Wir kommen nun zum zweiten Unterpunkt, den wir schon angeschnitten haben, oder?

**Tagesordnungspunkt 1: Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse**  
**Unterpunkt 1.b: Prognosestudien versus RCTs in der Nutzenbewertung**

**Fülöp Scheibler:** Genau. Es geht um Prognosestudien versus RCTs in der Nutzenbewertung. Wir haben darüber schon sehr viel diskutiert. Die Diskussion ist zwischen Picardi, Kobe und anderen diagnostischen und prognostischen Studien hin- und hergegangen. Besteht aus Ihrer Sicht zu diesem Thema der Diagnosestudien und der prognostischen Studien versus die randomisiert-kontrollierten Studien oder zumindest die vergleichenden Studien weiterer Diskussionsbedarf?

**Carsten Kobe:** Ich wollte fragen, ob wir zur HD-15-Studie zu einem späteren Zeitpunkt oder jetzt noch etwas sagen sollen.

**Fülöp Scheibler:** Sie kommt bei den nächsten Unterpunkten 1.c oder 1.d dran.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Damit legen wir den Unterpunkt 1.b ad acta und kommen zum Unterpunkt 1.c. – Herr Scheibler.

## **Tagesordnungspunkt 1: Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse**

### **Unterpunkt 1.c: Diagnostische und prognostische Güte der PET**

**Fülöp Scheibler:** Bei diesem Unterpunkt geht es um die Frage, wie wir die prognostische und diagnostische Güte der PET bewertet haben. Ich stelle wieder die erste Frage, ob wesentliche Arbeiten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET nicht berücksichtigt worden sind. Wir haben schon einige Untersuchungen bekommen, die wir gründlich prüfen werden. Wenn aus Ihrer Sicht weitere Arbeiten nicht berücksichtigt wurden, bitten wir jetzt, sie zu nennen.

Ferner möchten wir gern von Ihnen wissen, ob die von uns eingeschlossenen Arbeiten insbesondere wegen eines fehlenden Goldstandards und wegen der starken Heterogenitäten sowohl der Studien als auch der berichteten Ergebnisse belastbar interpretiert werden können.

Weiterhin wollte ich auf die Problematik der falsch positiven Befunde eingehen; das hatten wir schon abgehandelt.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kotzerke, bitte.

**Jörg Kotzerke:** Ich habe Ihnen eine Stellungnahme geschickt und darauf hingewiesen, dass ich bedaure, dass die Literatur Gambhir 2001 (The Journal of Nuclear Medicine) und Reske 2001 (European Journal of Nuclear Medicine) zur Konsensuskonferenz ausgeschlossen worden ist.

Ich habe mir überlegt: Das lag wahrscheinlich daran, dass ich Mühe mit E 4 hatte. Meint es, dass die gesamte Literatur von Ihnen in anderem Kontext auch bewertet worden ist und dass es Doppelnennungen gewesen wären?

**Regina Kunz:** Nein. Dazu kann man ganz deutlich sagen: Bei Gambhir handelt es sich um eine lange Auflistung der Studien, die durchgeführt worden sind. Eine systematische Literaturrecherche hat stattgefunden, aber keine Methodenbewertung. Am Ende wurde bloß gesagt: Es gibt diese Studie. Dann wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten gezeigt. Man hat anschließend gesagt, sie seien eigentlich nicht poolbar, hat sie dann aber doch gepoolt.

Der methodische Anspruch an einen systematischen Review, die einzelne Studie methodisch zu bewerten, hat bei der Gambhir-Studie bzw. bei der Zusammenfassung der Daten einfach nicht stattgefunden. Aus diesem Grund hat sie die Kriterien für eine systematische Übersichtsarbeit nicht erfüllt.

**Jörg Kotzerke:** Aber bei Reske war es völlig anders.

**Regina Kunz:** Dabei war das Hauptproblem, dass die eigentliche Datenextraktion nicht zugänglich war. Reske hat zwar sehr sauber die Methodik beschrieben, die Ergebnisse waren aber eine kurze Zusammenfassung von zwei oder drei Paragrafen. In den Studien – bei der

Auflistung sowohl der methodischen Kriterienbewertung als auch der Inhalte – wurde auf eine Website verwiesen, die nicht zugänglich war. In dieser Publikation von Reske ist eine Website in Ulm genannt. Wir haben versucht, auf diese Website zu kommen, aber der Link funktioniert nicht. Wir haben uns bemüht, da sie von den formalen Aspekten hineinpassen würde, aber wir sehen keine Ergebnisse. Das war der Grund, warum sie nicht bewertet worden ist.

**Jörg Kotzerke:** Mich wundert das, weil Sie später auf Seite 110 zu den Evidenzanalysen schreiben:

„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.“

Dort haben Sie aufgeführt, mit welchen Schwierigkeiten Sie zu kämpfen haben. Dann haben Sie gesagt:

„Wegen der begrenzten Möglichkeit ... erhielten die Bewertungen der Autoren der Evidenzsynthesen ein relativ hohes Gewicht.“

Für mein Verständnis haben Sie gesagt: Die vorliegenden Evidenzsynthesen können Sie genauso wenig lesen wie Konsensus 3, aber Sie haben ihren Autoren mehr geglaubt. Deshalb möchte ich darauf hinaus, dass verschiedene Zusammenstellungen, die es in der Literatur gibt, in Bezug auf die Beurteilung als gleichwertig danebengesetzt werden oder dass Sie diese Beurteilungen zumindest auch zur Kenntnis nehmen.

Ich habe auf die Arbeit von Bourguet 2003 hingewiesen. Ich weiß nicht, warum sie Ihnen bei der Analyse der französischen Literatur entgangen ist.

Ich habe in der Zwischenzeit zwei weitere systematische Analysen gefunden, die ich Ihnen auch gern mitgeben möchte.

(Der Redner überreicht die Publikationen Friedberg 2003 und Hutchings 2004)

**Regina Kunz:** Diese französische Analyse entspricht dem FNCLCC-Bericht, einem umfassenden HTA-Bericht, der aufgrund methodischer Kriterien ausgeschlossen worden ist. Er hatte auch bei den Evidenzsynthesen, die wir gesichtet haben, eine Schwelle anhand eines methodischen Instruments gehabt. Diese Aspekte sollten berücksichtigt sein, damit sie eingeschlossen werden können. Das hat diesen Schwellenwert nicht erreicht. Aus diesem Grund haben wir natürlich auch die Zusammenfassung nicht berücksichtigt.

**Jörg Kotzerke:** Ich möchte dabei einhaken und auf Folgendes aufmerksam machen: Mich wundert bei den abschließenden Einschätzungen, zu denen Sie kommen, dass sowohl beim NIHR-Bericht, beim KCE-Bericht – Fletcher 2008 –, als auch beim HTA-44, also Facey 2007, aus nahezu identischer Datenbasis andere Schlussfolgerungen gezogen werden. Darauf möchte ich aufmerksam machen.

**Regina Kunz:** Ein gutes Beispiel ist der Fletcher-Bericht. Darin wird eine Meta-Analyse von Pakos zitiert, bei der sich zeigt, dass zum Knochenmarkstaging 50 % der Fälle, die PET-negativ sind, in der Biopsie positiv sind. Das muss man sich vor Augen führen. Trotzdem wird eine starke Empfehlung abgegeben, was ich für problematisch halte. Der Fletcher-Bericht hat einige andere Schwierigkeiten.

Ich komme vor allem zu dem Unterschied: Sie geben zu – darin stimmen wir überein –, dass die Datenlage insgesamt von niedriger Qualität ist. Trotzdem kommen Sie zu starken Empfehlungen. Bestimmte Maßnahmen sollen regelhaft gemacht werden. Das kann man empfehlen, aber dann sollte man erklären, wie man zu dieser Diskrepanz einer niedrigen Datenlage und einer gleichwohl starken Empfehlung kommt. Das wird von den Autoren selber anerkannt.

**Jörg Kotzerke:** Darauf möchte ich gern direkt antworten, weil Sie es mit Pakos schon ansprechen und weil Sie es selber in der Bewertung zitieren:

„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.“

Das sagen die Autoren aber nicht. Die Autoren sagen:

„This meta-analysis showed that <sup>18</sup>F-FDG PET has good, but not excellent, concordance with the results of BMB ... <sup>18</sup>F-FDG PET may complement the results of BMB ...“

Dabei handelt es sich ganz deutlich um eine andere Schlussfolgerung als bei der von Ihnen zitierten.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey, Sie hatten sich gemeldet.

**Gerd Krummrey:** Ich glaube, wir hatten in unserer Stellungnahme auch die Isasi-Arbeit aufgeführt. Diese Arbeit liegt zum Beispiel den NCCN-Leitlinien zugrunde. Sie haben sie bewertet und ausgeschlossen. – Ich glaube, Sie haben einen kleinen Zahlendreher auf Seite 111 gemacht. Dabei geht es um die Patient-based data und Lesion-based data. Wir können nachvollziehen, dass Sie damit Probleme haben. Es sind aber 13 Studien mit

patientenbezogenen Daten. Sie schreiben, es seien sechs Studien. Dabei haben Sie wohl „13“ und „sechs“ verwechselt.

**Regina Kunz:** Das kann ich nicht aus dem Bauch sagen; ich schaue es nach.

**Gerd Krummrey:** Uns hat gewundert, dass die Daten in der Meta-Analyse getrennt präsentiert und noch einmal gepoolt werden. Das heißt: Wenn Sie Probleme mit der läsionsbasierten Auswertung haben, glaube ich, dass die Meta-Analyse trotzdem die getrennt berichteten Daten liefert. Das ist ein Hinweis auf eine Arbeit, die man noch einbeziehen könnte.

**Regina Kunz:** Die Isasi-Arbeit hat unsere Qualitätskriterien knapp nicht erreicht. Wir haben aufgrund Ihrer Stellungnahmen noch einmal geprüft, ob wir die Studien, die in der Isasi-Arbeit enthalten sind, damit auch nicht berücksichtigt haben. 16 der 20 eingeschlossenen Studien waren in anderen Arbeiten enthalten. Sie sind also im Gesamtbericht gewürdigt worden. Vier Studien waren nicht eingeschlossen, wovon zwei retrospektiv waren. Bei zwei Studien war nicht ganz klar, ob sie prospektiv oder retrospektiv waren. Aus unserer Sicht zeigt das, dass wir den Body of Evidence, der dieser Isasi-Studie zugrunde liegt, nicht einfach ignoriert haben. Letztlich wurde das nicht noch ein zweites oder drittes Mal berichtet.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kluge.

**Regine Kluge:** Ich würde gern auf die Arbeiten zum initialen Staging zurückkommen. Sie hatten in Ihrem Bericht festgestellt, dass dabei das große Problem des Referenzstandards besteht. Man hat beim Lymphom das Problem, vom Patienten keine Biopsie von allen Regionen verlangen zu können. Das kann man nicht vertreten; deswegen gibt es diese Arbeiten fast nicht.

Aus diesem Grund sind wir in unserem Schreiben auf diesen Punkt eingegangen. Es gibt einige Arbeiten, wo zumindest bei einer Subgruppe von Patienten dieser Kraftaufwand aufgenommen worden ist. Bei diskordanten Befunden, wenn es nach der PET positiv und nach der CT/MRT-Bildgebung negativ ist oder umgekehrt, hat man versucht, biopsische Sicherungen zu erreichen.

Mich hat sehr gewundert, dass in Ihrem Bericht steht, dass eine histologische Abklärung diskordanter Befunde zwischen PET-Untersuchung und konventioneller Bildgebung zum initialen Staging schlecht definiert sei und in sich das Risiko einer Missklassifikation der PET-Befunde berge. – Für mich ist die histologische Untersuchung der einzige Referenzstandard, den man noch machen kann. Wenn man das schon gemacht hat, verstehe ich nicht, warum man das als Risiko für eine Missklassifikation einordnet.

Mir sind zwei Arbeiten bekannt, in denen man das für eine Subgruppe von Patienten unternommen hat, zum Beispiel die Biphasen-Studie von Buchmann, bei der man 31 solcher

diskordanten Befunde gesichert hat. 30-mal war PET richtig und einmal die morphologische Bildgebung. – So viel speziell zu den Lymphknoten.

In der Arbeit von Moog hat man den extranodalen Befall speziell untersucht. Dabei hat die PET auch nur in einem Fall falsch gelegen. Das habe ich im Bericht – ich hatte ein Problem mit der Übersichtlichkeit – nicht wiedergefunden. Ich habe beide Arbeiten ausgeschlossen gefunden. Indirekt steckte das im MSAC-Bericht von 2001. Aber da wurde auf die histologische Sicherung nicht mehr eingegangen. Aus meiner Sicht ist unter den Tisch gefallen, dass es dafür histologisch gesicherte Befunde gibt. Ich finde es schon wichtig, weil es so schwer zu bekommen ist. Wenn es gemacht ist, finde ich es wichtig zu berücksichtigen.

**Regina Kunz:** Unser Hauptpunkt ist, dass die Arbeiten von Moog und Buchmann, die Sie zitieren, im MSAC-Bericht enthalten und aus der Kategorie herausgefallen sind. Dabei haben wir gesagt: Wir gehen in die Primärstudien. Daher waren die Studien damit eigentlich abgedeckt.

**Regine Kluge:** Aber nicht dieser spezielle Aspekt der histologischen Sicherung. Zumindest ist mir nicht klar, dass im Bericht darauf eingegangen worden ist, dass diese Befunde histologisch gesichert waren.

**Regina Kunz:** Auch bei der histologischen Sicherung schaut man sich bloß die diskordanten Befunde an. Geht man davon aus, dass bei einer negativen PET und bei einem negativen CT nichts ist und dass bei einer positiven PET und einem positiven CT auch nichts ist?

**Regine Kluge:** Dass dann etwas ist, wenn beides positiv ist, nimmt man an. Zumindest hat man dann noch weniger Grund, dem Patienten zu sagen: Wir machen noch eine Biopsie oder sonst etwas. Es spricht zwar alles dafür, dass es befallen wurde, aber wir machen es doch. – Dabei möchte ich nicht mitgehen. Die Fälle sind ganz spannend, in denen es aufgrund der beiden Verfahren zu unterschiedlichen Bewertungen kommt. Deswegen finde ich die Arbeiten schon wertvoll, auch wenn die Gruppen zugegebenermaßen klein sind. Aber Sie haben selbst gesagt, es sei fast nicht zu machen. Deswegen finde ich es schade, das nicht zu berücksichtigen.

**Moderator Stefan Lange:** Ich frage noch einmal nach: Sie haben eine Stelle vom Bericht zitiert, wo wir geschrieben haben, dass auch das schwierig zu interpretieren sei?

**Regine Kluge:** Genau, Seite 113.

**Regina Kunz:** Ja, das stimmt schon.

**Moderator Stefan Lange:** Welchen Grund hat das, Frau Kunz?

**Regina Kunz:** Man schaut sich praktisch bloß die diskordanten Fälle an. Aber ich weiß trotzdem nicht, ob die konkordant positiven oder die konkordant negativen richtig bewertet sind.

**Moderator Stefan Lange:** Das trifft aber für beide Technologien zu.

**Regina Kunz:** Genau.

**Moderator Stefan Lange:** Daher ist es tatsächlich nur für die diskordanten interessant.

**Regina Kunz:** Warum?

**Moderator Stefan Lange:** Nur dort kann ich einen Unterschied zwischen den Technologien entdecken.

**Regina Kunz:** Nein, es geht um den Unterschied zwischen den Technologien – gemessen an einem Goldstandard.

**Moderator Stefan Lange:** Das Problem ist: Man könnte die absoluten Werte von Sensitivität und Spezifität sowohl für PET als auch für die Vergleichstechnologie nicht mehr vernünftig interpretieren. Wir wissen, dass beide offensichtlich über- bzw. unterschätzt werden – je nachdem, wie man es sieht. Aber die Differenz zwischen beiden Technologien kann man sich anschauen.

**Regina Kunz:** Wir hatten in den Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben, dass die Sensitivität und Spezifität berechenbar sein sollten. Dafür brauchen wir einen Goldstandard.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Ich wollte Ihre Argumentation von vorhin unterstützen und sagen: Wenn wirklich beide Methoden konkordant sind – beide sagen, dass es runter bzw. hoch geht –, muss das genügen. Aus ärztlicher Sicht muss man ablehnen, dass dann weitere Dinge gemacht werden. Ich glaube, keiner von uns ist bereit, eine derartige Studie zu produzieren, in der auch konkordante Befunde bioptisch gesichert werden. Das möchten Sie, wenn Sie selber Patient wären, sicherlich auch nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Die Argumentationskette, bei diskordanten Befunden könne man durch die histologische Sicherung einen Methodenvergleich machen, leuchtet ein. Was ist denn, wenn Sie das nicht akzeptieren, weil Sie dort keinen Goldstandard haben? Was ist denn Ihr Goldstandard für die Bewertung solcher Studien, wenn Sie sagen, man müsste die konkordant positiven oder konkordant negativen Befunde biopsieren?

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht können wir die Beantwortung einen Moment zurückstellen. – Herr Laniado hatte sich noch zu Wort gemeldet.

**Michael Laniado:** Das passt vielleicht ganz gut. – Für den Radiologen – hier sitzen die nuklearmedizinischen Kollegen – wäre es natürlich, ohne ins Plaudern kommen zu wollen, eine richtig schwierige Zeit – ich rede von MR und CT –, wenn wir uns nicht so gut verstehen würden. Hier wird über PET mit einer extrem hohen Sensitivität und Spezifität gesprochen. Wo bleiben denn da die schönen anderen Verfahren?

Aber jetzt zum Kern der Sache. Was die Histologie betrifft, finde ich sehr wichtig. Warum? – Weil wir heutzutage, wenn wir PET ignorieren, was man heute schon nicht mehr tun kann, Therapieentscheidungen onkologisch auf Basis der Morphologie erstellen. Tagtäglich behandeln wir Patienten bzw. lassen wir Patienten durch die Onkologen behandeln. Das hängt davon ab, ob wir als Radiologen sagen: Das ist ein pathologisch vergrößerter Lymphknoten, der von seiner Größe her nicht mehr normal ist. Deshalb schreibe ich in meinen Befund: Da ist ein axillär pathologisch vergrößerter Lymphknoten; das entspricht einer Lymphommanifestation an der Stelle.

Es ist wirklich ein antiquiertes Verfahren, ohne Ihnen nahetreten zu wollen, zu sagen: Ich glaube dir das aber nur – auch beim konkordanten Befund aus PET und CT –, wenn genau dieser Lymphknoten biopsiert wird. Das ist die Realität, die wir leben. Wenn es das IQWiG schon vor 15 Jahren in seiner jetzigen Zusammensetzung gegeben hätte, wäre genau diese Diskussion erforderlich gewesen oder geführt worden. Aber die klinische Realität ist heutzutage in der Tat eine andere. Deshalb kann ich das, was Frau Kluge sagt, unterstützen. Es ist legitim, sich ausschließlich auf die diskordanten Befunde zu beziehen. Ich kann Ihnen sagen, dass wir niemals mit einem rein morphologischen Verfahren eine exakte Trennschärfe in der Voraussage erreichen, ob ein Befund wirklich einem Lymphom entspricht oder nicht. Es gibt immer eine Grauzone, auch wenn wir das nicht gern zugeben. Das brauchen wir nicht zuzugeben; das ist die Realität.

Es gibt andere Beispiele, die uns täglich begegnen. Es geht darum, bei einer Computertomografie der Lunge mit einem Spiral-CT, mit dem wir mittlerweile 2 mm große Lungenrundherde sehen, zu entscheiden, wenn mich Herr Herrmann freitags oder dienstags fragt, ob es sich dabei um eine Lungenmetastase handelt: Glaubt er mir oder nicht? Er glaubt mir nur deshalb, weil ich vielleicht überzeugend sage: Ich halte das für ein Granulom – wohl wissend, dass ich damit in soundso vielen Fällen fürchterlich falschliegen kann.

Um nochmals den Punkt aufzugreifen: Ich finde, die Legitimität, sich in der Studie ausschließlich auf den diskordanten Befund zu beziehen, sollte nicht bezweifelt werden.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Kennen Sie eine Studie, in der man das untersucht hat? Mir würde eine einzige Studie reichen, um einen Bezug zu haben. Wie häufig ist es korrekt, dass ich mich wirklich auf konkordante Ergebnisse verlassen kann, wenn ich mir bloß die diskordanten anschau?

**Michael Laniado:** Da bin ich überfragt.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Dazu muss man in die klinische Realität gehen. Sie müssen sehen, was biopsiert wird. Häufig wird bei einem Patienten ein Lymphknoten biopsiert. Sie machen eine PET-Untersuchung. Sie haben in der Region noch Restbefunde, weil nicht alles herausgenommen wird; die Region ist PET-positiv. Das wird natürlich in keiner Studie erwähnt, weil es irrelevant ist. Aber das ist gängige klinische Praxis. Jemand hat einen großen Lymphknoten, den man herausnimmt. Sie machen die histologische Sicherung. Anschließend führen Sie im Rahmen der Staginguntersuchung eine PET-Untersuchung durch und sehen, dass die Region PET-positiv ist. Das sind 90 bis 95 %, wo noch Restbefunde sind, die konkordant positiv sind und bei denen Sie die histologische Sicherung haben. – Beantwortet das die Frage nach dem Goldstandard, auch wenn es nicht in einer Studie ist?

**Regina Kunz:** Sie hatten gesagt: Mich interessieren nur die diskordanten, weil die konkordanten sowieso übereinstimmen und immer das richtige Ergebnis angeben. – Das ist die Annahme. Das haben Sie, wenn ich Sie richtig verstanden habe, so nicht ganz bestätigt, weil es auch dabei bestimmte Diskrepanzen geben kann.

Eigentlich interessiert mich als Methodikerin, ob es eine Studie gibt, die diese Annahme, die Sie getroffen haben, bestätigt oder untersucht hat.

**Dieter Körholz:** Dem IQWiG – Sie haben das eben bei der Frage mehrfach betont, ob man möglicherweise eine Therapiegruppenverschiebung sieht – geht es um Patientensicherheit. Wo bleibt denn eigentlich bei dieser feinen methodischen Bewertung, die Sie durchführen, die Patientensicherheit?

Wie will man eigentlich biopsieren, wo nichts ist? Das entzieht sich meiner Kenntnis; man kann es wahrscheinlich nicht. Das würde bedeuten, dass Sie einem Patienten alle konkordant positiven Befunde biopsieren müssten, was bei manchen Patienten wahrscheinlich zu 20 Narben führen würde. So eine Studie wird es nicht geben.

**Regina Kunz:** Wunderbar, Sie haben genau das Argument gebracht, weshalb ich sage, das sei schwierig zu überprüfen. Wir bleiben im hypothetischen Bereich. Wir gehen von bestimmten Annahmen aus. Aber mit Sicherheit lässt sich das nicht dokumentieren. Das ist der Grund, weshalb wir hineingeschrieben haben, Staging sei eigentlich mit einem Goldstandard nicht zu evaluieren.

**Moderator Stefan Lange:** Lassen Sie uns jetzt in der Reihenfolge der Redner bleiben.

**Michael Laniado:** Ich habe nur noch einen kleinen Hinweis. Wenn wir uns radiologisch oder nuklearmedizinisch äußern müssen, ob es sich um einen positiven Lymphknoten im Sinne des Lymphombefalls handelt oder nicht, erleben wir durchaus in Einzelfällen unser Waterloo; das möchte ich gar nicht in Abrede stellen.

Mich als Radiologen oder Morphologiker – das ist ein komisches Wort; ich bin eher Radiologe, kann aber nicht verhindern, dass Sie das ins Protokoll hineinschreiben –

(Heiterkeit)

tröstet manchmal ein bisschen, ohne ins Unwissenschaftliche abgleiten zu wollen, dass selbst der Pathologe irrt. Selbst das gibt es.

(Jörg Mahlstedt: Richtig! – Zuruf von Regina Kunz)

– Das haben Sie noch nicht gehört?

**Regina Kunz:** Ich habe es akustisch nicht verstanden.

**Michael Laniado:** Ach so, Entschuldigung. – Ich wiederhole es gerne: Selbst der Pathologe irrt.

(Zuruf: Nicht so selten!)

– Nicht so selten. Das ist ein kleiner Trost. Wir wissen natürlich, dass der Pathologe, wenn wir über das Lymphom reden, insbesondere Schwierigkeiten hat, wenn wir den Patienten nicht mit soundso vielen Narben überziehen wollen, sondern perkutan – CT-gestützt oder sonografisch gesteuert – eine Biopsie entnehmen. Dabei sagt der Pathologe: Ich brauche viel Material; wir machen das. Das Ergebnis lautet: Ich kann Ihnen nicht sagen, ob es ein Lymphom ist, geschweige denn dass ich Ihnen sagen könnte, um was für ein Lymphom es sich handelt. Das relativiert natürlich – das soll kein Wasser in den Wein gießen – auch den vermeintlichen Goldstandard der Pathologie.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Burchert, bitte.

**Wolfgang Burchert:** Ich bin der stellvertretende Vorsitzende einer Ethikkommission. Sie werden eine solche Studie nie im Leben durch eine Ethikkommission bekommen – zumindest nicht in Deutschland, aber vielleicht irgendwo in Hinterindien.

Dass man alle Befunde biopsiert, ist komplett unrealistisch. Dabei müssen Sie das methodische Raster etwas verlassen. Die Wahrscheinlichkeit, dass man dabei grundsätzlichen Irrtümern erliegt, ist sehr klein. Das Problem der Pathologie, dass es irgendwann auch Fehler gibt, wenn die Verfahren hinreichend genau sind, wurde gerade angesprochen. Wir führen das CT oder das PET auch nicht zum ersten Mal in der Welt durch, ohne zu wissen, wo wir uns

befinden. Es gibt schon ein breites Grundlagenwissen, wie die Trefferquoten ungefähr sind. Wir rechnen nicht mit einer Trefferquote des PET von 1 % und haben ganz viele Irrtümer, selbst wenn wir konkordante morphologische Befunde und PET-Befunde haben. Bei diesen Annahmen müssten Sie die Methodik ein kleines bisschen an die Realität anpassen, diesen Rahmen verlassen und eine solche Studie einbeziehen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Mohnike hatte sich gemeldet; danach ist Frau Kunz dran.

**Wolfgang Mohnike:** Mir geht es darum: Wir sitzen hier, um zu praktikablen Lösungen zu kommen, und nicht, um über theoretische Optionen zu diskutieren. Ich glaube, wir entfernen uns im Augenblick ein ganz kleines bisschen von der praktischen Medizin, indem wir Forderungen stellen, die so nicht erfüllbar und so nicht wünschenswert sind. Das initiale Staging – das wurde schon mehrfach angemerkt – ist durchaus eine wertvolle und hilfreiche Herangehensweise. Wir werden sie nie bzw. nur im Ausnahmefall bioptisch sichern können. Das erscheint mir auch nicht wünschenswert. Wir müssen schauen, was wir benötigen. Das IQWiG muss schauen, dass es mit seinen Kriterien an der Realität und an der Praxis dranbleibt. Diese Anmerkung möchte ich aus praktischer Sicht machen.

Ich erkenne außerordentlich an, wie wertvoll die Analyse der Literatur gewesen ist. Aber ich habe manchmal beim Lesen dieses Werks den Eindruck gewonnen, dass nicht alle Schlussfolgerungen und alle Bewertungen der Prüfung durch die Praxis standhalten.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Ich habe nicht gefordert, dass diese Studie durchzuführen ist, sondern ich habe gefragt, ob jemand eine solche Studie kennt. Denn ich glaube auch, wie Sie gesagt haben, dass eine solche Studie nie durch eine Ethikkommission kommen würde. Das bedeutet aber auch: Wir bleiben in diesem Bereich in einer Unsicherheit.

(Zuruf: Und wir müssen möglicherweise mit dieser Unsicherheit leben!)

– Wir müssen möglicherweise mit dieser Unsicherheit leben. Auch das habe ich in meinen Schlussfolgerungen im Bericht zum Ausdruck gebracht. Wir leben in einer Unsicherheit und wir können nicht sagen, wo wir genau stehen.

**Wolfgang Mohnike:** Die Frage ist nur, welche Konsequenz wir aus dieser Unsicherheit ziehen: Wollen wir im Zweifelsfall für den Angeklagten, also für den Patienten, entscheiden oder wollen wir im Zweifelsfall verbieten, das durchzuführen? Denn das ist die Konsequenz.

**Regina Kunz:** Ich als Methodiker mache hierbei keine Aussage. Als Methodiker, der den Bericht zusammengestellt hat, liegt mir fern zu empfehlen, was gemacht werden muss. Die Empfehlung darüber steht anderen zu.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Es ist jetzt 13 Uhr. Wir haben das jetzt verstanden. Ich glaube, die Meinungen sind klar. Es geht auch nicht darum, irgendetwas Unrealistisches zu fordern. Darüber kann man wahrscheinlich stundenlang diskutieren. Wir wollen auch keine ethisch nicht vertretbaren Studien; das will kein Mensch – übrigens auch nicht in Hinterindien. Das wäre nicht in Ordnung.

Wir haben noch zwei Wortmeldungen von den Kolleginnen und Kollegen aus Leipzig. Ich schlage vor, danach diesen Punkt zu verlassen, denn für uns ist die Sache jetzt klar. Wir machen dann eine kurze Mittagspause und gehen danach zum nächsten Punkt über. – Bitte, Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Die Zusammenfassung haben Sie, Herr Lange, eigentlich schon gegeben, weil Sie innerhalb des IQWiG unterschiedliche methodische Auffassungen haben. Sie würden diese beiden Studien zulassen, weil Sie gesagt haben, man könne aufgrund der diskordanten Befunde und der histologischen Abklärung einen Methodenvergleich machen. Ich glaube, das ist ein sehr guter Kompromiss für das rein methodische Vorgehen und zur Praxis. Ich glaube, das kommt der Realität am nächsten. Es wäre schön, wenn Sie an der Stelle den Bericht so ändern, wie Sie das vorgeschlagen haben, Herr Lange.

**Moderator Stefan Lange:** Als nächste Rednerin hat Frau Kluge das Wort, danach Frau Kunz.

**Regine Kluge:** Ich möchte zu Ihrer Schlussfolgerung, dass eine unsichere Situation bestehe, sagen, dass ich das so nicht teile. Man muss mit dem vergleichen, was im Moment gemacht wird, wenn kein PET durchgeführt wird. Dann ist die Situation so: CT/MRT-positive Befunde gelten als befallen; CT/MRT-negative Befunde gelten als nicht befallen.

Wenn man klären möchte, ob man ein zusätzliches PET braucht, sind die Befunde, die sowieso schon durch die bisher gängige Verfahrensweise quasi entschieden waren, gar nicht mehr zu entscheiden. Es geht eigentlich um die, die anders sind.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz, bitte.

**Regina Kunz:** Wie ich vorhin schon gesagt habe, sind die beiden Studien nicht aus dem Bericht ausgeschlossen. Das muss man noch einmal sagen. Sie stehen im Bericht und sind Bestandteil der Gesamtevidenz. Diese Aspekte sind in den MSAC-Bericht einbezogen worden, als der MSAC-Bericht seine Schlussfolgerungen gezogen hat; dabei wurden diese beiden Studien mitbewertet.

**Regine Kluge:** Aber nicht unter diesem Aspekt, sondern nur unter dem Aspekt der Sensitivität und der Spezifität. Aber es war eine histologische Sicherung und damit ein höherer Referenzstandard als in anderen Studien vorhanden, sodass die Studien eigentlich stärker zu gewichten wären. Das kommt damit nicht heraus.

**Moderator Stefan Lange:** Wir denken darüber noch einmal nach. – Ich möchte ein Missverständnis ausräumen: Frau Kunz ist nicht aus dem IQWiG.

(Regina Kunz: Danke! – Heiterkeit)

Sie ist hier keine Mitarbeiterin. Sie ist eine externe Sachverständige und kommt aus Basel. – Das zur Klärung.

Wir haben schon eine Menge geschafft. Ich schlage vor, jetzt in die Mittagspause einzusteigen. Wir setzen die Erörterung um 13:30 Uhr fort.

(Die Sitzung wird für die Dauer der Mittagspause unterbrochen.)

**Moderator Stefan Lange:** Wir setzen nun die Erörterung fort. Wir haben immerhin drei Unterpunkte der Tagesordnung abgearbeitet. Vier Punkte liegen noch vor uns. – Herr Scheibler.

### **Tagesordnungspunkt 1: Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse**

#### **Unterpunkt 1.d: PET zur Einschätzung des Therapieansprechens**

**Fülöp Scheibler:** Im Fazit des Vorberichts wird die Studienlage zu PET beim Therapieansprechen als vielversprechend eingeschätzt. Zu dieser Schlussfolgerung kommt sowohl die Zwischenauswertung der HD-15-Studie als auch die Picardi-Studie – Letztere vielleicht mit Einschränkungen. Trotzdem ist für einige Stellungnehmer dieses Fazit zu negativ. – An welchen Stellen finden sich überzeugende Belege für ihren Nutzen? Auch bei PET und dem Therapieansprechen frage ich: Gibt es weitere Studien, die wir berücksichtigen sollten oder die wir noch nicht berücksichtigt haben?

Wir können auch zurück zu HD-15 und Picardi gehen, wenn dabei Punkte noch nicht endgültig diskutiert wurden. Wir haben in der Pause mit Herrn Kobe besprochen, dass es eine Autorenanfrage an die Gruppe in Köln geben wird. Es gibt ein paar Details dieser Studie, die bei dieser Zwischenauswertung noch nicht ganz klar wurden. Diese Autorenanfrage und die Antworten werden im Abschlussbericht publiziert, sodass wir bezüglich der HD-15-Studie einen sehr transparenten Prozess haben, wie wir weitere offene Fragen berücksichtigen können.

Trotzdem ist die Diskussion weiterhin eröffnet: zum Therapieansprechen und gegebenenfalls zu wichtigen Punkten, die noch nicht beachtet wurden.

**Moderator Stefan Lange:** Gibt es zum Therapieansprechen noch Studien, die wir nicht berücksichtigt haben, von denen Sie glauben, dass sie methodisch hochwertig sind und Fragen nach dem Nutzen von PETs beim Therapieansprechen tatsächlich beantworten können? – Das ist offenbar nicht der Fall; das ist überraschend.

**Carsten Kobe:** Die Studie haben Sie?

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kobe, Sie wollten nur sagen ...

**Regina Kunz:** Ihre schöne Blood-Studie.

**Carsten Kobe:** Genau. Die haben Sie? Ansonsten hätte ich sie Ihnen mitgebracht.

**Regina Kunz:** Die haben wir schon im Detail angeschaut. Wir haben noch einige wenige Fragen.

**Carsten Kobe:** Und die schicken Sie mir dann?

**Regina Kunz:** Die bekommen Sie noch.

**Carsten Kobe:** Super.

**Moderator Stefan Lange:** Wir sollten versuchen, das zeitlich einzugrenzen.

**Regina Kunz:** In den nächsten Tagen.

**Moderator Stefan Lange:** Es liegt auch an uns, wie schnell wir die Anfrage schicken. Ich möchte Sie bitten, uns möglichst rasch zu antworten.

**Markus Dietlein:** Ich möchte mich bedanken, dass das so gewürdigt wird und dass wir die Möglichkeit haben, noch offene Punkte nachträglich beantworten zu können. Denn natürlich liegen alle Daten vor. Das Paper wird komprimiert; die Wörter sind vorgegeben. Alle Fragen lassen sich beantworten. – Vielen Dank.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, gut. – Wir haben anfangs sehr viel über die vorliegenden Studien gesprochen. Wir haben Schwierigkeiten bei der Interpretation. Es wäre wünschenswert, wenn es mehr davon gäbe. Im Augenblick sind auch Studien unterwegs. Wir haben diesen Punkt schon ganz gut abgearbeitet.

Sicherlich schwierig ist der nächste Tagesordnungspunkt. Es ist wunderbar, dass wir noch ausreichend Zeit für die Diskussion haben. – Herr Scheibler.

## **Tagesordnungspunkt 2: Strahlenschutz**

**Fülöp Scheibler:** Der Strahlenschutz wird in mehreren Stellungnahmen angesprochen. Insbesondere im Vergleich zur Galliumszintigraphie wäre die Strahlenbelastung durch die PET-Diagnostik deutlich reduziert. – Ist dies eine ausreichende Begründung für den Zusatznutzen der PET? In welchen Fällen ist die Galliumszintigraphie eine relevante diagnostische Alternative? Abgesehen von den Fällen, in denen die Galliumszintigraphie nicht infrage kommt: Ist der Strahlenschutz per se ein Argument, um die PET einzuführen oder nicht?

Wir müssen dabei vorwegschicken, dass der Vorbericht beim Strahlenschutz natürlich einen blinden Fleck hat. Dieses Thema muss auf jeden Fall angesprochen werden. Es wird auch im Abschlussbericht diskutiert werden. Wir sind zunächst einmal so vorgegangen, dass wir wie in allen anderen Berichten die vorhandene Studienlage aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet haben. Zwar haben wir zum Nutzen nur eine Studie gefunden, aber in dieser Studie wird der Schaden, also das Gegenteil des Nutzens, nicht abgehandelt, sodass auch in unser Resümee und in unsere Ergebnisse der Endpunkt Strahlenbelastung nicht eingeflossen ist.

Nichtsdestotrotz sind wir natürlich auch durch die Stellungnahmen überzeugt, dass das ein sehr wichtiger Punkt ist. Wir haben allerdings sehr viele offene Fragen.

Erstens: Zur aktuellen tatsächlichen Versorgungssituation in Deutschland: Wie relevant ist die Galliumszintigraphie? Dazu liest man sehr unterschiedliche Kommentare.

Zweitens: PET. Sie haben es mehrfach angesprochen, dass PET für Sie eigentlich nur ein Add-on zur bestehenden Diagnostik ist. Dann spielt der Strahlenschutz eigentlich keine Rolle. Denn auch wenn es sich um wenig Strahlung handelt, ist es immer zusätzliche Strahlung. – Diese Punkte sind uns noch unklar.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Bockisch.

**Andreas Bockisch:** Zunächst einmal spielt nach meiner Kenntnis die Galliumszintigraphie in Deutschland überhaupt keine Rolle mehr. Wir haben verstanden, dass Sie nach einer bestimmten Systematik arbeiten. Die Realität sieht folgendermaßen aus: Wenn man ein paar PET-Bilder und ein paar Galliumbilder gesehen hat, wird man nie wieder eine Galliumszintigraphie machen – unabhängig von der Strahlenexposition.

Die Strahlenexposition ist, wenn man die Realitäten betrachtet, bei einer Galliumszintigraphie etwa zehnmal so hoch wie bei einer PET-Untersuchung. Mit 50 mSv ist es die höchste Strahlenexposition in der nuklearmedizinischen Diagnostik, die überhaupt vorkommen würde. Wenn man davon ausgeht, dass der Patient mehr als eine Untersuchung bekommt, kommen

wir schon in Bereiche bereits nachweisbarer Strahlenrisiken, die zwar sehr klein, aber nicht mehr fiktiv, sondern messbar sind. Das ist ein wichtiger Punkt in der Realität, zumal die Patienten häufig jung sind.

Von der Gesetzeslage her betrachtet ist die Sache natürlich noch klarer. Man muss immer die Methode nehmen, die die geringste Strahlung hat, sprich: Das als Add-on zu bezeichnen, würde ich nicht teilen. Aber wenn als Alternative eine Kernspintomographie oder ein Ultraschall zur Verfügung stehen, die zu demselben Ergebnis führen, müssen sie gemacht werden; dann darf man keine PET-Untersuchung machen. Allerdings muss man das auch mit einem CT vergleichen. Wenn das CT vergleichbar ist, muss das CT gegenüber der Galliumszintigraphie den Vorzug bekommen. Wenn das PET mit dem CT vergleichbar ist, müsste das PET vorgezogen werden.

**Fülöp Scheibler:** Dazu habe ich zwei kurze Nachfragen:

Erstens: Wie wird in den Zentren, die noch kein PET-Gerät haben, diagnostiziert?

Zweitens: Wenn ich das Protokoll der HD-15-Studie richtig verstanden habe, haben Sie bei jedem Patienten eine Galliumszintigraphie gemacht. – Habe ich das falsch verstanden?

**Carsten Kobe:** Bei keinem.

**Jörg Mahlstedt:** Das gibt es nicht in Deutschland.

**Fülöp Scheibler:** Das gibt es gar nicht? – Was machen die Zentren, die kein PET-Gerät zur Verfügung haben? Wie diagnostizieren die?

**Andreas Bockisch:** Ich kann Ihnen das nicht sagen. Ich kann mir nur nicht vorstellen, dass die Patienten nicht dahin geschickt werden, wo es ein PET-Gerät gibt. Ich kann Ihnen empirisch Folgendes sagen: Wir haben früher vielleicht eine einzige Galliumszintigraphie für Lymphome im Monat gemacht. Wir machen jetzt zwei PET-Untersuchungen bei Lymphomen pro Tag. Das ist die Realität.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kluge.

**Regine Kluge:** Zu Ihrer Frage, wie die Versorgung in Deutschland in Bereichen ist, in denen kein PET-Gerät steht: Ich kann für die Kinder-Hodgkin-Studie sagen, dass das flächendeckend gewährleistet ist. Die Kinder werden sowieso in onkologischen Zentren behandelt. Die onkologischen Zentren haben ihre festen PET-Zentren, zu denen sie ihre Patienten schicken, sodass in der EuroNet-Studie im jetzt gültigen Therapieprotokoll jedes Kind ein PET bekommt.

Zum Thema Strahlenschutz: Sie sagten „Add-on“. Selbst wenn es ein Add-on ist, ist ein wichtiger Strahlenschutzaspekt, dass wir durch die PET-Untersuchung Strahlentherapie

weglassen. Durch den Verlauf der PET-Untersuchung fällt bei 50 % der Patienten die Strahlentherapie weg. Damit wird massiv Strahlenexposition eingespart.

**Moderator Stefan Lange:** Ich möchte folgenden kleinen Einschub machen: Man müsste eigentlich wissen, ob es noch adäquat im Sinne der Prognose der Patienten ist, die Strahlentherapie wegzulassen. Solche Nutzenstudien hätten wir gern; das entnehmen Sie der Empirie. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Erst einmal zu diesem Punkt – das hatten wir in der Mittagspause diskutiert –: Wenn das keinen Nutzen für den Patienten hat, wissen wir das in zwei Jahren. Denn dann landen wir in einer Katastrophe. Danach sieht es nicht aus; die Studie läuft seit fast zwei Jahren. Die Katastrophe ist noch nicht da; sie ist eher unwahrscheinlich. Wenn das nicht in einer Katastrophe endet und wenn Sie einen Patientennutzen haben, wissen Sie es 2018 in publizierter Form. Das ist eines der Probleme, vor denen Sie dann stehen.

Weil alles wortwörtlich mitgeschrieben wird, sollte man sehr vorsichtig mit dem Begriff „Add-on“ sein. Das führt zu dem Eindruck, als würden wir mit dem PET zusätzliche Diagnostik machen, die eigentlich nicht notwendig wäre. „Add-on“ hat immer einen etwas negativen Touch – vor allen Dingen, wenn man das unter Strahlenschutzgesichtspunkten betrachtet. Nein, die PET gehört zumindest bei Kindern zur Routinediagnostik und ist kein Add-on. Insofern ist die Diskussion, ob wir eine Add-on-Strahlenbelastung der Patienten haben, nicht gegeben. Vielmehr ist das Strahlenbelastung, die im Rahmen der Routinediagnostik aufkommt; das ist keine Add-on-Diagnostik.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Ich möchte das ein bisschen systematisieren. Die Galliumszintigraphie entstand aus dem Wunsch der Kliniker, neben der morphologischen Bildgebung etwas Funktionelles zu haben. Das ist zwar prinzipiell durch die Galliumszintigraphie gegeben, aber die Qualität ist schlecht. Die Ergebnisse waren auch nicht vielversprechend. Die Strahlenbelastung war hoch.

Deshalb ist ganz klar: Wenn man die Galliumszintigraphie durch PET ersetzt, hat man einen Vorteil bei der Strahlenbelastung. Das ist aber eher eine theoretische Größe, weil die Galliumszintigraphie nicht mehr praktiziert wird.

Zweitens: Die Hauptmöglichkeit, Strahlenbelastung einzusparen, liegt natürlich in der vermiedenen Therapie. Die Ergebnisse der vermiedenen Therapie werden wir in absehbarer Zeit erfahren. Heute ist schon gute Praxis, nur dort therapeutisch wirksam zu werden, wo man aufgrund der PET für den Patienten eine Indikation sieht.

Drittens: Zum Thema Add-on: Wir arbeiten mit den drei Charité-Standorten und Vivantes zusammen. Wir vermeiden tunlichst, eine CT im Vorfeld zu machen. Wenn klar ist, worum es

geht, machen wir eine PET/CT. Das ist kein Add-on in dem Sinne, sondern die PET/CT wird eingebaut. Der CT-Teil dient dem Ersatz der eventuell geplanten CT-Diagnostik. Der PET-Teil dient der funktionellen Bildgebung. – Das zu unserem Vorgehen.

Die Hauptstrahlenschutzkomponente ist die Einsparung von Dosis – bei dem ganz klar erhöhten Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken. Speziell bei jungen Menschen, bei Kindern und Jugendlichen, ist dieses Risiko bekannt. Wir haben es vorhin schon diskutiert; ich muss das nicht wiederholen. Dieser Teil des Strahlenschutzes wiegt für mich viel schwerer als der therapeutische Teil.

**Moderator Stefan Lange:** Nur damit mir das klar wird: Gesetzt den Fall, dass wir die PET gar nicht hätten, würde man keine Galliumszintigraphie machen, weil Sie sagen, das könne man sowieso nicht interpretieren, weil sie zu schlecht ist?

**Wolfgang Mohnike:** So hart würde ich das nicht formulieren. Das ist keine Methode, die wir ... Das ist jetzt wieder: rückwärts betrachtet, vorwärts betrachtet. Die Galliumszintigraphie ist Sache der Literatur. Sie wird in Deutschland nicht mehr angewendet, weil wir PET haben. Eine vergleichende Studie von Galliumszintigraphie und PET hat etwas Antikes an sich.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Sie haben mich falsch verstanden. Was wäre, wenn wir kein PET hätten? Würden Sie dann die Galliumszintigraphie machen oder würden Sie sagen: Das bringt uns sowieso nichts; dann verzichten wir lieber darauf?

**Wolfgang Mohnike:** Der Wunsch nach einer Bildgebung, die mehr als nur die Struktur aussagt, ist auf jeden Fall ganz klar vorhanden. Beim Therapieansprechen würden wir vielleicht, wenn wir die Galliumszintigraphie nicht hätten, nach einem anderen Tracer suchen. Es besteht die Notwendigkeit, neben morphologisch basierten Verfahren ein Verfahren zur Verfügung zu haben, das uns ein bisschen mehr darüber sagt.

Der radiologische Kollege hat es vorhin schon angedeutet: Es gibt jenseits der CT, der MRT und des Ultraschalls Informationen, die uns sehr wünschenswert erscheinen; das Stichwort der molekularen Bildgebung wird immer wieder etwas strapaziert. Das heißt: Für eine optimierte Therapie und für eine Therapieeinsparung besteht durchaus ein sehr hochgradiges Interesse, ein funktionsbasiertes Verfahren zu haben. Ob das Galliumszintigraphie oder PET heißt, ist erst einmal egal; dieser Wunsch besteht. Die Tatsache, dass sich die Galliumszintigraphie nicht durchgesetzt hat, hat mit der Qualität zu tun.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Mich interessiert, ob Sie sagen würden, dass jeder Patient mit Lymphom vor der Therapie ein PET bekommen sollte.

**Wolfgang Mohnike:** Nein, nicht unbedingt. Das hängt vom Onkologen und der Einschätzung ab, inwieweit die Dinge völlig klar sind. Wir sprechen über die High-Risk-Fälle. Dafür gibt es ganz klare Vorgaben. Aus Sicht der Onkologen kann Herr Körholz vielleicht noch etwas dazu sagen. Wir haben uns in Berlin mit unseren Lymphologen geeinigt, bei welchen Patienten das sinnvoll ist und bei welchen Patienten das nicht sinnvoll ist. Es gibt Patienten, bei denen wir nach heutigem Kenntnisstand davon ausgehen, dass sie nicht unbedingt eine PET benötigen. Es gibt andererseits aber Fälle, bei denen wir uns das wünschen würden. Das ist sicherlich noch Work in Progress.

**Moderator Stefan Lange:** Die Frage, ob es bei jedem Patienten durchgeführt werden sollte, ist beantwortet. Sie haben Nein gesagt.

**Wolfgang Mohnike:** Aber nicht ...

**Moderator Stefan Lange:** Ich glaube, wir brauchen nicht auf die Differenzierung ... Das führt zu weit.

**Wolfgang Mohnike:** Nein, aber das kann man so ...

**Moderator Stefan Lange:** Nein, erst lagen andere Meldungen vor. Sorry, aber ich muss ein bisschen strukturieren. – Zunächst sind Herr Dietlein und Herr Herrmann an der Reihe; dann sind Sie dran, Herr Körholz.

**Markus Dietlein:** Zur Versorgungsrealität bei Erwachsenen – das ist bei Kindern dargelegt worden und bei Erwachsenen ähnlich –: Im Rahmen der Hauptstudien werden etwa 60 bis 70 % der erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Erkrankung behandelt; sie sind in den Studien drin. In Deutschland haben sich etwa 40 PET-Einrichtungen bereit erklärt, diese Patienten überregional zu untersuchen. Das heißt: Die Patienten werden von Kliniken oder Praxen, die kein PET haben, weiter verwiesen. Das hat in HD-15 fünf Jahre lang geklappt. Das klappt in HD-18 seit über einem Jahr auch sehr gut. Dabei gibt es keine Beanstandungen. Das ist natürlich das Verdienst derer, die an diesem Tisch sitzen und die das machen – zum Teil auch aus wissenschaftlichem Interesse.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Herrmann.

**Thomas Herrmann:** Als Strahlentherapeut würde ich Folgendes sagen: Wenn ich es immer verfügbar hätte, wäre ein PET/CT aus verschiedenen Gründen für eine qualitativ gute Strahlentherapie entscheidend. Ich habe während unserer gesamten heutigen Diskussion überlegt, wie wir Strahlentherapeuten mit der Problematik umgegangen wären, wenn dieses Institut schon vor 25 Jahren existiert hätte, als wir anfangen, das CT in die Strahlentherapieplanung einzuführen. Jeder, der heute bestrahlt wird, sagt mit Recht: Ich erwarte, dass das mit dem CT gemacht wird, weil die Individualisierung, die durch das CT möglich ist, notwendig ist, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Das PET/CT bietet plötzlich ein neues Maß der Individualisierung. Es erlaubt mir nämlich – Sie haben es vorhin von Herrn Laniado gehört – nicht nur die Vergrößerung eines Lymphknotens, sondern seine metabolische Aktivität als Kriterium für meine Therapie einzusetzen. Als Strahlentherapeut bin ich damit in einer ganz schwierigen Situation. Die Strahlenschutzgesetzgebung fordert von mir, alle Verfahren einzusetzen, die ich zum Nutzen meines Patienten einsetzen kann, um die rechtfertigende Indikation – das habe ich in meiner Stellungnahme geschrieben – für die Anwendung einer Strahlentherapie zu bekommen. Das ist bei Kindern besonders kritisch, aber eigentlich bei Erwachsenen keinen Deut anders.

Diese rechtfertigende Indikation zwingt mich – ganz egal, wie unsere Diskussion ausgeht und wie der Gemeinsame Bundesausschuss entscheidet –, sofern ich Zugang zu einem PET/CT habe, es zur Strahlentherapieplanung zu nutzen, weil es über das CT sowieso eine Individualisierung und über das zusätzliche PET eine noch bessere Individualisierung ermöglicht. Wenn ich darauf verzichte, mache ich mich im Sinne der Strahlenschutzgesetzgebung eigentlich strafbar, wenn ich Zugang dazu habe.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist aber schlecht.

**Thomas Herrmann:** Es ist leider noch nicht überall in Deutschland der Fall, wird aber mit Sicherheit in zehn Jahren der Fall sein, dass in großen strahlentherapeutischen Zentren, wo Jugendliche und Kinder mit Lymphom behandelt werden – das wurde gerade schon angesprochen –, ein Zugang zum PET/CT als Bestrahlungsplanungsinstrument vorhanden sein wird.

Dann wird dies nach geltendem Strahlenschutzrecht Standard sein – und zwar auch zur Definition des Zielvolumens. Es geht nicht nur um die Definition, wo ich bestrahlen muss, sondern ich muss auch wissen, wie ich wo bestrahlen muss. Das ist ein kleiner Unterschied. Den Hämatonkologen reicht es eigentlich zu sehen, ob dort noch etwas ist oder nicht. Dann spritzen sie. Wenn sie Glück haben, gelangt es an die Stelle. Oft haben sie beim Lymphom Glück – ich will ihnen nicht zu nahe treten, wenn sie nicht anwesend sind. Aber ich bin gezwungen, genau die richtige Stelle zu treffen. Jedes Verfahren, das mir diese Stelle besser darstellt, habe ich einzusetzen.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, darauf kommen wir vielleicht gleich noch einmal zurück. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Der Beitrag, der gerade gemacht wurde, unterstützt, was ich sagen wollte. Herr Mohnike hat gesagt – Sie haben das resümiert –, dass PET nicht bei allen eingesetzt wird. Bei Kindern muss es grundsätzlich eingesetzt werden, damit wir eine möglichst optimale Definition der Bestrahlung und der bestrahlten Region bekommen. Deswegen werden grundsätzlich bei jedem Kind, das im Rahmen unserer Studie behandelt wird – das sind über 95 % der Kinder in Deutschland –, ein Staging-PET und ein Restaging-PET gemacht. Das Staging-PET wird durchgeführt, um möglichst optimal und sicher im Sinne der

Strahlentherapeuten zu definieren, welche Regionen bestrahlt werden müssen. Das Restaging-PET wird gemacht, um festzustellen, ob überhaupt bestrahlt wird oder nicht. Insofern unterscheidet sich das. Die Beantwortung der Frage, ob ein PET eingesetzt werden muss oder nicht, richtet sich nach dem daranhängenden Therapiekonzept. Wenn Strahlentherapie gegeben wird, wie es bei den Kindern, bei denen man das sehr sorgfältig planen muss, der Fall ist, braucht man ein Staging-PET.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Herrn Herrmann möchte ich eine kurze Antwort geben. Sie unterstellen bei dieser rechtfertigenden Indikation, dass Sie die Bestrahlung durch PET genauer als ohne PET wahrnehmen können.

**Thomas Herrmann:** Ja.

**Fülöp Scheibler:** Wir versuchen erst einmal, diese Fragestellung zu beantworten. Wenn wir das schon wüssten, würde ich Ihnen recht geben. Dann wären wir uns alle einig. Die Fragestellung des G-BA an uns lautete: Funktioniert die Bestrahlungsplanung mit PET tatsächlich besser als ohne PET?

**Thomas Herrmann:** Dann müssen wir einen Analogieschluss zum CT machen, da uns die andere Möglichkeit erst in 20 Jahren zur Verfügung stehen wird. Vor Einführung des CTs zur Bestrahlungsplanung haben wir standardisierte Bestrahlungsfelder mit einer erheblichen Toxizität gemacht, weil wir nicht genau wussten, was in unserem Bestrahlungsfeld ...

Beim Hodgkin ist das ganz leicht zu beschreiben. Dabei gab es Halsfelder, die an der Wirbelsäule endeten und die bis in die Achselhöhlen gingen. Das war genau definiert; sie waren begrenzt. Mit Einführung des CTs konnten wir die Bestrahlung auf die sichtbaren Lymphknoten begrenzen, wobei wir dazusagen müssen, dass wir bestimmt viele Lymphknoten – im Sinne der Ausführungen von Herrn Laniado – bestrahlt haben, die nur entzündlich vergrößert waren. Wir haben immer noch zu viel bestrahlt. Das ist der Beweis.

Wir werden das auch beim PET nicht schneller bekommen als in den 20 Jahren, die wir für die CT-Bestrahlungsplanung bekommen haben. Aber es gibt keinen vernünftigen Grund anzunehmen, dass es durch das PET schlechter wird, oder?

**Fülöp Scheibler:** Grundsätzlich hat das CT das Glück der frühen Geburt, weil es damals nicht die sozialrechtlichen Voraussetzungen gab, die es heute gibt. Heute muss der Nutzen jedes neuen diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens nachgewiesen sein. Unsere Aufgabe ist es – ob sie dankbar oder undankbar ist, lasse ich dahingestellt sein –, neue Verfahren und nicht die etablierten Verfahren zu bewerten. Das ist der Unterschied zum CT. Es geht nicht darum, sämtlichen Fortschritt in der Medizin infrage zu stellen. Ich glaube

Ihnen, dass die Situation mit CT im Vergleich zur Situation ohne CT durchaus einen Vorteil gebracht hat.

Wir wollen den Zusatznutzen der PET bei der Bestrahlungsplanung im Vergleich zum reinen CT nachweisen. Das können wir nur anhand von Studien machen. Solange uns diese Studien nicht vorliegen, haben wir ein Problem. Wenn wir sie vorliegen haben, stimme ich völlig mit Ihnen überein.

**Thomas Herrmann:** Dann können wir auch wieder einen Analogieschluss machen, indem wir Tumore nehmen, die den Nutzen schnell beweisen, nämlich Bronchiakarzinome, sodass man sagen kann: Die Einbeziehung von befallenen Lymphknoten verbessert die Prognose bei einer mittleren Überlebenszeit von beispielsweise einem Jahr. Beim Hodgkin werden Sie das, wie wir vorhin besprochen haben, erst in 20 Jahren wissen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Ich sehe folgendes Problem: Wenn das Ihr Zielauftrag ist, wird er scheitern, weil Sie keine Studie ... Die Diskussion zwischen Frau Kunz und Herrn Lange und insbesondere die methodischen Argumente von Frau Kunz haben ergeben, dass Sie das nicht herausbekommen werden. Das scheitert an der klinischen Realität, weil Sie nur definitiv nachweisen können, wenn Sie wirklich konkordant positive Befunde biopsieren und sagen: Mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit sind 95 % nicht entzündlich bedingt.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist definitiv ein Missverständnis. Um zu zeigen, dass man einen Zusatznutzen hat, reichen die diskordanten Befunde aus, dass das veränderte strahlentherapeutische Management – ein Verzicht auf Strahlentherapie, gegebenenfalls eine Eskalation oder eine bessere Lokalisation – tatsächlich mit einem Nutzen verbunden ist. Da braucht man die konkordanten Befunde nicht, denn dabei gibt es keine Differenz zum bisherigen Vorgehen. Daher ist das ein Missverständnis.

**Dieter Körholz:** Herr Lange, dabei gibt es zwei Probleme.

Erstens: Wenn Sie das wirklich machen wollen, würde das für das praktische Vorgehen bedeuten: Sie haben ein Kind im Alter von sechs Jahren mit fünf befallenen Regionen nach unserem Algorithmus. Dabei gibt es zwei diskordante Regionen, bei denen morphologisch kein oder ein fraglicher Befund vorliegt. Nach dem PET-Befund ist es positiv. Dieses Kind ist biopsiert und einer Operation unterzogen worden. Sie fangen mit der Behandlung an. Sie müssen vor dieser Behandlung noch einmal eine Operation machen. So eine Studie – ich weiß nicht, ob ich falsch liege – werden Sie von keiner Ethikkommission genehmigt bekommen.

**Moderator Stefan Lange:** Wir reden jetzt aneinander vorbei. Es geht nicht um irgendwelche ... Es geht nur um die Optimierung der Strahlentherapie.

**Dieter Körholz:** Ja. Bitte lassen Sie mich kurz ausreden.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz, bitte.

**Dieter Körholz:** Sie wollen doch auch ausreden können.

Zweitens: Sie bekommen den Nutzen – auch den Nutzen in Bezug auf die Strahlentherapie – erst heraus, wenn so eine Studie abgeschlossen ist, das heißt: 2018. Sie werden das nur dann vorher herausbekommen, wenn es in einer Katastrophe endet.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey.

**Gerd Krummrey:** Ich glaube, man kann Ihre Ausführungen nicht unkommentiert stehen lassen, dass es im SGB V die Bestrebung gäbe, dass jede neue Methode ihren Nutzen beweisen müsse. Das stimmt so nicht. Dem G-BA liegt ein Antrag nach § 137 c SGB V – stationäre Methodenbewertung – und nach § 135 SGB V – ambulante Methodenbewertung – vor. Sie haben recht – das haben Sie auf Ihrem Herbstsymposium ausführlich diskutiert; das wollen wir hier nicht aufmachen –: Da gibt es schon Unterschiede.

Die Methode PET ist im Moment im Krankenhaus anwendbar. Im Antrag nach § 137 c SGB V geht es um die Prüfung, in welcher Form das in Zukunft weiterhin der Fall sein wird. Darauf wird sich der Krankenhausesektor – von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ist heute niemand anwesend – beschränken, was § 137 c angeht. Das ist mir ganz wichtig.

Ich möchte noch den Aspekt der Strahlenschutzgesichtspunkte ansprechen. Wir im G-BA haben zu prüfen, ob eine Methode für die ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Patienten notwendig ist. Da ist keine Rede von Zusatznutzen; es kann auch eine Äquivalenz sein – gerade unter diesen Strahlenschutzgesichtspunkten. Das heißt: Wenn wir eine Methode haben – auch wenn die Galliumszintigraphie vielleicht historisch ist –, die im Nachgang strahlentherapeutische Dosen verringern kann, wäre auch ein äquivalentes Verfahren, das unter Strahlenschutzgesichtspunkten zu einer Reduktion führt, für eine notwendige Versorgung der Patienten weiterhin vorzuhalten.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, wunderbar, Herr Krummrey. Das ist eine spannende Diskussion: § 137 c, § 135 a, § 146 f.

Die Frage ist, ob das laut Sozialgesetzbuch – Sie haben es gesagt – medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist. Irgendwo steht auch etwas zum Nutzen, aber im Prinzip sind wir uns einig. Notwendig kann nur das sein, was auch notwendig ist. „Zusatznutzen“ würde zum Beispiel auch bedeuten, dass es eine geringere Strahlendosis ist; das ist völlig klar. Wenn ich zum gleichen Ergebnis ...

**Gerd Krummrey:** Sie thematisieren einen Nutzenaspekt!

**Moderator Stefan Lange:** ... mit einer geringeren Strahlendosis komme, habe ich natürlich sofort einen Zusatznutzen. Da beißt die Maus keinen Faden ab.

Man müsste eigentlich vorher zeigen, dass es tatsächlich auch ein Äquivalent ist. Aber der Nachweis der Äquivalenz ist immer ein großes Problem; das wissen wir alle. Daher stimmt das Statement von Herrn Scheibler schon.

Noch einmal: Von der GKV darf nur erstattet werden, was ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich und notwendig ist. So etwas wie Nutzen steckt natürlich da drin, sonst könnte es nicht notwendig sein.

Ich komme zu einem kurzen Statement meinerseits, damit kein Missverständnis mehr existiert. Es geht nicht mehr um die Frage: Müssen wir es unbedingt randomisieren? Das IQWiG wird wahrscheinlich mit RCT-Fetischismus gleichgesetzt; das ist falsch. Sie können unser Methodenpapier oder die entsprechenden Berichte lesen. Es hängt natürlich auch davon ab, welche Effekte wir erwarten. Wenn die Effekte nur groß genug sind – Herr Kobe, Sie hatten vorhin das Beispiel mit dem Gipsarm genannt ...

(Michael Laniado: Mit dem gebrochenen Arm, nicht mit dem Gipsarm!)

– Genau, mit dem gebrochenen Arm. Die Frage war, ob ich einen gebrochenen Arm richten soll oder nicht. Das hängt auch ein bisschen vom Bruch ab.

Es gibt sogenannte dramatische Effekte. Dabei verzichtet selbst das IQWiG auf das Erfordernis vergleichender Studien. Da reichen uns möglicherweise auch Fallserien. Ich bin mir nicht sicher, ob auch bei der PET-Anwendung so eine Situation besteht. Das kann sein; das müsste man prüfen. Ich wollte an dieser Stelle klarmachen, dass es nicht nur um Randomisierung – das ist ein böses und schreckliches Wort –, sondern um aussagefähige Studien geht. Darauf kommen wir vielleicht gleich noch zu sprechen. – Jetzt hat Herr Grünwald das Wort.

**Frank Grünwald:** Sie haben einen wichtigen Punkt angesprochen. Es geht nicht mehr um die Evaluation einer brandneuen Methode. Das PET gibt es seit zig Jahren. Es geht eigentlich darum, im Vergleich zum internationalen Standard, bei dem das PET bei Lymphomen dazugehört, in Deutschland diese Lücke zu schließen.

Deswegen sind die Kriterien, die Sie zuletzt genannt haben, aus meiner Sicht entscheidend. Es geht nicht darum, von Anfang an zu überprüfen, ob das eine Methode ist, die sich anhand von ganz streng ausgesuchten Studien in ihrer Wertigkeit belegen lässt. Dabei mag es Schwierigkeiten geben, die zunehmen werden, weil das Verfahren international weiter zunehmen wird. Es wird immer mehr Standard werden. Irgendwann wird niemand mehr eine Studie auflegen mit einer Selbstverständlichkeit, die überprüft werden soll. In dieses Dilemma kommen wir aus meiner Sicht. Es geht wirklich nur darum, eine Lücke zu schließen. Im Moment gibt es dazu eine Chance.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Bockisch.

**Andreas Bockisch:** Sie haben das so schön dargestellt, sodass ich da anschließen möchte. Wenn man nuklearmedizinisch tätig ist, ist der Effekt des FDG-PET so deutlich, dass sich jede weitere Studie erübrigt. Deshalb gibt es wahrscheinlich auch so wenige. Die Sache, dass wir damit beim Lymphom ein sehr gutes Signal bekommen, ist klar. Das haben Sie verdienstvoll in Ihrer Studie herausgearbeitet.

Ich habe hier die Orientierungshilfe, die als Empfehlung von der Strahlenschutzkommission für radiologische und diagnostische Untersuchungen herausgegeben wird. Sie arbeitet natürlich nicht auf dem Evidenzniveau, sondern bildet die klinische Realität ab. Die gebe ich Ihnen zur Literatur.

(Der Redner überreicht eine Broschüre.)

**Moderator Stefan Lange:** Danke schön.

**Andreas Bockisch:** Die Seiten, die sich auf das Lymphom beziehen, sind geknickt.

**Moderator Stefan Lange:** Die haben wir schon, danke.

**Michael Laniado:** Die nächste Ausgabe ist schon fast fertig.

**Moderator Stefan Lange:** Ah ja. – Jetzt möchte ich Herrn Herrmann fragen, weil ich etwas nicht ganz verstanden habe. Sie haben gesagt: Wir können mit PET bzw. PET/CT die Bestrahlungsplanung sehr viel genauer ausrichten. Ich meine, mich zu entsinnen – wir reden über Strahlenschutz und über eine möglichst geringe Strahlenbelastung –, dass es durchaus Ergebnisse gab, dass Bestrahlungsfelder nicht kleiner geworden sind, nachdem man eine PET durchgeführt hat, sondern dass sie durchaus auch größer werden.

(Thomas Herrmann: Ja! – Jörg Mahlstedt: Gott sei Dank!)

– Sie sagen: „Gott sei Dank.“ – Aber wenn wir unter Umständen gar nicht so genau wissen – ich behaupte das einfach ein bisschen brutal –, was wir eigentlich sehen, weil wir – die Goldstandardproblematik haben wir diskutiert; selbst bei diskordanten Befunden gibt es nur wenig – das Problem der falsch Positiven haben – wir überdiagnostizierten –, würden wir vielleicht Gewebe überflüssig bestrahlen, nur weil wir glauben, dass das, was im PET angezeigt wird, etwas Böses ist. Es wäre doch sinnvoll, das noch einmal zu untersuchen, ob es wirklich gut ist, die Bestrahlung eventuell auszuweiten.

**Thomas Herrmann:** Solche Untersuchungen sind auf dem Wege. Sie haben die Vorgaben gerade gehört: Seit fünf Jahren gibt es PET und PET/CT. PET/CT zur Strahlentherapieplanung wird zurzeit erst in wenigen Einrichtungen Deutschlands intensiv erforscht. In der Regel reduzieren sich für die klassischen Indikationen, nämlich für

Hirntumore, Kopf-Hals-Tumore und Bronchialkarzinome, die Strahlentherapiefelder um etwa 30 %; damit reduziert sich auch die Toxizität für die Patienten.

Ob das beim Lymphom so ist, sei noch dahingestellt. Da kann es durchaus die Möglichkeit geben, dass das Feld größer sein muss, als es ohne PET-Signal wäre. Da wird man sicherlich noch ein bisschen warten müssen. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Das Kriterium für dieses falsche Feld ist das Lokalrezidiv. Lokalrezidive treten im Schnitt nach Strahlentherapie beim Hodgkin nach drei, vier oder fünf Jahren ein. Das heißt: Wir hatten bisher zu wenig Zeit. Das ist aber das Problem bei allen. Trotzdem würde ich – Sie würden das bestimmt genauso machen, wenn es Sie beträfe – nicht auf diese wertvolle Zusatzinformation verzichten.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kunz.

**Regina Kunz:** Erstens: Wir kennen die Hutchings-Studie von 2007, die in einem ganz netten Vergleich gezeigt hat: Wir haben 30 Patienten mit PET evaluiert. Aber das PET-Ergebnis wurde nicht zur Definition der anschließenden Behandlung verwendet. Die Behandlung wurde konservativ, mit den bisherigen Methoden festgelegt. Die Patienten wurden bestrahlt. Nach einem Jahr wurde geschaut: Was ist passiert? Wie würden wir das Strahlenfeld definieren? In zehn Fällen hätte man es anders definiert: in sieben Fällen größer, in zwei Fällen kleiner und in einem Fall hätte es zu einem komplett anderen Staging geführt. In der Nachbeobachtungszeit, die nach Ihren Ausführungen kurz ist, ist ein einziges Rezidiv aufgetreten – aber nicht im schon bekannten Teil. Von den Befunden her, die man gesehen hat, war klar: In der Vergrößerung des Strahlenfeldes ist kein Befund aufgetreten. Das führt zu der Frage: Ist die Vergrößerung des Strahlenfeldes wirklich angemessen, oder ist sie unangemessen?

**Thomas Herrmann:** Damit stehen wir vor folgendem Problem, das auch in der Studie von Picardi diskutiert wird: Was passiert an Stellen, an denen die Zahl der clonogenen Zellen, die FDG speichern, so gering ist, dass sie im PET nicht erscheinen? Dann werden sie natürlich auch von der Strahlentherapie nicht erfasst werden. Solche Situationen wird es immer geben. Aber das kann doch nicht zur Konsequenz führen, dass wir uns des Verfahrens begeben und das gar nicht erst machen.

**Regina Kunz:** Aber in der Hutchings-Studie gab es die umgekehrte Situation: Es hat im PET mehr angereichert, als wenn man konservativ ein Staging durchgeführt hätte.

**Thomas Herrmann:** Das ist der übliche Zustand.

**Regina Kunz:** Man hat in diesem Zusatzbereich, der nicht bestrahlt worden ist – man hat nach der konservativen Bestimmung des Strahlenfeldes bestrahlt –, in diesem möglicherweise zu kurzen Follow-up keine Veränderungen gesehen. Da ist kein Rezidiv entstanden, sodass nach wie vor aus meiner Sicht die Frage im Raum steht: Wenn wir über PET ein größeres als

das bisherige Strahlenfeld definieren, behandeln wir den Patienten übermäßig, fügen ihm Strahlenschaden zu – das wurde vorhin schon diskutiert – oder machen wir etwas Gutes und verhindern wirklich Lokalrezidive? Aus meiner Sicht ist die Datenlage in diesem Bereich noch nicht geklärt.

**Thomas Herrmann:** Nein, das ist richtig. Die Größe des Bestrahlungsfeldes ist von einer Fülle von Faktoren abhängig, unter anderem von der lokalen Beweglichkeit während der Strahlentherapie. Nicht umsonst gibt es heute Verfahren, in denen wir versuchen, uns an bewegte Zielvolumina anzupassen – Stichworte: Beweglichkeit und Gating. Es gibt eine Menge von Fehlermöglichkeiten, die drin sind. Was Sie aus der Hutchings-Studie vortragen, könnte allein damit zu tun haben, dass der Sicherheitsabstand um das Feld herum zu gering gewählt worden ist. Dann hätte es überhaupt nichts mit PET zu tun, sondern das wäre eine schlechte Strahlentherapieplanung.

Das Problem dabei ist: Wenn ich Zugang zu dem Verfahren habe, kann ich es einfach nicht ignorieren. Ich muss es zumindest für meine Strahlentherapieplanung ins Auge fassen, weil mich die Gesetze dazu zwingen.

Ich möchte noch einmal auf mein CT-Beispiel zurückkommen: Der Übergang von der standardisierten Bestrahlungsplanung zur CT-Planung hat übrigens nicht dazu geführt, dass wir mehr Patienten geheilt hätten, aber wir haben die Toxizität deutlich verringern können. Ob Sie 60 Gray in einem kleinen oder in einem großen Feld geben – wenn der Tumor drinliegt, killen Sie ihn immer. Wenn das Feld zu groß ist, richten Sie einen großen Schaden an.

Die Strahlenschutzgesetzgebung geht – ich bin wie Frau Stöver Mitglied der Strahlenschutzkommission – von einer anderen Philosophie aus. Danach ist alles einzusetzen, was zu einer rechtfertigenden Indikation, also zu einer möglichst kleinen, für den Patienten gerade noch tolerablen Strahlenanwendung, führt.

Selbst wenn das durch Studien noch nicht belegt ist, kann ich einfach nicht warten und sagen: Ich mache die Felder so groß; mich interessiert das PET gar nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Alles klar. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Bei den Kindern läuft das etwas anders. Wir evaluieren erst einmal mit unseren Strahlentherapeuten prospektiv, ob sich die Felder tatsächlich ändern, wenn man das PET einführen würde. Bei uns wird die Bestrahlung im Moment nur nach morphologischen Kriterien durchgeführt. Aber für die Frage, welche Lymphknotenregionen bestrahlt werden, wird das PET benutzt. In bestimmten Regionen im Halsbereich entscheidet das PET in 50 % der Fälle, ob sie befallen oder nicht befallen sind, weil man aufgrund einer morphologischen Aussage viele unsichere Entscheidungen hätte. In anderen Regionen ist das deutlich niedriger. Das waren nie Regionen, die bisher vor einer Strahlentherapie biopsiert worden wären, weil

man dann den Patienten an multiplen Stellen hätte biopsieren müssen. Das heißt: Man hat bisher immer aufgrund der morphologischen Kriterien eine Entscheidung getroffen, bei der man in 50 % der Fälle falschlag. Von diesen bis zu 50 % fraglichen Befällen entscheidet das PET – korrigieren Sie mich, wenn ich mich irre, Frau Kluge – in etwa 50 % der Fälle, dass die Region nicht befallen ist. In durchschnittlich etwa 50 % ist die Region nicht befallen.

In solchen Situationen, in denen große Unsicherheit herrschte, haben Sie etwas mehr Klarheit. Ob das die richtige oder die falsche Klarheit ist, werden wir nie herausbekommen. Aber im Durchschnitt werden Sie vielleicht die Zahl der zu bestrahlenden Regionen um 10 % bis 15 % reduzieren, indem Sie PET einsetzen, weil Sie klarer entscheiden, was nach Konvention – nicht durch Diagnostik und nicht durch Biopsie – bewiesen eine befallene Region ist.

**Moderator Stefan Lange:** Ich möchte nachfragen. Das heißt: Wenn Sie PET einsetzen, führt das im Mittel bei 100 Patienten zu einer geringeren Bestrahlungsintensität und Strahlenbelastung, weil sie im Mittel weniger bestrahlt werden als ohne den Einsatz von PET? Ich hatte es so verstanden, dass es auch in der Literatur Hinweise gibt, dass durch PET größere Bestrahlungsfelder entstehen und damit mehr bestrahlt wird. – Das schließen Sie aber aus?

**Dieter Körholz:** Das ist die Frage. Das machen wir in der Kinderstudie nicht. Wir richten die Feldgröße nicht nach dem PET aus, sondern nach dem morphologischen Befund. Dieser Punkt spielt bei den Kinderstudien keine Rolle. Das PET spielt für die Feldgröße keine Rolle, sondern nur für die Frage, ob eine Region befallen ist oder nicht. Wir haben in bestimmten Situationen wie zum Beispiel im Halsbereich bis zu 50 % der Regionen, in denen Unklarheit herrscht, ob sie befallen ist oder nicht. Wenn Sie schauen, wie oft das PET in diesen Regionen positiv oder negativ ist, sehen Sie, dass ungefähr 50 % positiv und 50 % negativ sind. Das heißt also: Nur noch 50 % der unklaren Regionen werden bestrahlt.

**Moderator Stefan Lange:** Alles klar. Das habe ich verstanden. Es kann nicht der Fall auftreten – ich frage nochmals nach, damit ich das verstehe –, dass eine Region morphologisch unauffällig, aber PET-positiv ist?

**Dieter Körholz:** Wie ist die Definition? Morphologisch unauffällig und PET-positiv gibt es. Das wird aber nicht als befallen gewertet.

**Moderator Stefan Lange:** Das war meine Frage. Das habe ich verstanden.

**Dieter Körholz:** Wir haben die Definition: Lymphknoten unter 1 cm, PET-positiv – nicht befallen.

**Moderator Stefan Lange:** Führt das also bei den Kindern immer zu einem Weniger an Bestrahlung?

**Dieter Körholz:** Es führt wahrscheinlich nicht zu einem Mehr an Bestrahlung. Um diese Frage zu beantworten, müsste man das mit den historischen Kontrollen vergleichen. PET führt in Situationen, in denen man vorher nicht wusste, ob man das bestrahlen muss oder nicht, zu einer Festlegung, was tatsächlich bestrahlt wird oder nicht. Dabei hatte man sich möglicherweise mehr für Befall und Sicherheit entschieden.

**Moderator Stefan Lange:** Noch einmal: Rein logisch kann es nur dazu führen, dass weniger bestrahlt wird. Wenn Sie sagen, Sie glaubten immer dem Negativen – bei konventionell-positiv und PET-negativ bestrahle ich nicht, umgekehrt bestrahle ich bei konventionell-negativ und PET-positiv auch nicht; das nennt man Believe the Negative –, haben Sie immer weniger.

**Regine Kluge:** Das könnte nur dann zu einem Mehr führen, wenn ich die fraglichen Befunde prinzipiell als negativ angenommen hätte. Das ist nie gemacht worden.

**Dieter Körholz:** Das ist in der Vergangenheit nicht gemacht worden. Aber es ist auch nicht systematisch untersucht worden, wie oft man in den fraglichen Regionen bestrahlt hat oder nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Ich habe Sie verstanden. Bei den Kindern ist das so. – Herr Mohnike ist jetzt dran.

**Wolfgang Mohnike:** Ich gebe dazu ein kurzes Statement: Bei den Erwachsenen ist es auch so.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Michael Laniado:** Wir müssen auch Herrn Herrmann noch hören.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, aber wir haben eine Reihenfolge. – Herr Dietlein.

**Markus Dietlein:** Ich möchte das mit einer Zahl unterlegen. Bei den Erwachsenen ist es ebenso. In den 90er-Jahren war die Nummerierung HD-9. Dabei sind 80 % der meist jungen Erwachsenen bestrahlt worden. In der HD-15 zwischen 2003 und 2008 waren das 12 %, ohne dass man die hohen Heilungsraten – zumindest über 18 Monate – damit kompromittiert hätte. Daran erkennen Sie den Unterschied. Bestrahlt wurde immer nur, wenn es ein morphologisches Korrelat gab. Es wurde nie jemand nur aufgrund eines PETs ohne Korrelat bestrahlt. Diese Kombination gab es nicht.

**Moderator Stefan Lange:** Danke.

**Thomas Herrmann:** Vielleicht hilft es Ihnen fürs Verständnis: Die Geschichte der Strahlentherapie beim Hodgkin geht von der Überlegung aus – Kaplan hat das in den USA vor 30 Jahren gemacht –, alle Lymphknoten des Menschen zu bestrahlen. Damals hat man

eine sogenannte totale nodale Bestrahlung gemacht. Erst mit Einführung der Chemotherapie und durch die vielen Studien, die in Köln durchgeführt worden sind, ist das Verfahren immer differenzierter geworden. Aber noch vor Jahren war es üblich, eine bestimmte Region ausschließlich zu bestrahlen.

Jetzt wurde Folgendes gesagt, das bei Ihnen offensichtlich Widerspruch hervorruft: Das Bestrahlungsfeld ist natürlich, wenn ich es PET-definiert bestrahle, nie eine Region. Im Normalfall ist es immer in einer Region, aber es kann natürlich größer sein als bei einer anderen Bildgebung. Das kann man nicht einfach miteinander vergleichen.

Wir verlassen allmählich – bei den Kinderstudien ist es schon so weit, bei den Erwachsenenstudien erwarte ich es demnächst – die Bestrahlung von Regionen, die in den letzten Kinderstudien immer noch üblich war, und begeben uns dank des PETs mehr und mehr zur Bestrahlung nur des befallenen Zielvolumens.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Dabei muss man eine Einschränkung machen. Wir haben das bei den Kinderstudien systematisch durch unsere Strahlentherapeuten untersucht. Bei den ganz kleinen Kindern haben Sie, wenn Sie eine nodale Bestrahlung mit einem entsprechenden Sicherheitsraum machen, ein größeres Bestrahlungsvolumen, als wenn Sie die Region bestrahlen. In diesen Fällen wird die involvierte Region bestrahlt. Das heißt: Bei den Kindern kommen Sie nicht über das hinaus, was man Involved Field nennt. Bei den kleineren Kindern kann die Involved-Field- kleiner als die Involved-Node-Bestrahlung sein, weil man bei der Involved-Node-Bestrahlung auch einen Sicherheitsabstand hat.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. – Es gab den wichtigen Hinweis, dass sich dieser Bericht nicht nur mit Hodgkin, sondern mit allen malignen Lymphomen, also auch mit Non-Hodgkin-Lymphomen, befassen muss. Ist dabei die Situation gleich?

**Wolfgang Mohnike:** Sie ist prinzipiell nicht unterschiedlich.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Dieter Körholz:** Herr Lange, ich würde gern noch einen Kommentar machen, der genau hierhin passt. Sie haben eben in einer Bemerkung gesagt: falsch-positiv – Upstaging.

Es erfolgt kein Upstaging durch falsch-positiv, weil wir nicht wissen, ob PET-positiv gleich falsch-positiv ist. Es kann auch sein, dass ein Befund PET-positiv und morphologisch positiv ist. Nur dann würden wir PET-positiv plus morphologischer Befund als befallen bewerten. Sie bekommen dadurch möglicherweise ein Upstaging. Das ist die eine Entwicklung.

Durch die modernere Bildgebung bekommen Sie eine Verschiebung von den niedrigen zu den mittleren und zu den höheren Therapiegruppen. Man könnte fragen, ob das zu einem Over-

treatment der Patienten führt. Gleichzeitig haben wir die Therapieintensität – die Zahl der Chemotherapieblöcke, die Intensität der Chemotherapieblöcke und vor allen Dingen die Intensität der Strahlentherapie – der ganzen Gruppe dramatisch reduziert. 1978: 36 Gray pro Feld, 2005: nur noch 20 Gray pro Feld. 1978: Extended Field, jetzt nur noch Involved Node. Trotzdem sind die Behandlungsergebnisse gleich gut geblieben.

Es ist nicht so einfach zu sagen; die Einführung einer neuen Methode führte dazu, dass wir mehr Patienten intensiver behandeln, sodass wir damit ein Overtreatment haben. Parallel hat man die Therapieintensität auch in den Hochrisikogruppen reduziert; trotzdem blieben die Behandlungsergebnisse gleich. Insofern muss man das sehr differenziert betrachten. Man kann nicht sagen, dass neue diagnostische Verfahren automatisch zu einem Behandlungsshift führen.

Nächster Punkt. Möglicherweise selektionieren wir dadurch, dass wir neue Diagnostikverfahren einsetzen, die Patienten, die bei einer Therapiereduktion in niedrigen Stadien behandelt werden, in höhere Gruppen heraus und behandeln sie jetzt richtig. Wenn wir wie in den niedrigen Stadien weniger Therapie geben, werden bei den Kindern allein aufgrund der morphologischen Kriterien 30 % der Patienten nicht mehr bestrahlt werden. Das führt dazu, dass diese Patienten ohne Bestrahlung gleich gut, vielleicht sogar einen Tick besser laufen als die Patienten, die noch bestrahlt werden. Wenn man die Patienten, die mehr Regionen haben, da drinlassen lassen würde – das kann aber niemand wegen der Fallzahlen beweisen –, könnte man sich vorstellen, dass das Ergebnis dadurch auch gefährdet würde.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kluge.

**Regine Kluge:** Ich bin mir nicht sicher, ob das hierhin oder in den nächsten TOP gehört. Aber es schließt sich an die Ausführungen von Herrn Körholz zur Subgruppe Kinder an.

**Moderator Stefan Lange:** Ich glaube, über die Subgruppe Kinder brauchen wir nicht mehr zu reden, weil sich 50 % bis 80 % der Diskussion um die Kinder gedreht hat, was schön und in Ordnung ist.

**Regine Kluge:** Dann würde ich es jetzt gern sagen. Es geht mir um den Begriff Overtreatment durch PET. Das muss man ablehnen; so ist es nicht. Wenn überhaupt, handelt es sich um Overtreatment durch zu intensive Therapie. Dieses Problem haben wir bei den Kinderstudien. Es ist ein spezielles Problem für die Kinder in der Hodgkin-Situation, dass man weiß, dass die momentane Therapie zu intensiv ist und dass man deshalb in den letzten Studiengenerationen versucht hat, schrittweise abzuschwächen.

Dem läuft entgegen, dass die Diagnostik immer besser wird. Dabei ist PET nur ein Teil einer Kette. Auch die Übergänge vom CT zum Spiral-CT oder vom Spiral-CT zum MRT haben den gleichen Effekt gebracht. Das hat zu Milchglas versus Klarglas geführt. Man hat früher durch

Milchglas geschaut und den Befall festgestellt. Irgendwann hat man durch Klarglas geschaut und einfach mehr gesehen.

Es kann nicht das Ziel sein, in Zukunft immer weiter Milchglas nehmen zu wollen und das nicht sehen zu wollen, weil ich nicht die Therapie intensivieren will, weil ich weiß, dass ich sowieso schon zu viel therapiere. Ich muss trotzdem sagen: Ich möchte sehen, wie der Befall ist; möchte es wissen. Ich muss mir Kriterien schaffen, das so zu interpretieren, um die Therapie entsprechend zu modifizieren. Das muss der logische Schritt sein. Ich kann nicht sagen: Ich verschließe die Augen und will nur sehen, was noch durchschlägt.

**Moderator Stefan Lange:** Sorry, das ist wichtig. Diagnostik kann nur dann einen Nutzen entfalten, wenn sie eine Konsequenz hat. Nur etwas zu wissen, hat erst einmal keinen Wert an sich. Das bedeutet manchmal schon, dass man vielleicht zu viel sehen kann.

**Regine Kluge:** Es geht um eine individualisierte Therapie.

**Moderator Stefan Lange:** Denken Sie – das passt nicht, Herr Kobe; darauf werden Sie mich sofort hinweisen – an das MRT im Hinblick auf die Demyelinisierungen. Da sehen Sie – ich hoffe, ich liege nicht ganz falsch – ungefähr bei fast der Hälfte der hier Anwesenden Zeichen einer MS. Das will man gar nicht sehen, weil es gar keine Konsequenz hat und weil es nicht hilft. Man kann durch Bildgebung auch viel zu viel sehen. Das Glas kann auch zu durchsichtig sein.

**Regine Kluge:** Nein, man muss es nur richtig interpretieren. Das haben wir mit unserem Protokoll nach der jetzigen Situation versucht. Die Besonderheit ist, dass wir das diskordant positive PET im Moment nur dokumentieren und nicht berücksichtigen. Das PET entscheidet nur in fraglichen Fällen. Das ist eine Besonderheit für das Kinder-Hodgkin, um nicht Therapie zu intensivieren. Das Gleiche hat man zum Beispiel auch mit radiologischen oder morphologischen Befunden. Beispielsweise werden bis zu drei kleine Lungenherde unter 8 mm ignoriert. Man sieht sie, sagt aber, das gelte nicht als Lungenbefall. Das geschieht nicht, weil man nicht glaubt, dass das Lungenbefall ist, sondern weil man aus der Erfahrung weiß, dass das im Rahmen der Chemotherapie verschwindet und dass es deswegen nicht zum Upstaging, zur Intensivierung der Chemotherapie, führen muss.

So gehen wir im Moment mit den diskordant positiven PET-Befunden um. Das geschieht unter der Annahme, dass sie so klein sind, dass man sie morphologisch noch nicht detektiert. Sie sind vorhanden, aber so klein, dass man annehmen kann, dass sie durch die Chemotherapie mitbehandelt werden. Das ist eine Besonderheit für das pädiatrische Hodgkin. Es ist nicht übertragbar auf die anderen Lymphomgruppen. Das Problem, ein Overstaging durch PET zu haben, besteht nicht, sondern das Problem ist eigentlich, dass die Therapie insgesamt wahrscheinlich sehr intensiv ist und dass man nicht unbedingt jeden einzelnen Befall berücksichtigen muss.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Noch eine Ergänzung: Die Einführung von PET hat beim Kinder-Hodgkin dazu geführt, dass bei den niedrigen Stadien mittlerweile 70 % der Patienten nicht mehr bestrahlt werden. In den mittleren Stadien sind es 50 %. In den Advanced Stages werden etwa 40 % in der laufenden Studie nicht mehr bestrahlt. Das bedeutet eine gigantische Therapiereduktion. Ich hoffe, dass wir erst 2018 wissen, was es gebracht hat. Dann werden wir nämlich sagen können: Das hat den Patienten massiv geholfen, und es konnte den Patienten nur helfen, weil wir das PET eingeführt haben.

**Moderator Stefan Lange:** Ich habe eine Frage dazu. Sie haben das wunderbar erklärt; ich glaube, ich habe das verstanden. – Ich habe trotzdem noch ein Problem. Herr Körholz, Sie haben gesagt, das führe zu vergleichbaren bzw. zu gleichen Ergebnissen, obwohl die Therapie weniger intensiv sei. Jetzt müsste man überlegen, was „vergleichbar“ heißt.

**Dieter Körholz:** „Vergleichbar“ bedeutet: Gleiche ...

**Moderator Stefan Lange:** Das ist schon klar. Ich weiß, was Sie ...

**Dieter Körholz:** Nein, an dieser Stelle möchte ich einhaken. Sie haben von randomisierten Studien gesprochen. Der Goldstandard in der Pädiatrie bei seltenen Erkrankungen sind keine randomisierten Studien, sondern Titrationsstudien. Wir setzen uns eine Soll-Heilungsrate von 90 %. Die Frage ist für uns nicht, wie gut die Therapie ist, sondern ob wir die Soll-Heilungsrate erreichen. – Das ist mit „vergleichbar“ gemeint.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Das heißt, Sie würden es Benchmark oder Soll-Heilungsrate nennen. Aber wie können Sie das interpretieren, wenn es zu einer Stadienverschiebung kommt? Das ist mir noch nicht ganz klar. Denn wenn Sie es historisch vergleichen – wir haben früher Folgendes in diesem Stadium erreicht, heute erreichen wir etwas Äquivalentes in diesem Stadium – und eine Stadienverschiebung haben, ist die Vergleichbarkeit etwas kritisch.

**Dieter Körholz:** Damit haben Sie völlig recht, Herr Lange. Gefährlich wird es sein, wenn man eine Stadienverschiebung um zweistellige Prozentbeträge hat. So etwas haben wir aber nicht. Sie liegt im Bereich um 5 %. In der jetzigen Studie haben wir zusätzlich das Problem, dass wir sie nicht mehr ganz genau mit den Vorläuferstudien vergleichen können, weil der lymphozytenprädominante Hodgkin, der zu 95 % Stadium 1 a und 2 a ist, nicht mehr nach dem Protokoll behandelt wird. Das heißt also: Wir haben nur noch die klassischen Hodgkin-Lymphom-Fälle, von denen sowieso einige etwas mehr Advanced Stages sind.

Wir haben noch einen weiteren Effekt in der jetzigen Studie, den wir im historischen Vergleich auch berücksichtigen müssen. Wir müssen jetzt alle Patienten bis 18 Jahre behandeln. Früher sind einige dieser Patienten im Alter zwischen 16 und 18 Jahren auch im

Rahmen einer internistischen Studie behandelt worden. Das sind in der Regel Patienten, die mehr Advanced Stages haben, sodass wir nicht auf das Komma genau sagen können, welche Verschiebung wir in den Therapiegruppen haben. Das liegt sicherlich in einem Bereich unter 5 %.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Herrmann.

**Thomas Herrmann:** Weil es protokolliert wird und weil es wichtig ist, sollten wir an dieser Stelle Folgendes sagen: Hier wird es so dargestellt, als würde nur die Strahlentherapie Sekundär malignom machen. Das trifft natürlich auch für die Chemotherapie zu. Die Reduktion betrifft nicht nur die Strahlentherapie, sondern auch die Chemotherapie. Es ist mir wichtig, das an dieser Stelle zu sagen.

Wenn es für Kinder spezifische Nebenwirkungen der Strahlentherapie gibt, dann ist es die Tatsache, dass die Strahlentherapie asymmetrische Wachstumsstörungen hervorrufen kann. Das ist ein sehr unangenehmes und kostenintensives Problem, das Kosten während des gesamten Lebens des Kindes verursacht. Insofern ist es außerordentlich wünschenswert, die Strahlentherapie in ihrer Dosis zu reduzieren, damit wir unter 20 Gray bleiben – das ist jetzt in der Kinderstudie der Fall –, und sie vor allen Dingen nicht asymmetrisch durchzuführen. Bei solchen Entscheidungen hilft uns das PET.

**Moderator Stefan Lange:** Ich möchte für das IQWiG sagen, dass wir das wirklich verstanden haben. Wir finden es auch gut, dass insbesondere bei Kindern Strahlendosen vermieden und Bestrahlungsfelder klein gehalten werden.

Die Frage ist: Können wir das wirklich kausal auf die Durchführung einer PET-Untersuchung zurückführen? Diese Frage wird uns im Rahmen unseres gesetzlichen Auftrags gestellt. Wir sehen, dass Sie alle mit Verve sagen: Natürlich, es ist doch augenscheinlich, dass das auf das PET zurückzuführen ist. – Wir dagegen sind etwas nüchterner und haben gesagt: Na ja, in der Literatur ist das alles nicht ganz so schön dokumentiert, wie man es sich vielleicht wünscht.

Man kann sagen: Das liegt daran, dass man solche Studien nicht machen kann; darauf kommen wir gleich noch zu sprechen. Dann müssen wir noch einmal darüber nachdenken. Aber wir sind uns alle einig, dass wir das insbesondere bei den Kindern, aber auch generell wollen. – Herr Körholz und dann Herr Mohnike.

**Dieter Körholz:** Herr Lange, wollen wir jetzt die Tagesordnungspunkte 2 und 3 irgendwie zusammen diskutieren?

**Moderator Stefan Lange:** Genau.

**Dieter Körholz:** Erst einmal biete ich Ihnen an, dass Sie morgen per E-Mail das Studienprotokoll bekommen, damit Sie wenigstens die Gedanken nachvollziehen können, auch wenn es nicht publiziert ist.

**Fülöp Scheibler:** Das haben wir schon.

**Dieter Körholz:** Gut, wunderbar. Dann können Sie unsere Gedanken nachvollziehen.

Zweitens. Sie haben als Grundlage gesagt – das kann ich sehr gut nachvollziehen; das findet meine volle Billigung –, Sie könnten nur gute Studien, zu denen auch Studien mit ausreichenden Fallzahlen gehören, in Ihre Bewertung einbeziehen. Natürlich stellt es bei 150 bis 160 Neuerkrankungen, die wir bisher hatten – möglicherweise sind es mit den anderen europäischen Ländern in Zukunft mehr –, eine Schwierigkeit dar, unsere Daten zu publizieren.

In der Pilotstudie und in der Interimsphase, die bis 2007 lief, haben nicht alle, sondern nur die großen Kliniken eine PET-Untersuchung gemacht. Diese Auswertungen werden 2009 erfolgen. Ich möchte Sie wirklich bitten, diese Sondersituation bei den Kindern zu berücksichtigen. Dass die Datenlage zum PET bei den Kindern dürftig ist, liegt daran, dass wir für gute Studien fünf Jahre Zeit brauchen.

Seit 2002 hat der Trend zugenommen, dass die Kliniken von sich aus PET durchgeführt haben. Diese Daten haben wir gesammelt. Wir werden sie 2009 publizieren. Ich möchte Sie bitten, in Ihrem Bericht zu vermerken, dass die Sondersituation der Kinder eine Bewertung zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr schwierig macht. Das liegt aber daran, dass gute Studien bei uns mehr Zeit brauchen als in der Erwachsenenwelt, wo man höhere Patientenzahlen hat. Aber Sie haben das Versprechen von Frau Kluge und von mir, dass Sie 2009 zwei gute Auswertungen zum initialen Staging und zum Early Response Assessment mit ungefähr 200 Patienten, die ein PET haben, bekommen werden. Wir werden, sobald die Manuskripte fertig sind, sie Ihnen vorab zusenden. Ich bitte Sie, sie vertraulich zu behandeln, weil wir nicht wissen, wer Konkurrenzanbieter ist usw. Die Manuskripte bekommen Sie vorab, aber bitte vermerken Sie im Bericht, dass es nicht früher geht.

Vorher bekommen Sie auch keine großen Datenlagen. Wir sind mittlerweile die weltweit größte Studiengruppe. Die Amerikaner haben eine andere Zielrichtung: Sie haben tatsächlich eine diagnostische Fragestellung, die aber auch erst 2013 beantwortet sein wird. Sie werden mehr als die Daten, die wir aus der Pilotstudie zum Staging und zum Early Response Assessment haben, in den nächsten drei bis vier Jahren kaum bekommen.

**Moderator Stefan Lange:** Seien Sie versichert: Das ist alles dokumentiert.

**Dieter Körholz:** Deswegen habe ich es gesagt.

(Heiterkeit)

**Moderator Stefan Lange:** Wir werden das im Bericht entsprechend würdigen. – Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Ich möchte zwei Ergänzungen machen: Bemerkung eins: Auch bei den Erwachsenen geht es natürlich darum, sowohl die Toxizität der Chemotherapie als auch die Toxizität der Strahlentherapie bei vergleichbaren Heilungsraten zu reduzieren.

Bemerkung zwei: Wir planen in Berlin und Brandenburg eine Studie zum Non-Hodgkin-Lymphom und sind um eine bioptische Absicherung bemüht, die möglicherweise schon initial durchgeführt werden soll. Aber auch dabei werden die Daten nicht in den nächsten 14 Tagen vom Himmel fallen. In dieser Situation befinden wir uns.

Das heißt: Sie sollen heute entscheiden und wir müssen Ihnen leider sagen, dass wir das zwar aufgrund der bisherigen klinischen Erfahrung für eine sinnvolle, wünschenswerte und unverzichtbare diagnostische Möglichkeit halten, dass aber die Datenlage aufgrund der schon geschilderten Eigenschaften von medizinischen Studien noch etwas auf sich warten lassen wird.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Bockisch.

**Andreas Bockisch:** Haben Sie auch das Protokoll der PETAL-Studie?

**Regina Kunz:** Ja.

**Andreas Bockisch:** Ansonsten hätte ich es Ihnen besorgt. – In die Kreation der Studie waren wir intensiver involviert. Das Problem mit den Studien ist, dass sie die Zielsetzung haben zu beweisen, dass PET gut ist. Wir haben das Problem, dass wir eigentlich wissen, dass PET gut ist; unsere onkologischen Partner wissen das auch. Wir haben das Problem, es wegzulassen. Eine Studie, die so konzipiert ist, dass man praktisch vorsätzlich schlecht handelt, ist natürlich nicht vertretbar. Insofern sind die Studien – auch die pädiatrischen – so angelegt, dass man sich bestimmte Teilaspekte aussucht. PET soll die Entscheidung bringen, dass entweder eine Dosisescalation für bestimmte Patienten nötig wird – das ist zumindest bezüglich des Überlebens günstig – oder dass man – das ist natürlich sehr viel gefährlicher – aufgrund der PET weniger therapiert, was natürlich die Toxizität reduziert.

Man kann nur solche Studien machen, bei denen man Schritt für Schritt bestimmte Variationen durchführt, damit das nicht aus dem Ruder läuft. Solche Studien sind unterwegs; sie dauern natürlich länger. Ich weiß von der PETAL-Studie, dass man ganz schnell zu unfassbar großen Zahlen kommt, die natürlich wahnwitzige Kosten nach sich ziehen. Aber solange so eine Studie läuft, wird eine entsprechend große Zahl von Patienten gefährdet. Erst wenn wir die Studienergebnisse haben, wissen wir, woran wir sind.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Dann können wir dazu gleich beim nächsten Tagesordnungspunkt kommen. Wir waren uns einig, dass wir das Problem der Subgruppe der Kinder sehr ausführlich gewürdigt haben. Auch die Frage nach zusätzlichen Studien hat sich damit

erledigt, dass Sie gesagt haben, es seien Studien unterwegs. Das werden wir entsprechend vermerken.

Bitte erlauben Sie mir eine generelle Bemerkung – ich weiß, dass folgendes Beispiel wieder ein nicht passendes Beispiel ist –: Natürlich hören wir das Argument, dass etwas schon in der Versorgung sei, relativ häufig. Bedauerlicherweise ist manchmal etwas in der Versorgung, was tatsächlich schädlich ist. Alle, die das in der Versorgung anwenden, werden natürlich nie sagen: Na klar, das ist schädlich. Das stellt sich meistens erst heraus, nachdem es irgendjemand doch gewagt hat, entsprechende Studien zu machen, die den Schaden sogar belegen. Ich möchte zu bedenken geben, dass es in Studien nicht immer zum Schaden des Patienten ist, ihm etwas vorzuenthalten; manchmal ist es sogar ein Glück für ihn.

Ich glaube nicht, dass das bei PET so ist – damit Sie mich nicht falsch verstehen. Das wird hierbei ganz anders sein. Aber es gibt solche Erfahrungen, weshalb der Skeptizismus einer solchen Institution wie der unseren überwiegt.

Ich möchte nun zum letzten Tagesordnungspunkt übergehen.

#### **Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes**

**Moderator Stefan Lange:** Beim letzten TOP können Sie uns Ihre Punkte sagen, die Sie an uns richten wollen und die wir jetzt noch nicht besprochen haben; Sie müssen dabei nicht alles wiederholen.

Weiterhin möchte ich zu einer Frage überleiten, die Herr Kleijnen in der Pause an mich richtete. Wenn Sie könnten, wenn Sie das Geld dafür hätten und wenn wir mit unserem Bericht noch zwei, drei oder fünf Jahre warten würden: Was für eine Studie würden Sie auflegen, die uns überzeugt, dass man PET für die vielfältigen Indikationen anwenden muss? – Herr Krummrey, Sie haben die Antwort?

**Gerd Krummrey:** Wir diffundieren ein bisschen durch die Tagesordnungspunkte. Den TOP „Verschiedenes“ möchte ich auch ein bisschen auf die vorherigen Punkte beziehen. Sie haben vorhin gesagt, die CT oder andere gegebene Untersuchungen – das gilt für alle diagnostischen Verfahren gleichermaßen, die schon in der Versorgung sind – hätten sozusagen die Gnade der frühen Geburt. Das heißt: Sie mussten sich nicht an diesen harten Kriterien messen lassen.

Ich frage mich rein intellektuell, wo der Cut ist. Wann war er? War er 2000? War er mit Gründung Ihres Institutes? Meiner Ansicht nach gab es eine diskordante Entwicklung. Es gibt große Entwicklungen in der Methodologie, was aber nicht so in die medizinische Versorgung diffundiert.

Eine Interessenfrage wäre: Welche diagnostischen Verfahren haben nach Ihren Kriterien – zum Beispiel Fryback und Thornbury, Stufe 5 – schon diesen Beweis erbracht? Wir haben gehört, dass es für die Kliniker schon selbst evident ist. Wir verstehen natürlich, dass Sie das so nicht akzeptieren können und dass Sie harte Daten fordern. Aber wir haben auch gehört, welche ethischen Probleme es gibt, wenn man retrospektiv ein paar Jahre zurückgehen und Studien unter Weglassung dieser Methode oder Ähnlichem machen will.

Ich weiß, Sie wollen hier keine methodische Diskussion eröffnen; das verstehe ich auch. Aber trotzdem habe ich die Frage: Gibt es schon solche Methodennachweise für irgendein diagnostisches Verfahren?

**Moderator Stefan Lange:** Selbstverständlich, Herr Krummrey, das wissen Sie doch auch. Die DKG ist auch im Gemeinsamen Bundesausschuss vertreten. Sie haben die Verfahrensordnung mit entworfen und dort sehr klar hineingeschrieben, welche Studien man im diagnostischen Bereich erwartet. Das ist 2005 veröffentlicht worden. Ich glaube, das sollten wir an dieser Stelle besser herauslassen. Daran hat die DKG, die Deutsche Krankenhausgesellschaft, sehr aktiv mitgearbeitet.

Selbstverständlich gibt es moderne diagnostische Verfahren, die genau das bei der Diagnostik zeigen. Diagnostik ist sehr kompliziert zu evaluieren; darüber sind wir uns wahrscheinlich alle einig. Denn zur Diagnostik gehört eben auch die Konsequenz, typischerweise die therapeutische Konsequenz. Das Entscheidende, was Diagnostik ausmacht, ist die Wechselwirkung, durch das diagnostische Wissen eine Therapieentscheidung zum Guten zu verändern. Da gibt es relativ klare Designs, zum Beispiel für das Troponin. Sie können sagen: Das ist ein Laborparameter. Das ist so ähnlich, als würde man sagen: Arzneimittel kann ich ganz leicht prüfen; Laborparameter kann ich ganz leicht prüfen. – Das stimmt alles nicht, aber egal. Das gibt es – dafür zumindest. Das kann man sich auch für andere Dinge vorstellen. Lassen Sie das!

Natürlich ist vieles nicht geprüft worden; darüber sind wir uns auch im Klaren. In der Historie waren noch vor 20, 30 oder 40 Jahren viel größere Effekte zu erwarten. Sie konnten beobachtet werden, weil die Medizin noch nicht so weit war. Wir haben beim Hodgkin-Lymphom das fast paradoxe – in Anführungszeichen – „Problem“ – Sie haben es angesprochen –, dass die Heilungsraten so hoch sind. Wie soll man dabei überhaupt noch Verbesserungen zeigen? Das geht praktisch nicht mehr. Da kann man nur in Richtung Verminderung der Therapieintensität – weniger Toxizität – gehen. Das macht die Designs auch schwierig. Aber wir kommen insbesondere aus verschiedenen Gründen nicht darum herum. Ich will nicht auf finanzielle Restriktionen eingehen, die sich irgendwann einmal auch bei uns zeigen werden – wenn nicht heute, dann in fünf, zehn oder 15 Jahren. Wir müssen versuchen, die Medizin auf eine solch rationale Grundlage zu stellen. Dann können wir nicht mit dem anfangen, was im Jahr 1900 entdeckt worden ist. Aber irgendwann muss man sich trauen.

Aber es steht in der Verfahrensordnung, die Sie mitgeschrieben haben. Daher brauchen wir uns darüber nicht zu unterhalten. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Ich möchte Ihre Frage nach den Studien jetzt nicht beantworten. Denn für uns steht fest, dass wir keine andere Studie machen würden als diejenige, die wir machen. Wir könnten auch keine andere durchführen, weil wir dafür die Patientenzahlen nicht haben. Ich habe allerdings zwei Wünsche.

Erstens: Ihnen liegt unser Studienprotokoll vor. Mich interessiert aus der methodischen Sicht, ob Frau Kunz glaubt, wenn sie unser Protokoll ansieht, dass wir am Ende das gewünschte Ergebnis erzielen und die Frage eindeutig beantworten können, ob man durch einen optimierten Staging- und Restaging-Algorithmus signifikant Therapie reduzieren kann, ohne dass die Behandlungsergebnisse schlechter werden.

Zweitens: Ich würde mir wünschen, dass Sie in Ihrem Gutachten empfehlen, dass man das PET aufgrund der Datenlage und aufgrund der vielen Dinge, die Herr Mohnike und viele von uns angesprochen haben und die auf dem Weg sind, finanziert, wenn es im Rahmen klinischer Studien stattfindet – nicht nur im Rahmen von diagnostischen, sondern auch im Rahmen von therapeutischen Studien, in denen das PET integraler Bestandteil der Diagnostik ist, sowie im stationären wie auch im ambulanten Bereich. Denn dann würden Sie genau das bekommen, was Sie haben wollen: Sie würden eine hohe Motivation haben, dass sich alle bemühen, diese Patienten in klinische Studien zu bringen. Wir hätten in der Pädiatrie nicht mehr das Problem, dass das Restaging-PET in der TG-1, das nur noch ambulant durchgeführt wird, im Wesentlichen nicht bezahlt wird. Die innere Medizin hätte den Riesenvorteil, dass nicht mehr nur 50 % im Rahmen klinischer Studien behandelt werden, sondern möglicherweise 100 %, weil jeder Krankenträger sagen wird: Wenn wir das PET im Rahmen einer klinischen Studie bezahlt bekommen, bringen wir die Patienten in die klinische Studie ein.

Damit würde man am Ende allen Beteiligten am meisten helfen. Man würde Ihre Arbeit verbessern. Sie würden am Ende bessere Daten bekommen und Ihre Arbeit würde erleichtert. Auf unserer Seite würde es eine ganz hohe Motivation geben – nicht nur bei den universitären oder größeren Einrichtungen, die jetzt schon Patienten in klinische Studien einbringen, sondern bei allen anderen auch. Das würde das System tatsächlich besser machen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Körholz, ich danke Ihnen sehr. Eigentlich würde ich am liebsten sofort Schluss machen, weil das ein wunderbares Statement ist.

Das wird protokolliert, aber wir werden das sicherlich gern hervorheben. Wir können das nicht; wir können die Empfehlung dazu geben. Entscheiden kann das höchstens der Gemeinsame Bundesausschuss. Allerdings – das ist das Schöne daran – gibt es die Instrumente, die Sie gerade vorgeschlagen haben. Sie werden aus unserer Sicht – das gebe ich gern zu – noch zu wenig genutzt. Aber ich denke, dass das ein sehr vernünftiger und

gangbarer Weg ist. Das ist eine, wie man heutzutage so schön sagt, Win-win-Situation. Alle gewinnen. Besser kann es kaum sein.

**Dieter Körholz:** Am meisten die Patienten!

**Moderator Stefan Lange:** Dann könnte man sogar Win-win-win sagen. Das nehmen wir sehr gern auf. – Bitte, Herr Kotzerke.

**Jörg Kotzerke:** Ich möchte kurz auf die Historie, auf das Studiendesign und die Abwicklung von Studien hinweisen. Frau De Witt, damals Hämatonkologin in Hamburg, hat eine Multicenterstudie mit FDG-PET bei Keimzelltumoren initiiert. Das ist zehn Jahre her. Das Studienprotokoll hatte das Exzellenzsiegel der Deutschen Krebshilfe. Das war die erste erfolgreiche Multicenter-FDG-PET-Studie in Deutschland, die abgebrochen werden musste, weil sich die Rekrutierungszahlen nicht mehr ergaben, da sich das therapeutische Management geändert hat.

Wenn wir über Studien mit Laufzeiten von fünf oder mehr Jahren reden, sind sie heutzutage nahezu nicht durchführbar, weil sie an diesen Randbedingungen scheitern.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Mohnike.

**Wolfgang Mohnike:** Ich möchte mich den Ausführungen von Herrn Körholz anschließen. Die Wünsche, die er hat, habe ich auch. Wir waren im Vorfeld mit verschiedenen Krankenkassen in Kontakt, die interessiert sind, Patienten mit Lymphomen eine PET-Untersuchung zu ermöglichen und daraus Datenmaterial zu gewinnen. In Abstimmung mit Herrn Dr. Hess hatte ich besprochen, dass wir Ihnen ein Studiendesign, das uns vorschwebt, im Vorfeld zustellen, um dann mit Ihnen darüber zu diskutieren. Wir haben die Bitte, dass Sie uns dabei beraten, um zu einem Design zu kommen, das Ihren Ansprüchen genügt.

**Moderator Stefan Lange:** Bevor Frau Kunz das Wort hat, möchte ich sagen, weil Sie das Institut angesprochen haben und weil Herr Körholz eine Bitte geäußert hat, dass wir aus verschiedenen Gründen keine Beratung durchführen dürfen. Wir dürfen schon gar nicht die Industrie beraten, aber auch sonst wäre das ein Problem.

Man könnte sich vorstellen, dass wir zu PET nochmals irgendwann gefragt werden. Dann müssten wir unter Umständen etwas bewerten, bei dem es hinterher heißt: Das Institut hat doch damals gesagt, das sei super usw. Das ist zwar wünschenswert, aber damit kommen wir in gewisse Schwierigkeiten. Nichtsdestotrotz schauen wir uns das gern an. Aber das kann keine Garantie sein, dass das sozusagen IQWiG-geprüft ist.

(Zuruf: Das wäre natürlich super! – Heiterkeit)

– Das ist nett, wenn Sie „super“ sagen, weil uns sonst Viele nicht so super finden.

**Wolfgang Mohnike:** Unser Anliegen ist, dass man sich im Vorfeld auf bestimmte Ausgangsbedingungen verständigt, nicht dass Sie hinterher sagen ...

**Moderator Stefan Lange:** Gerne. Ich glaube, dass das sehr hilfreich ist, weil man sich gegenseitig klarmachen kann, was man eigentlich meint. Das ist in der Diskussion oftmals schwierig. So ähnlich sehe ich das auch mit Ihrem Protokoll. Ich kann das nicht für Frau Kunz versprechen, aber vielleicht bekommen wir es hin, dass wir da noch einmal ...

**Dieter Körholz:** Aber Frau Kunz ist ja unabhängig von Ihnen.

(Heiterkeit)

**Regina Kunz:** Ja. – Ich möchte ein Beispiel aus der Geschichte nennen, das uns gezeigt hat, dass wir mit einem allgemein wahrgenommenen Benefit von der diagnostischen Technologie total schief lagen. Es hat 20 Jahre gedauert, diese Technologie wieder auf ihren Platz zurückzurücken. Das ist der Rechtsherzkatheter – Swan-Ganz-Katheter. Er ist in den 70er-Jahren aufgrund physiologischer Überlegungen eingeführt worden, weil man gedacht hat, man könne das Herzvolumen und das, was am Herzen passiert, viel besser bestimmen. Er wurde in allen Intensivstationen vorgehalten und überall untersucht.

Ende der 90er-Jahre hat jemand eine Fallkontrollstudie gemacht, in der Patienten mit und ohne Rechtsherzkatheter miteinander verglichen worden sind. Er war total überrascht, denn er hat festgestellt, dass die Patienten mit Herzkatheter schlechter abgeschnitten haben.

Damit sind wir wieder bei unseren Evidenzleveln und bei unseren Studien. Dann wurde gesagt, das sei ein schlechtes Studiendesign. Es enthalte so viele Bias-Möglichkeiten. Wir können nicht mit Sicherheit sagen, dass das, was wir hier sehen, auch stimmt. – Zweite Fallkontrollstudie, anderes Patientenset: gleicher Effekt. Eine kleine Kohorte: gleicher Effekt.

Interessanterweise hat, als das noch so unsicher war, ein Kollege von mir in McMaster versucht, eine randomisierte kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung zu machen. Dabei ist das Gleiche passiert, was Sie eben beschrieben haben: Die Rekrutierung ist nicht gelungen, weil die Doctors es unethisch fanden, die Patienten einzuschließen. Jeder war so überzeugt davon, dass diese Technologie wirksam ist, dass man das Gefühl hat, man enthalte den Patienten etwas Wichtiges vor. Als aber die Kohortenstudien und die Fallkontrollstudien konsistent gezeigt haben, dass die Mortalität in der Interventionsgruppe höher ist, hat sich das Wahrnehmungsbild geändert. Auf einmal war man bereit, randomisierte Studien durchzuführen.

In der Tat hat sich, als man randomisierte Studien durchgeführt hat, wirklich gezeigt, dass in der Folgezeit vier große randomisierte Studien mit zwischen 500 und 1 000 Patienten zu dem konsistenten Ergebnis gekommen sind, dass die Mortalität bei den Patienten mit Katheter höher ist.

Heutzutage heißt das nicht, dass er auf den Intensivstationen überhaupt nicht mehr verwendet wird. Aber er wird deutlich eingeschränkt eingesetzt. Der Rechtsherzkatheter wurde auf seine wirkliche Bedeutung zurückgeschumpft.

Für mich ist das ein Beispiel dafür, dass es 20 Jahre gedauert hat, bis man diesen Bogen geschafft hat. Es ist bloß gelungen, den wahren Stellenwert kennenzulernen, weil man kritisch hinterfragt hat. Es ist eigentlich unser Anliegen, kritisch zu schauen – nicht eine Technologie zu verhindern –, ob das, was wir wahrnehmen, wirklich stimmt.

Der folgende Vorschlag ist von Ihnen gekommen und hat breite Unterstützung gefunden: Lassen wir eine Technologie zu, aber testen wir sie weiterhin in Studien aus, sodass wir in relativ kurzer Zeit die Daten haben, die wir für unsere Patienten brauchen. Sie haben dieses Anliegen gemeint, dass es zu lange gedauert hat, bis die Studienrekrutierung gelungen ist.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey.

**Gerd Krummrey:** Ich will diese Harmonie gar nicht stören. Wir sind alle für Studien und für einen Zugewinn an Erkenntnis. Sie haben die verschiedenen Instrumente des G-BA kurz angesprochen; darauf möchte ich nicht näher eingehen.

Jedoch möchte ich noch einmal in Erinnerung rufen, dass es auch Patienten gibt, die aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in Studien behandelt werden können. Sie können vielleicht in Therapieprotokollen behandelt werden, die studienähnlich sind. Aber für die mögliche Vergütung ist das ein sehr wesentlicher Unterschied. Ich bitte zu bedenken, was wir mit Patienten machen, die nicht in ein Studiendesign passen, weil sie ein Zweitmalignom oder eine vorhergehende Therapieform haben, die mit diesem Studienprotokoll nicht da ist.

Ich kann nicht einschätzen, wie viele das sind; aber selbst bei einem geringen Prozentsatz wäre das für die Methode, die diagnostisch, therapeutisch oder wie auch immer beraten wird, im Zweifelsfall nicht mehr anwendbar.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Laniado.

**Michael Laniado:** Unter „Verschiedenes“ nehme ich den Rechtsherzkatheter gern auf – nicht, weil der Radiologe sowieso immer etwas gegen den Kardiologen hat, sondern weil es die Besonderheit gibt, die den Nuklearmedizinern und den Radiologen, von denen ich hier der einzige bin, zu eigen ist: keine Selbstzuweisung.

Wir befinden uns in einem Umfeld extrem kritischer Wahrnehmung. Es ist natürlich schade, dass wir durch die Überschneidung mit dem Kongress in Amerika keine hämatoonkologische Erwachsenenrepräsentanz haben, aber wir sammeln die Patienten nicht ein, sie werden uns – in Anführungszeichen – „für einen Moment anvertraut“. Dann müssen wir uns entscheiden und werden in den klinischen Konferenzen, die unsere Zeit mehr und mehr zum Nutzen des Patienten in Anspruch nehmen, außerordentlich bei folgender Frage in die Inquisition

genommen: Ist das, was Sie uns beschreiben, wirklich Ihre feste Überzeugung und können wir uns darauf therapeutisch verlassen?

Das ist ein ganz großer Unterschied. Wir befinden uns in einem extrem kritischen Wahrnehmungsumfeld. Bei der MR-Tomographie, die vor 25 Jahren ihren Einzug in die klinische Versorgung gefunden hat, gab es eine Situation, dass die Physiker – Herr Bockisch, ich trete Ihnen nicht zu nahe – gesagt haben, das sei eine Methode, die exzellent sei, was den Weichteilkontrast betreffe, aber das Denken an ein Kontrastmittel sei im Grunde genommen Majestätsbeleidigung. Als die ersten Bilder mit Kontrastmittel bei dieser fantastischen Methode um die Welt gingen und wir uns noch darum bemüht haben, ganz sauber zu beweisen, dass die Anwendung dieses Kontrastmittels auch gegenüber der nicht-kontrastverstärkten MR-Tomographie einen Nutzen bringt, wurden wir nach dem Motto überrollt: Du brauchst deine Studien nicht mehr zu machen; die Bilder sind überzeugend.

In der Medizin sind wir mittlerweile in einer Ära der Bildergläubigkeit, die geradezu erschreckend ist: keine Diagnose mehr, keine Verdachtsdiagnose mehr, keine Bestätigung der Diagnose mehr ohne ein Bild. Der Klassiker ist: Der Patient geht mit Rückenschmerzen zum Arzt. Der praktische Arzt erlaubt sich, den Patienten nach Hause zu schicken. Der Patient sagt: Der hat noch nicht einmal ein Röntgenbild gemacht. – In dieser Situation befinden wir uns; in ihr befindet sich auch der Therapeut. Das heißt: Der Therapeut muss die Frage beantworten: Gibt es heutzutage irgendein Verfahren, das mit einem Bild noch deutlicher macht, was Sie mir erzählen?

Ich möchte auf die Lymphome zurückkommen. Wir haben diese Methode nicht marktschreierisch nach außen getragen, sondern die ersten Bilder speziell der PET/CT, die in den klinischen Konferenzen mit den Hämatonkologen gezeigt wurden, waren so überzeugend, dass an dieser Methode kein Weg mehr vorbeiführt. Dabei konnten kleinste Lymphknoten in der Achselhöhle zweifelsfrei als FDG-speichernd gezeigt werden. Wir konnten uns gar nicht mehr dem Charme dieses Bildes entziehen, sodass wir sagen mussten: Wir müssen leider davon ausgehen, dass dieser Lymphknoten, auch wenn wir es histologisch nicht bewiesen haben, von einem Lymphom befallen ist.

Ich kann Ihnen sagen, was passiert, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss PET beim Lymphom ablehnt. Dann wird es die Abstimmung mit den Füßen geben. Die Patienten werden weiter den Krankenkassen die Türen einrennen, weil sie aus der „BUNTEN“ oder aus „SUPERillu“ erfahren haben, dass es dieses Verfahren gibt. Auch ist eine wichtige Aufgabe, die wir gesellschafts- und gesundheitspolitisch haben, den Patienten, die von dieser Diagnose betroffen sind, den Weg dorthin – um nicht zu sagen: den Gang nach Canossa – zu ersparen.

Dass das nicht Ihre Aufgabe ist, habe ich sehr wohl verstanden. Aber unter „Verschiedenes“ können wir solche Dinge ansprechen. Das ist extrem wichtig. Ich glaube, an diesem Verfahren führt bei Lymphomen kein Weg mehr vorbei.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Ich möchte das, weil wir beim TOP „Verschiedenes“ sind, kommentieren. Ich würde gern relativieren, dass die Abstimmung mit den Füßen durch die Patienten vielfach auch getriggert sein kann. Auch dass Sie sagen, Sie von den bildgebenden Fächern Radiologie und Nuklearmedizin hätten das nicht marktschreierisch nach außen getragen, nehme ich erst einmal zur Kenntnis. Auch wenn das hierbei nicht der Fall ist, werden Dinge in vielen anderen Bereichen marktschreierisch nach außen getragen. Patienten werden massiv beeinflusst. In Patientenselbsthilfegruppen werden auch finanzielle Interessen wahrgenommen. Nach einer Abstimmung mit den Füßen kann sich ein solches System nicht richten. Diesen Aspekt sollten wir besser verlassen. – Herr Körholz.

**Dieter Körholz:** Das, was Sie sagen, kann sein. Das, was Sie als Antwort sagen, kann auch sein. Aber beides zusammen schreit nur danach, dass Sie empfehlen: Das PET wird bezahlt, wenn diese Patienten mit Lymphom im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Denn dann haben Sie eine Therapie und eine Diagnostik unter standardisierten Bedingungen. Sie haben gerade sehr deutlich gesagt: Der Diagnostiker steht nicht alleine, sondern er arbeitet mit dem Kliniker zusammen. Diese interdisziplinären Studien führen zum größten Erkenntnisgewinn, wenn Diagnostiker und Kliniker im Rahmen einer klinischen Studie den Patienten unter standardisierten Bedingungen behandeln. Das ist an Universitätskliniken eigentlich Standard. Das ist aber nicht deutschlandweit der Fall. In der pädiatrischen Onkologie ist es überall anders Standard – Gott sei Dank. Aber in der inneren Medizin ist das leider nicht Standard.

Wir würden für die Patienten, aber auch für die Medizin ganz viel gewinnen, wenn nicht 50 % der Patienten – beim Hodgkin-Lymphom sind es Gott sei Dank nur 50 %; in anderen Entitäten sind es wahrscheinlich noch viel weniger Patienten, die im Rahmen klinischer Studien behandelt werden –, sondern wenn wir sie alle in klinische Studien hineinbringen würden. Dann würden wir in kürzerer Zeit bessere Ergebnisse bekommen. Die Patienten würden unter standardisierten Bedingungen behandelt und eine optimierte Diagnostik bekommen. Alle Dinge, die Sie beschrieben haben, dass man wahrnimmt, man macht etwas Optimiertes, aber eigentlich ist es nicht optimiert, würden sich am Ende auflösen. Deswegen lautet meine ganz große Bitte: Sie dürfen nicht sagen, das soll so gemacht werden, aber Sie können es empfehlen. Ich glaube, diese Empfehlung würde uns alle sehr helfen.

**Moderator Stefan Lange:** Als nächste Redner sprechen Herr Kulig und Herr Bockisch. Ich glaube, dann ist es auch 15:00 Uhr.

**Michael Kulig:** Dann lasse ich Herrn Bockisch den Vortritt. Ich wollte angesichts der Uhrzeit ein Resümee ziehen.

**Andreas Bockisch:** Ich bin ganz schnell. – Ich finde Studien extrem gut. Aber man muss natürlich sehen, dass Sie jetzt eine Datenlage haben – das ist lang diskutiert worden. Meine Wahrnehmung ist, dass bei Ihren Analysen herauskommt, dass PET fürs Lymphom durchaus berechtigt ist – vielleicht nicht für alle Punkte, aber für einige. Man darf nicht nur Studien

empfehlen, sondern muss auch sagen, wie der Stand der Dinge ist. Denn es ist schon angesprochen worden, dass nicht jeder Patient in einer Studie sein wird – so sehr ich mir auch wünschen würde, dass die Patienten bei jeder gravierenden Krankheit in kontrollierten Studien wären.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Krummrey wollte noch etwas sagen. Danach möchte ich kurz vor dem Resümee auch noch etwas ausführen.

**Gerd Krummrey:** Das dauert auch nicht lange. – Sie hatten gesagt, dass Ihre Ergebnisse in die Beratungen des G-BA einfließen. Nur um es vielleicht deutlich zu machen – ich weiß, dass das nicht Ihre Kriterien sind –: Der G-BA hat schon zwei Entscheidungen zu SCLC und NSCLC getroffen, bei denen vielleicht, wenn man die Textierung und die Begründung durchsieht, deutlich wird, unter welchen Abwägungszwängen wir bei diesen schwierigen Indikationen stehen.

**Moderator Stefan Lange:** Da muss ich doch einen draufsetzen. Denn wir haben immer entweder beim Kleinzeller oder beim Nichtkleinzeller die randomisierte Studie.

(Gerd Krummrey: NSCLC ist das!)

– Nichtkleinzeller. – Nicht, dass ich hier sage, wir wollten; aber dazu gibt es sogar eine Studie. Das ist eine andere Situation. Da ging es letztlich um die Fragestellung einer weniger intensiven Therapie; das ist randomisiert geprüft.

Übrigens, es ist nicht ein Riesenaufwand gewesen. Dieses Beispiel, eine vergleichsweise kleine Studie mit 120 oder 150 Patienten, die aber erfolgreich war, zeigt eigentlich eher, dass es sogar machbar ist. Es würde viel Arbeit und Ressourcen, die hier hineingeflossen, sehr schnell ersparen, wenn man das für andere Indikationen vorliegen hätte. Ein Kollege aus den Niederlanden, ein Landsmann von Herrn Kleijnen, hat diese Diskussion sehr stark mitbestimmt: Welche Studien brauchen wir in Diagnostik? Dazu gibt es eine schöne Streitschrift aus 2004. Sie ist sehr lesenswert. Es ist sehr lohnenswert, einmal nachzuschauen. Daher: Danke für den Hinweis. Eine solche Studie – und schon vieles kann sich lichten. – So, Michael, bitte.

**Michael Kulig:** Ich habe mich bei der Diskussion zurückgehalten, habe sie aber als sehr gut und spannend erlebt. Ich habe sie sehr aufmerksam verfolgt.

Der Punkt, jetzt ein Resümee zu ziehen, ist für mich: Wir haben diese Erörterung gemacht, um verschiedene Punkte, die für uns in der Berichterstellung unklar waren und die wir noch verbessern könnten, mit Ihnen zu erörtern. Ich habe mitgenommen: Uns wurden zwei bis drei Studien genannt, die wir berücksichtigen und noch einmal anschauen können, um eventuell noch auf diese diskordanten Fälle einzugehen.

Ansonsten habe ich den Vormittag eher folgendermaßen erlebt: PET ist weltweit etabliert; ich weiß gar nicht, wieso wir Deutschen uns jetzt noch zurückhalten. – Es war immer vom Effekt des PETs die Rede. Aber die Frage zum patientenrelevanten Nutzen bleibt für mich weiterhin auch etwas offen.

Ich habe die Diskussion am Nachmittag differenzierter erlebt. Da kamen Wörter wie „vielleicht“ oder „möglicherweise“ – auch im Rahmen vom Strahlenschutz. Wir haben gesehen, dass die Galliumszintigraphie keine Rolle spielt. Trotzdem ist unter Strahlenschutzgesichtspunkten wichtig, wirklich zu evaluieren und zu sehen, ob ein Nutzen besteht, um Nutzen und Schaden abwägen zu können.

Das hat für mich gezeigt, dass es trotzdem wichtig ist, bei unseren Bewertungskriterien zu bleiben, und dass sie nicht zu hoch sind, wie es am Vormittag anklang. Ich fand es am Nachmittag interessant, denn dann zeigte sich: Es laufen Studien; sie werden geplant. Vorher war eher die Rede davon, es ließen sich keine Studien durchführen. Deswegen sind die Anregungen sehr gut, solche Studien aufzuführen. Auch für andere PET-Indikationen laufen Studien. Es ist trotzdem möglich, den Nutzen so zu untersuchen. Deswegen nehmen wir das als Anregung mit und finden es weiterhin geboten, in unserem Bericht kritisch zu prüfen, was dem zugrunde liegt, um auch – solche Beispiele wurden genannt – möglichen Falschentscheidungen vorzubeugen.

**Moderator Stefan Lange:** Ja. – Herr Kotzerke.

**Jörg Kotzerke:** Das würde ich ungern als Resümee stehen lassen. Das zeigt, dass die Wahrnehmung unterschiedlich ist. Meine Wahrnehmung ist ganz anders gewesen. Meine Wahrnehmung ist, dass für die Diagnostik und für das Staging eine hohe Anzahl von Studien vorhanden ist, die beschrieben worden sind und die nur in der Bewertung deutlich von den Bewertungen andernorts abweichen.

Was das Therapieansprechen angeht, haben wir eine gute prospektive Studie vorliegen, die gezeigt hat, dass die Patienten so stratifiziert werden können und dass damit das Instrument FDG-PET beim Lymphom für die verschiedenen Indikationen – also für Staging und für die Therapiekontrolle – seine Berechtigung und seine Effizienz gezeigt hat. Wenn ich „Effizienz“ sage, meine ich offensichtlich etwas anderes damit, als wenn Sie dieses Wort gebrauchen.

Nur um einen Gegenpol dazu zu setzen, dass Sie sehr zurückhaltend sind: Meine Wahrnehmung war ganz anders. Die Studienlage ist ausreichend gut, um so, wie es viele andere auch gesagt haben, diese Methode in der Klinik zu praktizieren. Dass einzelne Aspekte zukünftig in Studien weiterverfolgt werden können und auch werden, weil wir Erkenntnisgewinn haben möchten, ist klar.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Dann ziehen wir noch das Oberresümee, dass Wahrnehmungen – das ist nichts Neues – sehr unterschiedlich sein können. Diese alte

Wahrheit bestätigt, dass es so etwas wie Wahrheit gar nicht gibt, weil jeder etwas anderes versteht. Es ist gut, dass Sie das so angesprochen haben. Denn schnell stellt sich ein gewisses Harmoniebedürfnis ein, nach dem Motto: Letztlich sind wir uns alle einig und haben uns alle lieb. – Ganz so ist es vielleicht dann doch nicht.

Hierbei bestehen noch unterschiedliche Einschätzungen, was die Evidenzgrundlage angeht und wie sie zu bewerten ist. Das ist in Berichten – wir haben so einen Bericht erstellt – typischerweise der Fall. Dort gibt es bei gleicher Datenlage – Sie haben das demonstriert – nicht nur von unserer Seite, sondern auch von anderer Seite sehr unterschiedliche Einschätzungen, wie man das wirklich zu bewerten hat. Sich auf Bewertungen dieser Art und nicht auf die nackten Fakten zu stützen, macht es problematisch. Das wollen wir versuchen. – Das wäre das Resümee der Resümees: Wir sind nicht völlig einer Meinung, aber wir sind schon ein Stück weitergekommen.

Ich möchte Ihnen allen danken, dass Sie den zum Teil sehr weiten Weg nach Köln auf sich genommen haben. Wir brauchen diese Auseinandersetzung sehr. Wir wollen das. Wir werden auch versuchen zu reflektieren, das durchaus kritisch zu tun und die eine oder andere Anregung aufzunehmen. Nichtsdestotrotz erlauben wir uns natürlich auch, unsere kritische Haltung, soweit sie notwendig ist, zu behalten, und wenn wir es für richtig halten, anzuregen, was möglicherweise zu tun wäre. Die Generierung von klinischen Daten aus klinischen Studien ist natürlich ein ganz wesentlicher Hinweis. Das Modell, das von einigen – nicht von allen – vorgeschlagen worden ist, ist aus unserer Sicht sehr attraktiv. Das ist durchaus auch mit Verfahrensregeln in der GKV möglich. Es ist in anderen Ländern erprobt; Frau Kunz kommt aus der Schweiz. Dort gibt es so etwas, glaube ich. So gesehen kann das vielleicht eine Lösung von Konflikten sein. – Vielen Dank.

(Allgemeiner Beifall)

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>  | <b>A 2</b>  |
| <b>A 1.1    Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft.....</b>                              | <b>A 2</b>  |
| <b>A 1.2    Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e. V. (BDN) .....</b>  | <b>A 5</b>  |
| <b>A 1.3    Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) .....</b>  | <b>A 10</b> |
| <b>A 1.4    Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN).....</b>   | <b>A 15</b> |
| <b>A 1.5    Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG) .....</b>  | <b>A 19</b> |
| <b>A 1.6    Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG).....</b>   | <b>A 27</b> |
| <b>A 1.7    Diagnostisch Therapeutisches Zentrum (DTZ), PET e. V. ....</b>  | <b>A 30</b> |
| <b>A 1.8    German Hodgkin Study Group (GHSg) .....</b>   | <b>A 34</b> |
| <b>A 1.9    Positronen-Emissionstomographie gesteuerte Therapie Aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL) – Studiengruppe.....</b> | <b>A 45</b> |
| <b>A 1.10   Klinik für Nuklearmedizin UKD .....</b>   | <b>A 49</b> |
| <b>A 1.11   Arbeitsausschuss PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin .....</b>  | <b>A 57</b> |
| <b>A 1.12   Euro-Net-PHL-C1 – Studiengruppe.....</b>  | <b>A 65</b> |
| <b>A 1.13   Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg. ....</b>   | <b>A 69</b> |
| <b>A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>   | <b>A 71</b> |
| <b>A 2.1    Herrmann, Thomas, Prof. Dr.....</b>   | <b>A 71</b> |
| <b>A 2.2    Nagel-Hiemke, Marianne, Dr.....</b>   | <b>A 76</b> |
| <b>A 2.3    Stöver, Brigitte, Prof. Dr. ....</b>  | <b>A 78</b> |

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

### **A 1.1 Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft**

**Autoren:**

Laniado, Michael, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. med. M. Laniado  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden  
Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

## Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik

Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado



Universitätsklinikum \* Radiologie \* Fetscherstr. 74 \* D-01307 Dresden

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburgstr. 27  
51105 Köln

Bearbeiter:  
Prof. Ia  
Tel.: (0351) 458 - 2259  
Fax: (0351) 458 - 4321  
email:  
michael.laniado@uniklinikum-dresden.de

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen  
Universität Dresden  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Telefon (03 51) 4 58 - 0

**EINGEGANGEN**

**18. Nov. 2008**

10.11.2008

### Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01A>

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

im Namen der „Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) möchte ich im Folgenden eine Stellungnahme zum Vorbericht „Wertigkeit von PET und PET/CT bei Lymphomen“ einreichen.

Auf Initiative des Präsidenten der DKG hat sich auf dem Krebskongress 2008 die ABO konstituiert. In der konstituierenden Sitzung wurde ich zum Stellvertretenden Vorsitzenden gewählt. Die Gründung unterstreicht die wachsende Bedeutung bildgebender Verfahren in der Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen. Die Mitglieder der ABO, Radiologen und Nuklearmediziner, haben sich zum Ziel gesetzt, die verschiedenen bildgebenden Verfahren zu bewerten und Empfehlungen für ihren Einsatz in der Onkologie zu entwickeln. Darüber hinaus dient sie als Kommunikationsforum für Wissenschaft und klinische Anwendung. Träger sind neben der Deutschen Krebsgesellschaft die **Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)**, deren Präsident ich derzeit bin, und die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)**.

Die PET bzw. PET/CT ist eine weltweit anerkannte Methode, insbesondere bei malignen Erkrankungen und damit auch bei malignen Lymphomen. Sie fügt sich ein in das Konzept einer interdisziplinären onkologischen Patientenversorgung in Tumorboards, die mittlerweile an vielen Standorten aufgebaut wurden. Die PET/CT erfordert eine sorgfältige Indikationsstellung („Rechtfertigende Indikation“ nach StrSchV und RöV), eine nuklearmedizinisch-radiologische Befundung und die gemeinsame Befunddemonstration und klinische Bewertung. Damit ist ein exzellentes Regulativ für den medizinisch sinnvollen Einsatz der Methodik gegeben. Für die Durchführung der PET/CT wurde in einem iterativen Abstimmungsprozess eine interdisziplinäre, d.h. Fachgesellschafts-übergreifende Leitlinie erarbeitet und gemeinsam verabschiedet [1]. Darin wird auch ihr Einsatz bei malignen Lymphomen empfohlen. Die Methode ist also nicht nur klinisch relevant, sondern standardisiert und wird von den sog. Strahlenfächern gemeinsam getragen.

Vorstand:  
Prof. Dr. Dettlev Michael Albrecht  
(Sprecher)  
Wilfried E.B. Winzer

Vorsitzender des  
Aufsichtsrates:  
Prof. Dr. Peter C. Scriba

Bankverbindungen:  
Dresdner Bank Dresden  
Konto-Nr. 509 050 700  
BLZ 850 800 00

Stadtparkasse Dresden  
Konto-Nr. 348 301 113  
BLZ 850 551 42

Deutsche Bank AG  
Konto-Nr. 500 52 02  
BLZ 870 700 00

Commerzbank Dresden  
Konto-Nr. 805 07 00  
BLZ 850 400 00

Ust-IDNR.: DE 140 135 217  
Ust-Nr. : 201 145 00020

☞ Wir empfehlen Ihnen, das Klinikum mit öffentlichen Verkehrsmitteln zu besuchen. Die Parkmöglichkeiten in und um unser Gelände sind sehr eingeschränkt

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

- 2 -

Den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen abzulehnen, bedeutet für den betroffenen Patienten eine suboptimale Diagnostik als Grundlage einer individualisierten Therapie. Wir erachten die Methode als indiziert und fordern, sie als erstattungsfähige Leistung in den GKV-Katalog aufzunehmen. Die Mitglieder der ABO stehen in diesem Zusammenhang selbstverständlich für eine wissenschaftliche Diskussion des Themas zur Verfügung.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Laniado

1. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. Nuklearmedizin 2007; 46:291-301.



## **A 1.2 Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e. V. (BDN)**

### **Autoren:**

Mahlstedt, Jörg, Prof. Dr.

### **Adresse:**

Prof. Dr. Jörg Mahlstedt  
Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e. V.  
Henricstraße 40  
45136 Essen

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.  
Prof. Dr. J. Mahlstedt • Henricistr. 40 • 45136 Essen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
Im Gesundheitswesen (IQWiG)  
-Stellungnahme zum Vorbericht D06 – 01A

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

[berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)  
51105 Köln  
Dillenburger Str. 27

**Erster Vorsitzender**  
**Prof. Dr. Jörg Mahlstedt**  
Henricistraße 40  
45136 Essen

Tel.: (0201) 895 03 98  
Fax: (0201) 895 03 45  
Mail: prof.mahlstedt  
@t-online.de  
Internet: www.bdn-online.de

09.02.2009

**Schriftliche Stellungnahme als Vorsitzender des Deutschen Berufsverbandes  
für Nuklearmedizin zum Vorbericht D06-01A (Version 1.0, Stand 2.10.2008)**

**Auftragsnummer: D06-01A**

**Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignen Lymphomen**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

als Vorsitzender möchte ich im Auftrag des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner folgende Stellungnahme zum Vorbericht bezüglich der Wertigkeit von PET und PET/CT bei Lymphomen abgeben:

**Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:**

In dem vorliegenden Bericht erfolgt die Beurteilung der klinischen Wertigkeit von FDG-PET(/CT) bei malignen Lymphomen letztendlich lediglich anhand von Meta-Analysen wissenschaftlicher Originalarbeiten und HTA-Berichten. Unberücksichtigt bleibt hierbei der tatsächliche klinische Stellenwert der Methode, der von zahlreichen medizinischen Fachexperten für Deutschland erkannt und nicht zuletzt in den Ergebnissen der interdisziplinär disku-

Geschäftsführer  
Manfred Gaillard  
Am Flughafen 13, 38110 Braunschweig  
Tel. (05307) 980 93 93, Fax (05307) 980 93 94  
E-Mail: Gaillard@t-online.de

Sekretariat  
Iris Herzogenrath, Weserstr. 86  
45136 Essen, Tel/Fax (0201) 25 12 97  
E-mail: BDN-Herzogenrath@t-online.de  
Bankverbindung: Konto-Nr.: 02 18 818  
Commerzbank Berlin (BLZ120 400 00)

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.  
Vorstand:  
1. Vorsitzender Prof. Dr. J. Mahlstedt  
2. Vorsitzende Dr. A. Wünsche  
Schriftführer Dr. V. Meusel  
Kassenwart Dr. M. Lemb

tierten 3. Konsensus-Konferenz „PET in der Onkologie“ (Reske 2001) veröffentlicht wurde. Diese nehmen Bezug auf die klinische Situation und die derzeitige „FDG-PET-Praxis“ in Deutschland und bildet somit die tatsächlich existierende klinische Realität für die Bewertung von PET ab, die in Ihrer wissenschaftlichen Studienanalytik kaum mitberücksichtigt wird und somit eine relevante Schlussfolgerung nicht möglich ist.

In der klinischen Realität zählen bekanntlich neben den rein „technischen Parametern“ einer Methodik insbesondere die patienten- und krankheitsbedingten, individuellen Parameter, die dann in Kombination mit den Ergebnissen technischer Untersuchungsverfahren vom erfahrenen Kliniker interpretiert werden, um ein Fazit für das weitere therapeutische Vorgehen ziehen zu können, möglicherweise auch in einem interdisziplinären Konsensus mit Hämatonkologen, Nuklearmedizinern und Strahlentherapeuten.

Eine zusammenschauende und kritische Analyse der Literatur-Datenlage allein vermag daher die Wertigkeit der PET für den klinischen Alltag niemals ermessen.

Zudem gilt kritisch anzumerken, dass auch historische „Goldstandards“ der konventionellen Bildgebung seinerzeit nicht durch prospektive, randomisierte Studien validiert wurden, sondern aus allgemeiner (klinischer) Erfahrung als valide akzeptiert worden sind. Damals ebenso aus klinischer Sicht als diagnostische Verfahren etablierte und im vorliegenden Bericht als Vergleichsmethode (beim malignen Lymphom) zur FDG-PET herangezogene Methoden wie die Ga-67-Szintigraphie oder die Tl-201-Szintigraphie werden zunehmend -nicht zuletzt wegen einer deutlich höheren Strahlenexposition- in der Routinediagnostik verlassen; eine vollständige Ablösung dieser Methoden durch die schneller durchführbare und die diagnostisch bei besserer Auflösung deutlich überlegene FDG-PET wird auch vom SSK gefordert. Zu erwähnen ist auch, dass ein high-end CT -auch bei der Lymphom-Diagnostik eingesetzt- eine deutlich höhere Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet als ein low-dose CT in Fusion mit der Stoffwechsellinformation durch PET.

Als in der Niederlassung tätiger Nuklearmediziner möchte ich darauf aufmerksam machen, dass andere diagnostische Verfahren keineswegs immer auf höchstem Niveau zur Anwendung kommen können. Die Methode der PET ist jedoch in der Durchführung relativ robust aufgrund der recht einfachen Identifizierung pathologischer Befunde und ihrer Interpretation, womit ihre Verbreitung für den breiten klinischen Einsatz zusätzlich gerechtfertigt ist. Andere Methoden wie CT, MRT und Sonographie unterliegen in ihrer Beurteilung hingegen größeren untersucherabhängigen Schwankungen. Auch in Ihrem Bericht wird eine Unterlegenheit der CT gegenüber der PET für die Beurteilung des Therapie-Ansprechens maligner Lymphome

Geschäftsführer  
Manfred Gaillard  
Am Flughafen 13, 38110 Braunschweig  
Tel. (05307) 980 93 93, Fax (05307) 980 93 94  
E-Mail: Gaillard@t-online.de

Sekretariat  
Iris Herzogenrath, Weserstr. 86  
45136 Essen, Tel/Fax (0201) 25 12 97  
E-mail: BDN-Herzogenrath@t-online.de  
Bankverbindung: Konto-Nr.: 02 18 818  
Commerzbank Berlin (BLZ120 400 00)

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.  
Vorstand:  
1. Vorsitzender Prof. Dr. J. Mahlstedt  
2. Vorsitzender Dr. H.-H. Weyer  
Schriftführer Dr. B. Lang  
Kassenwart Dr. M. Lemb

bescheinigt (Abschnitt 6.8, S.116), ein Vorteil der PET gegenüber der CT ist nach Ihren Analysen auch in der Rezidivdiagnostik nicht auszuschließen (Abschnitt 6.9, S. 117) und auch hinsichtlich des Interims-PET sind die vorliegenden Primärstudien nach Ihrer eigenen Datenauswertung vielversprechend (Abschnitt 6.7, S. 115), so dass sich PET im klinischen Einsatz verständlicherweise bereits durchgesetzt hat.

PET und PET/CT ist bereits klinischer Standard und integraler Bestandteil des Therapie-Monitorings von Lymphom-Patienten, erfolgt jedoch derzeit in Deutschland nur im Rahmen von klinischen Studien und ist damit wenigen klinischen Zentren vorbehalten.

Andere europäische Länder einschließlich der FDA haben FDG-PET bei malignen Lymphomen bereits als Routine-Bestandteil in die Krankenversorgung aufgenommen (Bamberg 2006). Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) erkennt den Einsatz von FDG-PET als Krankenversorgung außerhalb von Studien an. Die Rechtsprechung sieht die FDG-PET-Untersuchung bei malignen Lymphomen als klinisch etabliert an (SG Leipzig, AZ: W 539/02 K). In den USA erfolgt die Kostenübernahme von PET bei malignen Lymphomen zur Beurteilung des Therapie-ansprechens uneingeschränkt, zum Therapie-Monitoring im Rahmen von klinischen Studien.

Wir fordern daher, dass die FDG-PET(/CT) als Bestandteil der gesetzlichen Krankenversorgung nicht nur –wie von Ihnen plädiert- zur „Bestimmung des (frühen) Therapie-Ansprechens“ bei malignen Lymphomen, sondern vor allem für die Indikationen „Staging und Restaging zur Bestrahlungsplanung“ zügig aufgenommen wird, um dieses Verfahren in Deutschland zur nachweislichen Verbesserung der Versorgung des Lymphom-Patienten im stationären sowie im ambulanten Bereich fest zu etablieren.

Mit freundlichem Gruß,



Prof. Dr. med. J. Mahlstedt

Vorsitzender Berufsverband für Nuklearmedizin e.V.

Geschäftsführer  
Manfred Gaillard  
Am Flughafen 13, 38110 Braunschweig  
Tel. (05307) 980 93 93, Fax (05307) 980 93 94  
E-Mail: Gaillard@t-online.de

Sekretariat  
Iris Herzogenrath, Weserstr. 86  
45136 Essen, Tel/Fax (0201) 25 12 97  
E-mail: BDN-Herzogenrath@t-online.de  
Bankverbindung: Konto-Nr.: 02 18 818  
Commerzbank Berlin (BLZ120 400 00)

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.  
Vorstand:  
1. Vorsitzender Prof. Dr. J. Mahlstedt  
2. Vorsitzender Dr. H.-H. Weyer  
Schriftführer Dr. B. Lang  
Kassenwart Dr. M. Lemb

**Literatur** (in digitaler Form als pdf-Dateien auf beiliegender CD)

Bamberg M, Diehl V, Herrmann T, Jurgens H, Siewert JR, Kotzerke J. Positron emission tomography (PET) in oncology: a part of medical therapeutic expertise. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:512-5.

Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28:1707-23.

Geschäftsführer  
Manfred Gaillard  
Am Flughafen 13, 38110 Braunschweig  
Tel. (05307) 980 93 93, Fax (05307) 980 93 94  
E-Mail: Gaillard@t-online.de

Sekretariat  
Iris Herzogenrath, Weserstr. 86  
45136 Essen, Tel/Fax (0201) 25 12 97  
E-mail: BDN-Herzogenrath@t-online.de  
Bankverbindung: Konto-Nr.: 02 18 818  
Commerzbank Berlin (BLZ120 400 00)

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.  
Vorstand:  
1. Vorsitzender Prof. Dr. J. Mahlstedt  
2. Vorsitzender Dr. H.-H. Weyer  
Schriftführer Dr. B. Lang  
Kassenwart Dr. M. Lemb

### **A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)**

**Autoren:**

Naumann, Ralph, Prof. Dr.

Dreyling, Martin, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie – Hauptstadtbüro

Albrechtsraße 10 Hof

10117 Berlin

EINGEGANGEN

12. Nov. 2008



DGHO-Hauptstadtbüro Albrechtstraße 10 Hof 10117 Berlin  
Tel. 030-28879684 Fax 030-28879895 dgho-berlin@dgho.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A -  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

**Prof. Dr. med. Ralph Naumann**  
Mitglied im Beirat der DGHO  
Oberarzt  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

Tel. 0351 458-3855  
Fax 0351 458-4373  
[Ralph.Naumann@uniklinikum-dresden.de](mailto:Ralph.Naumann@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Martin Dreyling**  
Mitglied im Beirat der DGHO  
Oberarzt  
Medizinische Klinik III  
Universität München-Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München

Tel. 089 7095-2202  
Fax 089 7095-2201  
[Martin.Dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:Martin.Dreyling@med.uni-muenchen.de)

Dresden / München, 09.11.2008

**Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A (Version 1.0, Stand 2.10.2008):**

**Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT)  
bei malignen Lymphomen**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

wir möchten aus Sicht klinisch tätiger Hämatologen und als Mitautoren zweier hochrangig  
publizierter Artikel (Juweid et al., J Clin Oncol 2007, Cheson et al., J Clin Oncol 2007) zum  
Vorbericht D06-01A des IQWiG „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei

---

**Geschäftsführender Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Direktor der Medizinischen Klinik I  
Universitätsklinikum Technische  
Universität Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Tel. 0351-458-4190  
Fax 0351-458-5362  
ehninger@dgho.de

**Vorsitzender**  
Dr. med. Friedrich Overkamp  
Praxis und Tagesklinik für Internistische  
Onkologie und Hämatologie  
Springstraße 24  
45657 Recklinghausen  
Tel. 02361-904270  
Fax 02361-9042796  
overkamp@dgho.de

**Sekretär und Schatzmeister**  
Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Direktor Abt. Hämatologie u. Onkologie  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Universität Rostock  
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock  
Tel. 0381-494-7420, -7421  
Fax 0381-494-7422  
freund@dgho.de

Internet: <http://www.dgho.de>

malignen Lymphomen“ entsprechend der im Formblatt beschriebenen Struktur Stellung nehmen.

### **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

Entfällt.

### **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Cheson hat mit international bekannten Koautoren im Jahr 1999 Kriterien für die Remissionsbeurteilung bei Lymphompatienten publiziert (Cheson et al. J Clin Oncol 1999). Die Richtlinien dieser aus Klinikern, Radiologen und Pathologen zusammengesetzten „International Working Group (IWG)“ wurden rasch von klinisch tätigen Ärzten und Behörden akzeptiert und von Studiengruppen auch für Zulassungsstudien genutzt.

Mit dem Ziel die standardisierten Remissionskriterien für neue klinische Studien und für die Zulassung neuer Arzneimittel durch Behörden zu aktualisieren, überarbeitete die vom deutschen Kompetenznetz „Maligne Lymphome“ initiierte Expertengruppe (deutsche Koautoren: Pfistner, Dreyling, Diehl) die IWG-Kriterien unter Einbeziehung der PET und publizierte diese letztes Jahr erneut im Journal of Clinical Oncology (Cheson et al. J Clin Oncol 2007). Diese international als Meilenstein-Publikation anerkannte Arbeit wurde im IQWiG-Vorbericht nicht erwähnt.

In der Arbeit werden klare Empfehlungen zu den Indikationen bei obligat PET-aviden, d.h. regelhaft mit erhöhtem FDG-Uptake einhergehenden Lymphomen (Hodgkin-Lymphomen und diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen) ausgesprochen. Die Empfehlungen stellen derzeit die wichtigste Grundlage zum Einsatz der PET in der klinischen Routine und bei der Planung klinischer Studien bei malignen Lymphomen dar. Die PET, deren Befunde immer in enger Kooperation von Nuklearmedizinern und Hämatologen zu interpretieren sind, stellt heute ein international akzeptiertes Standardverfahren bei den oben genannten Lymphomentitäten dar, da sich aus dem Ergebnis direkte Therapiekonsequenzen für den Patienten ergeben. Diese Tatsache kann durch das Argument „fehlende randomisierte Studien“ nicht wegdiskutiert werden.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Entfällt.

### **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Zum Aspekt der Remissionsbeurteilung mittels PET existieren zahlreiche Publikationen, die Juweid et al. in seiner Arbeit kritisch diskutiert und auf der Basis dessen Konsensempfehlungen erstellt hat (Juweid et al. J Clin Oncol 2007). Der IQWiG-Vorbericht zitiert zwar diese Arbeit in der Diskussion (Kapitel 6, Abschnitt 6.11, Vergleich mit aktuellen Empfehlungen). Die Interpretation ist jedoch problematisch und bedarf der folgenden Ausführungen.

„Die methodischen Grundlagen für die Entwicklung der Empfehlungen waren auf der Internetseite [www.jco.org](http://www.jco.org) nicht zugänglich“. Aus eigener Erfahrung kann ich berichten, dass Herr Juweid zahlreiche Autoren, die zum Thema „PET bei der Beurteilung des Therapieansprechens“ in international anerkannten Journals publiziert haben, schriftlich kontaktiert hat, unter anderem mehrere deutsche Autoren inklusiver meiner Person (Naumann et al. Br J Haematol 2001). Ziel dieser über die bereits publizierten Daten hinausgehenden Recherchen war es, nähere Details über einzelne klinische Verläufe zu erfahren, um diese in einen von allen Mitautoren getragenen Konsensus einzubringen. Beispielsweise konnte die eigene Gruppe wertvolle Informationen einerseits zu falsch positiven PET-Befunden bei in Ergänzung an die Chemotherapie erfolgter Strahlentherapie und andererseits zu dem hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) nach Therapieabschluss bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Residualbefunden liefern.

„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.“ Die Autoren geben Empfehlungen für die Routinediagnostik sowie für die Planung klinischer Studien. Diese Empfehlungen sind international von klinisch tätigen Hämatologen akzeptiert, werden in Publikationen sowie bei wissenschaftlichen Kongressen zitiert und sind die Grundlage der Kostenerstattung in den USA und den meisten europäischen Ländern, mit Ausnahme von Deutschland. Die Kosten einer PET zur Therapiebeurteilung von

Lymphompatienten wird inzwischen auch von der überwiegenden Zahl der Privatkrankenkassen erstattet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Ralph Naumann



Prof. Dr. med. Martin Dreyling

**Anlagen:** Wissenschaftliche Literatur (elektronisch als pdf-Datei)

- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 18: 1244-1253, 1999.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, **Dreyling M**, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25: 579-86, 2007.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, **Naumann R**, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 25: 571-78, 2007.
- Naumann R**, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. 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 115: 793-800, 2001

#### **A 1.4 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**

**Autoren:**

Bockisch, Andreas, Prof. Dr. Dr.

Grünwald, Frank, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Bockisch

Prof. Dr. med. Frank Grünwald.

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

c/o vokativ GmbH

Nikolaistraße 29

37073 Göttingen



## DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

EINGEGANGEN

11. Nov. 2008

DGN e.V. c/o vokativ GmbH • Nikolaistr. 29 • D-37073 Göttingen

### Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A

Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.

c/o vokativ GmbH

Nikolaistr. 29

D - 37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.551.48857-401

Tel. (Presse): +49.551.48857-402

Fax: +49.551.48857-79

e-mail: office@nuklearmedizin.de

Internet: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

10. November 2008

### Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) D06-01A (Version 1.0): Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

im Namen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin geben wir folgende Stellungnahme  
zum o.g. Vorbericht ab:

#### Allgemeine Einleitung

Zunächst möchten wir darauf hinweisen, dass die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) keine Lobby-Gruppierung für bestimmte Untersuchungen ist. Wir verfügen auch nicht über die Ressourcen, Ihre Stellungnahme im Detail zu bearbeiten und können auch die Verantwortung für den Inhalt Ihrer Analyse nicht übernehmen. Nachdrücklich lehnen wir es ab, die juristische und ethische Verantwortung für Behandlungsfehler mitzutragen, die sich auf dem Boden des Vorberichtes ergeben können. Dies betrifft insbesondere die Risiken erhöhter Strahlenexposition durch Tracer mit schlechterem Nutzen/Risiko-Profil.

Grundsätzlich dürfen wir darauf hinweisen, dass weltweit das Lymphom als Indikation für FDG-PET und PET/CT Untersuchungen als Indikation anerkannt ist. À priori ist nicht nachvollziehbar, dass die Biologie und die medizinischen Standards in Deutschland signifikant different sein sollen. Aus diesem Grunde wäre zu erwarten, dass die Studienlage, die anderswo bereits vor Jahren zur Kostenübernahme geführt hat, auch in Deutschland ausreichend ist. Wenn Ihre Analyse dieses Faktum nicht belegen kann, muss man annehmen, dass der Ansatz nicht geeignet ist, klinisch relevante Schlüsse zu ziehen.

#### 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die Datensammlung durch das IQWiG ist recht umfangreich, jedoch nicht vollständig. Der Ausschluss von bestimmten Publikationen ist nicht nachvollziehbar. Die Darstellung von verwendeter und ausgeschlossener Literatur ist in der vorliegenden Form unübersichtlich und nicht geeignet, detailliert kommentiert zu werden.

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

Sparkasse Hannover  
Konto-Nr. 340 340, BLZ 250 50 180  
IBAN DE29 25050180000340340, BIC SPKHDE33

Zu bedauern ist, dass die Analyse im Wesentlichen als Metaanalyse von Metaanalysen zu sehen ist. Die Würdigung von Primärquellen ist nicht nachvollziehbar dargestellt.

## **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat eine deutsche Multi-Center-Studie über PET/CT gefordert [Stergar et al. Nuklearmedizin 2007;46:57-64]. Darin war das Lymphom mit einem Anteil von 11 % aller Untersuchungen die häufigste Untersuchung. Es ist somit evident, dass die FDG-PET in der klinischen Realität fest verwurzelt ist.

## **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

entfällt

## **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Methodisch möchten wir darauf hinweisen, dass der gewählte Ansatz selbst nicht evaluiert ist und dass die in den Studien gewählten Vergleichsmethoden MRT und CT in keiner Weise entsprechend den von Ihnen definierten Studienanforderungen evaluiert sind. Vielmehr hat sich in der klinischen Praxis gezeigt, dass diese Methoden wertvoll sind.

Daraus kann man zwei logische Schlüsse ziehen: alle Vergleichsstudien sind entsprechend Ihrer Standards wertlos, und es wird offensichtlich mit zweierlei Maß gemessen.

Außerdem ist die Datenanalyse auf eine Herausfilterung von Studien angelegt, die abstrakten Anforderungen nicht genügen. Somit ist eine individualisierte Medizin von vornherein nicht IQWiG-konform. Es wäre auch zu erwarten gewesen, dass alle Studien darauf hin untersucht werden, welche relevante Information sie enthalten und nicht, welche Abweichungen zum Suchraster bestehen, die dann zum Ausschluss führen.

Die Interpretation der Studien lässt eine kompetente klinisch-onkologische Mitwirkung nicht erkennen. Daher ist lediglich eine schematisch formale Bewertung erfolgt, die medizinischen Aspekte kommen zu kurz. Hier besteht Nachbesserungsbedarf.

Sicherlich benötigt man keine randomisierten prospektiven Studien um eine wissenschaftliche Wahrheit zu erzielen, wenn man sich auf dem Boden der Naturwissenschaften bewegt. Problemlos kann man wissenschaftliche Einzelerkenntnisse auch synthetisch zusammenfassen. Hat man im gegebenen Fall z.B. eine Methode wie die Gallium-67-Zitrat-Szintigraphie und weiß, dass eine andere Methode mit vergleichbarem Tracer - die FDG-PET - mit deutlich weniger Strahlenexposition und einem deutlich besseren Meßsystem in kürzerer Zeit die Befunde erhebt, so ist die FDG-PET offensichtlich überlegen.

Aus Strahlenschutzgründen muss der FDG-PET der Vorzug vor der Galliumszintigraphie gegeben werden, und zwar bereits dann, wenn beide Methoden diagnostisch nur gleichwertig wären. Eine anderslautende Forderung steht im Widerspruch zur Strahlenschutzverordnung. Bei jungen Menschen und potentiell kurablen Patienten ist diese Forderung erst recht zu erheben.

Prospektive vergleichende Studien - die nach Ihren Anforderungen eine sehr hohe Patientenzahl erfordern würden - wären in dieser Situation unethisch, da die zusätzliche Strahlenexposition im Rahmen dieser Studie nur dann zu rechtfertigen wäre, wenn ein adäquater Wissenszuwachs zu erwarten wäre, nicht aber um formale Erfordernisse Ihrer Bewertungskriterien zu erfüllen. Hinzu käme, dass durch die Galliumszintigraphie, wenn man sie in einem Studienarm mitlaufen ließe, auch eine Verzögerung der Therapie einträte.

Wird also der Einsatz der PET bzw. PET/CT in Deutschland unterbunden, ist es in Zukunft nicht mehr möglich, die in Deutschland erzielten Therapieerfolge mit der internationalen Literatur zu vergleichen. Deutschland fiel hinter den internationalen Standard zurück. Diese offensichtliche

Zweitklassigkeit könnte unvorhersehbaren Schaden für die Deutsche Klinische Forschung als Partner für Internationale Studien und eine nachhaltige Beschädigung des Ansehens der Objektivität der Methodenbegutachtung in diesem Land nach sich ziehen.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin kann zwar durchaus nachvollziehen, dass umfangreiche Literaturrecherchen erfolgt sind und dass die Literatur entsprechend einem scheinbar objektiven Muster gesichtet wurde. Allerdings überrascht es, dass sowohl relevante Literatur fehlt, als auch relevante Literatur ausgeschlossen wurde. Die klinisch praktische Relevanz der Kriterien und somit auch der Ergebnisse hat sich uns aus dem Ergebnis des Gutachtens nicht erschlossen. Eine Würdigung der Literaturanalyse durch kompetente Kliniker fehlt und macht das Gutachten damit praktisch wertlos.

Sollte das Gutachten in der vorliegenden Form abgegeben werden, ist ein unlösbarer Konflikt für die deutschen Nuklearmediziner vorgezeichnet, die sich wider besseren Wissens aufgrund formaler Vorgaben gegen die effiziente FDG-PET und für die unterlegene Strahlenexposition-nachteilige Gallium-Zitrat-Szintigraphie entscheiden sollen. Dies dürfen sie allerdings aus ärztlicher Sicht und aufgrund der Strahlenschutzgesetzgebung nicht. Ergäben sich aus der Entscheidung, welche aus wirtschaftlichen Interessen gefällt wird, die Aufforderung zum Verstoß gegen die Strahlenschutzverordnung (die eine Minimierung der Exposition zwingend vorschreibt), kann dies durch die DGN nicht mitgetragen werden und ist alleine durch das IQWiG gegenüber allen beteiligten Institutionen und ggf. auch geschädigten Personen zu verantworten.

Wir befürchten eine Gefährdung der in Deutschland behandelten Patienten, die unter einem Lymphom leiden und einen irreversiblen Schaden des Ansehens der deutschen Medizin, die zu einer nachhaltigen Schädigung der klinischen Forschung in Deutschland führen muss. Zwar ist Gesundheitspolitik Angelegenheit der Mitgliedsländer der EU, die somit entscheiden können, wie sie wollen. Die Biologie von Tumoren und die Bewertung von Studien sollte international jedoch nur einen Maßstab kennen und keine nationale Interpretation zulassen. In diesem Sinne fordern wir eindringlich eine Überarbeitung des Papiers unter Einbeziehung internationaler Standards.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Bockisch  
Präsident der DGN



Prof. Dr. med. Frank Grünwald  
stellv. Präsident der DGN

Anlagen:

- Multicenter-Studie über PET/CT [Stergar et al. Nuklearmedizin 2007;46:57-64]
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. Dr. A. Bockisch
- Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. F. Grünwald

## **A 1.5 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)**

### **Autoren:**

Brenske, Michael, Dr.  
Holzinger, Felix, Dr.  
Krummrey, Gert, Dr.  
Schlottmann, Nicole, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Michael Brenske  
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.  
Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland  
Wegelystraße 3  
10623 Berlin



DEUTSCHE  
KRANKENHAUS  
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01A> -  
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln  
  
- vorab per E-Mail/Fax -

Bundesverband  
der Krankenhausträger  
in der Bundesrepublik  
Deutschland

Unser Zeichen  
V

Telefon  
Durchwahl +49(0)30 398 01 - 1523

Telefax  
+49(0)30 398 01 - 3510

Datum  
10.11.2008

### Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht D06-01A „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“

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

für die Möglichkeit zum oben genannten Vorbericht Stellung zu nehmen bedanken wir  
uns recht herzlich.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde  
vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 21.12.2006 beauftragt, gem. §  
139a Abs. 3, Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen  
medizinischen Wissenstandes zur PET, PET/CT-Diagnostik bei malignen Lymph-  
omen durchzuführen. Dabei waren folgende Teilindikationen zu betrachten:

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

Mit dem Vorbericht D06-01A stellen Sie die vorläufigen Ergebnisse der Nutzenbewer-  
tung durch Ihr Institut vor. Der spätere Abschlussbericht soll dann als eine Bera-  
tungsgrundlage für den G-BA bei seiner Bewertung der PET nach § 137 c SGB V so-  
wie der Bewertung der PET bzw. PET/CT nach § 135 SGB V dienen. Bei der Bewer-  
tung nach § 137 c SGB V hat der G-BA eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die  
PET für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versi-  
cherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizini-  
schen Erkenntnisse erforderlich ist.

Postfach 120555 · D-10595 Berlin  
Wegelystraße 3 · D-10623 Berlin

Telefon +49(0)30 39801-0  
Telefax +49(0)30 39801-3000

dkg@mail@dkgev.de · www.dkgev.de

Rue d'Arlon 50  
B-1000 Brüssel

Telefon +32(0)2 282-0594  
Telefax +32(0)2 282-0598

europa@dkgev.de

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 666 11 77 (BLZ 100 700 00)  
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36

Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)  
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79

UST-IdNr. DE119355528

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) möchte zum Vorbericht wie folgt Stellung nehmen:

1. Wie bereits in der Vergangenheit schon mehrfach angesprochen, halten wir eine Stellungnahmefrist für einen derart umfänglichen und noch dazu eine komplexe Thematik betreffenden Bericht für deutlich zu kurz. Es sei hier angemerkt, dass das IQWiG für die Erstellung dieses 262 Seiten umfassenden Vorberichts immerhin eine Zeit von 1 ½ Jahren in Anspruch genommen hat und mehrmals eine Verschiebung des Veröffentlichungstermins mitteilen musste. Es erscheint aus unserer Sicht illusorisch anzunehmen, dass 4 Wochen ausreichen, damit sich insbesondere auch die klinischen Fachexperten, welche parallel mit der laufenden Patientenversorgung und Forschungstätigkeit zeitlich stark beansprucht sind, substantiell mit dem Bericht auseinandersetzen können. Die Möglichkeit, den Bericht mit einer gewissen Detailtiefe nachvollziehen bzw. bewerten zu können, ist damit nicht gegeben, zumal in diesem Falle auch umfängliche Informationssynthesen bei der Bewertung eine gewichtige Rolle spielen und die Liste der zitierten Literatur immerhin einen Umfang von 183 Quellen hat. Bedingt durch diese Limitationen in der Qualität des Stellungnahmeverfahrens wird auch die Beurteilung des späteren Abschlussberichtes durch den G-BA deutlich erschwert.
2. Erlauben Sie uns die Anmerkung, dass der Bericht insgesamt eine gewisse Unübersichtlichkeit in sich trägt, was die Auseinandersetzung u. E. zusätzlich erschwert. Uns ist dabei durchaus bewusst, dass die untersuchte Thematik komplex und „sperrig“ ist. Wir geben jedoch zu bedenken, dass der Bericht Aussagen zu den oben dargestellten drei Teilindikationen machen soll. Wir würden daher empfehlen, den Bericht stärker in dieser Hinsicht zu gliedern, so dass dem Leser das „indikationsbezogene“ Nachvollziehen der einzelnen Schritte von der Literatúrauswahl bis zum Ergebnis erleichtert wird.
3. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigen Primärliteratur halten wir für nicht sachgerecht. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen zur allgemeinen Methodik des Instituts Stellung genommen. Sie führt gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil von Erkenntnissen von vornherein unbeachtet bleibt. Damit kommt insbesondere der Aspekt der „Darstellung“ des aktuellen medizinischen Wissenstandes, der ausdrücklich Gegenstand des Auftrages ist, zu kurz. Es verwundert, dass beispielsweise von 353 als potentiell relevant eingestuften Publikationen zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens nur eine als betrachtenswert eingestuft wurde. Wie Ihnen bekannt, erfolgten in jüngster Vergangenheit durch den G-BA bereits Bewertungen der PET bei zwei anderen onkologischen Indikationen, dem kleinzelligen Lungenkarzinom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Im Rahmen dieser Bewertungen wurden vom G-BA auch Erkenntnisse als relevant für die Entscheidung eingestuft, welche nicht aus randomisierten und kontrollierten Studien stammen. Die Darstellungen des vorgelegten Vorberichts als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA hier voraussichtlich selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.
4. Bei der Bewertung diagnostischer Testverfahren führen Sie an, dass die diagnostische Güte ein Surrogatparameter sei. Auch sei alleine der Nachweis,

dass ein diagnostisches Verfahren zu einer Änderung des Patientenmanagements führt kein Garant dafür, dass sich dies auch in messbaren Dimensionen des Nutzens für die Patienten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) niederschlägt. Sie fordern daher für Ihre Bewertung Studien, die diesen Nachweis auf Stufe 5 der von Fryback und Thornbury formulierten Kriterien erbringen („Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte“). Würde dies den Bewertungsmaßstab für die medizinischen Fachkreise sowie die Institutionen, die leistungsrechtliche Entscheidungen treffen, darstellen, so dürfte die Anwendung der Methode PET bei malignen Lymphomen in keiner Leitlinie aufgeführt, noch in irgendeinem Gesundheitssystem vergütet werden. Dies ist jedoch nicht der Fall. So wird die PET bereits in mehreren Leitlinien als ein mögliches Werkzeug im diagnostischen Workup aufgeführt und unterliegt in anderen Ländern bereits der Leistungserstattung.

5. Bei der Bewertung der Primärliteratur zum Aspekt patientenrelevanter Nutzen konnten Sie aufgrund der vorgenommenen Eingrenzungen aus 1010 Arbeiten Ihrer Primärrecherche lediglich eine Studie (Picardi 2007) identifizieren (Seite 32). Zu dieser Arbeit merken Sie jedoch auf Seite 108 an, dass die Einschlusskriterien nur bedingt erfüllt wurden, da diese Studie keinen Vergleich von PET und konventioneller Diagnostik beinhaltet. Wir begrüßen ausdrücklich, dass Sie in diesem Fall eine Erweiterung der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien vorgenommen haben. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass für den Leser nicht nachvollziehbar ist, ob sich unter den ausgeschlossenen Arbeiten ggf. noch weitere befinden, die bei ähnlicher Erweiterung der Einschlusskriterien in die Nutzenbewertung hätten einbezogen werden müssen.
6. Das IQWiG hat bei der „Wissenschaftlichen Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren“ (Vorbericht V06-02C) aufgrund der als schlecht bewerteten Evidenzlage einen Versuch unternommen, über abgeleitete Evidenz („linked evidence“) Aussagen zu patientenrelevantem Nutzen von diagnostischen Methoden zu erhalten.<sup>1</sup> Dabei vertritt das Institut die Einschätzung, dass „linked evidence“ zur Bewertung diagnostischer Methoden verwendet werden kann, wenn Informationen zum diagnostischen Test und zu therapeutischen Interventionen nur in getrennten Studien zur Verfügung stehen. Eine solche Konstellation ergibt sich u. E. auch bei der PET und PET/CT. Es stellt sich aus unserer Sicht daher die Frage, inwieweit Sie bereits die Anwendung dieses Verfahrens bei der Bewertung in Erwägung gezogen haben bzw. wie Sie diesen Aspekt beurteilen.
7. Im Bericht zeigen Sie auf, dass zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte 107 potentiell relevante Informationssynthesen identifiziert werden konnten, von denen Sie letztlich 11 Synthesen einer näheren Bewertung unterzogen haben. Der Versuch einer Reduktion der zu betrachtenden Synthesen erscheint vor dem Hintergrund des zum Teil beträchtlichen Umfangs dieser Publikationen verständlich, zumal diesen Arbeiten, sofern zeitgleich erstellt, weitgehend die gleichen Primärstudien zur Verfügung standen. Auf

---

<sup>1</sup> IQWiG. Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) – Teil 2. Auftrag V06-02C Version 1.0 Stand: 28.08.2008

Basis der Informationssynthesen werden überlegende Werte zur diagnostischen Genauigkeit dargestellt. Sie stellen im Vorbericht fest, dass die PET nachweislich eine höhere Sensitivität und Spezifität als die untersuchten alternativen Verfahren Computertomographie (CT, Seite 68) und Gallium-Szintigraphie (Seite 69) hat. Die Angaben zur diagnostischen Güte stellen ein wichtiges Kriterium bei der Bewertung eines diagnostischen Verfahrens dar. Es ist für uns daher nicht nachvollziehbar, dass diese Ergebnisse im Fazit Ihres Berichtes keine Erwähnung finden. Hier mögen zwar die in der Zusammenschau auch von kritischen Tönen begleiteten Einschätzungen zu den Evidenzsynthesen eine Rolle gespielt haben, ein Überwiegen kritischer Einschätzungen zu den Informationssynthesen hätte es u. E. dann allerdings erforderlich gemacht, dass sich das Institut selbst insgesamt mit den entsprechenden Primärstudien auseinandersetzt und nicht nur ergänzend für den Zeitraum ab Dezember 2007.

8. Hinsichtlich der Anwendbarkeit von Klassifikationssystemen merken Sie an, dass diese auf der Basis der konventionellen Diagnostik ohne den Einsatz der PET entwickelt wurden. Aus theoretischen Erwägungen heraus mag zu hinterfragen sein, ob z.B. ein Staging, das aufgrund eines PET-Befundes erfolgte, dieselbe prognostische Bedeutung hat, wie ein Staging, das mit konventioneller Diagnostik erfolgte. Uns ist jedoch nicht bekannt, dass derzeit von Fachkreisen die Notwendigkeit für die Entwicklung einer revidierten oder gesonderten, PET-basierten Klassifikation für notwendig erachtet wird. Unserer Kenntnis nach hat auch die Einführung der Computertomographie (CT) nicht zu einer grundlegenden Modifizierung der Ann-Arbor-Klassifikation geführt, sondern vielmehr dazu, dass die Bildgebung Teile der invasiven Diagnostik (Staging Laparotomien) weitgehend ersetzen konnte.<sup>2</sup> Dass dies im Vorbericht aufgrund der Ergebnisse der Hutchings-Studie - der Sie „deutliche Mängel“ attestierten (Seite 47) - die Anwendbarkeit der Ann-Arbor-Klassifikation auf die Staging-Ergebnisse der PET in Frage gestellt wird, ist für uns daher nicht nachvollziehbar. Es wäre interessant, ob dem Institut über die theoretischen Erwägungen hinaus Arbeiten aus dem Bereich der Onkologie oder Nuklearmedizin bekannt sind, die diese Problematik weitergehend thematisieren und wie dort die klinische Relevanz beurteilt wird.
9. In Abhängigkeit von Tumortyp, Staging bzw. Ausbreitung existieren für die malignen Lymphome unterschiedliche Therapieregimes. Maligne Lymphome gehören unzweifelhaft zum Spektrum der lebensbedrohlichen Erkrankungen, sodass es im besonderen Interesse des therapierenden Arztes und des Patienten liegt, eine möglichst genaue Einschätzung über die Ausbreitung der Erkrankung vor einer Therapieentscheidung zu erhalten. Insofern kommt auch der Betrachtung von Sensitivität und Spezifität eine Bedeutung zu. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass jeder Patient mit einem malignen Lymphom eine PET-Untersuchung benötigt. Insbesondere die Ausführungen im Fazit des Berichts („... Stellenwert der PET beim *routinemäßigen* Staging...“) erwecken jedoch den Eindruck, als ginge es um die Frage, ob generell eine PET-Untersuchung im Rahmen des diagnostischen Workup erfolgen sollte. Vor der Anwendung einer PET steht in jedem Einzelfall die Frage, ob aus dem Ergebnis eine andere therapeutische Entscheidung folgen könnte, als ohne PET-

---

<sup>2</sup> Lister T 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;7:1630

Untersuchung. Auch kommt der PET eher die Rolle einer additiven und nur in gewissem Maße substitutiven (z. B. Ersatz der Gallium-Szintigraphie) Untersuchung in einem aufeinander aufbauenden diagnostischen Kette zu. Dabei stellt die PET weder den Beginn dieses diagnostischen Workups dar, noch kann es die konventionelle Diagnostik in seiner Gesamtheit ersetzen. Sie stellen auf Seite 117 des Vorberichtes treffend dar, dass „...die funktionellen Informationen der PET als Ergänzung zur anatomischen Bildgebung (CT) gesehen werden.“

10. Hinsichtlich der Fragestellung der Rezidivdiagnostik geben Sie auf Seite 105 an, dass lediglich eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum von 2005-2008 durchgeführt wurde. Sie begründen dies mit einer bereits durchgeführten Recherche gleicher Fragestellung durch die belgische HTA-Institution KCE. Vor dem Hintergrund der daraus mündenden Feststellung, dass keine einzige relevante Studie zu diesem Aspekt vorliegt, wäre es aus unserer Sicht angemessen gewesen, eine eigene Recherche zur Primärliteratur durchzuführen. Es ist unseres Erachtens wenig wahrscheinlich, dass zu dieser wichtigen Fragestellung keinerlei Arbeiten vorliegen. Für die weiteren Erörterungen im G-BA wäre daher eine Darstellung der vorhandenen Evidenz wünschenswert, auch wenn diese nicht den von Ihnen angewandten Einschlusskriterien entsprechen.
11. Die PET wird u.a in der NCCN-Leitlinie von 2008 zu HL mehrfach als diagnostische Methode genannt. Eine dieser Leitlinie zugrunde liegende systematische Übersichtsarbeit wurde wohl aufgrund der nicht erfüllten Recherchekriterien nicht in die Nutzenbewertung durch das Institut mit einbezogen (Isasi 2007<sup>3</sup>). Es erschließt sich uns nicht, warum Publikationen, die internationalen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen zugrunde liegen, keinen Eingang in die vom Institut vorgenommene Darstellung der verfügbaren Evidenz und der sich daraus ableitenden Bewertung finden.
12. Das Institut verweist auf derzeit laufende prospektive Studien zur Rolle der Interims-PET, die verschiedene diagnostisch-therapeutische Strategien im Hinblick auf die Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Damit würde laut IQWiG die Notwendigkeit zur Erfassung der diagnostischen Genauigkeit der PET als Surrogatparameter entfallen (Seite 109). Ob die vom Institut angeführten Studien diese Erwartungen erfüllen können, erscheint aber fraglich. Bei einer dieser Studien handelt es sich bisher um eine bloße Machbarkeitsuntersuchung<sup>4</sup>, die außerdem eine Vielzahl verschiedener Tumoren (zusätzlich zu den Lymphomen u.a. Bronchial-, Mamma- und Ovarialkarzinom) im Fokus hat. Der Anteil und somit die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten mit Lymphomen dürfte hier letztendlich sehr klein sein, zumal die Lymphome im Vergleich zu den anderen Tumorarten seltene Erkrankungen darstellen. Andere Studien untersuchen primär die Wirksamkeit verschiedener chemotherapeutischen Regimes und/oder Antikörpertherapie bzw. Stammzelltransplantation.<sup>5,6</sup> Die PET wird hier zwar im Rahmen der diagnostisch-

---

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Ontario Clinical Oncology Group (OCOG). Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Diagnosis of Recurrent Cancer: a Feasibility Study [Online]. 2008 [Zugriff 05.11.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686465>.

<sup>5</sup> Alberta Cancer Board. FDG-PET-Stratified R-DICEP and R-Beam/ASCT for Diffuse Large B-Cell-Lymphoma (PET Chop) [Online]. 2008 [Zugriff 05.11.2008].

therapeutischen Gesamtstrategien eingesetzt, das Studiendesign erschwert aber zum Teil die Beurteilung der PET bzw. PET-gesteuerten Therapieschemata im Vergleich zur konventionellen Diagnostik. Dies trifft zum Beispiel für Studien zu, in denen zwei PET-gesteuerte Studienarme im Hinblick auf das Überleben verglichen werden.<sup>7,8</sup> Der zu erwartende zusätzliche Informationsgewinn durch die genannten Studien zu den hier bearbeiteten Fragestellungen dürfte u. E. eher von überschaubarem Ausmaß sein. Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass diese Studien, lägen sie bereits vor, im vorliegenden IQWiG-Bericht wahrscheinlich nicht berücksichtigt worden wären, da die Einschlusskriterien des IQWiG einen Vergleich mit konventioneller Diagnostik (oder PET vs. PET/CT) fordern. Wir regen an, kürzlich publizierte Ergebnisse der HD15-Studie im Abschlussbericht aufzugreifen.<sup>9</sup> In Bezug auf laufende Studien stellen wir zusammenfassend fest, dass von Seiten der betroffenen Studiengruppen u. E. offenkundig keine Notwendigkeit für einen direkten Vergleich der PET mit der CT gesehen wird, da die PET als ergänzendes Verfahren angesehen wird, das sich aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität bereits für die Therapiestratifizierung etabliert hat.

13. Ergänzend möchten wir bemerken, dass die betrachteten Krankheitsentitäten sehr komplex sind. Sie stellen hierzu auf Seite 112 zutreffend fest, dass ein breites Spektrum an Patientenkollektiven und Lymphomentitäten existiert, welche die Bewertung erschweren. Aufgrund dieser Tatsache sowie der Anwendung unterschiedlicher Therapieprotokolle ist die Attribuierung von Effekten auf den patientenrelevanten Nutzen zu einem diagnostischen Verfahren schwierig.
14. Die deutsche Strahlenschutzgesetzgebung fordert bzgl. nuklearmedizinischer Diagnoseverfahren den Einsatz der jeweils geeigneten Methode, deren Anwendung die niedrigste mögliche Strahlenbelastung für den Patienten ermöglicht. Die Strahlenschutzkommission (SSK) stellt dar, dass sowohl die PET alleine als auch in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) zu einer deutlich geringeren Strahlenexposition (effektive Dosis) als die Gallium-Szintigraphie führt.<sup>10</sup> Zudem sieht die SSK eine höhere Sensitivität und Spezifität der PET im Vergleich zur Szintigraphie als gegeben an. Daher ist die von Ihnen auf Seite 14 geäußerte Forderung nach einer Überlegenheit der PET den gängigen diagnostischen funktionell-bildgebenden Methoden (also v.a. der Gallium Szintigraphie) gegenüber aus unserer Sicht problematisch. Aus rein strahlenschutzrechtlichen Erwägungen wäre bereits eine Betrachtung in Hinblick auf eine Gleichwertigkeit von Bedeutung.

---

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530179>.

<sup>6</sup> Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 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]. 2008 [Zugriff 05.11.2008].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00238368>.

<sup>7</sup> Hospices Civils de Lyon. A Study of Two Associations of Rituximab and Chemotherapy With a PET-Driven Strategy in Lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff 05.11.2008].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498043>.

<sup>8</sup> Eastern Cooperative Oncology Group. Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II, Stage III or Stage IV Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff 05.11.2008].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00274924>.

<sup>9</sup> 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 Aug 29. [Epub ahead of print]

<sup>10</sup> Strahlenschutzkommission, „Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosis-sparendes Diagnoseverfahren“, 31.03./01.04.2003. <http://www.ssk.de/werke/volltext/2003/ssk0304.pdf>

Zusammenfassend stellen wir fest, dass der Bericht unseres Erachtens in dieser Form nicht im Sinne einer substantiellen Entscheidungsgrundlage für den G-BA nutzbar ist. Insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritikpunkte zur Darstellung der vorhandenen Erkenntnisse ist der vorliegende Vorbericht aus unserer Sicht nur sehr eingeschränkt für die notwendigen Abwägungsprozesse des G-BA geeignet. So ist absehbar, dass im Rahmen der Beratungen im zuständigen beschlussvorbereitenden Gremien des G-BA zusätzliche Literaturlauswertungen erheblichen Umfangs notwendig werden, um dem geforderten Abwägungsprozess vor einer Entscheidung ausreichend gerecht werden zu können. Die DKG hat in Ihren Ausführungen zur Auftragskonkretisierung, in der Stellungnahme zum Berichtsplan sowie mehrfach in Stellungnahmen zur allgemeinen Methodik des Instituts darauf hingewiesen, dass die durch das Institut vorgenommenen Beschränkungen bei der Auswahl der zu berücksichtigenden Studien als nicht zielführend ansieht und den Erfordernissen der im G-BA zu treffenden Entscheidungen nicht gerecht wird.

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

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer  
In Vertretung



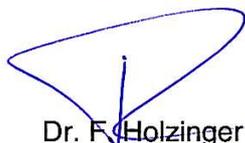
Dr. N. Schlottmann  
Geschäftsführerin Dezernat V

Im Auftrag



Dr. M. Brenske  
Stellv. Geschäftsführer Dezernat V

gez. Dr. G. Krummrey, MSc  
Referent Dezernat V



Dr. F. Holzinger  
Referent Dezernat V

## **A 1.6 Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)**

### **Autoren:**

Bamberg, Michael, Prof. Dr.

Bruns, Johannes, Dr.

Hohenberger, Werner, Prof. Dr. Dr. h.c.

### **Adresse:**

Dr. Johannes Bruns

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Straße des 17. Juni 106-108

10623 Berlin

DURCH WISSEN ZUM LEBEN

EINGEGANGEN

17. Nov. 2008

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Straße des 17. Juni 106 - 108, 10623 Berlin

Deutsche Post  PC STAMPIT  
A001030E6C 1,45 EUR  
14.11.08



Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A  
Herrn Prof. Dr. Peter Sawicki  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

Berlin, 14.11.2008

**Auftragsnummer: D06-01A**  
**Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT**  
**bei malignen Lymphomen**

Präsident  
Prof. Dr. Dr. h. c. W. Hohenberger

Generalsekretär  
Dr. J. Bruns

Kongresspräsident  
Prof. Dr. W. Schmiegel

Schatzmeister  
Prof. Dr. T. Wiegand

Schriftführer  
Prof. Dr. C. Bokemeyer

Vorstandsmitglieder Sektion A  
Prof. Dr. U. R. Kleeberg  
Prof. Dr. E. H. Schmidt

Vorstandsmitglieder Sektion B  
Prof. Dr. M. W. Beckmann  
Prof. Dr. R. Schäfer

Vorstandsmitglieder Sektion C  
Dr. F. Ameisemeier  
P. Pfuhlmann

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

in der Anlage erhalten Sie fristgerecht die Originalunterlagen zur o. g.  
Stellungnahme

- Stellungnahme nebst Quellenangabe
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblätter der Herren Prof. Hohenberger, Prof. Bamberg und Dr. Bruns zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte.

Mit freundlichen Grüßen

Iris Meumann  
Assistentin des Generalsekretärs

**Spenden sind  
steuerbegünstigt  
Spendenkonto 10 10 10  
Frankfurter Sparkasse AG  
BLZ 500 502 01**

Straße des 17. Juni 106 – 108 10623 Berlin · Telefon: (030) 3229329 -0 · Telefax: (030) 3229329 66  
eMail: [service@krebsgesellschaft.de](mailto:service@krebsgesellschaft.de) · Internet: <http://www.krebsgesellschaft.de>

**Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft zum IQWiG-Vorbericht D06-01A (Version 1.0): Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Im Namen der Deutschen Krebsgesellschaft geben wir folgende Stellungnahme zum Vorbericht „Wertigkeit von PET und PET/CT bei Lymphomen“ ab:

Die PET bzw. PET/CT ist eine weltweit anerkannte und etablierte Methode. Die Internationale Atomenergie-Behörde (International Atomic Energy Agency, IAEA) fördert sogar ihre Implementierung in Schwellenländern [1]. Eine umfängliche Evaluierung – für jede denkbare Indikation einzeln – bedeutet einen erheblichen Zeitverzug, bis die Methode der Klinik zur Verfügung steht, eine hohe Belastung für Ihr Haus und nicht zuletzt für die, die Stellungnahmen abgeben. Es erscheint daher fraglich, ob es erforderlich ist, mit Literaturrecherchen zu überprüfen, ob die im klinischen Alltag auch in Deutschland fest etablierte Methode einen klinischen Wert hat. Wenn das aber gemacht wird, so sollten auch die mit den entsprechenden Krankheiten täglich befassten Kliniker involviert sein.

Der Nutzen der FDG-PET beim Lymphom ist klinisch evident, und in mehreren deutschen Multicenterstudien (z.B. HD 15, PETAL) wurde von den teilnehmenden Studienzentren schriftlich bestätigt, dass die PET beim Lymphom klinische Routine darstellt.

Die Deutsche Krebsgesellschaft ist zutiefst besorgt, dass am Ende des Evaluierungsprozesses aufgrund formaler Aspekte, der Versorgungsstandard der Deutschen Patienten weiter hinter den internationalen zurückfallen könnte anstatt zu ihm aufzuschließen.

Die FDG-PET ist entsprechend der Datenlage nicht nur im entwickelten Ausland für die Lymphomdiagnostik anerkannt, sondern hat auch ohne Kostenerstattung durch die GKV einen festen Platz in der Diagnosestellung, der Ausbreitungsdiagnostik, dem Therapie-monitoring und der Rezidivdiagnostik gefunden. Sollte dahinter zurückgewichen werden, hätte dies Auswirkung auf etablierte Therapiekonzepte und wir sähen unsere Patienten gefährdet.

Wir bitten darum, Ihre Stellungnahme unter Berücksichtigung dieser Aspekte zu überprüfen.

Mit freundlichen Grüßen

1. Stojkovski I, Dondi M, Jeremic B, Andreo P. The role of IAEA in preparation of recommendations for the use of PET/CT in radiotherapy planning. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3:e19. (<http://www.bijj.org/2007/1/e19>)

**A 1.7 Diagnostisch Therapeutisches Zentrum (DTZ), PET e. V.**

**Autoren:**

Mohnike, Wolfgang, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Wolfgang Mohnike

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor e. V.

Kadiner Straße 23

10243 Berlin



## Stellungnahme zur Auftragsnummer D06-01A: Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignen Lymphomen

### 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Das IQWiG fasst in seiner sehr umfangreichen Literaturanalyse den aktuellen Stand in folgenden Kernsätzen zusammen:

- a) Der Stellenwert der PET bei routinemäßigem Staging ist durch die vorliegenden Studien noch nicht hinreichend geklärt.
- b) Die Bewertung des Therapieansprechens und des Interim-Stagings zur Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern erscheinen viel versprechend zur risikobezogenen Adaption der weiteren Therapie.
- c) Das Konzept einen patientenrelevanten Nutzens (Senkung der Toxizität, progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben) muss weiter geprüft werden.

Zu Recht wird der PET(/CT) für die Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern eine viel versprechende Rolle zugeordnet. Hier liegt jedoch auch die Notwendigkeit der Einbeziehung der PET(/CT) beim Staging begründet, da ohne die Ausgangsuntersuchung (Basisuntersuchung) das Therapieansprechen nicht bestimmt werden kann. Dieses wird wie folgt berechnet:  $\Delta\text{-SUV (\%)} = 100 \times (\text{SUV}_{\text{post}} - \text{SUV}_{\text{bas}}) / \text{SUV}_{\text{bas}}$

$\Delta\text{-SUV (\%)} =$  Therapieansprechen

$\text{SUV}_{\text{bas}} =$  Ausgangs-SUV-Wert

$\text{SUV}_{\text{post}} =$  SUV-Wert unter bzw. nach Therapie

Da die Therapieresponse zwingend den Basis-SUV erfordert, ergibt sich somit die Notwendigkeit einer Eingangsuntersuchung, die demzufolge zum Staging herangezogen werden kann. Nach unseren eigenen Erfahrungen bei der Durchführung der PET/CT liegt auch unter Berücksichtigung der CT-Daten ein diagnostisches Potenzial vor, das durch die vorliegende analysierte Literatur, die noch zu erheblichen Anteilen auf der PET und nicht auf der PET/CT beruht, nur unzureichend berücksichtigt wird.

Bezüglich des patientenrelevanten Nutzens besteht aufgrund der Zielrichtung der zitierten wissenschaftlichen Studien auf Sensitivität, Spezifität, negativen und positiven prädiktiven Wert auch aus unserer Sicht weiterer Klärungsbedarf. Weiterhin besteht Klärungsbedarf hinsichtlich der ökonomischen Konsequenzen für unser Gesundheitssystem. Diesbezügliche Studien werden untenstehend benannt.

### 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- 1 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. 2008.26;13:2155-2161.



- 2 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. 2002.359:1388-1392.
- 3 Moulin-Romsee G, Spaepen K, Stroobants S, Mortelmans L. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008.35:1074-1080.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

- 4 Kurzzusammenfassung der bisher unveröffentlichten Zwei-Jahres-Auswertung der NOPR-Studie (übermittelt durch Ed Coleman) mit dem Titel:  
Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Coleman RE, et al.: Relationship of Cancer Type and the Impact of PET and PET/CT on Intended Patient Management: "Findings of National Oncologic PET Registry"
- 5 Kurzzusammenfassung der bisher unveröffentlichten Zwei-Jahres-Auswertung der NOPR-Studie (übermittelt durch Ed Coleman) mit dem Titel:  
Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Coleman RE, et al.: The Impact of Positron Emission Tomography on Expected Management during Cancer Treatment.

*Diese Kurzzusammenfassungen repräsentieren die Daten von über 40.000 PET/CT-Untersuchungen, die unter dem Aspekt PET-bezogener Therapieveränderungen unmittelbare Konsequenzen auf das Patientenmanagement hatten. Da das Studienmaterial, das uns von Ed Coleman, dem Vice Chairman des Departments of Radiology und dem Director der Division of Nuclear Medicine des Duke University Medical Center in Durham, North Carolina, vertraulich zur inhaltlichen Nutzung zur Verfügung gestellt wurde, erst in zwei Monaten im Cancer bzw. Journal of Nuclear Medicine veröffentlicht werden sollen, jedoch für die Stellungnahme wesentlich erscheint, wurde diese Form der Inhaltswiedergabe gewählt.*

### **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Für neun wesentliche Malignomerkrankungen werden die Kosten von PET/CT-Untersuchungen in den USA seit ca. zehn Jahren erstattet. Wesentliche Einsatzgebiete sind das Initialstaging, das Restaging und der Verdacht auf Rezidiv (1, 4, 5).

Als neuer Ansatz wurde vom NOPR die PET als bildgebender Biomarker zur Beurteilung der Therapiereponse auf die Tumorbehandlung bei insgesamt 18 Tumorentitäten eingeführt (1, 4, 5). Ziel der Untersuchungen war der patientenbezogene Nutzen aus der PET-basierten Therapieänderung. Im Jahr 2005 wurde eine neue Herangehensweise in der Erstattungspolitik für innovative Medizintechnik entwickelt, die als CED (Coverage with Evidence Development) bezeichnet wird (1). Ziel dieser Herangehensweise ist eine Versorgungsforschung, die neben dem Zugang zu neuen Untersuchungsverfahren gleichzeitig einen Beitrag zu deren Bewertung leistet. Erste Ergebnisse wurden im Mai 2005 im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht (1). Wesentliches Ergebnis der ersten Veröffentlichung nach einjähriger Projektdauer und 22.975 Untersuchungen ist der nachgewiesene Einfluss auf das Therapiemanagement unabhängig von der Tumorart.



Zwischenzeitlich kann aus den unveröffentlichten Ergebnissen der Zwei-Jahres-Analyse an über 40.000 Untersuchungen die Bestätigung der therapeutischen Relevanz der PET-Befunde entnommen werden. Die lymphombezogenen Daten der Auswertung (5) belegen einen erheblichen Einfluss der Untersuchungsergebnisse auf Diagnostik und Therapie (Wechsel in Abhängigkeit von der PET/CT in 26-28 % der Untersuchungen sowie Korrekturen von Dosis- und Therapiedauer in 16-19 %).

Zusammenfassend wird an den genannten großen Fallzahlen ein erheblicher Einfluss der PET(/CT) auf Diagnostik und Therapie bestätigt. Eine günstigere Prognose des Patienten konnte in 42,1 % diagnostiziert werden, eine unveränderte Prognose fand sich in 31,5 %, eine schlechte Prognose in 26,4 %. Somit ergab sich summarisch eine veränderte Prognose des Patienten in 70 % der Untersuchungen. Die häufigsten Therapieänderungen bei verbesserter Prognose betrafen die Dosishöhe und die Therapiedauer in 20 % sowie ein Therapieende in 8,7 %. Dies hat natürlich nicht nur erhebliche medizinische, sondern auch ökonomische Konsequenzen, wie in der Untersuchung von Moulin-Romsee et al. (3) gezeigt werden konnte. Bei den Patienten mit einer verschlechterten Prognose fand eine Veränderung des therapeutischen Vorgehens in 58-69 % statt.

Dies leitet unmittelbar zu den Ergebnissen von Moulin-Romsee (3) über, die in einer aktuellen Studie die ökonomischen Konsequenzen der PET/CT beim malignen Lymphom bewerten und aus unserer Sicht auch unter den steigenden Kosten im Gesundheitswesen Beachtung verdienen. Die Autoren ermittelten als Totalkosten für einen Zyklus CHOP die Summe von 1829 EUR, unter Einbeziehung der Immuntherapie Rituximab (Mabthera) 3971 EUR. Bei kalkulierten Kosten der PET in Belgien in Höhe von 700 EUR ergibt sich bei drei durchgeführten Chemotherapiezyklen eine Summe von 5847 EUR für CHOP und bei R-CHOP eine Summe von 11913 EUR als Einsparung, wenn auf die als nicht notwendig festgestellte Therapie der Behandlung mittels CHOP oder R-CHOP verzichtet werden kann. Die Autoren fügen hinzu, dass tendenziell wohl eher von der Umsetzung einer R-CHOP-Therapie auszugehen ist, so dass pro Patient bei der Nicht-Durchführung einer nicht als sinnvoll angesehenen Chemotherapie neben dem medizinischen auch ein nennenswerter ökonomischer Nutzen resultiert. Dies steht auch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der PLUS-Studie beim Bronchialkarzinom, in der ebenfalls die Vermeidung einer nicht als effektiv bewerteten Therapie eine Kostenersparnis ergab. Nicht berücksichtigt wurde in beiden Fällen, dass dem Patienten eine belastende Therapie erspart werden konnte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die angefügten Unterlagen aus unserer Sicht die Effektivität des Einsatzes der PET(/CT) beim Lymphom erhärten. Falls die in Aussicht stehenden amerikanischen Daten der in Deutschland geforderten Studienqualität nicht in vollem Umfang entsprechen sollten, so belegen sie doch mit einer sehr großen Patientenzahl die therapeutische Bedeutung der Methodik beim malignen Lymphom und den weiteren untersuchten Tumorerkrankungen und sollten möglicherweise Anlass sein, in Deutschland ebenfalls Daten im Sinne der Versorgungsforschung zu akquirieren und in die Bewertung einzubeziehen, insbesondere da das zitierte therapeutische Sparpotenzial aus der Publikation von Moulin-Romsee (3) dies nahe legt.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum  
Kadiner Str. 23  
10243 Berlin

PET e. V.  
An der Forst 1  
38527 Meine/Bechtsbüttel

Berlin, den 4. November 2008

## **A 1.8 German Hodgkin Study Group (GHSg)**

### **Autoren:**

Dietlein, Markus, Prof. Dr.

Engert, Andreas, Prof. Dr.

Kobe, Carsten, Dr.

### **Adresse:**

Prof. Dr. Andreas Engert

Klinik 1 für Innere Medizin der Universität zu Köln

Kerpener Straße 62

50937 Köln

**EINGEGANGEN**

**07. Nov. 2008**

GHSG | Uniklinik Köln | Kerpener Str. 62 | 50937 Köln

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
- Stellungnahme zum Vorbericht D06 – 01A  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburg Str. 27  
51105 Köln

**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, 04.11.2008

**Studienleitung**  
Prof. Dr. A. Engert

vorab per Email incl. Literatur

**Studiensekretär**  
PD Dr. P. Borchmann

**Schriftliche Stellungnahme der German Hodgkin  
Study Group (GHSG) zum Vorbericht D06-01A  
(Version 1.0, Stand 2.10.2008)**

**Studienzentrale**  
M. Fuchs (Leitung)  
Uniklinik Köln  
Gleueler Str. 269, 50935 Köln  
Tel: +49 (0) 221 478-88200 / -88166  
E-Mail: ghsg@uk-koeln.de

|  |         |
|--|---------|
| <b>Auftragsnummer:</b>   | D06-01A |
| Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen |         |

**Referenzstrahlentherapie**  
Prof. Dr. R.-P. Müller (Leitung)  
Klinik für Strahlentherapie  
Uniklinik Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln  
Tel: +49 (0) 221 478-5449

|  |
|--|
| <b>Name, Vorname; Titel und Funktion der<br/>Stellungnehmenden</b>   |
| 1. Engert, Andreas, Univ.-Professor Dr. med., leitender<br>Oberarzt der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu<br>Köln und Leiter der German Hodgkin Study Group |
| 2. Dietlein, Markus; Professor Dr. med., leitender Oberarzt<br>der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu<br>Köln                                   |
| 3. Carsten Kobe, Dr. med., Oberarzt der Klinik und Poliklinik<br>für Nuklearmedizin der Universität zu Köln  |
| Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt im Namen der<br>German Hodgkin Study Group  |

**Referenzpathologie**  
Prof. Dr. H. Stein (Leitung)  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin  
Tel: +49 (0) 30 8445-2295

**Referenznuklearmedizin**  
Prof. Dr. H. Schicha (Leitung)  
Klinik für Nuklearmedizin  
Uniklinik Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln  
Tel: +49 (0) 221 478-4052 / -5856

|   |
|---|
| <b>Kontaktdaten</b>   |
| Univ.-Prof. Dr. Andreas Engert<br>Klinik I für Innere Medizin<br>Kerpener Str. 62<br>50937 Köln |
| Tel.: 0221 478 5966 oder 0221 478 5933 / Fax: 0221 478 3778<br>Email: a.engert@uni-koeln.de     |

|   |
|---|
| <b>Kontaktdaten</b>   |
| Prof. Dr. Markus Dietlein<br>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln<br>Kerpener Str. 62<br>50937 Köln |
| Tel.: 0221 478 5856 / Fax: 0221 478 6777<br>Email: markus.dietlein@uni-koeln.de   |

|  |
|--|
| <b>Kontaktdaten</b>  |
| Dr. Carsten Kobe<br>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln<br>Kerpener Str. 62<br>50937 Köln |
| Tel.: 0221 478 5856 / Fax: 0221 478 6777<br>Email: carsten.kobe@uk-koeln.de  |

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

die German Hodgkin Study Group (GHSG) möchte zu dem Vorbericht zur „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“ für die Tumorentität „Hodgkin Lymphom“ folgende Stellungnahme abgeben:

## 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Problematisch ist, dass nur eine einzige (onkologisch ungeeignete!) Primärstudie bei der Frage der Therapiekontrolle zur Auswertung kommt. Hierzu führt der Vorbericht im Kapitel 5.1.1.2 aus: „Eine randomisierte kontrollierte Studie (s. Tabelle 6) zur Bewertung des Patienten relevanten Nutzens erfüllte die Einschlusskriterien und wurde im Detail ausgewertet.“ Hierbei handelt es sich um die Publikation von Picardi M et al. 2007, Leuk Lymphoma 2007; 48(9): 1721-1727. In diese Studie wurden insgesamt 160 Patienten eingeschlossen, davon 80 Patienten in den experimentellen Arm ohne zusätzliche Strahlentherapie bei PET-negativem Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie. Die Tabellen 6 – 12 auf den Seiten 32 bis 36 des Vorberichts listen Details zu dieser Studie auf. Die eingeschlossenen Patienten wurden mit der Chemotherapiekombination VEBEP behandelt. Hingegen sind bei fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms in den deutschsprachigen Ländern die Chemotherapiekombination BEACOPP (BEACOPP<sub>esk</sub>, BEACOPP14, BEACOPP<sub>basis</sub>) und in den angelsächsischen Länder ABVD gängige Schemata. Durch die Verwendung einer international unüblichen Chemotherapiekombination lässt sich aus onkologischer Sicht das Studienergebnis nicht auf Deutschland übertragen. Aus nuklearmedizinischer Sicht ist die Interpretation der PET nicht streng an den Kriterien des „International Harmonisation Project in Lymphoma“ ausgerichtet (Juweid et al. 2007 J Clin Oncol 2007 Feb; 25(5): 1-8). Auch wenn die Studie von Picard et al. (2007) laut Vorbericht „4 der 6 formal abgefragten Kriterien zur Studienqualität“ erfüllt, so ergeben sich aus der ungeeigneten Chemotherapiekombination gravierende medizinische Einwände, das Studienergebnis so stark herauszuheben. Die ungeeignete Chemotherapiekombination ist mutmaßlich einer der Gründe, warum die Picardi-Studie nicht hochrangig (gemessen am Impact-Faktor) publiziert wurde.

Es kann nicht erwartet werden, dass die umfangreichen klinischen, teils sogar multizentrischen Erfahrungen mit PET und PET/CT in Europa und Deutschland nun in einer einzigen Studie aus Italien repräsentiert sind. Hieraus relevante Schlussfolgerungen zu ziehen, ist methodisch fragwürdig.

## 2. Benennen von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Der Berichtsplan D06-01A hatte die Bewertung der HD15 Studie der German Hodgkin Study Group ausdrücklich bestätigt. Die Tabelle 38 des Vorberichts führt zur HD15-Studie auf Seite 221 unter der Fußnote b aus: „Beurteilung des Interimsberichts, fehlende Informationen und unklare Aussagen sind möglicherweise auf das Format des Interimsberichts zurückzuführen.“ Wenn aufgrund der in deutscher Sprache abgefassten Interims-Analyse die methodische Qualität der HD15 Studie im Vorbericht nicht eingeschätzt werden kann, so sollte die in Englisch abgefasste Originalarbeit nach Peer-Review zur Bewertung herangezogen werden: Die HD15 Studie ist im Journal „Blood“ seit dem 29 August 2008 online unter DOI:10.1182/blood-2008-06-155820 einsehbar (beispielsweise über [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) und wird in der Ausgabe vom November 15, 2008 Vol. 112 (10) als Originalarbeit abgedruckt.

*Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp W, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. 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.*

Hierbei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie, welche die Kriterien

- Therapieentscheidung durch ein diagnostisches Verfahren und
- Messung des Outcome (rezidivfreies Überleben) nach Anwendung eines diagnostischen Algorithmus und Therapiestratifizierung

berücksichtigt. Diese Studie enthält 275 Patienten mit kompletter Nachbeobachtung. Selbst in einer Risikogruppe von Patienten in einem initial fortgeschrittenen Stadium des Hodgkin Lymphoms mit partieller Remission und einem Restgewebe von mindestens 2,5 cm in der CT erreichte die FDG-PET einen negativen prädiktiven Wert von 94% unter konservative Annahmen (Bestrahlung vor Ort entgegen der Empfehlung des zentralen Panels wurde als Therapieversager gewertet). Das progressionsfreie Überleben in der Patientengruppe „partielle Remission bei Restgewebe von mindestens 2,5 cm mit negativem PET“ war identisch zur Patientengruppe „komplette Remission“. Die

Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 12 Monate gerechnet vom Zeitpunkt der Entscheidung des zentralen PET-Panels, was einer Nachbeobachtungszeit von mindestens etwa 1,5 Jahren nach Diagnosestellung entspricht. Verglichen mit der früheren Studiengeneration in HD9 für fortgeschrittene Stadien des Hodgkin Lymphoms wurde der Anteil der perkutan bestrahlten Patienten von 70% in HD9 auf 12% in HD15 unter Einschluss der PET reduziert.

Der Vorbericht führt im Kapitel 5.2.2.2.3.2 zur Studien- und Publikationsqualität des Interimsberichts zu HD15 aus: „Insbesondere liegen ungenügende Informationen zum Spektrum der Patienten vor, zu den Selektionskriterien der eingeschlossenen Patienten, zur Häufigkeit der Nachbeobachtung im PET-positiven wie im PET-negativen Arm sowie zu den hier eingesetzten diagnostischen Methoden (mit und ohne PET). Es fehlen Informationen über die konkrete Durchführung der PET oder die möglichen Kenntnis der PET-Ergebnisse bei der Beurteilung der Untersuchungen in der Nachbeobachtung. Die fehlenden Informationen verhindern eine adäquate Einschätzung der methodischen Qualität.“ Diese vorgetragenen Bedenken zur Studienqualität lassen sich aber in Kenntnis der HD15-Studienprotokolls und des in „Blood“ publizierten Full-Papers ausräumen. Die Grundgesamtheit der Patienten in HD15 ist durch die Stadien IIB mit großem Mediastinaltumor, III und IV definiert. In die PET-Fragestellung wurden konsekutiv die Patienten eingeschlossen, die eine partielle Remission erreicht hatten, aber mindestens 2,5 cm Restgewebe in der CT nach Abschluss der Chemotherapie zeigten. Umfang und Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen sind im HD15-Studienprotokoll festgelegt und basieren bildgebend auf CT-Kontrolluntersuchungen ohne erneute PET, sowohl im PET-positiven wie im PET-negativen Arm. Die Interpretation der PET wurde durch ein zentrales Panel prospektiv durchgeführt und basierte auf den Kriterien des „International Harmonisation Project in Lymphoma“ (Juweid et al. 2007). Da aus dem PET-Befund Therapiekonsequenzen gezogen wurden (dies ist ein Kriterium für die Nutzenbewertung), wurden die Nachsorgeuntersuchungen in Kenntnis der durchgeführten Therapie befundet. Zusammenfassend existieren mit 275 Patienten aus der HD15-Studie sehr viel umfangreichere Daten verglichen mit 80 Patienten aus dem experimentellen Arm der Picardi-Studie.

In die Bewertung des Therapieansprechens während der Behandlung (Ergänzungsrecherche) (Kapitel 5.2.2.2 des Vorberichts) wurden die Studien von Hutchings et al. 2006 (Blood 2006 Jan; 107(1): 52-59) und von Dann et al. 2007 (Blood 2007 Feb; 109(3): 905-909) bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Beide genannten Studien waren prospektiv angelegt und hatten ausschließlich Patienten mit einem Hodgkin Lymphom eingeschlossen.

In der prospektiven Studie von Hutchings et al. (2006) waren 61 Hodgkin Lymphom Patienten nach 2 Zyklen (ABVD) in der PET negativ. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten zeigten 58/61 der PET negativen Patienten ein progressionsfreies Überleben, während 13 von 16 PET positiven Patienten rezidierten oder verstarben. Durch das prospektive Design ist die Studie von Hutchings et al. (2006) am besten geeignet, das diagnostische Potential der FDG-PET – auch im Vergleich zur CT - nachzuweisen.

In der Studie von Dann et al. (2007) wurde die Chemotherapie von Hodgkin Lymphom Patienten in ungünstigen oder fortgeschrittenen Stadien bei 43 PET negativen Patienten nach 2 Zyklen BEACOPP esk. auf weitere 4 Zyklen BEACOPP std. reduziert. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten zeigten 42/43 ein ereignisfreies Überleben. Bei den 11 PET positiven Patienten nach 2 Zyklen BEACOPP esk. wurden weitere 4 Zyklen BEACOPP esk. appliziert, so dass bei 8/11 Patienten ein ereignisfreies Überleben erreicht werden konnte.

Durch die frühzeitige prognostische Differenzierung der Patienten ist die Durchführung der PET nach zwei Zyklen Chemotherapie in die Therapieoptimierungsstudien der EORTC, der U.S.-amerikanischen Studiengruppen und der GHSQ übernommen worden.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

PET und PET/CT ist bereits klinischer Standard und ein integraler Bestandteil der Krankenversorgung von Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin- sowie Hodgkin-Lymphomen.

Das haben die universitären Hämato-Onkologen bzw. Nuklearmediziner im Rahmen der HD18-Studie schriftlich gegenüber dem Bundesamt für Strahlenschutz bestätigt. Bei dieser Therapiestudie für Erwachsene mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom geht es um ein Therapiemonitoring mittels der FDG-PET nach 2 Zyklen BEACOPP. Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) sieht den Einsatz der FDG-PET bzw. PET/CT in der HD18-Studie nicht für genehmigungsbedürftig gemäß §§ 23 und 24 der StrlSchV an; vielmehr wird die FDG-PET inzwischen der Heilkunde zugeordnet. Ebenso bewertet es der VdAK, der eine Durchführung der FDG-PET in der HD18- und der HD16-Studie im Rahmen der Integrierten Versorgung über eine 1-Tages DRG für gesetzlich versicherte Patienten des VdAK akzeptiert, sofern die vereinbarten Voraussetzungen der Qualitätssicherung erfüllt werden. Der klinische Einsatz der FDG-PET wird im Vorbericht des IQWiG zu negativ dargestellt und entspricht nicht der klinischen Praxis in Europa und in Deutschland.

Konventionelle nuklearmedizinische Methoden (z.B. Ga-67-Szintigraphie, Tumorszintigraphie mit Tl-201 oder Tc-99m-MIBI, Skelettszintigraphie) sind seit langem in der klinischen Anwendung. Die FDG-PET weist gegenüber diesen Verfahren eine bessere Auflösung und zum Teil eine deutlich niedrigere Strahlenexposition auf. Die Untersuchung ist außerdem schneller durchführbar. Aus diesem Grunde hat die Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit den Einsatz der PET als wünschenswert eingestuft. Die Reduzierung der Strahlenexposition ist besonders bei Tumoren im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen zu berücksichtigen. Insgesamt ist der Einsatz der PET verglichen mit konventionellen Verfahren unter dem Aspekt des Strahlenschutzes als deutlicher Fortschritt einzustufen.

Der Vorbericht kommt in der Konsequenz zu einer gegenteiligen Einschätzung verglichen mit der Strahlenschutzkommission, dem BfS, der VdAK und den Onkologen in Deutschland, Europa und den USA.

#### **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Eine grundlegende Problematik des Vorberichts besteht darin, dass ein komplexes diagnostisches bildgebendes Verfahren begutachtet wird. Die Integration dieser Informationen durch einen erfahrenen Kliniker ist dabei von zentraler Bedeutung. Aus diesem Grunde ist für

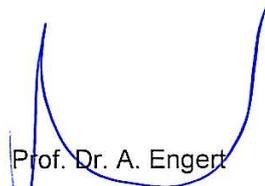
die Interpretation der Ergebnisse und die Erstellung des Fazits unabdingbar zu fordern, dass dies durch mit PET erfahrene Hämato-Onkologen, Strahlentherapeuten und Nuklearmediziner interdisziplinär erfolgt. Ein Fazit nur auf Grund einer studientheoretischen Auswertung kann die Wertigkeit im klinischen Alltag nicht ermessen.

Im Konkreten wurde die Studie von Picardi et al. (2007) ohne umfassenden fachlichen Kontext ausgewertet. Infolge des ungeeigneten Chemotherapieprotokolls VEBEP in der Studie von Picardi et al. (2007) ist keine Übertragbarkeit auf die Therapiekontrolle mit FDG-PET bei Anwendung der Chemotherapieprotokolle BEACOPP und ABVD gegeben.

Bei der Bewertung der HD15-Studie wird im Vorbericht angemerkt, dass aufgrund der Studie von Picardi et al. (2007) mit Rezidiven bei alleiniger Chemotherapie vorwiegend nach mehr als 12 Monaten zu rechnen sei. Dies kann der Picardi-Arbeit aber keinesfalls entnommen werden, vielmehr trat die Mehrzahl der Rezidive im Zeitraum von 18 Monaten nach Beobachtungsbeginn auf. „...A majority of relapses in the chemotherapy-only group occurred relatively early, i.e., in the first 18 months of observation...“(Picardi et al. 2007). Dies bedeutet, dass in der HD15-Studie mit dem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ab PET Panel, der einen Beobachtungszeitraum von mindestens 18 Monaten ab Randomisation garantiert, die Mehrzahl der möglichen Ereignisse abgedeckt sind. Unter Berücksichtigung des HD15-Studienprotokolls, des Full-Papers in „Blood“ oder ggf. einer mündlichen Anhörung der Stellungnehmenden ist eine formal günstigere Bewertung der HD15-Studie zu fordern. Aus onkologischer Sicht liegen nach einer Chemotherapie mit der Kombination BEACOPP valide Daten zu einem Therapiemonitoring mittels FDG-PET vor, die für die Patientenversorgung in Deutschland wesentlich aussagekräftiger sind als die Studienergebnisse von Picardi et al. (2007).

Wir würden es begrüßen, wenn wir unsere HD15-Studienergebnisse bei einer mündlichen Anhörung erläutern dürften und unsere onkologisch-nuklearmedizinische Expertise einbringen könnten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. A. Engert  
Leiter der GHSQ

  
Prof. Dr. M. Dietlein  
Referenz-Nuklearmedizin der GHSQ

  
Dr. C. Kobe

**Wissenschaftliche Literatur (in digitaler Form als pdf-Dateien auf beiliegender CD und per Email)**

Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A 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 Feb; 109(3): 905-909

Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2006 Jan; 107(1): 52-59

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp W, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. 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; published online DOI:10.1182/blood-2008-06-155820.

### **A 1.9 Positronen-Emissionstomographie gesteuerte Therapie Aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL) – Studiengruppe**

**Autoren:**

Dührsen, Ulrich, Prof. Dr.

Hüttmann, Andreas, PD Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Ulrich Dührsen

Universitätsklinikum Essen

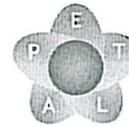
Klinik für Hämatologie

Hufelandstraße 55

45122 Essen

## PETAL - STUDIE

Positronen-Emissionstomographie gesteuerte Therapie Aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome



Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe

PETAL • Klinik für Hämatologie • Hufelandstr. 55 • 45122 Essen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A -  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

**EINGEGANGEN**

**11. Nov. 2008**

**Studienleiter:**

Prof. Dr. U. Dührsen

**Studienkoordinator:**

Priv.-Doz. Dr. A. Hüttmann

PETAL-Studienzentrale  
Klinik für Hämatologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

Tel.: 0201 723 1861

Fax: 0201 723 5189

E-mail: petal@uk-essen.de

Essen, den 08.11.2008

Betr.: Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A:  
Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen  
Lymphomen

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

nachfolgend nehmen wir zum Vorbericht D06-01A des IQWiG  
„Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“  
entsprechend der im diesbezüglichen Formblatt beschriebenen Struktur Stellung.

### **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

Entfällt.

### **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Die Anwendung standardisierter Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens maligner Lymphome auf die Therapie ist nicht nur unverzichtbar für die Durchführung und den Vergleich klinischer Studien, sondern auch eine wesentliche Voraussetzung für die Zulassung neuer Behandlungsverfahren. Vor diesem Hintergrund ist es überraschend, dass die aktuellen Richtlinien zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens maligner Lymphome weder im Literaturverzeichnis noch im Verzeichnis der überprüften, aber ausgeschlossenen Literatur des IQWiG-Vorberichts Erwähnung finden. Verbindliche Ansprechkriterien für maligne Lymphome wurden von einem internationalen, interdisziplinär zusammengesetzten Expertengremium, der ‚International Working Group‘ (IWG), erstmals 1999 publiziert (Cheson et al, J Clin Oncol 17: 2444-53, 1999). Die im vergangenen Jahr erfolgte Neuformulierung

der IWG-Kriterien (Cheson et al, J Clin Oncol 25: 579-86, 2007) wurde u. a. mit der Tatsache begründet, dass der Behandlungserfolg unter Einschluss der Positronenemissionstomographie in die Stagingmaßnahmen exakter beschrieben werden kann als bei ausschließlicher Verwendung herkömmlicher bildgebender Verfahren und das so definierte Therapieergebnis von grösserer prognostischer Bedeutung ist als die früher definierten Response-Kategorien. Die dieser Schlussfolgerung zugrunde liegenden Studien decken sich mit den im IQWiG-Bericht bewerteten Veröffentlichungen. Das Ergebnis der Studien veranlasste das Expertengremium dazu, die Positronenemissionstomographie bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als obligaten Bestandteil des Abschluss-Stagings zu empfehlen. Die Richtlinien enthalten auch detaillierte Vorschläge zum Einsatz der Methode beim Ausgangs- und Interim-Staging.

Die indolenten Non-Hodkin-Lymphome werden im IQWiG-Vorbericht nicht gesondert betrachtet. Als therapeutischer Standard gilt in den limitierten Ausbreitungsstadien I und II die kurativ intendierte Bestrahlung (Leitlinien Maligne Lymphome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ([http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_201.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf))). Aufgrund der im Vergleich zur Computertomographie höheren Sensitivität und Spezifität der PET-Untersuchung (Ref. 79 im IQWiG Vorbericht; Karam et al, Cancer 107: 175-83, 2006) kann beim häufigsten indolenten Lymphom, dem folliculären Lymphom, erwartet werden, dass ein Teil der Patienten ein therapeutisch relevantes "upstaging" in die Stadien III oder IV erfährt. Dies betraf in der Studie von Karam et al. 5 von 17 Patienten (29%). Der konsequente Einsatz der PET-Untersuchung in der Ausbreitungsdiagnostik kann daher bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit folliculärem Lymphom die Durchführung einer falschen Therapiemodalität verhindern.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Der IQWiG-Bericht weist darauf hin, dass es mit Hilfe der Interim-PET-Untersuchung möglich ist, Therapie-Responder und -Non-Responder frühzeitig zu unterscheiden, dass jedoch keine Daten vorliegen, die den Nutzen dieser Information für den Patienten belegen. Vor diesem Hintergrund bitten wir um Berücksichtigung der seit November 2007 in Deutschland rekrutierenden PETAL-Studie (Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome) im Bericht des IQWiG (EudraCT-Nr. 2006-001641-33; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00554164>). Die Studie prüft bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach zwei Zyklen einer Standardchemotherapie ein pathologisches Interim-PET aufweisen, unter randomisierten Bedingungen den Wert des Umschwenkens auf ein alternatives Therapieprotokoll gegenüber der Fortführung der Standardtherapie. Da alle Patienten vor Therapiebeginn mit konventionellen bildgebenden Verfahren und mit der Positronenemissionstomographie untersucht werden und unabhängig von Ausbreitungsstadium oder anderen a priori definierten Risikofaktoren einheitlich behandelt werden, wird die PETAL-Studie in Bezug auf die aggressiven Lymphome einen Beitrag zur Beantwortung der im IQWiG-Bericht diskutierten Frage leisten können, ob sich die prognostische Bedeutung der herkömmlich definierten Ausbreitungsstadien von der Bedeutung der durch die Positronenemissionstomographie definierten Stadien unterscheidet. Das Studienprotokoll liegt bei.

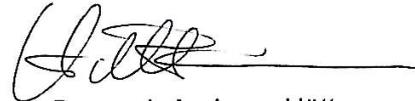
#### 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Das primäre Ziel der Untersuchung des IQWiG ist die Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT. Fazit der Untersuchung ist, dass es nur eine einzige, mit hohem Verzerrungspotential behaftete Studie gibt, die sich dieser Frage nähert, und das Ergebnis dieser Studie keinen Nutzen erkennen lässt. Nach unserer Kenntnis unterscheidet sich die Datenlage zum Nutzen der PET damit nicht von der Datenlage zum Nutzen anderer Technologien, die in den vergangenen Jahrzehnten sukzessive in die Diagnostik maligner Lymphome eingeführt wurden. Es liegen keine Studien vor, die den Nutzen konventioneller Röntgenuntersuchungen gegenüber einer reinen körperlichen Untersuchung oder den Nutzen der Computertomographie gegenüber konventionellen Röntgenaufnahmen für den Patienten zweifelsfrei belegen. Unbestritten ist jedoch, dass die genannten Verfahren einen schrittweisen Zuwachs an diagnostischer Präzision bedeuteten. Parallel hierzu wurde eine – sicherlich auch durch andere Faktoren begünstigte – Verbesserung der Behandlungsergebnisse maligner Lymphome beobachtet (Brenner et al, Blood 111: 2977-83, 2008). Auch im Hinblick auf die PET kommt das IQWiG zu dem vorsichtig formulierten Schluss, dass die vorliegenden Studien der Methode – zumindest für einige der untersuchten Anwendungen – „eine Überlegenheit gegenüber der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der Computertomographie zu bescheinigen scheinen“. Konsequenzen für einen patientenrelevanten Nutzen konnten dagegen bisher nicht nachgewiesen werden. Wäre der stringente Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zu jedem Zeitpunkt einer diagnostischen Innovation in der vom IQWiG definierten Weise gefordert worden, so wäre wahrscheinlich vieles, was heute unumstrittener Standard ist, niemals in die Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen eingegangen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen  
Leiter der PETAL-Studie  
Direktor  
Klinik für Hämatologie  
Universitätsklinikum Essen



Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hüttmann  
Kordinator der PETAL-Studie

|                |   |   |
|----------------|---|---|
| <u>Anlagen</u> | Literaturreferenzen   | Cheson et al, J Clin Oncol 17: 2444-53, 1999<br>Cheson et al, J Clin Oncol 25: 579-86, 2007<br>Karam et al, Cancer 107: 175-83, 2006<br>Brenner et al, Blood 111: 2977-83, 2008 |
|                | PETAL-Studienprotokoll, Version 1.04 vom 13.03.2008<br>(in Papierform und elektronisch) |   |

## **A 1.10 Klinik für Nuklearmedizin des Universitäts-Klinikums Düsseldorf**

### **Autoren:**

Müller, Hans-Wilhelm, Prof. Dr.

### **Adresse:**

Prof. Dr. Hans-Wilhelm Müller

Klinik für Nuklearmedizin des Universitäts-Klinikums Düsseldorf

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

**EINGEGANGEN**

**11. Nov. 2008**

Universitätsklinikum Düsseldorf – Postfach 101007 – D- 40001 Düsseldorf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme z. Vorbericht D06-01A-  
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger St. 27  
D-51105 Köln  
vorab per Fax: 0221 35685-1 und email: berichte@iqwig.de

Ansprechpartner:  
Prof. Dr. med. H.-W. Müller

Durchwahl:  
18540

E-Mail:  
nuk@uni-duesseldorf.de

Datum:  
9. 11. 2008

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

zunächst möchte ich Ihnen und Ihrem Institut dafür danken, dass Sie EbM-basiert eine vorläufige und sehr umfangreiche Nutzenbewertung der PET und der PET/CT bei malignen Lymphomen vorgeschlagen haben.

Die folgenden Kritikpunkte, die sich neben einem Verfahrensproblem (1.) im Wesentlichen (2. – 6.) auf die „Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien“ beziehen, möchte ich allerdings in der Kürze der verfügbaren Zeit herausgreifen, die m. E. den Vorbericht des IQWiG zur „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“ in seiner Fassung vom 2. 10. 2008 (Version 1.0) und das diesbezügliche Stellungnahmeverfahren hinsichtlich ihrer Validität infrage stellen:

1. Der GBA hat das IQWiG am 21. 12. 2006 mit den zur Diskussion stehenden Fragestellungen beauftragt; am 28. 3. 2007 erfolgte das abschließende Gespräch zur Auftragskonkretisierung mit der zustän-

**Nuklearmedizinische Klinik**

**Direktor der Klinik**

Univ.-Prof. Dr. H. W. Müller  
Tel.: (0211) 81-18540  
Fax: (0211) 81-17041  
e-mail: [nuk@uni-duesseldorf.de](mailto:nuk@uni-duesseldorf.de)

**Stellvertretende Direktorin**

n.n.  
Tel.: (0211) 81-18540  
Fax: (0211) 81-17041

**Oberärzte**

Fr. Dr. med. C. Antke  
Tel.: (0211) 81-18540  
Fax: (0211) 81-17041

**Nuklearmedizinische Station (NU 01)**

Tel.: (0211) 81-17050  
Fax: (0211) 81-19641

**Nuklearmedizinische Diagnostik**

Tel.: (0211) 81-17037  
Fax: (0211) 81-19552

**Positronenemissionstomographie (PET) (Geb. 14.53)**

Tel.: (0211) 81-17037  
Fax: (0211) 81-19552

**Strahlenschutz**

Leitung: Dr. rer. nat. A. Wirwar  
Tel.: (0211) 81-16614  
Fax: (0211) 81-19641

**Webseiten der Klinik**

[www.nuklearmedizin.uni-duesseldorf.de](http://www.nuklearmedizin.uni-duesseldorf.de)

digen Themengruppe im G-BA. Der Berichtplan 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. Somit stand für den Vorbericht ein Erstellungszeitraum von mindestens einem Jahr zur Verfügung (Zeitraum seit dem 18. 10. 2007). Der für die nun anstehenden Stellungnahmen zu diesem Vorbericht verfügbare zeitliche Rahmen von vier Wochen ist für eine fundierte und zugleich vollständige Stellungnahme zu einem 262 Seiten umfassenden Manuskript unzureichend. **Für eine Stellungnahme zu einem 10 - 30 Seiten umfassenden Manuskript im Rahmen eines wissenschaftlichen Peer-Review werden Gutachtern international üblicherweise vier bis acht Wochen eingeräumt.**

2. Sieben „Evidenzsynthesen bildeten die Grundlage für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET beim primären Staging“ (Zitat IQWiG-Vorbericht Seite 112). Formal sind die eingeschlossenen Evidenzsynthesen von hoher methodischer Qualität (Zitat IQWiG Seite 44). Der Vorbericht des IQWiG schlussfolgert: „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*<sup>1</sup> über der diagnostischen Güte der Vergleichstechnologie CT und der alleinigen Gallium-Szintigraphie lag“ (Zitat IQWiG-Vorbericht Seite 112).

Der Terminus „tendenziell“ in dieser Bewertung des IQWiGs ist nicht angemessen. Konkret sieht die Datenlage in den sieben Evidenzsynthesen nach den Erhebungen des IQWiG (Seite 68f) nämlich wie folgt aus. Bezüglich KCE-Bericht (PET versus CT): „In einem HTA-Bericht fand sich bei Lymphknotenbefall für die PET eine SN (Sensitivität, meine Anmerkung) von 99,2% und eine SP (Spezifität, meine Anmerkung) von 100%, für die CT eine SN von 83,2% und eine SP von 99,8%.“ **D. h., die PET war mit 16%Punkten sensitiver als die CT.** „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%“. **D. h., die minimale SN des PET war um 57%Punkte besser als diejenige des CT, und die minimale SP des PET war um 39%Punkte besser als diejenige**

---

<sup>1</sup> Hervorhebung durch Italics Font durch mich

**des CT.** Bezüglich systematische Übersicht von Kwee 2008 (PET versus CT): „...., 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%.“ **D. h., die PET war mit 10,4%Punkten sensitiver und mit 12,5%Punkten spezifischer als die CT.** Bezüglich MSAC-Bericht (PET versus CT): „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.“ **D.h., die SN der PET mit 86% lag 3%Punkte oberhalb des maximalen Wertes der Spannweite der CT, deren Minimum bei 20% liegt; die SP der PET liegt 50 bis 17%Punkte höher als die SP der CT.** Bezüglich NIHR-Bericht (PET versus CT): die Sachaussagen des IQWiG-Berichtes zu diesem Bericht sind mir in der dargestellten Form nicht verständlich.

In der zu den aufgeführten Berichten verfassten Zusammenfassung zum Vergleich „PET versus CT“ heißt es schließlich im IQWiG-Bericht: „In allen Evidenzsynthesen hatte die PET eine bessere diagnostische Güte als die CT, wobei der Unterschied in 3 Berichten nur geringfügig war<sup>2</sup>.“ Ich kann mir nicht vorstellen, dass die oben resümierten Unterschiede von SN und SP zwischen PET und CT von einem klinisch erfahrenen Mediziner als „nur geringfügig“ bewertet werden würden. 15% Unterschied in der SN der PET gegenüber der CT beispielsweise bedeutet, dass unter 100 Patienten 15 (!) hinsichtlich ihrer Lymphomerkrankung sensitiver als bisher (CT) diagnostiziert werden.

**Der oben im Kontext zitierte Ausdruck „tendenziell“ (Zitat IQWiG-Vorbericht Seite 112) ist eine Irreführung. Der Unterschied bezüglich der Genauigkeit beim Staging zwischen PET und CT ist auch nicht „geringfügig“.**

3. Bezüglich NIHR-Bericht (PET versus alleinige Gallium-Szintigraphie): „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.“ **D. h., die SN der PET ist in den neueren Studien mit über 52,2 – 64,2%Punkten höher als die SN der Gallium-**

---

<sup>2</sup> Hervorhebung in Italics Font durch mich

**Szintigraphie bei einer Spezifität von > 90% der PET bzw. 99,8% bis 100% der Galliumszintigraphie.** Bezüglich KCE-Bericht (PET versus alleinige Gallium-Szintigraphie): „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%.“ **D. h., die minimale SN der PET ist um 27% Punkte höher als diejenige der Galliumszintigraphie, die minimale SP um 21% Punkte.** Und weiter: „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.“ **D. h., die minimale SN der PET bei dieser speziellen Fragestellung ist um 42% höher als diejenige der Galliumszintigraphie, die SP um 5%.** Bezüglich MSAC-Bericht (PET versus alleinige Gallium-Szintigraphie): „wies die PET eine SN von 86 bis 100% und eine SP von 100% auf, verglichen mit einer SN von 89% in der Galliumszintigraphie.“ **D. h., die SN der PET ist im Schnitt (Mittel zwischen 86 und 100%) 4% höher als diejenige der Galliumszintigraphie.** Der zum Vergleich PET/Galliumszintigraphie verfassten Zusammenfassung des IQWiG auf Seite 69 „In 2 HTA-Berichten hatte die PET eine höhere diagnostische Güte und in einem (älteren) Bericht eine ähnliche SN wie die Gallium-Szintigraphie“ ist den voranstehend resümierten Zahlen zufolge zuzustimmen.

4. Der Zugewinn an diagnostischer Güte durch die PET/CT beim Staging ist also nach den Erhebungen des IQWiGs unbestritten; zudem wird die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT als Surrogatparameter patientenrelevanter Endpunkte anerkannt („Zur Beantwortung der Fragen wurden prospektive vergleichende Interventionsstudien mit und ohne Randomisierung sowie bei unzureichender Evidenzlage Studien mit dem Surrogatparameter „diagnostische Güte“ herangezogen.“, IQWiG-Vorbericht Seite 106). **Damit steht m. E. aufgrund der eigens vom IQWiG dargestellten Befund-situation außer Frage, dass das PET bzw. PET/CT einen patientenrelevanten Nutzen beim Lymphom hat.**

5. Wundern muss ich mich in Anbetracht der unter 2. – 3. zusammengestellten Daten über den durch mich unterstrichenen Anteil der folgenden Textpassage (IQWiG-Vorbericht Seite 113): „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 dazwischen geschalteten 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. Einem Ausweg aus dem Dilemma bietet eine randomisierte Studie, in der Patienten zu einem Staging mit und ohne PET zugeteilt und anschließend „stadiumgerecht“ therapiert würden. Die Untersuchung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Einheit würde es erlauben, den klinischen Nutzen der PET auch ohne exakte Kenntnis ihrer diagnostischen Güte zu bestimmen.“

Das therapeutische Vorgehen richtet sich je nach der Art des Lymphoms nach dem Krankheitsstadium (siehe Leitlinien Maligne Lymphome der DGHO, Februar 2007); im Stadium I und II des follikulären Lymphoms beispielsweise kann alleine mit einer lokalen Bestrahlung potentiell eine Heilung erzielt werden. Im Stadium III und IV würde beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome eine Chemotherapie in Kombination mit dem antiCD20-Antikörper Rituximab durchgeführt. Diese Kombination führt zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben und stellt den aktuellen Therapiestandard dar. Bei der unter 2. und 3. hinsichtlich der Vorteile des Stagings durch PET dargestellten Datenlage ist es mir nicht vorstellbar, dass sich der informierte Patient in einer randomisierten Studie dem Risiko unterwirft, durch seine mögliche Einstufung in den Nicht-PET Arm falsch eingestuft zu werden (z. B. Stadium I oder II statt Stadium III oder IV); ich kann mir auch nicht vorstellen, dass eine Ethikkommission einem solchen Studiendesign zustimmen würde; **ist dem IQWiG eine solche Studie bekannt?**

6. Zusammenfassend muss zum Staging folgendes gesagt werden: die auf Seite 113 des IQWiG-Vorberichts aufgeführte 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“ ist auf dem Hintergrund der durch das IQWiG selbst zusammengestellten Erhebungen und den in den Punkten 2. – 4. meiner Stellungnahme daraus zitierten Daten aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht nicht nachzuvollziehen. Die sich anschließende Forderung des IQWiGs, die sog. „inhärenten methodischen Probleme“ (vermutlich das sog. diagnostische Dilemma (siehe Punkt 5.)) dieser Studien zum Staging durch einen randomisierten-kontrollierten Ansatz auszuräumen, wäre zudem m. E. keineswegs praktikabel (zur Begründung siehe Punkt 5.).

Ich möchte die unter 1. – 6. geäußerte Kritik wie folgt zusammenfassen und ggfs. eine Empfehlung geben:

Ich halte es aus den unter 1. genannten Gründen für sachangemessen, die Stellungnahmefrist auf mindestens drei Monate zu erweitern. Dabei muss allerdings zunächst gewährleistet sein, dass die dem IQWiG-Bericht zugrundeliegenden Berichte in der verfügbaren Zeit seitens der Stellung Nehmenden auch besorgt werden können. Die Transparenz des Bewertungsverfahrens würde weiter dadurch erhöht, dass die benutzten Berichte seitens des IQWiGs z. B. über ein Internetportal zur Verfügung gestellt werden würden.

Hinsichtlich der diagnostischen Güte erscheint mir die Datensituation zugunsten der PET bzw. PET/CT gegenüber den bisherigen Verfahren eindeutig (siehe meine Punkte 2.-3.).

Da auch seitens des IQWiGs die „diagnostische Güte“ als Surrogatmarker für die „harten“ patientenrelevanten Endpunkte wie z. B. Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit etc. anerkannt wird (siehe mein Punkt 4.), ist mir nicht verständlich, warum weiterhin auf einem randomisiert-kontrollierten Vorgehen bestanden wird, zumal der vom IQWiG unterbreitete Vorschlag (PET- Arm versus PET+ Arm, siehe mein Punkt 5.) m. E. unpraktikabel (mangelnde Patientenbereitschaft, Begründung siehe mein Punkt 5.) und ethisch unvertretbar ist.

Berücksichtigt werden bei der Entscheidung des GBA sollte auch, dass aufwändige Stagingverfahren wie die PET bzw. PET/CT nicht grundsätzlich bei der Diagnose „Lymphom“ zum Einsatz kommen, sondern in Situationen, in denen die Therapieform vom Staging abhängt (Beispiel siehe mein Punkt 5.) und hinsichtlich des Stagings daher eine größtmögliche diagnostische Sicherheit angestrebt wird.

Gerne würde ich auch zu weiteren Gesichtspunkten des IQWiG-Vorberichtes Stellung beziehen; die Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit sowie die nicht vollständige Verfügbarkeit der Quellen haben dies nicht zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen



(H.-W. Müller)

### **A 1.11 Arbeitsausschuss PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin**

**Autoren:**

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.

Buchert, Wolfgang, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Jörg Kotzerke

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

## Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. J. Kotzerke



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus • Fetscherstr. 74 • 01307 Dresden

Tel.: (0351) 458-4160  
Fax: (0351) 458-5347  
[nuklearmedizin@uniklinikum-dresden.de](mailto:nuklearmedizin@uniklinikum-dresden.de)  
<http://www.tu-dresden.de/mednukl>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Bearbeiter:  
Prof. Ko/Rei  
Dresden, den 04.11.2008

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen  
Universität Dresden  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Telefon (0351) 458-0

**EINGEGANGEN**

**11. Nov. 2008**

### Stellungnahme von Mitgliedern des Arbeitsausschuss PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zum Vorbericht D06-01A „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“

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

für die Möglichkeit, zum o. g. Vorbericht Stellung zu nehmen, bedanken wir uns herzlich.

Der Bericht des IQWiG „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“ soll dem G-BA eine wissenschaftlich fundierte Entscheidungsgrundlage zur Frage liefern, ob die PET bei malignen Lymphomen Bestandteil der gesetzlichen Krankenversorgung werden soll. Der vorliegende Vorbericht weist jedoch erhebliche - insbesondere auch formale - Schwächen auf, die ihn hierfür nur sehr eingeschränkt geeignet erscheinen lassen.

#### *Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien*

Zur Beantwortung der vom IQWiG untersuchten Fragestellung fällt auf, dass tatsächlich eine Metaanalyse von Metaanalysen durchgeführt wurde. Dies ist zwar sehr arbeitseffizient, birgt aber durchaus ein erhebliches Risiko eines Bias in der Informationsgewinnung in sich.

Daher ist im Vorbericht des IQWiG nicht klar ersichtlich, welche Primärliteratur tatsächlich Eingang in die Analyse gefunden hat. Eine alphabetisch sortiertes Literaturverzeichnis würde die Transparenz erhöhen. Auch der Anhang G kann das Problem nicht lösen, sondern verstärkt eher den Eindruck der ungleich gewichtigen Betonung einzelner Studien.

Wir empfehlen Ihnen, das Klinikum mit öffentlichen Verkehrsmitteln zu besuchen. Die Parkplatzmöglichkeiten in und um unser Gelände sind sehr eingeschränkt. Sie erreichen uns günstig mit der Straßenbahn bis Haltestelle Augsburger Straße, Linie 12 und Linie 6 (Anschlußbahnhof Dresden-Neustadt), sowie Haltestelle Universitätsklinikum der Buslinien 74 und 82.

Vorstand:  
Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht  
(Sprecher)  
Wilfried E.B. Winzer

Vorsitzender des  
Aufsichtsrates:  
Prof. Dr. med. Peter C. Scriba

Bankverbindungen:  
Dresdner Bank Dresden  
Konto-Nr. 509 050 700  
BLZ 850 551 42

Deutsche Bank AG  
Konto-Nr. 500 52 02  
BLZ 870 700 00

Commerzbank Dresden  
Konto-Nr. 805 07 00  
BLZ 850 400 00

Ostächsische Sparkasse Dresden  
Konto-Nr. 3 120 137 781  
BLZ 850 503 00

USH-IDNr.: DE 140 135 217  
USI-Nr.: 201 145 00020



Vermutlich bedingt durch das o. g. Vorgehen findet sich eine Vielzahl von identischen Literaturstellen sowohl in der verwendeten als auch in der ausgeschlossenen Literatur. In der eingeschlossenen Literatur wird identische Literatur mehrfach aufgeführt (#40, #41).

Der Einschluss der Metaanalysen erscheint unvollständig und unausgewogen:

- Die unserer Meinung nach valide und relevante Metaanalyse (Ghambir 2001) wurde ausgeschlossen.
- Die Ergebnisse der umfassenden und öffentlich interdisziplinär diskutierten (im Gegensatz zu vielen HTA-Berichten) 3. Konsensus-Konferenz „PET in der Onkologie“ wurde ausgeschlossen (Reske 2001)! Da diese Konferenz auch insbesondere auf die Besonderheiten der klinischen Praxis in Deutschland Bezug nimmt, ist hier eine hohe Relevanz evident. Die Publikation der Ergebnisse erfolgte im normalen wissenschaftlichen Review-Verfahren mit externen Gutachtern bei einer internationalen Zeitschrift mit hoher wissenschaftlicher Reputation (European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging). Dieses zusammengenommen begründet unserer Meinung nach einen ganz anderen wissenschaftlichen Wert als eine finanzierte Auftragsanalyse oder ein nicht öffentlich interdisziplinär diskutierter HTA-Bericht, und lässt uns den Ausschluss vollständig unnachvollziehbar erscheinen.
- Ebenso wurde eine ähnliche Analyse aus Frankreich (Bourget et al. 2003) nicht berücksichtigt, während HTA-Reports Polens (nicht mehr im Internet verfügbar), Andalusiens, Frankreichs, Belgiens, Australiens und Englands zugelassen wurden.

## ***Benennung von zusätzlichen relevanten Studien***

Relevante und valide Literatur in international hoch anerkannten Zeitschriften wurde nicht einmal als detektiert gekennzeichnet oder sogar begründet ausgeschlossen.:

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. *Clin Lymphoma* 2003; 4:43-9.

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; 89 Suppl 1:S84-91.

Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, et al. 18F-FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19:606-12.

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.



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; 41:919-25.

Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, Fillet G, Rigo P. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16:297-304.

Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110:3507-16.

### *Verweise auf andere angemessene Unterlagen (Begründung der Relevanz)*

Die Ergebnisse der interdisziplinär besetzten 3. Konsensuskonferenz „PET in der Onkologie“ (Reske 2001) müssen eine angemessene Würdigung finden, da hier die klinische Praxis in Deutschland Grundlage der interdisziplinären Bewertung und Einstufung der klinischen Wertigkeit war. Es ist entscheidend, dass auch die real existierende klinische Realität für die Bewertung solcher Verfahren mit berücksichtigt wird.

### *Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (Begründung, Literatur)*

Eine grundlegende Problematik dieser Untersuchung ist, dass ein komplexes diagnostisches bildgebendes Verfahren begutachtet wird. In der klinischen Realität liefert neben den rein "technischen Parametern" der Untersuchung - die sich relativ gut durch formalisierte Analysen charakterisieren lassen - insbesondere auch patienten- und krankheitsbedingte individuelle Parameter, die Kombination mit anderen Ergebnissen und Untersuchungsverfahren die Grundlage für wegweisende klinische Entscheidungen. Die Integration dieser Informationen durch einen erfahrenen Kliniker ist dabei von zentraler Bedeutung. Aus diesem Grunde ist die Interpretation der Ergebnisse und der Erstellung des Fazits unabdingbar zu fordern, dass dies durch mit diesem Verfahren erfahrenen Hämatonkologen, Strahlentherapeuten und Nuklearmedizinern erfolgt. Eine Fazit nur aufgrund der Literaturlage kann die Wertigkeit im klinischen Alltag nicht ermesen.

Als Beispiel sei nur ein Effekt angeführt, der sich so in keiner der Studien so findet, bei dem aber jedem bekannt ist, dass er in der Realität eine große Rolle spielt.

Mit der Verbreitung von Verfahren aus den Universitätskliniken hinaus in eine breite Routineversorgung findet nämlich bei komplexen Tests auch immer eine Verschlechterung der Performance statt, die vom Trainingszustand und den Fähigkeiten der Diagnostiker und Kliniker abhängt (Studien stellen diesbezüglich eigentlich immer nur das Optimum dar, auch bei multizentrischen Studien). Gerade dieser Effekt ist bei der FDG-PET nur gering ausgeprägt, da durch eine leichte Identifizierbarkeit pathologischer Befunde eine robuste Interpretation auch unter ungünstigen Randbedingungen eine gute Test-Performance im breiten klinischen Einsatz gewährleistet. Bei



neuen bildgebenden Verfahren lässt sich dieser Effekt der Robustheit eines Untersuchungsverfahrens nur schwer wissenschaftlich erfassen.

Der Trend, die Therapie individuell auf den Patienten und seine Erkrankung abzustimmen, was nur mit spezifischen diagnostischen Verfahren möglich ist (z. B. frühe Identifikation von Non-Respondern als Selektion für eine Alternativbehandlung), würde bei bestehender Forderung, jedes ärztliche Handeln durch randomisierte Studien abzusichern, unmöglich.

Sind mehr Kliniker in den Analyseprozess mit eingeschlossen, wird die Beurteilung der FDG-PET in der Regel sehr viel positiver ausfallen u. a. aufgrund der o. g. Tatsachen. Will man eine valide und angemessene Beurteilung für ein reales klinisches Szenario erhalten, ist die Diskussion und Interpretation der Daten unbedingt in der konkreten Anwendung erfahrenen Klinikern zu übertragen.

Weiterhin muss in Frage gestellt werden, ob der klinische Nutzen der FDG-PET(/CT) bei malignen Lymphomen allein nur in einer prospektiv, randomisierten Studie erfasst werden kann. Hierzu gibt es bereits eine ausführliche Diskussion (z. B. ist der Nutzen der Reanimation auch nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie belegt, sondern offensichtlich.). Auch die historischen „Goldstandards“ (konventionelle Bildgebung) sind nicht durch prospektive, randomisierte Studien validiert, sondern aus allgemeiner klinischer Erfahrung als valide akzeptiert worden.

Konventionelle nuklearmedizinische Methoden (z.B. Ga-67-Szintigraphie, Tumorszintigraphie mit Tl-201 oder Tc-99m-MIBI, Skelettszintigraphie) sind seit langem in der klinischen Anwendung. Die FDG-PET weist gegenüber diesen Verfahren eine bessere Auflösung und zum Teil eine deutlich niedrigere Strahlenexposition auf. Die Untersuchung ist außerdem schneller durchführbar. Aus diesem Grunde hat die Strahlenschutzkommission den Einsatz der PET auch als wünschenswert eingestuft. Die Reduzierung der Strahlenexposition ist besonders bei Tumoren im Kindesalter zu berücksichtigen. Insgesamt ist der Einsatz der PET verglichen mit konventionellen Verfahren insgesamt als deutlicher Fortschritt einzustufen.

Das Fazit des IQWiG-Vorberichtes steht daher im Widerspruch zu etlichen anderen qualifizierten internationalen Beurteilern:

- Ergibt die formale Analyse des IQWiG als Fazit „Der Stellenwert der PET beim routinemäßigen primären Staging ist durch die bisherigen Studien nicht geklärt.“, kommt der NIHR-Bericht zu einem komplett anderen Schluss: „FDG-PET had improved diagnostic accuracy over alternatives in: ... staging lymphoma“.



- Fletcher et al. (2008) kommen auf derselben Datenbasis wie der IQWiG-Bericht zu einer völlig anderen Schlussfolgerung: „The panel suggested that 18F-FDG PET should routinely be obtained in addition to the conventional work-up in the pretreatment staging of lymphoma.“ (Seite 497).
- Die Schlussfolgerung im KCE-Bericht (Seite 222-223) kommen ebenfalls zu einer völlig anderen Bewertung auf der Grundlage des aktuellen Stand des Wissens: „Mehrere Studien zeigen, dass PET bei der Evaluation von extralymphatischen Regionen bei 14 - 23 % der Pat. zu einer Änderung des Managements (Staging oder Therapie) führt. Daher könnte PET bei HL, aggressivem NHL und niedriggradigem follikulären NHL zusätzlich zur klassischen Bildgebung indiziert sein, wenn eine Veränderung im Staging die Therapie ändern könnte. Die Diagnosestellung beim Rezidiv ist vergleichbar der Diagnosestellung beim initialen Staging.“
- Die 3. klinischen Konsensuskonferenz „PET in der Onkologie“ (Reske 2001) hatte bereits den klinischen Nutzen in der Diagnosefindung, dem Staging und Restaging sowie der Therapiekontrolle bei Morbus Hodgkin und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen bestätigt.

## *Fazit*

Im vorliegenden Vorbericht liegen u. a. oben aufgeführte sachliche Mängel vor, die einer Revision bedürfen. Die Interpretation der Daten ist für die Bewertung eines klinischen diagnostischen Verfahrens unvollständig und daher praktisch wertlos, da offensichtlich keine in dem Verfahren erfahrenen Kliniker in die Diskussion und Interpretation der Daten angemessen mit einbezogen worden sind. Die tägliche praktische Erfahrung und die vorliegenden internationalen Analysen mit einer positiven Einschätzung hinsichtlich des klinischen Einsatzes der FDG-PET beim Lymphom entsprechen eher der konkreten klinischen Erfahrung.

Die FDG-PET zur Diagnostik bei Patienten mit Lymphom ist im europäischen Ausland und in den USA aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften bereits klinische Routinediagnostik (Zusammenstellung bei Bamberg et al. 2006), hat also das Stadium der universitären wissenschaftlichen Evaluation bereits verlassen. Lediglich Deutschland hinkt diesbezüglich deutlich hinterher.

Weiter Indizien für den Status als Routinediagnostik ergeben sich daraus, dass auf einem jüngst durchgeführten interdisziplinären Symposium Standards für die Beurteilung des Therapieansprechen definiert wurden unter Einbeziehung der FDG-PET (Juweid et al. 2007).

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus



Weiterhin wurde von den Teilnehmern der aktuell laufenden multizentrischen klinischen Studien HD15/HD18 und der PETAL-Studie bestätigt, dass die FDG-PET bei malignen Lymphomen dem klinischen Versorgungsstandard entspricht.

Das BfS hat dementsprechend diese Untersuchungen auch als Krankenversorgung eingestuft.

Wir fordern daher schnellstmöglich die Anerkennung der Indikation „Staging und Restaging“ als auch die „Bestimmung des (frühen) Therapieansprechens“ für die FDG-PET(/CT) bei malignen Lymphomen als klinisches Routineverfahren und damit als Bestandteil der gesetzlichen Krankenversorgung, um dieses Verfahren zum Wohle der Patienten endlich auch in Deutschland einsetzen zu können.

Mit freundlichen Grüßen

Prof.Dr.med. J. Kotzerke  
Direktor der Klinik und Poliklinik  
für Nuklearmedizin,  
Vorsitzender des Arbeitsausschusses  
PET der DGN,  
Universitätsklinikum der TU Dresden,  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Prof.Dr.med. W. Burchert  
Direktor des Institutes für Radiologie,  
Nuklearmedizin u. molekulare Bildgebung,  
Mitglied des Arbeitsausschusses  
PET der DGN,  
Herz- u. Diabeteszentrum NRW,  
Ruhr-Universität Bochum,  
Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen



## Literatur

- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42:1S-93S.
- 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; 28:1707-23.
- 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; 89 Suppl 1:S84-91.
- 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. *Clin Lymphoma* 2003; 4:43-9.
- Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, et al. 18F-FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19:606-12.
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
- 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; 41:919-25.
- Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, Fillet G, Rigo P. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16:297-304.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110:3507-16.
- Bamberg M, Diehl V, Herrmann T, Jurgens H, Siewert JR, Kotzerke J. [Positron emission tomography (PET) in oncology: a part of medical therapeutic expertise]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131:512-5.
- 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; 25:571-8.

### **A 1.12 Euro-Net-PHL-C1 – Studiengruppe**

**Autoren:**

Kluge, Regine, Prof. Dr.

Körholz, Dieter, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Regine Kluge

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Leipzig

Stephanstraße 11

04103 Leipzig

Kopie



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

Berichte@iqwig.de

Sehr geehrter Herr Professor Sawitzki,

zum vorgelegten Vorbericht zur Bewertung der Wertigkeit von PET und PET-CT bei malignen Lymphomen möchten wir Stellung nehmen. Die Stellungnahme bezieht sich im Teil A auf Kritikpunkte zum Vorbericht, im Teil B auf den derzeitigen klinischen Stellenwert von PET beim Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Jugendalter.

Teil A

1. Der für das Einreichen von Stellungnahmen eingeräumte Zeitraum von 4 Wochen ist nicht ausreichend. Es muss berücksichtigt werden, dass durch den Weg der Bekanntmachung des Berichtes zeitliche Verzögerungen bis zur Kenntnisnahme des gesamten interessierten Personenkreises einkalkuliert werden müssen. Hinzu kommt die Länge und komplizierte Gliederung, die eine vollständige Erfassung des Inhaltes sehr aufwändig machen. Zu bemängeln ist, dass die 50 Seiten lange Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Literatur weder alphabetisch noch zeitlich geordnet ist, was es außerordentlich zeitaufwändig macht, die Berücksichtigung verschiedener Literatur zu überprüfen.

2. Auf Seite 68 wird festgestellt, „In allen Evidenzsynthesen hatte die PET eine bessere diagnostische Güte als die CT, wobei der Unterschied in drei Berichten nur geringfügig war.“ Auf Seite 113 wird dann jedoch als „Gesamtbewertung“ geschlussfolgert: „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.“ Im gleichen Atemzug werden die methodischen Probleme von den Autoren selbst als (fast) unüberwindlich eingestuft: „Der Referenzstandard stellt für die Evaluation des Primärstaging eine (fast) nicht überwindbare Herausforderung dar.“

Welche Konsequenz soll aus dieser „Gesamtbewertung“ gezogen werden? Soll empfohlen werden, weiterhin zum primären Staging nur die nach den vorliegenden Evidenzsynthesen unterlegene konventionelle Bildgebung einzusetzen, die als historischer Goldstandard auch nicht durch prospektive, randomisierte Studien validiert ist?

Außerdem geht es aus unserer Sicht gar nicht, um die Überlegenheit der einen oder anderen Methode, sondern darum, dass das Zusammenspiel aus PET und CT/MRT eine viel bessere Einschätzung der befallenen Regionen erlaubt als das CT/MRT oder PET allein. CT/MRT alleine lassen in vielen Regionen bis zu 50% der Fälle fragliche Befunde entstehen, die eigentlich für ein korrektes Staging und eine korrekte Befallszuordnung biopsiert werden müssten. Nur so ließe sich völlig korrekt die zu bestrahlenden Lokalisationen feststellen. Aus

diesem Grunde wurden in der Vergangenheit – bis zur routinemäßigen Einführung des PET aufwendige Staging-Laparotomien durchgeführt, die im Zeitalter des PET praktisch vollkommen vermieden werden (bei über 300 bislang in die EuroNet-PHL-C1 Studie rekrutierten Patienten keine einzige dieser Operationen). Daher wird von der Kinder-HD-Gruppe die Durchführung von PET und CT/MRT zum initialen Staging als notwendig erachtet. Diese Einschätzung hat auch Eingang in die aktualisierten AWMF Leitlinien gefunden und stellen damit für die Kinderheilkunde Stand der Heilkunde dar.

3. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, wieso eine „histologische Abklärung diskordanter Befunde“ zwischen PET-Untersuchung und konventioneller Bildgebung zum initialen Staging als „schlecht definiert und das Risiko einer Missklassifikation der PET-Befunde bergend!“ eingestuft wird (S. 113).

4. Primärstudien, in denen eine bioptische Abklärung von Befunden erfolgte, die in PET und konventioneller Bildgebung unterschiedlich als befallen oder nicht befallen bewertet worden waren, wurden nach Sichtung wegen Nicht-Erfüllens einzelner Einschlusskriterien nicht berücksichtigt. Diese Arbeiten sind für die vergleichende Bewertung von PET und konventioneller Bildgebung zum initialen Staging trotz methodischer Mängel von erheblicher Relevanz (1,2). Unter Berücksichtigung der auch von den Autoren des Vorberichts festgestellten grundsätzlichen, (fast) unüberwindbaren“ Probleme einen Referenzstandard für die Evaluation des Primärstaging zu gewinnen, sollten Studien, die sich dieser Herausforderung gestellt und wichtige Befunde erhoben haben, in die Bewertung einbezogen werden. Die indirekte Einbeziehung der genannten Arbeiten im Rahmen des MSAC-2001-Berichts berücksichtigt die bioptische Sicherung der Befunde nicht.

#### Teil B

Die AWMF-Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ([www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/025-012.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/025-012.htm)) beinhaltet die FDG-PET als notwendiges Diagnostikverfahren sowohl für das initiale Staging als auch für die Responsebeurteilung. Somit ist die Methode im Kindes- und Jugendalter bereits heute Bestandteil der leitliniengerechten Diagnostik. Seit Januar 2007 werden in Deutschland und zwölf weiteren europäischen Ländern Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphom nach dem EuroNetPHL C1-Studienprotokoll diagnostiziert und behandelt. Eine Besonderheit der pädiatrischen Onkologie ist es, dass nahezu alle Patienten im Rahmen der jeweils laufenden Therapieoptimierungsstudien betreut werden. Somit entspricht das Protokoll der gültigen Therapieoptimierungsstudie gleichzeitig dem aktuellen Behandlungsstandard. Dieses Protokoll beinhaltet obligatorisch die Durchführung einer FDG-PET-Untersuchung zum initialen Staging und nach dem 2. Zyklus Chemotherapie zur frühen Responsebeurteilung.

Die PET-Untersuchung nach zwei Zyklen Chemotherapie entscheidet gemeinsam mit radiologischen Responsekriterien über die Durchführung einer Strahlentherapie nach dem Abschluss der geplanten Chemotherapie. Eine negative PET-Untersuchung zu diesem Zeitpunkt in Verbindung mit mindestens einer partiellen Remission nach CT-Kriterien führt dazu, dass die Strahlentherapie nicht durchgeführt wird. Wichtiges Ziel ist die Reduktion von Nebenwirkungen und Spätwirkungen, insbesondere die Reduktion von Zweitmalignomen im späteren Leben. Aufgrund der erheblichen Therapierrelevanz ist eine optimale Bewertung der Verlaufs-PET-Untersuchung von größter Bedeutung. Aus diesem Grund erfolgt die Bewertung der Verlaufs-PET grundsätzlich in direkter Gegenüberstellung mit der initialen PET-Untersuchung, um die exakte Zuordnung aller evtl. Restbefunde vornehmen zu können. Eine Bewertung der Verlaufs-PET-Untersuchung ohne vorliegendes initiales PET ist nach unserer langjährigen Erfahrung (Bewertung von mehr als 1000 PET-Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen seit 2002 als Referenz nuklearmediziner) mit einem erheblichen Verlust an Bewertungssicherheit verbunden. Die initiale PET-Untersuchung ist somit erforderlich als Vergleichsuntersuchung für die Untersuchung zur frühen Responsebeurteilung und findet zusätzlich Berücksichtigung für die Festlegung der Befallsregionen und damit für die Festlegung von Therapiestadium und Therapiegruppe. Die FDG-PET ist somit integraler Bestandteil der klinischen Betreuung (im Sinne der Heilkunde)

aller Kinder und Jugendlichen mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland und weiten Teilen Europas für das Staging, die Therapiekontrolle und die Rezidivdiagnostik.

Mit freundlichem Gruß

  
Prof. Dr. R. Kluge  
Referenznuklearmedizinerin  
EuroNet-PHL-C1

  
Prof. Dr. D. Körholz  
Studienleiter  
EuroNet-PHL-C1

PS Konflikt of Interestklärung für Prof. Körholz liegt für die erste Stellungnahme vor. Hieran hat sich nichts geändert.

Literatur:

1. 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.
2. 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.

### **A 1.13 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg**

**Autoren:**

Reiners, Christoph, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Christoph Reiners

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

Josef-Schneider-Straße 2 Haus D5

97080 Würzburg



PE:

EINGEGANGEN AM 12. NOV. 2008

## Stellungnahme zum vorläufigen Bericht des IQWiG zur „Positronen-Emissions-Tomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“.

Sehr geehrte Damen und Herren,

aus Sicht eines Nuklearmediziners, der sich seit mehr als 30 Jahren aktiv dem Strahlenschutz bei der Anwendung ionisierender Strahlung in der Medizin widmet, möchte ich zu dem o. a. Vorbericht Stellung nehmen. Zur Hintergrundinformation sei erwähnt, dass ich als langjähriges Mitglied und auch Vorsitzender der Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit an der Stellungnahme zur „Anwendung dosissparender kurzlebiger Radiopharmaka in der Nuklearmedizinischen Diagnostik“ (1997) und der umfassenden „Orientierungshilfe für Radiologische und Nuklearmedizinische Untersuchungen“ (2006) beteiligt war.

Meine Kritik an dem vorliegenden Bericht des IQWiG zu PET beim Lymphom bezieht sich auf die Außerachtlassung grundlegender Forderungen des Strahlenschutzes im Hinblick auf die als Vergleichsmethode in dem Bericht angesprochene Szintigraphie mit Gallium-67-Citrat (Seite 68: Primärstaging, Seite 95: Therapieansprechen).

Gallium-67-Citrat ist in Europa zugelassen für den Nachweis und die Ausdehnungsbeurteilung des Morbus Hodgkin, maligner Lymphome und des Bronchial-Karzinoms. Es handelt sich dabei um eine im Vergleich zur F18-FDG-PET eigentlich längst überholte Untersuchungsmethode. Die Nachteile des Verfahrens liegen in der wesentlich schlechteren räumlichen Auflösung, der fehlenden Möglichkeit der tomographischen Bildgebung sowie in einem vergleichsweise hohen Zeitaufwand für die Durchführung der Untersuchung. Damit verbunden ist logischerweise eine im Vergleich zur F-18-FDG PET schlechtere diagnostische Treffsicherheit.

Entscheidend ist aber, dass die Szintigraphie mit Gallium-67-Citrat mit einer Strahlenexposition von rund 50 mSv verbunden ist, während die Strahlenexposition bei der F-18-FDG-PET nur bei etwa 8 mSv liegt (Angaben jeweils als effektive Dosis). Alleine aus Sicht des Strahlenschutzes ist deshalb dringend zu fordern, dass die Gallium-67-Szintigraphie durch die F-18-FDG-PET abgelöst wird. Dies spielt insbesondere eine sehr große Rolle bei der Untersuchung von Kindern. Aus diesem Grunde muß Ga-67-Citrat dringend durch F-18-FDG abgelöst werden.

Würzburg, 07.11.2008

Prof. Dr. Chr. Reiners

Klinik und Poliklinik  
für Nuklearmedizin  
Josef-Schneider-Straße 2 · Haus D5  
97080 Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts

Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Uniklinikum Bereich D, zu erreichen.

Tel.: (09 31) 2 01 – 3 58 68  
Fax: (09 31) 2 01 – 3 52 47  
eMail: k-nuklearmedizin@nuklearmedizin.uni-wuerzburg.de  
www.klinik.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin  
www.klinik.uni-wuerzburg.de



## **A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A 2.1 Herrmann, Thomas, Prof. Dr.**

**Adresse:**

Prof. Dr. Thomas Herrmann

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

## Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor: Prof. Dr. Th. Herrmann

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus · 01304 Dresden

Ihr Zeichen:  
Ihre Nachricht vom:  
Unsere Zeichen: STR-Dir/CMR  
Unsere Nachricht vom:

Name: Prof. Herrmann  
Tel.: 0351 4583373  
Fax: 0351 4584347

[thomas.herrmann@tu-dresden.de](mailto:thomas.herrmann@tu-dresden.de)

Datum: 06.11.2008



Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen  
Universität Dresden  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
des Freistaates Sachsen

Hausanschrift:  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Telefon 0351 458-0  
[www.uniklinikum-dresden.de](http://www.uniklinikum-dresden.de)

### **Stellungnahme einer Privatperson zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) D06-01A: „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

als Strahlentherapeut, der seit mehreren Jahren im Rahmen eines vom BMBF geförderten wissenschaftlichen Zentrums für Innovationskompetenz (ZIK) „OncoRay“ die Möglichkeit hat, das PET/CT im Rahmen der Strahlentherapieplanung und -kontrolle bei Patienten mit malignen Lymphomen einzusetzen, möchte ich einige Anmerkungen zu der o.g. Analyse machen. Ich verwende hierzu die von Ihrem Institut vorgegebene Gliederung.

#### **Zu 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

1. Die im Vorbericht eingeschlossenen Studien zeigen scheinbar bei Therapiekontrollen von Hodgkin-Patienten nach Chemotherapie einen geringen Nutzen, sofern bei Ende der Chemotherapie ein negatives PET vorliegt. Die Entscheidung über eine dann noch notwendige Strahlentherapie kann nicht PET-basiert erfolgen (Picardi 2007). Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da das PET aus strahlenphysikalischen Gründen natürlich auf eine entsprechende Anzahl von glucoseaffinen Tumorzellen zurückgreifen muss. Ist diese Zahl durch die Chemotherapie ausreichend reduziert bzw. sind diese Tumorzellen sehr diffus verteilt, ist aus strahlenphysikalischen Gründen nicht zu erwarten, dass eine sichere PET-Aussage gelingt, obwohl die zurückgebliebenen Hodgkin-Zellen nach entsprechender Zeit zum Rezidiv führen (was wiederum durch eine durchgeführte Strahlentherapie verhindert werden kann – Picardi 2007). Diese Ergebnisse sind bereits durch andere Studien (u.a. die Gruppe der HD-Studien, die in Deutschland von der Universität Köln durchgeführt werden) in ähnlicher Weise (ohne Einbeziehung des PETs) mehrfach nachgewiesen worden. Unklar bleibt bisher, wie groß die residuale Manifestation sein darf bzw. muss, um eine korrekte Aussage durch das PET zu bekommen (Kobe et al., 2008)

Vorstand:  
Prof. Dr. med. D. M. Albrecht (Sprecher)  
Wilfried E. B. Winzer

Vorsitzender des  
Aufsichtsrates:  
Prof. Dr. med. Peter C. Scriba

Bankverbindungen:  
Dresdner Bank AG Dresden  
Kontonummer 509 050 700  
BLZ 850 800 00  
SWIFT-BIC DRES DE FF 850  
IBAN DE68 8508 0000 0509 0507 00  
Ostsächsische Sparkasse Dresden  
Kontonummer 3 120 137 781  
BLZ 850 503 00  
SWIFT-BIC OSDD DE 81  
IBAN DE28 8505 0300 3120 1377 81  
Deutsche Kreditbank AG  
Konto-Nr. 11 207 370  
BLZ 120 300 00  
SWIFT-BIC BYLADEM1001  
IBAN DE78 1203 0000 0011 2073 70

USt-IDNr.: DE 140 135 217  
St-Nr.: 201 145 000 20



2. Dagegen ergibt sich jedoch der grundsätzliche Nutzen des PETs aus Sicht der Strahlentherapie in anderer Richtung:

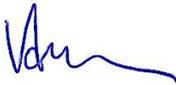
- Die Deutsche Strahlenschutzgesetzgebung verpflichtet den Radioonkologen, eine **rechtfertigende Indikation** für die Anwendung der Strahlentherapie zu stellen (StrSch-VO 2001 und Rö-VO 2002). In der Richtlinie Strahlenschutz ist definiert, was darunter zu verstehen ist. Dort heißt es im Abschnitt 5.1.1 Grundsätze des Strahlenschutzes „... Vor jeder Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen ist ... die rechtfertigende Indikation zu stellen. ... Dabei ist zu entscheiden, ob der gesundheitliche Nutzen der Behandlung am Menschen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.“ Die Strahlenschutzgesetzgebung fordert dann **alle** Untersuchungsmethoden (auch mit Anwendungen nichtionisierender Strahlung) in die Beurteilung einzubeziehen und die **rechtfertigenden Indikation** korrekt zu stellen. Wenn man im Falle der malignen Lymphome diesen Gedanken weiterführt, besteht zweifelsohne die Verpflichtung für den Strahlentherapeuten, das PET einzusetzen, da es über die rein bildgebende Information (Muss ein vergrößerter Lymphknoten bestrahlt werden oder nicht?) hinaus eine funktionelle Information liefert (Ist in diesem Lymphknoten mit großer Wahrscheinlichkeit Lymphomgewebe oder nicht?). In der Klinik gibt es hierfür 2 grundsätzliche Situationen:
- die Behandlung eines Restlymphomes nach Chemotherapie. Hierbei ist in der Vergangenheit häufig die Strahlentherapie eines narbigen Prozesses, der sich bildgebend als Gewebezunahme darstellt, erfolgt, da eben gerade die Funktionalität des Lymphoms nicht beurteilt werden konnte.
- der Ausschluss weiterer Lymphome, die durch die lokoregionäre Bestrahlung nicht erfasst würden. Die PET-Untersuchung würde in einem solchen Falle – sofern sie multiple Manifestationen aufweist - die Entscheidung zur systemischen Chemotherapie und den Verzicht auf eine loko-regionale Strahlentherapie bewirken und damit dem Patienten die zusätzliche Belastung einer Strahlentherapie ersparen.

In diesem Sinne ist das PET nicht nur für die Therapieentscheidung zum Nutzen des Patienten (Verzicht auf überflüssige Therapien) hilfreich, sondern erlaubt überhaupt erst, die rechtfertigende Indikation zur Durchführung einer Strahlentherapie eines bildlich dargestellten Restbefundes eines Lymphoms nach Chemotherapie korrekt zu stellen. Die Fragestellung des Nutzens des PET/CT für die Strahlentherapie liegt also nicht wie in der Studie von Picardi 2007 beim praktisch durch die Chemotherapie weitestgehend beseitigten Lymphom, sondern sie ist beim nach der Chemotherapie verbliebenen Restlymphom von besonderer Bedeutung. Dies gilt in besonderer Weise für kindliche Patienten, bei denen zum einen Lymphome einen großen Anteil der malignen Erkrankungen ausmachen und eine Chemotherapie regelhaft zuerst erfolgt (Link et al. 1990), aus. Der Verzicht auf eine (u.U. überflüssige) Bestrahlung hat neben der Vermeidung der Akuttoxizität auch durch die Reduzierung der Sekundärmalignome, die bei Kindern eine bedeutsame Rolle spielen (Dörr, Herrmann 2007) besondere Bedeutung (Nachman et al. 2002). Sofern der Radioonkologe Zugang zum PET hat, **ist er nach der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung de facto verpflichtet, dieses einzusetzen, um eine korrekte rechtfertigende Indikation stellen zu können.**

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Die PET-Untersuchung im Rahmen eines Lymphoms erlaubt darüber hinausgehend eine bessere Zielvolumendefinition (Lee et al. 2004). Eine Fülle von Studien zeigt u.a. neben Lymphomen auch bei HNO-Tumoren, Bronchialkarzinomen und Glioblastomen, dass sich durch die PET-Darstellung Zielvolumenveränderungen ergeben (Übersicht bei Apisarnthanarax et Chao, 2005). Diese präzise Zielvolumendefinition führt in der Regel bei Lymphomen zu kleineren Bestrahlungsfeldern (Hong et al. 2007) und ist dann für den Patienten von besonderem Nutzen, da damit die Toxizitäten der größeren Bestrahlungsfelder vermieden werden können.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Anwendung des PET bzw. der PET/CT für die Bestrahlungsplanung bei Lymphomen vor oder nach Chemotherapie von besonderer Bedeutung ist und für den Patienten erheblichen Nutzen hat.



Prof. Dr. Th. Herrmann



# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus



## Literatur:

Apisarnthanarax S, Chao KS.

**Current imaging paradigms in radiation oncology**

Radiat Res 2005; 163: 1-25

Dörr, Wolfgang; Thomas Herrmann.

**Second Tumors after Oncologic Treatment**

Strahlenther Onkol 2008;184:67-72

Hong, Robert; James Halama; Davide Bova; Anil Sethi; Bahman Emami.

**CORRELATION OF PET STANDARD UPTAKE VALUE AND CT WINDOW-LEVEL THRESHOLDS FOR TARGET DELINEATION IN CT-BASED RADIATION TREATMENT PLANNING**

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 67, No. 3, pp. 720-726, 2007

Wolfgang Kemmer, Herbert Michalczak.

**Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002**

H. Hoffmann GmbH, Verlag Berlin, 2002

Link, M.P., S. S. Donaldson, et al.

**Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy**

N Engl J Med 322(17): 1169-74, 1990

Lee, Young K.; Gary Cook; Maggie A. Flower; Carl Rowbottom; Mehdi Shahidi; Bhupinder Sharma; Steve Webb.

**Addition of 18F-FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma**

Radiotherapy and Oncology 73 (2004) 277-283

Nachman, J.B., R. Sposto, et al.

**Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy**

J Clin Oncol 20(18): 3765-71

Marco Picardi, Amalia De Renzo, Fabrizio Pane, Emanuelle Nicolai, Roberto Pacelli, Marco Salvatore, Bruno Rotoli.

**Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans**

Leukemia & Lymphoma, September 2007; 48(9): 1721-1727

**A 2.2 Nagel-Hiemke, Marianne, Dr.**

**Adresse:**

Dr. Marianne Nagel-Hiemke  
Sattlerweg 33  
55128 Mainz

Inst. für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum Vorbericht D06-01A Version 1 2.10.2008  
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
55105 Köln

ABEGANGEN  
14. Nov. 2008

**Stellungnahme zu einem speziellen Aspekt im Vorbericht  
Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

Mainz, 10.11.2008

**Anliegen meines Einwandes** ist die unzureichende Einschätzung des Nutzens für die Pat., wenn nach Picardi 2007 86% der Pat. mit Hodgkin-Lymphom nach der Primärtherapie bei neg-Positronenemissionstomographie –Scan nicht bestrahlt werden brauchen. Die Bestrahlung verbessert nach Seite 36 Vorbericht Tab. 12 bei 10% der Pat. das EFS. 96% haben nach Bestrahlung ein EFS über die Beobachtungszeit von 40 Monaten, die Pat. ohne Bestrahlung nur in 86%. Den Nutzen der Bestrahlung, die 86% nicht brauchen, lotet der Vorbericht nicht ausreichend aus. Dabei ist die kurative Chance der möglichen Rezidivtherapie zum einen und die Rate der Zweitneoplasien zum anderen zu bedenken, wobei mir die Nachbeobachtungszeit von Picardi et al, 2007, für die Ermittlung der Rate der Zweitneoplasien zu kurz erscheint.

Mit anderen Worten:

Die Gegenrechnung, 10% haben ohne Bestrahlung einen Rückfall, können aber noch zu einem nicht unerheblichen Teil kurativ behandelt werden –nehmen wir an zu 50%- und haben ein geringeres strahlenbedingtes Zweittumorrisiko –nehmen wir an 4% der Pat.- ist dann der verbliebene Vorteil der Bestrahlung noch plausibel, um 86 % unnötig zu bestrahlen?

Meiner Meinung nach ist vor der Entscheidung für oder gegen eine Positronenemissionstomographie-Zulassung in dieser speziellen Konstellation eine fundiertere Bewertung des Pat.-(Bestrahlungs-)Nutzens Voraussetzung. Es fehlt die Aufarbeitung dieses Teilaspektes. Die Bearbeitung innerhalb des Gutachtens erscheint mir dringend ergänzungsbedürftig.

Ich möchte Sie daneben ermutigen, in Fällen, in denen sich eine so umfangreiche Entlastung für Pat. andeutet wie hier, diese eigeninitiativ daraufhin mittels Ihres Datenpools zu verfolgen, ob und wie sie realisiert werden kann.

Mit freundlichem Gruß

Dr. Marianne Nagel-Hiemke  
Hämatologin / Int. Onkologin

Sattlerweg 33  
55128 Mainz

**A 2.3 Stöver, Brigitte, Prof. Dr.**

**Adresse:**

Prof. Dr. Brigitte Stöver  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Universitätsmedizin Berlin  
Klinikum für Strahlenheilkunde  
Abteilung Pädiatrische Radiologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin



CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13344 Berlin

An das  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
Im Gesundheitswesen  
Herrn  
Prof. Dr. P. Sawicki  
Dillenburgerstrasse 27  
51105 Köln

**Abteilung Pädiatrische Radiologie**  
Leitung: Prof. Dr. med. B. Stöver

Sekretariat  
Tel. (030) 450 557 802  
Fax (030) 450 557 981

**INGEGANGEN**

Anmeldung  
Tel. (030) 450 557 800  
Fax. (030) 450 557 941  
[www.charite.de/kinderradiologie](http://www.charite.de/kinderradiologie)

**10. Nov. 2008**

Berlin, den 06. November 2008

**Stellungnahme einer Privatperson zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) D06-01A:  
„Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

als Kinderradiologin einer renommierten Klinik Deutschlands mit hohem wissenschaftlichen Anspruch und interdisziplinärer Behandlung onkologischer Patienten gestatten Sie mir einige Anmerkungen zu o.g. Analyse:

**2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

In dem vorliegenden Vorbericht zu PET und PET/CT bei malignen Lymphomen wird rein bibliographisch vorgegangen. Es werden die vorhandenen, aber keinesfalls vollständigen Literaturangaben analysiert. Die Literatur, die aus dem Jahr 2005 aus der Charité stammt, fehlt:

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. *Klin Padiatr* 2005; 217:327-33. (siehe Anlage)

Der Ausschluß einer weiteren Arbeit aus dieser Arbeitsgruppe ist nicht nachvollziehbar:

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.

**3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

<sup>18</sup>F FDG-PET hat für die Diagnose- und Therapiesteuerung des kindlichen Lymphoms eine zentrale Rolle. Die klinische Wertigkeit der Methode ist so hoch, dass sie sich rasch durchsetzte, ohne dass größere Studien erfolgt waren, die im Nachgang nicht zuletzt aus ethischen Gründen auch nicht erfolgt sind. Die klinische Akzeptanz wird auch daran deutlich, daß bereits Leitlinien zur Durchführung der F-18-FDG-PET und -PET/CT im Kindesalter bei onkologischen Erkrankungen existieren, die Methode bei dieser Fragestellung demnach als fest etabliert gelten kann.

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. (siehe Anlage)

#### **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Zu bemängeln ist, dass nur Daten aus der Literatur analysiert werden. Die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens zu prüfen und die klinische Bedeutung dieses Verfahrens keinerlei Bewertung zu unterziehen, ist aus ärztlicher Sicht unzulässig. Die Stellungnahme aus der Sicht des Kinderradiologen umfasst im Wesentlichen vier Punkte:

1. In der Charité wird regelhaft interdisziplinär in jedem Fall eines Lymphoms beim Kind, sei es Hodgkin oder ein Kind mit einem NHL, der Befund des PET/CT ausführlich diskutiert. Jede suspekte PET-positiv Lokalisation wird grundsätzlich hinterfragt und hinsichtlich ihrer Lokalisation diskutiert. Dies bezieht sich initial auf das Staging und kann dazu führen, dass im Einzelfall ein PET-positiver Lymphknoten zur Präzision des Stagings entfernt wird. Eine gezielte Lymphknotenentfernung zur histologischen Abklärung kann nur dann erfolgen, wenn die Bildfusion der CT so perfektioniert ist, dass der zu entnehmende Lymphknoten eindeutig intraoperativ zu lokalisieren ist.
2. Die gleiche Aussage anhand der Gallium-Szintigraphie zu treffen und mit Hilfe der SPECT-Untersuchung einen Lokalisationsversuch zu unternehmen, erreicht nicht annähernd die gleiche Präzision, einen befallenen Lymphknoten darzustellen. Die Szintigraphie mit Ga-67-Citrat ist der F-18-FDG-PET in der Ergebnisqualität derartig offensichtlich unterlegen, dass sie ohne größere Vergleichsstudien verlassen wurde - und das unter Verwendung wesentlich schlechterer PET-Geräte als sie heute verfügbar sind. Es sei darauf hingewiesen, dass Studien am Menschen unter Verwendung ionisierender Strahlung einer besonderen Rechtfertigung bedürfen.
3. Das Gallium-67-Szintigramm als Ersatz für das PET/CT überhaupt in Erwägung zu ziehen, ist aus strahlenhygienischen Gründen, insbesondere für den wachsenden Organismus, nicht verantwortbar. Die Strahlenexposition ist nicht nur weitaus höher, sondern Gallium-67-Citrat hat als höchstes exponiertes Organ die Knochenoberfläche. Somit ist denkbar, dass sekundäre Knochentumoren bei Kindern oder Heranwachsenden alleine aus der diagnostisch applizierten Dosis resultieren können.
4. Für jeden Patienten, insbesondere jedoch auch für das Kind, ist relevant, ob eine negative PET/CT-Untersuchung eine Strahlentherapie entbehrlich macht. Für die Patienten der Hodgkin-Studie (Euronet -phl-C1) für deren Rezidive ein Median von 36 Monaten gilt, ist dies noch nicht eindeutig beweisbar, weil das Beobachtungsintervall für eine adäquate Anzahl von Patienten noch nicht ausreicht. Es lässt die Hodgkin-Studie derzeit jedoch die Annahme zu, dass etwa 50 Prozent der Kinder eine Strahlentherapie erspart bleibt. Dies ist auch vor dem Hintergrund essentiell, dass etwa 20 Prozent der Patienten mit Morbus Hodgkin einen Zweitumor im bestrahlten Gebiet erleiden.

Aus der Sicht der pädiatrischen Radiologie und der pädiatrischen Onkologie ist das Resumée des Vorberichtes, PET als diagnostische Möglichkeit in Zukunft nicht mehr zuzulassen bzw. auch nur in irgendeiner Form einzuschränken, eine Entscheidung, die aus klinischer Sicht nicht hinnehmbar ist: Der onkologische Patient, in unserem Fall das Kind, profitiert von der Methode, deren Aussage entgegen der getroffenen Feststellung im Vorbericht sehr wohl fassbare Konsequenzen und damit einen Nutzen ergibt. Dies gilt für das Staging ebenso wie für die Entscheidung gegen eine Strahlentherapie einschließlich der Vermeidung von strahleninduzierten Zweitumoren. Somit ist die Methode aus klinischer Sicht unverzichtbar. Zum anderen ist aus der Sicht der Strahlenhygiene der Ersatz durch eine Gallium-Szintigraphie nicht zu verantworten.

Anlage: Guidelines for 18 F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology  
Stauss J et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35: 1581-1588