IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag D06-01A
Version 1.0
Stand: 02.10.2008

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
21.12.2006

Interne Auftragsnummer:
D06-01A

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

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

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

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

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen. Vorbericht D06-01A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2008.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis ..... **viii**

Abbildungsverzeichnis ..... **x**

Abkürzungsverzeichnis ..... **xi**

1 Hintergrund **1**

1.1 Definition des Krankheitsbildes **1**

1.2 Epidemiologie und Krankheitslast **1**

1.3 Ursache der Erkrankung **2**

1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf) **2**

1.5 Klassifikationsschemata **3**

1.6 Diagnostische Verfahren **5**

1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis **5**

1.8 Positronenemissionstomographie **6**

2 Ziele der Untersuchung **8**

2.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT **8**

2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT **8**

3 Projektablauf **10**

3.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan **11**

4 Methoden **12**

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT **14**

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten 15

4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien 15

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT **17**

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten 18

4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien 20

4.3 Informationsbeschaffung **22**

4.3.1 Literaturrecherche ... 22
4.3.2 Identifizierung relevanter Publikationen bzw. Studien ... 24
4.3.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Publikationen ... 24
4.3.4 Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren ... 24
4.4 Informationsbewertung ... 25
4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens ... 25
4.4.2 Bewertung der Qualität von Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte ... 26
4.4.3 Bewertung der Qualität von systematischen Übersichten und HTA-Berichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte ... 27
4.5 Informationssynthese und -analyse ... 27
4.5.1 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens ... 27
4.5.2 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten ... 27
4.5.3 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse der (Primär-)Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte ... 28
4.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 28
4.5.5 Subgruppenanalysen ... 28
4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan ... 29
5 Ergebnisse ... 30
5.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT ... 30
5.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 30
5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien ... 32
5.1.3 Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT ... 36
5.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT ... 37
5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 37
5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen und Primärstudien ... 42
5.2.3 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT ... 64
5.3 Zusammenfassung ... 106
6 Diskussion ... 108

6.1 Primäre Fragestellung: Verbessert der Einsatz der PET den Krankheitsverlauf bei Patienten mit malignen Lymphomen? ... 108
6.2 Allgemeine methodische Probleme ... 111
6.3 Primäres Staging und Restaging ... 112
6.4 PET/CT ... 114
6.5 Bewertung des Knochenmarkbefalls im Rahmen des Primärstagings ... 114
6.6 Diagnostische Güte der PET bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und mit Non-Hodgkin-Lymphom ... 114
6.7 PET während der Therapie ... 115
6.8 PET nach Therapie ... 115
6.9 Die Rolle der PET bei hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv ... 116
6.10 Kann PET vorhandene bildgebende Verfahren ersetzen oder nur ergänzen? ... 117
6.11 Vergleich mit aktuellen Empfehlungen ... 117
6.12 Forschungsbedarf im Kontext von randomisierten Studien ... 119
7 Fazit ... 120
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 121
8.1 Eingeschlossene Primärstudie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens ... 121
8.2 Eingeschlossene HTA-Berichte, systematische Übersichten und Meta-Analysen ... 121
8.3 Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte ... 122
9 Literatur ... 124
Anhang A-1: Suchstrategie (Nutzen-Studien) ... 142
Anhang A-2: Suchstrategie (Diagnostische und prognostische Güte) ... 146
Anhang A-3: Suche nach HTA-Berichten (Datenbanken und Webseiten) ... 151
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Literatur (mit Ausschlussgründen) ... 154
Anhang C: Beurteilung der Qualität von HTA-Berichten und systematischen Übersichten ... 205
Anhang C-1: Oxman und Guyatt - Kriterien [26,27] ... 205
Anhang C-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von HTA-Berichten und systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [26,27] ... 206
Anhang D: Beurteilung der Qualität von Primärstudien in systematischen Übersichten ... 208

Anhang D-1: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbeurteilung von Primärstudien in systematischen Übersichten ... 208

Anhang D-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Primärstudien ... 210

Anhang E: Technische Angaben zur PET-Untersuchung ... 212

Anhang F: HTA-Extraktionstabellen ... 214

Anhang F-1: AETSA, 2006 [33] – B1) Bestimmung des Behandlungsansprechens ... 214

Anhang F-2: AOTM, 2006 [34] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 217

Anhang F-3: HAS, 2005 [35] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 219

Anhang F-4: KCE, 2005 [36] Fragestellungen A) und B1) ... 221

Anhang F-4.1: KCE, 2005 [36] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 221

Anhang F-4.2: KCE, 2005 [36] – B) Behandlungsansprechen und Prognose ... 224

Anhang F-5: Kwee, 2008 [41] – Fragestellungen A) und B2) ... 227

Anhang F-5.1: Kwee, 2008 [41] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 227

Anhang F-52: Kwee, 2008 [41] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 229

Anhang F-6: MSAC (part 2 ii), 2001 – Fragestellungen A), B1), B2) und B3) ... 232

Anhang F-6.1: MSAC (part 2 ii), 2001 – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 232

Anhang F-6.2: MSAC (part 2 ii), 2001 – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 236

Anhang F-6.3: MSAC (part 2 ii), 2001 – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 237

Anhang F-6.4: MSAC (part 2 ii), 2001 – B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 239

Anhang F-7: NIHR, 2007 [37] – Fragestellungen A), B1) und B2) ... 241

Anhang F-7.1: NIHR, 2007 [37] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 241

Anhang F-7.2: NIHR, 2007 [37] – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 245

Anhang F-7.3: NIHR, 2007 [37] B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 246

Anhang F-8: Pakos, 2005 [43] – A) Bestimmung des Tumorstadiums ... 249

Anhang F-9: Terasawa – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 251

Anhang F-10: UETS, 2004 [39] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 254

Anhang F-11: Zijlstra, 2006 [44] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens ... 256

Anhang G: Studienspiegel – der In HTA-Berichte eingeschlossenen Primärstudien ... 259

Tabellenverzeichnis

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

Tabelle 2: Lymphoide Tumoren nach WHO-Subtypen [5] 4

Tabelle 3: Zubrod-ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes 5

Tabelle 4: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren 13

Tabelle 5: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden [23] 14

Tabelle 6: Studienpool zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens 32

Tabelle 7: Charakteristika der Studie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens 33

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie 34

Tabelle 9: Charakterisierung der Behandlung in der eingeschlossenen Studie 34

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Picardi 2007 35

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität 35

Tabelle 12: Ergebnisse der Studie zum patientenrelevanten Nutzen 36

Tabelle 13: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen 39

Tabelle 14: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) 41

Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studie 48

Tabelle 16: Definition der Zielgrößen 48

Tabelle 17: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans 48

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten 49

Tabelle 19: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik 49

Tabelle 20: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien 54

Tabelle 21: Definition der Zielgrößen 56

Tabelle 22: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans 57

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten 58

Tabelle 24: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik 59

Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung 61

Tabelle 26: Definition der Zielgrößen der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung ... 61

Tabelle 27: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans in der HD-15-Zwischenauswertung 62

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in der HD-15-Zwischenauswertung 62

Tabelle 29: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik in der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung 63

Tabelle 30: Ergebnistabelle der Synthesen – diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen beim Staging und Restaging von Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht 71

Tabelle 31: Beobachtetes Outcome bei einer Therapieplanung gemäß CT und hypothetische Therapieplanung gemäß PET/CT (vor Chemotherapie) 76

Tabelle 32: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht 79

Tabelle 33: Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET 82

Tabelle 34: Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens (nach der Therapie) bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen, sortiert nach Bericht 96

Tabelle 35: Prognostische Güte der PET bzw. PET/CT und Vergleichsinterventionen bei Patienten mit HL oder NHL oder in gemischten Populationen (die Bezugsgröße der Ergebnisse sind Patienten), sortiert nach Bericht* 101

Tabelle 36: Zusammenfassung der Resultate der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung 104

Tabelle 37: Beurteilung der eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT 210

Tabelle 38: Beurteilung des Interimsberichtes der HD 15 Studie anhand der QUADAS-Kriterien [15-17] 211

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.1 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien. 31

Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.2 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien. 38

Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

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

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

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

1.2 Epidemiologie und Krankheitslast

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

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

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

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

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

1.3 Ursache der Erkrankung

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

1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)

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

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

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

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

1.5 Klassifikationsschemata

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

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

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

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

B-Zell-Lymphome	
WHO-Klassifikation	**Rate / 100 000 Personenjahre**
Alle lymphoiden B-Zell-Neoplasmen[a]	26,13
Vorläuferzell-Lymphome	
Vorläuferzell-B-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom	0,22
Reifzellige Neoplasien	
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom[a]	7,14
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom[a]	0,97
Follikuläres Lymphom[a]	3,18
CLL/SLL (chronisch lymphozytische Leukämie, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom) [a]	5,17
Mantelzell-Lymphom	0,51
Burkitt-Lymphom/Leukämie[a]	0,30
Plasmazellneoplasmen[a]	5,66
Haarzell-Leukämie	0,33
Lymphoplasmozytisches Lymphom	0,27
Waldenström-Makroglobulinämie	0,35
B-Zell-lymphoide Neoplasmen, NOS[a,b]	1,45

T-Zell-Lymphome	
WHO-Klassifikation	**Rate / 100 000 Personenjahre**
Alle lymphoiden T-/NK-Zellen-Neoplasmen[a]	1,79
Vorläuferzell-Lymphome	
Vorläuferzell-T-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom	0,63
Reifzellige Neoplasien	
Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom[a]	0,52
Peripheres T-Zell-Lymphom[a]	0,52
Angioimmunoblastisches Lymphom	0,05
Anaplastisches großzelliges Lymphom	0,25
Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS[b]	0,30
T-/NK-Zell-Lymphome, NOS[a, b]	0,44

Hodgkin-Lymphome[a]	2,67
Lymphoide Neoplasmen unbekannten Typs[a]	2,4
Alle lymphoiden Neoplasmen[c]	33,65

a: Diese Gruppe umfasst mehrere ICD-0-3-Codes.
b: NOS: not otherwise specified
c: Diese Gruppe umfasst alle in der SEER-Studie erfassten lymphoiden Neoplasmen.

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

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

1.6 Diagnostische Verfahren

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

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

1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis

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

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

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

1.8 Positronenemissionstomographie

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

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

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung verfolgt 2 Ziele:

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

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

Folgende Vergleiche werden betrachtet:

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

Kein Vergleich wurde a priori ausgeschlossen.

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

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

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

Dieses Ziel setzt den Vergleich mit einem sogenannten Goldstandard voraus, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig von einem zu prüfenden Diagnoseverfahren erhoben worden sein muss, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen kann (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [15-19].

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

Für die Frage, ob die diagnostische bzw. prognostische Güte der PET bzw. PET/CT derjenigen der konventionellen Diagnostik überlegen ist (d. h. die konventionelle Diagnostik fungiert als sogenannter Komparator, analog den unter 2.1 aufgeführten Fragestellungen), mussten Studien neben den beiden zu vergleichenden Diagnosemodalitäten einen davon unabhängigen Goldstandard erheben [18].

3 Projektablauf

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

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

Das abschließende Gespräch zur Auftragskonkretisierung hierzu erfolgte mit der zuständigen Themengruppe im G-BA am 28.03.2007. Hierbei wurde u. a. festgelegt, dass für den zu erstellenden Bericht alle leukämisch verlaufenden lymphatischen Neoplasien sowie das multiple Myelom ausgeschlossen werden sollen.

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan

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

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

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

- Abschnitt 4.5.4 Subgruppenanalysen: Für die Follow-up-Untersuchungen wurde folgender Vergleich ergänzt:

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

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seine Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden, [20] in der impliziten Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzt. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [21,22]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [22] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als vorletzte Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als vierte Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als fünfte Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 4). Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich in seiner Verfahrensordnung von 2006 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [23]. In Tabelle 4 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 5) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [21] mit aufgenommen.

Tabelle 4: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [21]	**Fryback & Thornbury [22]**	**Evidenzklassifizierung G-BA [23]**
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	
Likelihood Ratio (LR); Nachtest-wahrscheinlichkeit		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („*Nachtest-wahrscheinlichkeit*“)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktiver Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		Evidenzstufe III
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	

Tabelle 5: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden [23]

Evidenzklassifizierung G-BA [23]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheilichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferezen

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

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

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

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

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

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

4.1.2.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

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

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

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

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

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

4.1.2.3 Zielgrößen

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

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

4.1.2.4 Studientypen

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

4.1.2.5 Sonstige Charakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien

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

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

Ausschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	
A1a	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2a	Keine Vollpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT- [24] oder TREND-Statements [25] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

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

In den vergangenen Jahren haben sich viele westliche Gesundheitssysteme mit der Bedeutung der PET bzw. PET/CT für die Patientenversorgung auseinandergesetzt und es sind zahlreiche systematische Bewertungen dazu publiziert worden. Bei Vorrecherchen wurden z. B. mehr als 14 systematische Übersichten und HTA-Berichte mit einer Gesamtzahl von etwa 100 Primärstudien gefunden, die die Frage der diagnostischen Genauigkeit und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT näher untersucht haben. Um Redundanzen und Doppelarbeit zu vermeiden, wurde die Frage der diagnostischen Genauigkeit der PET und PET/CT primär auf der Grundlage dieser Publikationen beurteilt, sobald sichergestellt war, dass die Berichte bestimmte Mindestanforderungen erfüllten und tatsächlich als systematische Übersichten gewertet werden konnten. Voraussetzung war, dass es sich um Arbeiten bzw. deren Publikationen handelte, die auf ausreichend systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Die Publikationen wurden anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt evaluiert [26,27] und mussten in der Gesamtwertung mindestens 5 Punkte von 7 möglichen Punkten erreichen. Weitere Voraussetzung war, dass mindestens 2 durch voneinander unabhängige

Arbeitsgruppen erstellte systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte die jeweilige Fragestellung bearbeitet haben.

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

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

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

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

4.2.1.1 Population

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

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

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

4.2.1.3 Zielgrößen

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

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

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

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

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [21])

- Prospektive und retrospektive Kohortenstudien

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika

- Erreichen eines Mindestpunktwertes von 5 auf dem Qualitätsindex von Oxman / Guyatt [26,27]

- Adressierung eines möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierenden Verifikations- bzw. Inkorporationsbias

4.2.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

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

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

Ausschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten	
A1c	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2c	Keine Volltextpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des QUOROM-Statements [28] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

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

4.2.2.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

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

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

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

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

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

4.2.2.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei musste die vollständige Darstellung der Information aus Vierfeldertafeln gewährleistet sein. Es galt als nicht ausreichend, wenn z. B allein Werte für die Sensitivität angegeben waren.

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

4.2.2.4 Studientypen

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [21])

- Prospektive Kohortenstudien. Falls keine ausreichende Zahl hochwertiger prospektiver Studien gefunden wurde, konnten auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.

4.2.2.5 Sonstige Charakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.2.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien

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

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

Ausschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte
A1b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2b Keine Volltextpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [29] oder TREND-Statements [25] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Literaturrecherche

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

	Datenbanken bzw. Organisationen
Bibliografische Datenbanken	▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials; CENTRAL) ▪ SciSearch
HTA-Organisationen; Datenbanken für systematische Reviews	▪ The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ▪ Database of Reviews of Effects (DARE) ▪ Health Technology Assessment Database (HTA) ▪ NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) ▪ International Health Technology Assessment Database (IHTA) ▪ Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT) der National Library of Medicine ▪ TRIP Database ▪ Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)

	▪ WHO Health Evidence Network ▪ Current Contents Medizin (CC Med) deutscher und deutschsprachiger Zeitschriften Zur Identifizierung (noch) nicht in den o. a. Datenbanken befindlicher Publikationen, laufender Projekte und in Bearbeitung befindlicher systematischer Übersichten bzw. HTA-Berichte wurden durchsucht: ▪ die Webseiten ausgewählter internationaler HTA-Institutionen ▪ das Regional and National Research Program des National Research Register ▪ das Register of Reviews des National Research Register
Hersteller	Keine Studienregister von Herstellern durchsucht (s. Abschnitt 4.6)
Unterlagen des G-BA	Publikationen, die durch die Stellungnehmenden genannt wurden
Sonstiges	Keine Suche in den Datenbanken der Zulassungsbehörden, da keine Einschränkung auf zugelassene Radiopharmaka erfolgte.

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

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

Die Recherchen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- Primärrecherchen: MEDLINE (PubMed): 05.12.2007, EMBASE: 10.12.2007, SciSearch: 05.02.2008, CENTRAL: 20.05.2008, HTA-Datenbanken: zwischen 26.07.2007 und 18.10.2007, Suche auf Internetseiten: zwischen 12.07.2007 und 30.07.2007, sowie MEDLINE (OVID): 11.06.2008, EMBASE: 11.06.2008, SciSearch: 11.06.2008, CENTRAL: 11.06.2008

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

4.3.2 Identifizierung relevanter Publikationen bzw. Studien

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

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

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

4.3.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Publikationen

Zu einem HTA-Bericht wurden die Autoren wegen zusätzlicher Informationen zur Qualitätsbewertung kontaktiert, zu 2 Primärstudien wegen der untersuchten Populationen.

4.3.4 Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren

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

4.4 Informationsbewertung

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

4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 unabhängige Reviewer beurteilten die Studien- und Publikationsqualität der Primärstudien mithilfe der QUADAS-Kriterien [15] (s. Anhang D). Die 14 QUADAS-Kriterien beinhalten Fragen bezüglich des Verzerrungspotenzials, der Variabilität und der Qualität der Studie. Die meisten QUADAS-Kriterien beziehen sich auf das Verzerrungspotenzial der Studie (Frage 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12 und 14), 2 Fragen betreffen die Variabilität innerhalb der Studie (Frage 1 und 2) und 3 Fragen dienen der Beurteilung der Qualität der Publikation (Frage 8, 9, 13).

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

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

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

2 unabhängige Reviewer bewerteten die allgemeine Qualität der systematischen Übersichten bzw. der HTA-Berichte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman / Guyatt [26,27] (s. Abschnitt 4.2 und Anhang C).

4.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

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

Bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten oder HTA-Berichten wurden Evidenztabellen erstellt, d. h. eine Übersicht der jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei nach den Fragestellungen bzw. Ordnungskriterien „Prüftechnologie“ und ggf. „Komparator“ und „Goldstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Weiterhin erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen, entweder direkt anhand von Angaben aus den systematischen Übersichten oder HTA-Berichten oder anhand von eigenen Analysen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse aus mehreren Arbeiten zu einer Fragestellung wurden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [30].

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

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

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

4.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

4.5.5 Subgruppenanalysen

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsentitäten

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

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

- Cancerlit ist Bestandteil der PubMed-Datenbank und wurde daher nicht durchsucht.
- Die Datenbanken der Zulassungsbehörden wurden nicht durchsucht, da der Berichtsplan keine Einschränkung auf (in Deutschland) zugelassene Radiopharmaka vorsieht.
- Es wurde keine Suche in Studienregistern der Hersteller von PET- bzw. PET/CT-Geräten (Siemens, Philips, General Electrics) durchgeführt, da solche Register nicht ausfindig gemacht werden konnten.
- Laut Frage 2 des Qualitätsindex von Oxman / Guyatt müssten mindestens 3 unterschiedliche Kategorien von Informationsquellen untersucht werden, um die volle Punktzahl zu erhalten (Datenbanken, Handsuche, Register etc.). Eine davon muss eine (elektronische) bibliografische Datenbank sein. Seit Entwicklung des Qualitätsindex im Jahr 1991 haben jedoch elektronische Literaturdatenbanken und das Internet als Hauptbestandteile einer umfassenden Literatursuche erheblich an Bedeutung gewonnnen. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Bericht die Suche in 2 unterschiedlichen Kategorien als umfassend bewertet. Die obligatorische Kategorie „bibliografische Datenbank“ musste jedoch mindestens 2 elektronische Datenbanken enthalten.
- Gemäß der Qualitätsbeurteilung nach dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt müssen die Methoden für das Pooling der Resultate berichtet (Frage 7) und deren Anwendung beurteilt werden (Frage 8). Bei der Erstellung von HTA-Berichten wird das Pooling der Ergebnisse von Einzelstudien jedoch meistens nicht als primäres Ziel definiert. Folglich ist die Frage nach den Poolingmethoden oft nicht relevant. Aus diesem Grund wurde die Option „nicht relevant“ für die Fragen 7 und 8 des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt ergänzt.
- Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Berichts wurde die Effizienz der Suchstrategie für HTA-Berichte systematisch evaluiert [31] und die Suchstrategie der Nachrecherche entsprechend angepasst (s. Anhang A-3).

5 Ergebnisse

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

5.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

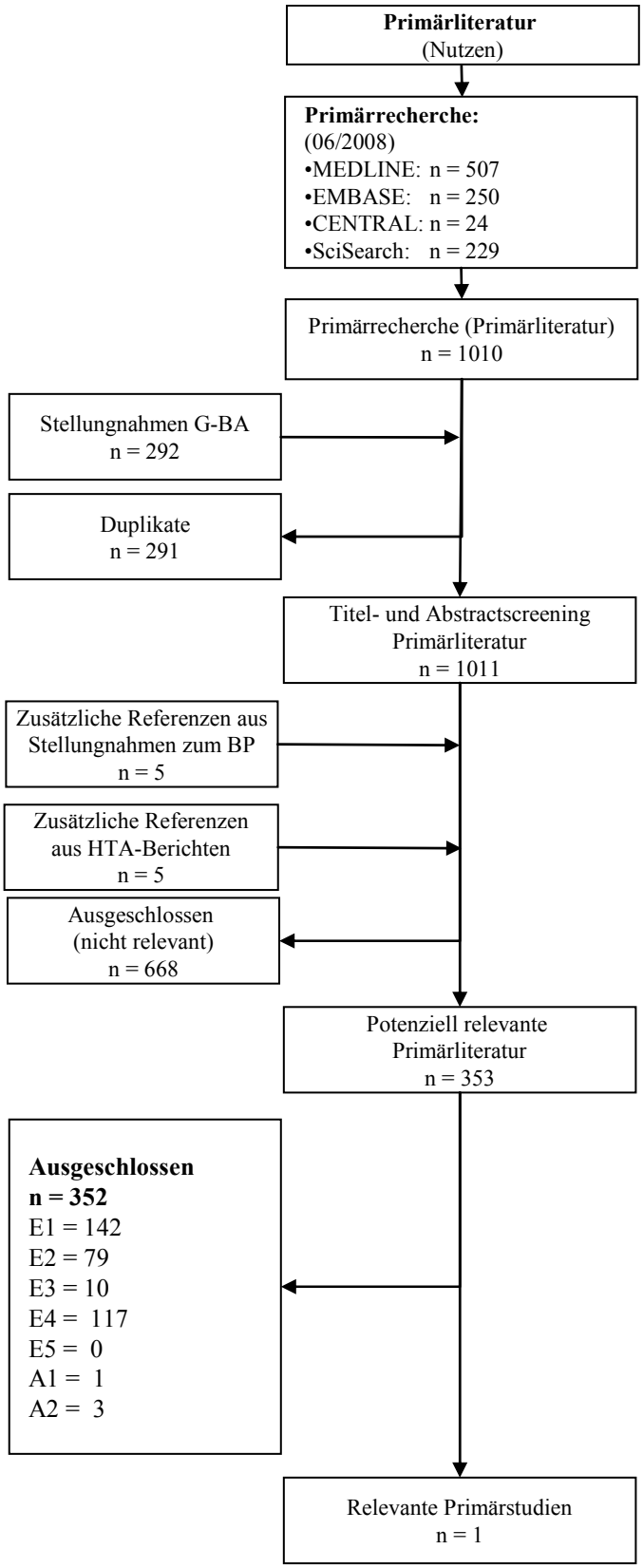

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.1 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien.

5.1.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

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

5.1.1.2 Resultierender Studienpool

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

Tabelle 6: Studienpool zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

Studie	Volltextpublikationen	Ref.
Picardi 2007	Picardi M, De RA, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. Leuk Lymphoma 2007; 48(9): 1721-1727.	[32]

5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Es fand sich eine randomisiert kontrollierte Studie [32], die den Einsatz der PET auf ihren patientenrelevanten Nutzen hin untersuchte. Die Studie untersuchte die Frage: Können Patienten mit Restgewebe in der CT und negativem PET-Befund als geheilt gelten?

Eingeschlossen waren 160 Patienten mit neu diagnostiziertem Bulky-Disease-Hodgkin-Lymphom, Restgewebe in der CT und negativer PET nach 6 Zyklen Induktions-chemotherapie. Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine konsolidierende Strahlentherapie oder keine weitere Therapie und wurden für 40 Monate (Median) auf das ereignisfreie Überleben (EFS) nachbeobachtet. Als „Ereignis“ galten Rezidiv, Sekundärtumoren oder Tod jeglicher Ursache. Die Standardtherapiegruppe und die experimentelle Gruppe waren sich in der Verteilung der soziodemografischen sowie der Risikofaktoren ausgesprochen ähnlich. Weitere Angaben zu Design und Population finden sich in Tabelle 7 bis Tabelle 10.

5.1.2.2 Studien- und Publikationsqualität

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

Tabelle 7: Charakteristika der Studie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

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

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

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Behandlung in der eingeschlossenen Studie

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

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Picardi 2007

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

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität

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

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

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

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

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

Tabelle 12: Ergebnisse der Studie zum patientenrelevanten Nutzen

Picardi 2007	**Nutzen**				**Schaden**	
	Pat. (n)	**Beobachteter Zeitraum (Monate, Range)**	**EFS**	**p-Wert**	**Hämatologische Toxizität (WHO-Grad ≥ 2)**	**Nicht hämatologische Toxizität[a] (WHO-Grad ≥ 2)**
Experiment	80	40 (13-72)	86 %		20 %	5 %
Standard	80	40 (13-72)	96 %	0,03	22 %	5 %
a: beinhaltet Pneumonitis, kardiovaskuläre Abnormalitäten und periphere Neuropathie						

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

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

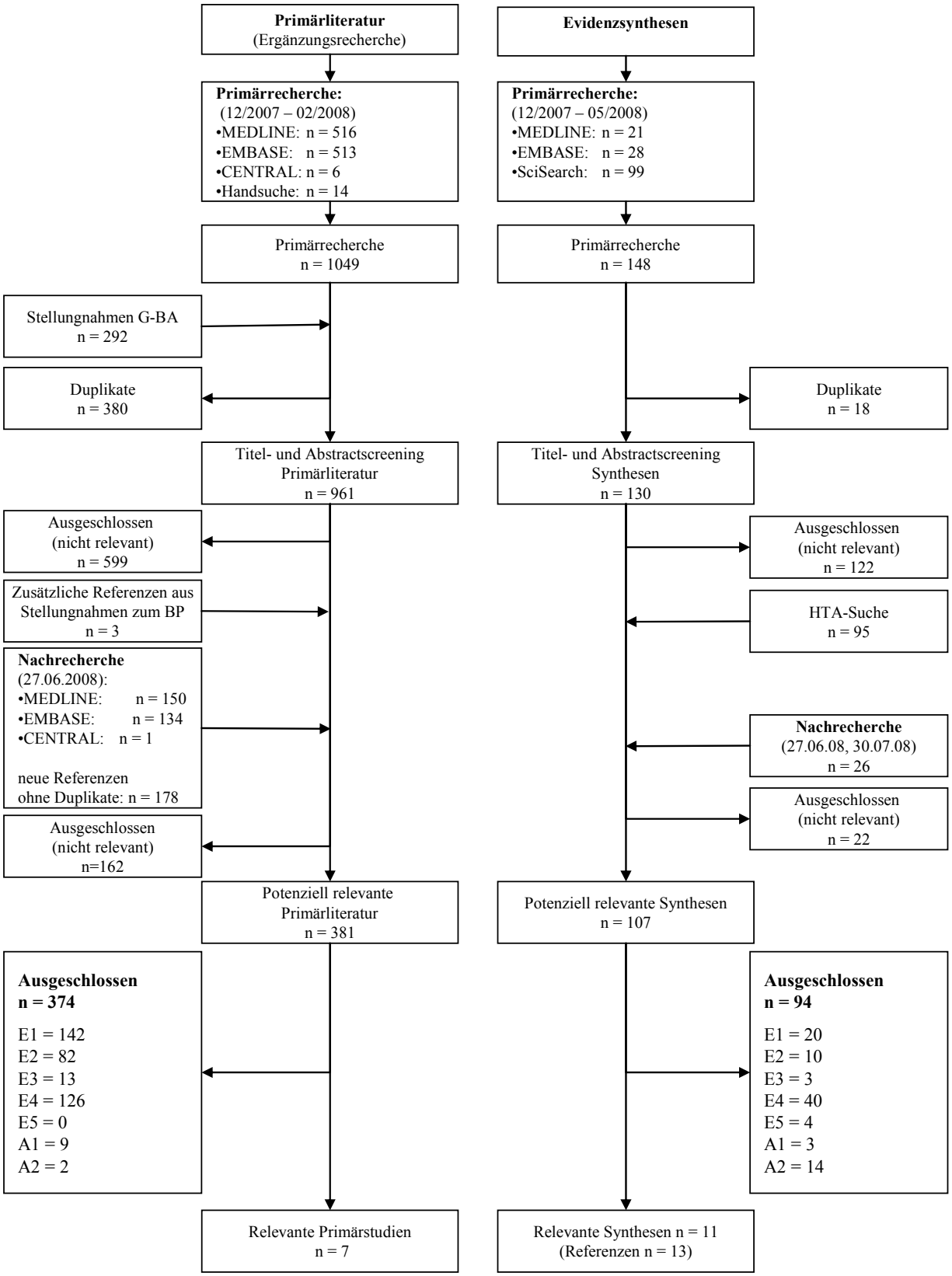

Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und resultierender Studienpool. E1 bis E5 entsprechen den in Abschnitt 4.2 definierten Einschlusskriterien, A1 und A2 den definierten Ausschlusskriterien.

5.2.1.1 HTA-Berichte, systematische Reviews und Meta-Analysen

5.2.1.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

In der Primärsuche wurden 148 Referenzen identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate erfolgte das Titel- und Abstractscreening für 130 Referenzen, wobei 122 Referenzen ausgeschlossen wurden, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Durch die HTA-Suche (Datenbanken und Internetseiten) flossen weitere 95 Referenzen ein (d. h. 103 Referenzen aus der Primärsuche wurden weiter geprüft). Die Nachrecherche ergab 26 zusätzliche Referenzen, davon wurden 22 Referenzen im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen (d. h. 4 Referenzen aus der Nachrecherche wurden weiter geprüft). Damit umfasste das Volltextscreening 107 potenziell relevante Referenzen. Die im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Referenzen sind in Anhang B aufgelistet.

Insgesamt wurden 17 Evidenzsynthesen, die den Fragestellungen des G-BA entsprachen, anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet [26,27], dabei erzielten 7 HTA-Berichte, 2 systematische Reviews und 2 Meta-Analysen einen Punktwert ≥ 5 (Anhang C-2) und wurden eingeschlossen. Evidenzsynthesen, die aufgrund der Qualitätsbeurteilung ausgeschlossenen wurden, sind in Anhang B mit dem Ausschlussgrund E4 kodiert und in Anhang C-2 aufgelistet.

5.2.1.1.2 Resultierender Studienpool

7 HTA-Berichte, 2 Meta-Analysen (plus Erratum) und 2 systematische Reviews erfüllten alle Einschlusskriterien (s. Tabelle 6).

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

Synthese	Volltextpublikationen	Ref.
HTA-Berichte:		
AETSA-Bericht	Font CR, Aguirre A.C.R., Portero RV. Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia. 2006. (URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)	[33]
AOTM-Bericht	Agency for Health Technology Assessment in Poland. Cost-effectiveness analysis of PET/CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland. 2006. (URL: http://aotm.eu/index.php?tpl=pl/wot/pake_zako)	[34]
HAS-Bericht	Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [online]. Letztes Update May 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf.	[35]

(Fortsetzung)

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

Synthese	**Volltextpublikationen**	**Ref.**
KCE-Bericht	Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. HTA tomographie par emission de positrons en Belgique. 2005. (URL: http://www.kenniscentrum.fgov.be)	[36]
NIHR-Bericht	Facey K. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers [online]. Letztes Update 11 Sept. 2007 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.hta.ac.uk/project/1487.asp.	[37]
MSAC-Bericht	Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [Part 2(ii)]. 2001. (URL: http://www.msac.gov.au/reports.htm)	[38]
UETS-Bericht	Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Área de Investigación y Estudios Sanitarios, Agencia Laín Entralgo. Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC. 2004. (URL: http://www.madrid.org/lainentralgo/estudios/marcevalua/ffevalua.htm)	[39]
Systematische Reviews:		**Ref.**
Kwee 2008	Kwee T, C., Kwee R, M., Nievelstein R, A. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516.	[40]
	Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2007; (early release online version)	[41]
Terasawa 2008	Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. 23. J Nucl Med 2008; 49(1): 13-21. Zusätzliche Daten verfügbar unter: http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/49/1/13/DC1	[42]
Meta-Analysen:		**Ref.**
Pakos 2005	Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. Journal of Nuclear Medicine 2005; 46(6): 958-963.	[43]
Zijlstra 2006	Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica 2006; 91(4): 522-529.	[44]
	Zijlstra JM, Lindauer-Van Der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review (Haematologica (2006) 91, (522-9)). Haematologica 2007; 92(1): 136	[45]

5.2.1.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche)

5.2.1.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Suche nach Primärstudien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurde auf die Publikationsjahre 2005 bis 2007 eingeschränkt. Somit ergab sich für diese Ergänzungsrecherche eine angemessene zeitliche Überlappung mit den Literaturrecherchen der neueren eingeschlossenen Synthesen. In dieser Recherche wurden 1049 Referenzen identifiziert. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen 292 Referenzen in den Literaturpool ein. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 961 Referenzen im Titel- und Abstractscreening geprüft. Ausgeschlossen wurden 599 Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden 3 zusätzliche Publikationen zugeführt (365 Referenzen aus der Primärrecherche und den Stellungnahmen wurden weiter geprüft). Nach Ausschluss der Duplikate ergab die Nachrecherche 178 Referenzen. Aus dem Titel- und Abstractscreening der Nachrecherche resultierten 16 potenziell relevante Primärpublikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Das Volltextscreening beinhaltete insgesamt 381 potenziell relevante Referenzen. Alle im Volltext gescreenten, aber ausgeschlossenen Referenzen sind in Anhang B gelistet.

5.2.1.2.2 Resultierender Studienpool

7 Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte [46-52] wurden im Detail ausgewertet (s. Tabelle 7).

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

Studie	Volltextpublikationen	Ref.
Fruchart 2006	Fruchart C, Reman O, Le SN, Musafiri D, Cheze S, Macro M et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. Leuk Lymphoma 2006; 47(12): 2547-2557.	[47]
Gallamini 2007	Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007; 25(24): 3746-3752.	[49]
Haioun 2005	Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005; 106(4): 1376-1381.	[46]

(Fortsetzung)

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

Studie	Volltextpublikationen	Ref.
Hutchings 2007	Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol 2007; 78(3): 206-212.	[50]
HD-15-Studie	Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Plütschkow A, Eich H, Fuchs M et al. FDG-PET zur Untersuchung von Restgewebe nach Ende der Chemotherapie von Hodgkin Lymphomen - Bericht über die zweite Interimsanalyse der PET-Fragestellung der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien. 2007. Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)	[53]
Schot 2007	Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. Blood 2007; 109(2): 486-491.	[51]
Zinzani 2006	Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. Ann Oncol 2006; 17(8): 1296-1300.	[48]

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen und Primärstudien

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

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

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

Überlappung der Studien zwischen den Berichten

Die Evidenzsynthesen schließen insgesamt 95 Primärstudien ein (s. Anhang G). Weitere Primärstudien fließen indirekt über HTA-Berichte ein, die in eingeschlossenen Reviews of Reviews (KCE- und NIHR-Bericht), aber nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen sind. Die Zahl dieser Primärstudien lässt sich nicht abschätzen. Für die bekannten Primärstudien gibt es eine nicht unerhebliche Überlappung zwischen den Evidenzsynthesen. So beruhen z. B. die Beurteilungen von 3 HTA-Berichten zur PET/CT auf den Resultaten von insgesamt 2 Primärstudien (UETS-, HAS- und AOTM-Bericht). Auch in den Evidenzsynthesen zur PET bestehen erhebliche Überlappungen. Anhang G zeigt einen Studienspiegel der jeweiligen Evidenzsynthesen. Diese bekannten Überlappungen werden durch Mehrfachpublikationen mit den gleichen Patienten noch verstärkt und nicht jeder HTA-Bericht nimmt Stellung dazu, wie er mit Mehrfachpublikationen umgegangen ist (UETS-, HAS-, AOTM- und NIHR-Bericht).

Präsentation der eingeschlossenen Primärstudien

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

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

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

Die Qualitätsbeurteilung der Evidenzsynthesen erfolgte anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [26,27] (siehe Anhang C-1 und Anhang C-2). Die häufigsten Einschränkungen waren fehlende Informationen zur Anzahl der Reviewer beim Auswahlprozess der Studien (HAS-, MSAC- und UETS-Bericht), unvollständige Angaben zur Validität (KCE-, NIHR- und UETS-Bericht) und eine nur partielle Übereinstimmung der Schlussfolgerungen mit den Ergebnissen (AOTM-, MSAC-Bericht). Nur der AOTM-Bericht sowie Pakos und Zijlstra führten eine Meta-Analyse der Ergebnisse durch. Formal sind die eingeschlossenen Evidenzsynthesen von hoher methodischer Qualität. Die Literaturrecherchen aller eingeschlossenen Evidenzsynthesen wurden als umfassend bewertet.

5.2.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation in den Evidenzsynthesen

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

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

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

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

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

5.2.2.1.3 Studien- und Publikationsqualität der Evidenzsynthesen

Die Evidenzsynthesen beschränkten sich über ihre Einschlusskriterien auf Studien von besserer Qualität. Alle Evidenzsynthesen nahmen eine methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und ggf. zusätzlich der HTA-Berichte vor. Die älteren Evidenzsynthesen benutzten publizierte Qualitätskriterien der evidenzbasierten Medizin (z. B. Jaeschke [54]), die neueren Evidenzsynthesen (AETSA-, AOTM-, KCE-, NIHR-Bericht, Kwee 2008, Terasawa 2008) verwendeten bevorzugt die QUADAS-Kriterien (s. Anhang D-1). Terasawa 2008 beurteilte die methodische Qualität zusätzlich mit dem modifizierten Kent-Score [55]. Andere Bewertungen (Zijlstra 2006) bezogen sich auf die Kriterien der Cochrane Methods Group of Systematic Reviews of Screening and Diagnostic Tests oder folgten expliziten Qualitätskriterien, die im Wesentlichen den oben aufgeführten Systemen entsprachen (HAS-, UETS-Bericht und Pakos 2005). Viele, aber nicht alle Evidenzsynthesen präsentierten die Ergebnisse ihrer Auswertung, z. B. als tabellarische Übersicht (AOTM-Bericht, Terasawa 2008 und Zijlstra 2006), andere diskutierten sie nur summarisch (NIHR-Bericht). Weitere Details zur Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen finden sich in Anhang C-2.

Summarische Bewertung der Primärstudien aus Evidenzsynthesen

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

Referenzstandard: Die Wahl eines geeigneten Referenzstandards war bei allen Fragestellungen ein zentrales Problem. Oft waren die Kriterien für den diagnostischen Referenzstandard wenig explizit formuliert und erlaubten den Einschluss von Studien mit erheblichem Verzerrungspotenzial (Verification Bias). Dabei umfasste der Referenzstandard diagnostische Maßnahmen wie Biopsien an ausgewählten Patienten (zur Klärung selektiver Befunde), andere Bildgebungen wie MRI, Ultraschall oder Szintigraphie (bei allen Patienten oder zur Klärung diskordanter Befunde), das Ergebnis aller anderen verfügbaren diagnostischen Maßnahmen oder den Konsensus von ≥ 2 Experten. Die klinische Nachbeobachtung war häufig der Referenzstandard zur Bewertung des Therapieansprechens nach Abschluss der Behandlung. In zahlreichen Studien war die PET sicher oder möglicherweise ein Bestandteil des Referenzstandards (Incorporation Bias).

Kleine Zahlen und Art der Analyseeinheit: Die meisten Studien berichteten Erfahrungen aus einzelnen Zentren und umfassten Patientenzahlen von 50 und weniger. Oft wurden nicht

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

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

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

5.2.2.2.1 Staging von Lymphomen

5.2.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation (Staging)

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

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

der unterschiedlichen Bestrahlung auf die Prognose (Remission bzw. Rezidiv) wurde erfasst (s. Tabelle 15 bis Tabelle 19).

5.2.2.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität (Staging)

Die **Studie von Hutchings 2007** war prospektiv angelegt und erfüllte 5 der 14 QUADAS-Kriterien zur methodischen Qualität (s. Anhang D-2, Tabelle 37). Anhang E enthält die technischen Angaben über die Durchführung der PET-Untersuchung. Unter anderem fehlten Informationen zum Spektrum und zur Selektion der Patienten, darüber, wie der Referenzstandard „Nachbeobachtung“ umgesetzt wurde und ob dieser eine PET-Untersuchung beinhaltete, ob die PET-Ergebnisse mit Kenntnis des Status in der Nachbeobachtung bewertet wurden und umgekehrt und welche klinischen Informationen sonst zur Verfügung standen. Aufgrund dieser Defizite wurde die Studie mit der Gesamtbeurteilung „deutliche Mängel“ bewertet.

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

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

Tabelle 16: Definition der Zielgrößen

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

Tabelle 17: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

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

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

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

Tabelle 19: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik

Studie	Patienten	Behandlungsschema	Chemotherapie	Anzahl Patienten mit Indextest	Zeitpunkt der PET (Indextest)	Intervall zwischen Therapie und PET
Hutchings 2007	HL: 30	Ch + ST: 27 ST: 3	ABVD: 25 ABV/MOPP: 2	30	Vor Therapie	Nicht relevant
ABV/MOPP: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison; ABVD: Doxorubicin-Hydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; Ch: Chemotherapie; ST: Strahlentherapie						

5.2.2.2.2 Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation (während der Behandlung)

Für die Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung fanden sich 5 abgeschlossene prospektive Studien. In allen Studien wurden Patienten mit aggressivem Hodgkin-Lymphom und / oder Non-Hodgkin-Lymphom oder in fortgeschrittenen Stadien untersucht (s. Tabelle 20 bis Tabelle 24). In 4 Studien handelte es sich um Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom (Fruchart 2006, Gallamini 2007, Haioun 2005, Zinzani 2006), in einer weiteren um Patienten mit Rezidiv oder progressivem Lymphom (Schot 2007).

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

Gallamini et al. (Gallamini 2007) führten eine prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium oder mit ungünstigen Prognosefaktoren durch. Sie untersuchten den prognostischen Wert der Interims-PET für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Nach einem initialen Staging entsprechend den Empfehlungen der Cotswold-Konferenz [56] und einer FDG-PET erhielten 260 konsekutive Patienten (77 % mit nodulärer Sklerose, 15 % mit Mischtyp, 8 % andere Histologien) eine Induktionschemotherapie mit diversen Schemata mit oder ohne zusätzliche Strahlenbehandlung nur des betroffenen Gewebes („involved field“). Insgesamt erhielten 104 Patienten eine Strahlentherapie. Nach 2 Zyklen Chemotherapie erfolgte die Interims-PET. Die behandelnden Ärzte waren bezüglich der Interims-PET-Ergebnisse verblindet, um die getroffene Therapieentscheidung nicht zu beeinflussen. Die Patienten wurden 2 Jahre lang halbjährlich nachbeobachtet. Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur Krankheitsprogression, Rezidivdiagnose oder zum Tod.

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

Schot et al. (Schot 2007) führten eine prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv oder einem progressiven Verlauf des Hodgkin-Lymphoms / Non-Hodgkin-Lymphoms durch. Sie verglichen 2 klinische Risikoscores (Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index [sAA-IPI] und Recurring Hodgkin Score [rHPS]) und die FDG-Interims-PET zur Abschätzung des ereignisfreien 2-Jahres-Überlebens. Nach einem konventionellen Staging erhielten 101 evaluierbare Patienten (23 mit HL und 78 mit NHL, davon 68 % mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom) die Secondline-Chemotherapie plus autologe Stammzelltransplantation (ASCT). Zum Zeitpunkt der Reinduktionstherapie wurde die erste PET durchgeführt, nach 2 Zyklen die zweite PET. Die PET-Bilder wurden von 2 unabhängigen Reviewern evaluiert, die gegenüber den klinischen und radiologischen Daten verblindet waren. Ob die behandelnden Ärzte ebenfalls gegenüber der Bildgebung verblindet waren, bleibt unklar. Zusätzlich wurden alle Daten für die Berechnung der Risikoscores erhoben und die prognostische Aussagekraft der Scores und der PET-Bildgebung miteinander verglichen. Alle Patienten hatten eine klinische Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten. Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben, definiert als Zeitintervall von der ersten PET-Untersuchung bis zum sekundären Therapieversagen (d. h. Rückfälle oder Progredienz, persistierendes Lymphom zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, Tod durch Lymphom oder toxische Wirkung der Therapie).

Zinzani et al. (Zinzani 2006) untersuchten in einer prospektiven, monozentrischen Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium den prädiktiven Wert der Interims-PET für krankheitsfreies Überleben. 40 konsekutive Patienten mit Hodgkin-Lymphom (75 % mit nodulärer Sklerose, 20 % mit klassischem Hodgkin-Lymphom) erhielten ein initiales Routinestaging und die FDG-PET. Nach 2 Zyklen Induktionschemotherapie mit ABVD wurde eine Interims-PET durchgeführt und die Patienten wurden für 18 Monate (Median), mindestens aber 1 Jahr in unklaren Zeitabständen

nachbeobachtet. Der Studienendpunkt wurde nicht a priori definiert, die Autoren berichten über „complete response“, „minimal residual disease“ und refraktäre Erkrankung.

5.2.2.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität (während der Behandlung)

Die Gesamtbeurteilung der Studienqualität der Primärstudien anhand der QUADAS-Kriterien ist in Tabelle 37 in Anhang D-2 aufgeführt. Anhang E enthält die technischen Angaben über die Durchführung der PET-Untersuchungen. Die diagnostische und die prognostische Güte sind in vielen Studien nicht scharf voneinander abzugrenzen. So wurde in einigen Studien die klinische Nachbeobachtung als Goldstandard benutzt und die prognostische Güte in Sensitivitäten und Spezifitäten ausgedrückt.

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

In der Studie **Gallamini 2007** zeigten sich einige Mängel. Von den QUADAS-Kriterien waren 6 der 9 Kriterien, die sich auf das Verzerrungspotenzial beziehen, erfüllt, 3 weitere Kriterien (korrektes Staging der Erkrankung durch den Referenzstandard, Auswertung des Referenzstandards ohne Indextest und Angabe von Gründen für den Studienabbruch) konnten nicht eindeutig bewertet werden. Unklar blieb, inwieweit die Studienpatienten Patienten der Routinepraxis repräsentierten. Der Referenzstandard war nicht ausreichend beschrieben, um eine Replikation zu erlauben. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren (Range 0,32 bis 5,16) verstärkte die Glaubwürdigkeit der beobachteten Effekte.

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Studienziel	Zielkriterium	Evidenzstufe[a]
Fruchart 2006	Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung: 11/2002 bis 12/2004 Frankreich	Vergleich des prognostischen Werts der Interims-PET und des Interims-Galliumscans während der Firstline-Chemotherapie von Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem NHL	Prognose des 2-Jahres-EFS und OS	II b
Gallamini 2007	Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung seit 1/2002 in Italien und seit 11/2001 in Dänemark, Zusammenschluss der Studien: 2006 Multizentrisch Italien und Dänemark	Prognostischer Wert der Interims-PET bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL in fortgeschrittenem Stadium	Prognose des 2-Jahres-PFS und OS	II b
Haioun 2005	Prospektiv Rekrutierung von 01/2000 bis 01/2004 Multizentrisch Frankreich	Prognostischer Wert der Interims-PET während der Firstline-Therapie bei Patienten mit aggressivem Lymphom	Prognose des 2-Jahres-EFS und OS	II b
Schot 2007	Prospektiv Rekrutierung von 1999 bis 2004 Multizentrisch Niederlande	Evaluation von 2 klinischen Risikoscores (sAA-IPI und rHPS) und der FDG-PET bei der Abschätzung des 2-Jahres-FFS bei Patienten mit Secondline-Chemotherapie und myeloablativer Therapie, gefolgt von einer Stammzelltransplantation	Prognose des FFS	II b

(Fortsetzung)

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

Studie	Studiendesign	Studienziel	Zielkriterium	Evidenzstufe[a]
Zinzani 2006	Prospektiv Konsekutiv Rekrutierung von 06/2003 bis 09/2004 Italien	Prädiktiver Wert der Interims-PET (Firstline-Therapie) zur Überwachung des Krankeitsverlaufes bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL in fortgeschrittenem Stadium	Therapieansprechen	II b

sAA-IPI: Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index, rHPS: Recurring Hodgkin Score

a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

Tabelle 21: Definition der Zielgrößen

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

Tabelle 22: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

Studie	Beurteilungskriterium für die PET
Fruchart 2006	Vergleich von prä- und posttherapeutischen PET-Scans Negativer PET-Befund: PET-Scans ohne signifikante residuale FDG-Aufnahme in lymphomverdächtigen Lokalisationen Positiver PET-Befund: Scans mit mindestens einer Lokalisation mit residualer FDG-Aufnahme MRU wurden nicht als eigene Kategorie klassifiziert.
Gallamini 2007	Vergleich der betroffenen Lymphknoten und Organe in den prä- und posttherapeutischen PET-Scans Negativer PET-Befund: PET-Scans mit keinerlei pathologischer FDG-Aufnahme Positiver PET-Befund: Läsionen mit einer fokalen FDG-Konzentration, deren Aktivität sich deutlich vom Hintergrund abhob und außerhalb von Regionen mit physiologischer Glukoseanreicherung lag MRU: PET-Scans mit minimaler residualer FDG-Aufnahme wurden für die Endauswertung zu den negativen PET-Befunden gerechnet.
Haioun 2005	Innerhalb der Lymphknotenregionen, der Organe und der skeletalen Regionen wurde jeder Fokus mit abnormer FDG-Aufnahme nach Ausdehnung und Intensität anhand einer 3-Punkte-Skala bewertet (gemäß Mikhael et al. 2000 [57]). Anschließend wurde jeder posttherapeutische Scan als negativ oder positiv gewertet. MRU wurden nicht als eigene Kategorie klassifiziert.
Schot 2007	Visueller Vergleich der prä- und posttherapeutischen PET-Scans. Beim Auftreten von neuen Läsionen wurde der CT-Befund herangezogen, um Lymphomläsionen von Nichtlymphomläsionen zu unterscheiden. Negativer PET-Befund (vollständige Remission): vollständiges Verschwinden aller Läsionen mit prätherapeutisch abnormaler FDG-Aufnahme Positiver PET-Befund (kein Therapieansprechen): keine deutliche Veränderung oder sogar Volumenvergrößerung oder verstärkte Intensität der prätherapeutisch pathologischen Läsionen MRU (partielle Remission): Läsionen mit prätherapeutisch pathologischer FDG-Aufnahme und posttherapeutisch residueller FDG-Aufnahme, deren Intensität sich schwach vom Hintergrund abhebt (gemäß Mikhael et al. 2005 [58])
Zinzani 2006	Negativer PET-Befund: belegt die Abwesenheit eines Lymphoms Positiver PET-Befund: Lokalisation mit verstärkter FDG-Anreicherung MRU: residuelle FDG-Aufnahme in einem ursprünglich aktiven Fokus, die sich schwach vom Hintergrund abhob

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

Studie	Patienten (n)	M / F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologische Subtypen (n)							Krankheitsstadium (n)				B-Symptome (n)	Extranodulärer Befall (n)	Bulky Disease (n)
				KHL	NS	MC	NPL	DLBCL	MCL	andere	I	II	III	IV			
Fruchart 2006	NHL: 40	27/13	56 (24-77)	-	-	-	-	35	2	3	13[a]		27[a]		n. g.	25	n. g.
Gallamini 2007	HL: 260	133/127	32 (14-79)	7	200	39	8	-	-	6	67	70	79	44	142	74	92
Haioun 2005	90 (94 % DLBCL)	56/34	53 (17-78)	-	-	-	-	85	-	5	8[a] (I-II)		82[a] (III-IV)		n. g.	54	23
Schot 2007	HL: 23 NHL: 78	59/42	53 (19-68)	23	-	-	-	53	7	18	33 (I-II)		68 (III-IV)		n. g.	n. g.	n. g.
Zinzani 2006	HL: 40	19/21	32 (14-48)	8	30	1	1	-	-	-	0	21	15	4	24[b]	8	16

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

a: Staging nach Ann Arbor

b: nicht explizit aufgeführt, dass es sich um B-Symptome handelt

Tabelle 24: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik

Studie	Patienten	Behandlungsschema	Chemotherapie	Anzahl Patienten mit Indextest	Zeitpunkt der PET (Indextest)	Intervall zwischen Therapie und PET
Fruchart 2006	NHL: 40	Ch: 40 (7 Patienten mit Hochdosis-Ch gefolgt von ASCT)	CHOP: 3 R-CHOP: 19 ACVBP: 10 R-ACVBP: 8	40	Nach 2 oder 3 Zyklen	12 Tage bzw. 18 Tage
Gallamini 2007	HL: 260	Ch: 260 Ch + ST: 104	ABVD: 249 N.S./A: 11	260	Nach 2 Zyklen	n. g.
Haioun 2005	90	Ch: 90 ASCT: 36	CHOP: 3 R-CHOP: 24 ACVBP/ACE: 50 R-ACVBP: 13	90	Nach 2 Zyklen	14 Tage
Schot 2007	101 HL: 23 NHL: 78	Ch + ASCT	DHAP + VIM (+R)+(DHAP): 101	101	Nach Ch	n. g.
Zinzani 2006	HL: 40	Ch	ABVD: 40 (6 Zyklen)	40	Nach 2 Zyklen	n. g.

ABV/MOPP: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison; ABVD: Doxorubicin-Hydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesine, Bleomycin, Prednisolon; ASCT: autologe Stammzelltransplantation; Ch: Chemotherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunomycin, Vincristin (Oncovin), Prednisolon; DHAP: Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R: Rituximab; R-ACVBP: Rituximab plus ACVBP; R-CHOP: Rituximab plus CHOP; ST: Strahlentherapie; VIM: Etoposid, Iphosphamid, Methotrexat

5.2.2.2.3 Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulation (nach Behandlung)

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

5.2.2.2.3.2 Studien- und Publikationsqualität (nach Behandlung)

Die Interimsanalyse der noch laufenden **HD-15-Studie** der Deutschen Hodgkin-Lymphomgruppe lässt wichtige Fragen zur Studienmethodik unbeantwortet, was die Bewertung der Studienqualität erschwert (s. Anhang D-2, Tabelle 38). Insbesondere liegen ungenügende Informationen zum Spektrum der Patienten vor, zu den Selektionskriterien der eingeschlossenen Patienten, zur Häufigkeit der Nachbeobachtungen im PET-positiven verglichen mit dem PET-negativen Arm sowie zu den hierzu eingesetzten diagnostischen Methoden (mit oder ohne PET). Es fehlen Informationen über die konkrete Durchführung der PET oder die mögliche Kenntnis der PET-Ergebnisse bei der Beurteilung der Untersuchungen in der Nachbeobachtung. Die fehlenden Informationen verhindern eine adäquate Einschätzung der methodischen Qualität.

Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung

Studie	Studiendesign	Studienziel	Zielgröße	Evidenz-stufe[a]
HD-15-Studie	Prospektiv[b] Rekrutierung: seit 01/2003[c] (geplante Endauswertung: 2009) Multizentrisch Deutschland, Niederlande, Österreich, Schweiz, Tschechien	PFS von Patienten mit neu diagnostiziertem HL (Stadium II mit großem Mediastinaltumor und / oder Extranodalbefall, II und IV nach Ann Arbor), partieller Remission (d. h. mit Restgewebe ≥ 2,5 cm im CT) und positivem bzw. negativem PET-Befund nach Firstline-Therapie	NPV und Prognose des 1-Jahres-PFS	II b

a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA
b: PET-Evaluation (als Kohorte), eingenestet in einen therapeutischen RCT
c: Zwischenauswertung der Patienten, die vor dem 01.07.2005 randomisiert wurden

Tabelle 26: Definition der Zielgrößen der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung

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

Tabelle 27: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans in der HD-15-Zwischenauswertung

Studie	**Beurteilungskriterium für PET**
HD-15-Studie	visuell-qualitativ durch PET-Panel

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in der HD-15-Zwischenauswertung

Studie	**Patienten (n)**	**M / F (n)**	**Alter in Jahren Median (Range)**	**Histologische Subtypen (n)**							**Krankheitsstadium (n)**				**B-Symptome (n)**	**Extranodulärer Befall (n)**	**Bulky Disease (n)**
				KHL	**NS**	**MC**	**NPL**	**DLBCL**	**MCL**	**andere**	I	II	III	IV			
HD-15-Studie	HL: 275[a]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; KHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; MC: zellulärer Mischtyp; MCL: Mantelzell-Lymphom; NPL: noduläre lymphozytische Prädominanz; NS: noduläre Sklerose a: 275/311 Pat. mit kompletter Nachbeobachtung; 36 Pat. mit inkompletten Informationen wurden nicht berücksichtigt																	

Tabelle 29: Therapie und Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik in der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung

Studie	Patienten	Behandlungsschema	Chemotherapie	Anzahl Patienten mit Indextest	Zeitpunkt der PET (Indextest)	Intervall zwischen Therapie und PET
HD-15-Studie	HL: 275	Ch (+ ST[a]): 275 (~59 Pat.[b])	Ch-A: 99 Ch-B: 117 Ch-C: 95	275[c]	nach Ch bei Restgewebe im CT	n. g.

Ch: Chemotherapie, Ch-A: Chemotherapie Arm A (Standardchemotherapie mit 8 Zyklen BEACOPP), Ch-B: Chemotherapie Arm B (6 Zyklen BEACOPP), Ch-C: Chemotherapie Arm C (8 Zyklen BEACOPP), ST: Strahlentherapie, VIM: Etoposid, Iphosphamid, Methotrexat

a: Strahlentherapie gemäß der Empfehlung des PET-Panels für Patienten mit PET-positivem Restgewebe

b: exakte Zahl von Pat. mit zusätzlicher Strahlentherapie aus der Publikation nicht ersichtlich

c: ausschließlich Patienten mit einem PET-Panel-bewerteten PET-Scan und einer Nachbeobachtung von mindestens einem Jahr

5.2.2.2.4 Beurteilung von Rezidiven bei Lymphomen (Ergänzungsrecherche)

5.2.2.2.4.1 Studiendesign und Studienpopulation (Rezidiv)

Es fanden sich keine zusätzlichen Primärstudien zur Beurteilung von Rezidiven.

5.2.2.2.4.2 Studien- und Publikationsqualität (Rezidiv)

Es fanden sich keine zusätzlichen Primärstudien zur Beurteilung von Rezidiven.

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

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

5.2.3.1 Staging von Lymphomen

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

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

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

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

Im **KCE-Bericht**, einem Review of Reviews aus 4 HTA-Berichten, wurde das (Re-)Staging nach der Lokalisation des Befalls (Lymphknoten, Milz, Knochenmark oder andere Lokalisationen) betrachtet, die Resultate wurden in kondensierter Form ohne Bezug auf Einzelstudien berichtet. Ein im KCE-Bericht eingeschlossener HTA-Bericht beschrieb die SN der PET/CT bei Lymphknotenbefall mit 99,2 %, die SP mit 100 %. Hingegen hatte die CT eine SN von 83,2 % und eine SP von 99,8 %. Im Kontext der Bildgebung bei anderen Lokalisationen berichteten 3 HTA-Berichte für die PET eine SN von 77 bis 100 % und eine SP von 72 bis 100 %, für die Gallium-Szintigraphie eine SN von 50 bis 95 % und eine SP von 51 bis 95 %, sowie für die CT eine SN von 20 bis 100 % und eine SP von 33 bis 100 %.

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

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

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

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

Eine in den NIHR-Bericht eingeschlossene Studie berichtete die SN und SP für die Gallium-Szintigraphie und CT separat für nodale und extranodale Läsionen und für Staging / Restaging. Für die Gallium-Szintigraphie betrug die SN zwischen 25,8 % und 37,5 %, die SP zwischen 99,8 % und 100 %, für die CT lag die SN zwischen 87,5 % und 98,0 %, die SP zwischen 99,1 % und 100 %. Eine weitere Studie mit 3 Vergleichen (Routinediagnostik, Routinediagnostik plus Gallium-Szintigraphie und Routinediagnostik plus PET) berichtete separat für den extranodalen Befall eine SN von 68,4 % für die Routinediagnostik und eine SN von 73,7 % für die Routinediagnostik plus Gallium-Szintigraphie. Der PPV betrug für beide Vergleiche 100 %. Für den Lymphknotenbefall betrug die SN 73,7 % und die SP 99,4 % bei der Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik und 64,5 % (SN) bzw. 99,4 % (SP) für die alleinige Routinediagnostik. Eine weitere Studie zum Staging mit der Gallium-Szintigraphie berichtete lediglich die SN (72 %).

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

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

Ergebnisse nach Technologievergleich

PET/CT als Indextest

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

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

PET/CT versus PET

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

PET/CT versus PET plus CT

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

PET/CT versus CT

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

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

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

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

PET als Indextest

5 Evidenzsynthesen berichteten zur diagnostischen Güte der PET beim Staging:

PET ohne Vergleichstest

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

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

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

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

PET versus CT

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

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

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

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

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

PET versus alleinige Gallium-Szintigraphie

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

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

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

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

PET versus Gallium-Szintigraphie plus Routinediagnostik

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

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

PET versus alleinige Routinediagnostik

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

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

PET versus Knochenmarksbiopsie bzw. Knochenszintigraphie

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

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

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

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

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

Vergleich Staging versus Restaging

3 Evidenzsynthesen (MSAC-Bericht, Pakos 2005, Kwee 2008) berichteten über Primärstudien, die ausschließlich das initiale Staging untersuchten. Im systematischen **Review von Kwee** (s. Tabelle 34) untersuchten 2 Primärstudien sowohl Staging als auch Restaging. Die PET und PET/CT hatten vergleichbare SN für Staging und Restaging bei gemischten Patientengruppen (97,9 % vs. 96,4 % für die PET, 100 % vs. 97,3 % für die PET/CT) und bei Patienten mit HL (87,5 % vs. 85,0 % für die PET). Auch bei der SP zeigte sich für die PET und PET/CT kein Unterschied zwischen Staging und Restaging (gemischte Studiengruppen 98,1 % vs. 99,4 % bei der PET, 100 % vs. 99,5 % bei der PET/CT; bei HL 100 % vs. 95,7 %). Beim NHL lag die SN beim Staging etwas niedriger als beim Restaging (83,3 % vs. 100 % für die SN und jeweils 100 % für die SP). Bei allen Studien handelte es sich um sehr kleine Kollektive, was sich in breiten Konfidenzintervallen um den Schätzwert manifestierte und die Aussagekraft der Werte erheblich minderte (s. Tabelle 34).

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

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

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

Bericht	diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
AOTM 2006 [34]	PET/CT	mix	87	60	27	Staging, Restaging, nodaler, extranodaler Befall	Pat.[a]	2 PS	[59,60]	75 %-100 %	100 %
AOTM 2006 [34]	CT	mix	87	60	27	Staging, Restaging, nodaler, extranodaler Befall	Pat.[a]	2 PS	[59,60]	25 %-100 %	86 %-100 %
HAS 2005	PET/CT	mix	60	42	18	Staging/Restaging, LK-Befall	Pat.	1 PS	[60]	94 %	100 %
HAS 2005	CT	mix	60	42	18	Staging/Restaging, LK-Befall	Pat.	1 PS	[60]	88 %	86 %
HAS 2005	PET/CT	mix	60	42	18	Staging/Restaging, Organbefall	Pat.	1 PS	[60]	88 %	100 %
HAS 2005	CT	mix	60	42	18	Staging/Restaging, Organbefall	Pat.	1 PS	[60]	50 %	90 %
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, LK-Befall	n.g	1 HTA	[61]	99,2 %	100 %
KCE 2005	CT	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, LK-Befall	n.g	1 HTA	[61]	83,2 %	99,8 %
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok.	n.g	HTAs[b]		77 %-100 %	72 %-100 %
KCE 2005	GS	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok.	n.g	HTAs[b]		50 %-95 %	51 %-95 %

(Fortsetzung)

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

Bericht	diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
KCE 2005	CT	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, andere Lok.	n. g.	HTAs[b]		20 %-100 %	33 %-100 %
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, KM-Befall	n. g.	HTAs[c]		79 %	76 %
KCE 2005	KMB	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, KM-Befall	n. g.	HTAs[c]		58 %	100 %
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, Milzbefall	n. g.	1 HTA	[62]	92 %	100 %
KCE 2005	GS	?	?	?	?	Keine Angaben, ob nur Staging und/oder Restaging, Milzbefall	n. g.	1 HTA	[62]	50 %	95 %
Kwee 2008	PET	HL	35	35	–	Initiales Staging	Läs.	1 PS	[63]	87,5 % [52,9 %-97,8 %]	100 % [34,2 %-100 %]
Kwee 2008	PET	NHL	15	x	15	Initiales Staging	Läs.	1 PS	[63]	83,3 % [43,7 %-97,0 %]	100 % [20,7 %-100 %]
Kwee 2008	PET/CT	mix	?	?	?	Initiales Staging	Reg.	1 PS	[64]	100 % [87,5 %-100 %]	100 % [93,7 %-100 %]
Kwee 2008	PET (aus PET/CT)	mix	?	?	?	Initiales Staging	Reg.	1 PS	[64]	100 % [87,5 %-100 %]	100 % [93,7 %-100 %]
Kwee 2008	PET plus CT	mix	?	?	?	Initiales Staging	Reg.	1 PS	[64]	97,9 % [89,1 %-99,6 %]	100 % [97,7 %-100 %]
Kwee 2008	PET	mix	?	?	?	Initiales Staging	Reg.	1 PS	[64]	97,9 % [89,1 %-99,6 %]	98,1 % [93,4 %-99,5 %]

(Fortsetzung)

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

Bericht	diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
Kwee 2008	CT	mix	?	?	?	Initiales Staging	Reg.	1 PS	[64]	87,5 % [75,3 %-94,1 %]	85,6 % [78,0 %-91,2 %]
MSAC 2001	PET	mix	184	85	93	Staging, Beurteilung des Knochens oder KM	n. g.	3 PS	[65-67]	79-100 %	100 %
MSAC 2001	KMB	mix	78	39	39	Staging, Beurteilung KM	n. g.	1 PS	[67]	58 %	100 %
MSAC 2001	KnS	mix	56	34	22	Staging, Beurteilung des Knochens	n. g.	1 PS	[66]	80 %	92 %
MSAC 2001	PET	mix	89[d]	45	43	Staging/Restaging, hiläre u. mediastinale Lymphknotenregionen	Scan[e]	1 PS	[68]	96 %	94 %
MSAC 2001	PET	mix	192	111	81	Staging/Restaging, verschiedene Lok.	Scan/ n. g.[f]	3 PS	[63,69,70]	86 %-100 %	100 %
MSAC 2001	CT	mix	27	?	?	Staging/Restaging, verschiedene Lok.	Scan/ n. g.	2 PS	[63,69]	20 %-83 %	50 %-83 %
MSAC 2001	GS	mix	50	19	31	Staging (neu diagnostizierte/progressive Erkrankung), verschiedene Lok.	n. g.	1 PS	[70]	89 %	n. g.

(Fortsetzung)

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

Bericht	diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
NIHR 2007	PET	mix	?	?	?	unklar[g]	unklar[g]	1 HTA, 7 PS	[38,71-77]	79 %-100 % (in neueren Studien > 90 %)	> 90 %
NIHR 2007	CT	mix	30	4	26	Staging/Restaging, nodaler, extranodaler Befall	verm. Läs	1 PS	[71]	87,5 %-98,9 %	99,1 %-100 %
NIHR 2007	GS	mix	30	4	26	Staging/Restaging, nodaler, extranodaler Befall	verm. Läs	1 PS	[71]	25,8 %-37,5 %	99,8 %-100 %
NIHR 2007	GS plus CWU	mix	46	3	43	Staging/Restaging, nodaler Befall	Läs.	1 PS	[72]	73,7 %	99,4 %
NIHR 2007	GS plus CWU	mix	46	3	43	Staging/Restaging, extranodaler Befall	Läs.	1 PS	[72]	73,7 %	n. g.
NIHR 2007	CWU	mix	46	3	43	Staging/Restaging, nodaler Befall	Läs.	1 PS	[72]	64,5 %	99,4 %
NIHR 2007	CWU	mix	46	3	43	Staging/Restaging, extranodaler Befall	Läs.	1 PS	[72]	68,4 %	n. g.
NIHR 2007	GS	mix	30	14	?	Staging	n. g.	1 PS	[73]	72 %	n. g.
NIHR 2007	PET/CT	mix	160	80	80	Staging/Restaging/Rezidiv, in 1 Studie LK- und Organbefall getrennt untersucht	Pat./ n. g.[h]	3 PS	[59,60,78]	88 %-93 %	92 %-100 %
NIHR 2007	PET plus CT	mix	27	18	9	Restaging	Pat.	1 PS	[59]	93 %	100 %

(Fortsetzung)

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

Bericht	diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
NIHR 2007	PET	mix	100	38	62	Staging/Restaging	Pat./ n. g.[i]	2 PS	[59,78]	86 %-88 %	82 %-100 %
NIHR 2007	CT	mix	27	18	9	Restaging	Pat.	1 PS	[59]	78 %	54 %
NIHR 2007	CT (contrast enhanced)	mix	60	42	18	Staging/Restaging/Rezidiv[j]	Pat.	1 PS	[60]	50 %-88 %	86 %-90 %
Pakos 2005	PET	mix	551	191	239	Staging, Nachweis von KM-Befall	n. g.	13 PS	[65,67,70-72,75,76, 79-84]	51 % [38 %-64 %]	91 % [85 %-95 %]

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

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

b: Es werden 3 HTA-Berichte (FNCLCC [62], AETMIS, MSAC) zitiert, aber es ist unklar, wie viele HTA-Berichte Daten für den Indextest und jeweils für die Vergleichstests lieferten.

c: Es werden 2 HTA-Berichte (ICES [85], MSAC) zitiert, aber es ist unklar, wie viele HTA-Berichte Daten für den Indextest und den Vergleichstest lieferten.

d: für 1 Patient unbekannt ob HL oder NHL

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

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

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

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

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

j: LK- und Organbefall getrennt untersucht

5.2.3.1.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche)

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

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

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

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

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

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

5.2.3.2 Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung

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

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

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

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

Der **KCE-Bericht** fasste die Ergebnisse von 4 HTA-Berichten (FNCLCC- [62], HTBS- [86], MSAC- und ICES-Bericht [85]) zusammen. Er behandelte die Fragestellungen „PET während Therapie“, „Therapieansprechen“ und „Prognose“ gemeinsam. Der hohe Abstraktionsgrad der Ergebnisdarstellung erschwerte eine Zuordnung der Ergebnisse zu einzelnen Studien. Die Anzahl und Größe der Studien sowie das Spektrum der Patienten blieben oft unklar. Für Studien nach der Chemotherapie berichteten die Autoren für die PET eine SN von 45 % und einen PPV von 83 %. Für eine Studie über die PET nach einem Zyklus Chemotherapie berichteten sie eine SN von 82 % und einen PPV von 90 %. Eine weitere Primärstudie zeigte

eine signifikante Korrelation zwischen dem PET-Ergebnis nach 2 Zyklen und dem Überleben ($p < 0,001$) (vgl. Extraktionstabelle in Anhang F).

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

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

Ergebnisse nach Technologievergleich

Aufgrund der wenigen Studien erfolgt keine separate Aufführung nach Technologievergleich.

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

siehe Ergebnisse AETSA-Bericht

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

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. (Range/MW) [95 %-CI]
AETSA 2006	PET	mix	59	14	45	Prognose (w.Ther)	n. g.	2 PS	[87,88]	76,2 %-87,5 %	50,0 %-66,7 %
AETSA 2006	PET oder PET/CT	HL	368	368	-	Prognose (w.Ther)	n. g.	5 PS	[48,89-92]	55,5 %-100 %	71,0 %-100 %
AETSA 2006	Ga-SPECT	HL	36	36	-	Prognose (w.Ther)	n. g.	1 PS	[89]	40 %	94 %
AETSA 2006	PET	NHL	90	x	90	Prognose (w.Ther)	n. g.	1 PS	[46]	76,2 % [70,3 %-75,1 %]	71 % [69,8 %-71,4 %]
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Prognose (w.Ther)	n. g.	1 PS aus MSAC	[38]	82 %	n. g.
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Prognose (n.Ther)	n. g.	HTAs[a]	[38]	45 %	n. g.
NIHR 2007	PET	mix	20	3	17	Prognose (w.Ther)	n. g.	1 PS	[88]	87.5 %[b]	50 %[b]
NIHR 2007	PET	mix	20	6	14	Prognose (w,Ther, vor AKTM)	n. g.	1 PS	[93]	91,7 %[b]	87,5 %[b]
NIHR 2007	CT	mix	20	6	14	Prognose (w.Ther, vor AKTM)	n. g.	1 PS	[93]	83,3 %[b]	25 %[b]

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

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

b: post hoc aus dem Bericht errechnet

5.2.3.2.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / während der Behandlung)

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

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

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

Die Studie von **Schot 2007** mit 101 Patienten hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten. Danach hatten Patienten mit NHL und einer kompletten Remission in der Interims-PET ein ereignisfreies Überleben von 72 %, Patienten mit partieller Remission hatten ein ereignisfreies Überleben von 38 % und Patienten ohne Response hatten ein ereignisfreies Überleben von 10 %. Patienten mit HL und einer kompletten Remission in der Interims-PET hatten ein ereignisfreies Überleben von 73 %, Patienten mit partieller

Remission ein ereignisfreies Überleben von 37 % und Patienten ohne Response ein ereignisfreies Überleben von 40 %. Anhand der PET-Daten und der Daten etablierter Risikoscores wurde ein neuer Risikoscore zur Vorhersage des Erfolgs der Stammzelltransplantation entwickelt. Der neue Score reichte von 0 = „niedriges Risiko“ bis 5 = „sehr hohes Risiko“. Angewandt auf NHL-Patienten hatten Patienten mit einem Score von 0 bis 1 eine 80- bis 100 %ige Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche ASCT, Patienten mit einem Score von 4 bis 5 eine extrem niedrige Wahrscheinlichkeit von 0 bis 7 %.

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

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

Tabelle 33 fasst die Ergebnisse der 5 eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der prognostischen Güte zusammen.

Tabelle 33: Erreichen der Zielgröße bei negativer und positiver PET

Autor	Zeitpunkt des Indextests	Abstand zur Therapie	Zielgröße	Nach-beobachtung (Median/Range)	Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI)	Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI)	p-Wert
Fruchart 2006	**A[a])** PET nach 2 bzw. 3 Zyklen	PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage	OS	22 Monate (2-35)	84 % (57-95 %)	36 % (10-63 %)	0.002
Fruchart 2006	**B[b])** GS nach 2 bzw. 3 Zyklen	PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage	OS	22 Monate (2-35)	74 % (47-89 %)	43 % (13-71 %)	0.013
Fruchart 2006	**A[a])** PET nach 2 bzw. 3 Zyklen	PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage	EFS	22 Monate (2-35)	85 % (60-95 %)	30 % (7-59 %)	0.003
Fruchart 2006	**B[b])** GS nach 2 bzw. 3 Zyklen	PET nach 2 Zyklen: 12 Tage PET nach 3 Zyklen: 18 Tage	EFS	22 Monate (2-35)	78 % (55-90 %)	33 % (7-64 %)	0.018
Gallamini 2007	Nach 2 Zyklen	n. g.	OS	2.19 Jahre (0.32-5.18)	99 %	86 %	n.g.
Gallamini 2007	Nach 2 Zyklen	n. g.	PFS	2.19 Jahre (0.32-5.18)	95 %	13 %	0.0001

(Fortsetzung)

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

Autor	Zeitpunkt des Indextests	Abstand zur Therapie	Zielgröße	Nach-beobachtung (Median/Range)	Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI)	Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI)	p-Wert
Haioun 2005	PET nach 2 Zyklen	14 Tage	OS	2 Jahre (Range nicht angegeben)	90 % (81-98 %)	61 % (44-79 %)	0,006
Haioun 2005	PET nach 2 Zyklen	14 Tage	EFS	2 Jahre (Range nicht angegeben)	82 % (70-93 %)	43 % (26-59 %)	< 0,001
Schot 2007	Nach Ch (n=78 NHL)	n. g.	RRA	22 Monate (6-61)	CR: 26 %	PR: 61 % NR: 87 %	n. g.
Schot 2007	Nach Ch (n=78 NHL)	n. g.	FFS	22 Monate (6-61)	CR: 72 % (60-82 %)	PR: 38 % (30-46 %) NR: 10 % (4-16)	< 0,001
Schot 2007	Nach Ch (n=23 HL)	n. g.	RRA	22 Monate (6-61)	CR: 25 %	PR: 70 % NR: 60 %	n. g.
Schot 2007	Nach Ch (n=23 HL)	n. g.	FFS	22 Monate (6-61)	CR: 73 % (57-89 %)	PR: 37 % (21-53 %) NR: 40 % (18-62)	= 0,45

(Fortsetzung)

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

Autor	Zeitpunkt des Indextests	Abstand zur Therapie	Zielgröße	Nach-beobachtung (Median/Range)	Erreichen der Zielgröße bei negativem Test (95 %-CI)	Erreichen der Zielgröße bei positivem Test (95 %-CI)	p-Wert
Zinzani 2006	Nach 2 Zyklen	n. g.	CR	18 Monate (12-27)	100 %	0 %	< 0,001
			Pat. mit MRU: 3 von 4 Pat. mit MRU in vollständiger Remission, Progression bei 1 von 4 Pat. mit MRU				

CR: vollständige Remission, FFS: Failure Free Survival, MRU: Minimum Residual Uptake, NR: Non-Responder (kein Ansprechen auf die Chemotherapie), PR: partielle Remission, RRA: Relapse Rate

a: Indextest

b: Vergleichstest

5.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung

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

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

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

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

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

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

Der **KCE-Bericht** lieferte eine Zusammenfassung von 4 HTA-Berichten (FNCLCC-, HTBS, MSAC- und ICES-Bericht [38,62,85,86]) mit insgesamt 4 Primärstudien zur Bewertung des Behandlungsansprechens, 20 Studien zur Bewertung des Restgewebes und 10 Studien zur Bewertung der Prognose. Zusätzlich wurden noch 5 prospektive Primärstudien eingeschlossen. Die Informationsdichte erschwerte eine Zuordnung der Ergebnisse zu den oben formulierten Fragestellungen und das Erkennen einer Verbindung zu den jeweiligen Primärstudien. Man muss von einer erheblichen Überlappung der Studien zwischen den Berichten und den einzelnen Fragestellungen ausgehen.

Therapieansprechen: Die Ergebnisse des eingeschlossenen MSAC-Berichts werden unter „MSAC-Bericht“ diskutiert. Der FNCLCC-HTA [62] berichtete über eine Studie bei HL-Patienten zur Prognosebeurteilung der PET nach Therapie mit einem PPV von 49 % und einem NPV von 96 % im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie, die einen PPV von 65 % und

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der **NIHR-Bericht** untersuchte diese Fragestellung mittels 2 HTA-Berichten (HTBS [86], MSAC [38]) getrennt für die PET bei Restgewebe (3 Primärstudien), die PET zur Prognosebestimmung (5 Primärstudien) sowie die PET während Therapie zur Beurteilung des Therapieansprechens. Letzteres wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt abgehandelt.

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

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

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

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

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

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

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

Der **UETS-Bericht** enthielt eine Studie, die die PET/CT mit der PET und CT beim Behandlungsansprechen nach Therapie verglich. Die Studie war bereits in mehreren Evidenzsynthesen (AOTM-, NIHR-Bericht und [34] Kwee 2008) enthalten und ihre Ergebnisse zur diagnostischen Güte werden daher an dieser Stelle nicht wiederholt.

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

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

Ergebnisse nach Technologievergleichen

PET zur Beurteilung des Therapieansprechens

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

PET/CT bzw. PET plus CT ohne Vergleichstest

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

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

PET ohne Vergleichstest

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

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

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

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

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

CT ohne Vergleichstest

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

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

PET (oder PET/CT) versus CT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PET bei Restgewebe

PET ohne Vergleichstest (bei Restgewebe)

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

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

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

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

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

PET versus CT (bei Restgewebe)

Die Ergebnisse des Vergleichs PET versus CT bei Restgewebe im **KCE-Bericht** entstammten 2 HTA-Berichten (dem MSAC- und dem aus diesem Bericht ausgeschlossenen FNCLCC-Bericht [62]), die Anzahl der Primärstudien und Patienten wurde nicht benannt. Für die PET reichte die SN von 43 bis 100 %, die SP von 69 bis 100 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 44 bis 100 %, für einen negativen PET-Befund von 67 bis 100 %. Im Vergleich dazu berichtete der HTA-Bericht für die CT eine SN von 71 bis 100 % und eine SP von 17 bis 65 %. Die prädiktiven Werte für einen positiven PET-Befund reichten von 19 bis 60 %, für einen negativen PET-Befund von 50 bis 100 %. Die Werte waren (nahezu) identisch mit den Angaben aus dem MSAC-Bericht (s. u.).

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

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

PET versus MRI (bei Restgewebe)

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

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

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

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

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

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

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

PET zur Beurteilung der Prognose

PET ohne Vergleichstest (Prognose)

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

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

PET versus CT (Prognose)

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

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

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

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

PET versus Gallium-Szintigraphie (Prognose)

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

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

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

PET versus BSG (Prognose)

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

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

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

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

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

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

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. Range/MW) [95 %-CI]
AETSA 2006	PET	NHL	90	-	90	Prognose	n. g.	1 PS	[46]	63,6 % [CI: 61,2-66,0 %]	89,6 % [CI: 88,7-90,5 %]
AETSA 2006	PET oder PET/CT	HL	356	356	-	Prognose	n. g.	5 PS	[89-92,94]	66,7-100 %	83,3-100 %
AETSA 2006	CT	HL	28	28	-	Prognose	n. g.	1 PS	[94]	25,0 %	42,0 %
AETSA 2006	Ga-SPECT	HL	32	32	-	Prognose	n. g.	1 PS	[89]	40 %	96 %
AETSA 2006	PET	HL	29	29	-	RG	n. g.	1 PS	[95]	100 % [CI: 94,4-100 %]	85,0 % [CI: 82,4-87,6 %]
KCE 2005	PET	?	?	?	?	RG	n. g.	1 HTA	[38]	43-100 %	69-100 %
KCE 2005	CT	?	?	?	?	RG	n. g.	1 HTA	[38]	71-100 %	17-65 %
KCE 2005	PET	?	?	?	?	Therapie-ansprechen	n. g.	1 HTA	[38]	93 %	100 %
KCE 2005	CT	?	?	?	?	Therapie-ansprechen	n. g.	1 HTA	[38]	100 %	23 %
KCE 2005	PET	HL	28	28	-	RG	n. g.	1 PS	[96]	30 %	100 %
KCE 2005	PET	HL	36	36	-	Prognose (n.Ther)	n. g..	1 PS	[89]	n. g.	n. g.
KCE 2005	GS	HL	36	36	-	Prognose (n.Ther)	n. g.	1 PS	[89]	n. g.	n. g.
KCE 2005	PET	mix	59	16	43	Prognose (n.Ther)	n. g.	1 PS	[97]	82 %	92 %

(Fortsetzung)

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. Range/MW) [95 %-CI]
KCE 2005	CT	mix	59	16	43	Prognose (n.Ther)	n. g.	1 PS	[97]	73 %	15 %
Kwee 2008	PET/CT	HL	66	?	?	Restaging	Pat.	1 PS	[98]	100 % [CI: 85,7-100 %]	90,7 % [CI: 78,4-96,3 %]
Kwee 2008	PET/CT und PET plus CT	mix	41	?	?	Restaging	Pat.	1 PS	[99]	94,7 % [CI: 75,4-99,1 %]	90,6 % [CI: 85,3-94,1 %]
Kwee 2008	PET/CT oder PET plus CT	mix	27	?	?	Restaging	Pat.	1 PS	[59]	92,9 % [CI: 68,5-98,7 %]	100,0 % [CI: 77,2-100 %]
Kwee 2008	PET/CT	mix	?	?	?	Restaging	Reg.	1 PS	[64]	97,3 % [CI: 90,8-99,3 %]	99,5 % [CI: 97,1-99,5 %]
Kwee 2008	PET plus CT	mix	?	?	?	Restaging	Reg.	1 PS	[64]	96,4 % [CI: 82,3-99,4 %]	100,0 % [CI: 97,8-100 %]
Kwee 2008	PET	HL	?	?	?	Restaging	Pat.	8 PS	[167,153, 48,94,113, 102,145, 101]	86,2-100 %	57,1-100 %
Kwee 2008	PET	NHL	?	?	?	Restaging	Pat.	4 PS	[57,100-102]	60-87 %	80-100 %
Kwee 2008	PET	mix	238	?	?	Restaging	Pat.	5 PS	[59,68,103-105]	71,4-100 %	86,2-100 %
Kwee 2008	PET	HL	?	?	?	Restaging	Läs.	1 PS	[63]	85,0 % [CI: 64,0-94,8 %]	95,7 % [CI: 79,0-99,2 %]
Kwee 2008	PET	NHL	?	?	?	Restaging	Läs.	1 PS	[63]	100,0 % [CI: 43,9-100 %]	100,0 % [CI: 67,6-100 %]

(Fortsetzung)

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. Range/MW) [95 %-CI]
Kwee 2008	PET (aus PET/CT)	mix	50	?	?	Restaging	Reg.	1 PS	[64]	96,4 %[a] [CI: 82,3-99,4 %] 97,3 %[b] [CI: 90,8-99,3 %]	99,4 %[a] [CI: 96,7-99,9 %] 98,4 %[b] [CI: 95,5-99,5 %]
Kwee 2008	CT	HL[c]	14	?	?	Restaging	Pat.	1 PS	[94]	25,0 % [CI: 4,6-70,0 %]	41,7 % [CI: 24,5-61,2 %]
Kwee 2008	CT	mix	16	?	?	Restaging	Pat.	1 PS	[64]	100 % [CI: 51,0-100 %]	58,8 % [CI: 36-78,4 %]
Kwee 2008	CT	mix[c]	?	?	?	Restaging	Reg.	1 PS	[64]	85,7 [CI: 68,5-94,3 %]	75,6 [CI: 68,6-81,5 %]
MSAC 2001	PET	mix	98	32	66	n.Ther	n.g.	2 PS	[106,107]	43-93 %	100 %
MSAC 2001	CT	mix	44	13	31	n.Ther/ Restaging	n.g.	1 PS	[106]	100 %	23 %
MSAC 2001	PET	mix	241	106	133	RG	n.g.	6 PS	[101,105, 107-110]	43-100 %	69-100 %
MSAC 2001	CT	mix	113	44	69	RG	n.g.	3 PS	[107,108] [109]	71-100 %	3,7-65 %
MSAC 2001	MRI	mix	58	33	25	RG	n.g.	1 PS	[110]	45,0 %	74,0 %
NIHR 2007	PET	mix	128	85	43	Prognose	n.g.	3 PS	[89,97,111]	80-100 %	78,3-91,7 %
NIHR 2007	CT	mix	92	49	43	Prognose	n.g.	2 PS	[97,111]	70-72,7 %	14,6-26,1 %
NIHR 2007	BSG	HL	33	33	-	Prognose	n.g.	1 PS	[111]	62,5 %	70,8 %
NIHR 2007	GS	HL	36	36	-	Prognose	n.g.	1 PS	[89]	40,0 %	96,3 %

(Fortsetzung)

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. Range/MW) [95 %-CI]
NIHR 2007	PET	HL	19	19	-	n.Ther bei RG im CT	n. g.	1 PS	[112]	100 %	82,4 %
NIHR 2007	PET	HL	17	17	-	n.Ther ohne RG im CT	n. g.	1 PS	[112]	100 %	78,6 %
Terasawa 2008	PET oder PET/CT[d]	HL	399	399	-	Restaging n. Therapie	Pat.	11 PS	[60,89,94, 102,107, 112-117]	50-100 %	67-100 %
Terasawa 2008	PET oder PET/CT[e]	NHL	171	-	171	Restaging n. Therapie	Pat.	6 PS	[60,101, 102,107, 116,118]	33-77 %	82-100 %
Terasawa 2008	PET	HL	236	236	-	RG	Pat.	10 PS	[94,101, 107,108,112,113,116, 119-121]	43-100 %	67-100 %
Terasawa 2008	PET	NHL	78	-	78	RG	Pat.	5 PS	[101,107, 108,118, 119]	33-87 %	75-100 %
UETS 2004	PET/CT	mix	27	9	18	Restaging n. Therapie	Pat.	1 PS	[59]	93 %	100 %
UETS 2004	PET und CT	mix	27	9	18	Restaging n. Therapie	Pat.	1 PS	[59]	93 %	100 %
UETS 2004	PET	mix	27	9	18	Restaging n. Therapie	Pat.	1 PS	[59]	86 %	100 %
UETS 2004	CT	mix	27	9	18	Restaging n. Therapie	Pat.	1 PS	[59]	78 %	54 %

(Fortsetzung)

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

Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL	NHL	Indikation	BG	Quelle (n)	Ref.	Sens. (Range/MW) [95 %-CI]	Spez. Range/MW) [95 %-CI]
Zijlstra 2006	PET	HL	247	247	-	Staging nach Firstline-Therapie	n. g.	7 PS	[101,106, 111,121-124]	84 % [CI: 71-92 %]	90 % [CI: 84-94 %]
Zijlstra 2006	PET	NHL	201	x	201	Staging nach Firstline-Therapie	n. g.	5 PS	[57,101, 106,116, 124]	72 % [CI: 61-82 %]	100 % [CI: 94-100 %]

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

a: Vollring-PET

b: PET-Anteil eines PET/CT-Gerätes

c: Im systematischen Review scheinen die Lymphomformen vertauscht worden zu sein.

d: Die Spannweiten der Resultate zur diagnostischen Güte bleiben unverändert, wenn nur PET-Studien berücksichtigt werden.

e: Die Spannweite der SN verändert sich zu 42 bis 77 %, wenn nur PET-Studien berücksichtigt werden.

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

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

HTA-Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL (n)	NHL (n)	Zeitpunkt	Quelle (n)	Ref.	Zielgröße	NB (Range) [MW]	Negativer Test (MW/Range) [95 %-CI]	Positiver Test (MW/Range) [95 %-CI]	p-Wert
MSAC 2001	PET	NHL	93	0	93	n.Ther	1 PS	[116]	medianes PFS	-	653 Tage [CI: 42-1550 Tage]	73 Tage [CI: 10-838 Tage]	< 0.001
MSAC 2001	PET	NHL	93	0	93	n.Ther	1 PS	[116]	actuarial Survival (2 J)	-	85 %	4 %	-
MSAC 2001	PET	mix	54	19	35	n.Ther	1 PS	[107]	PFS	1 J	86±5 %	0	< 0.0001
MSAC 2001	CT	mix	54	19	35	n.Ther	1 PS	[107]	PFS	1 J	88±7 %	62±10 %	0.0045
MSAC 2001	PET	mix	54	19	35	n.Ther	1 PS	[107]	OS	1 J	92±4 %	50±20 %	< 0.0001
MSAC 2001	CT	mix	54	19	35	n.Ther	1 PS	[107]	OS	1 J	95,5±5 %	77±5 %	0.0038
MSAC 2001	Risiko-gruppen aufgrund von PET und CT	mix	54	19	35	n.Ther	1 PS	[107]	OS	2 J	PET-ve und CT-ve: 87 % PET-ve und CT+ve: 60 % PET+ve und CT+ve: ?		- 0,0551 < 0,0001

(Fortsetzung)

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

HTA-Bericht	Technologie/ diagn. Test	HL/ NHL	Pat. (n)	HL (n)	NHL (n)	Zeitpunkt	Quelle (n)	Ref.	Zielgröße	NB (Range) [MW]	Negativer Test (MW/Range) [95 %-CI]	Positiver Test (MW/Range) [95 %-CI]	p-Wert
NIHR 2007	PET	NHL	26	x	26	w.Ther	1 PS	[125]	PFS	16 Mo	64 %	25 %	-
NIHR 2007	GS	NHL	26	x	26	w.Ther	1 PS	[125]	PFS	16 Mo	50 %	42 %	-

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

5.2.3.3.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / nach Behandlung)

In der **HD-15-Studie** waren 212 von 311 eingeschlossenen Patienten mit Restgewebe PET-negativ. 4 Patienten wurden (entgegen dem Protokoll) bestrahlt. 33 Patienten waren in einer Region PET-positiv, die nicht dem Restgewebe in der CT entsprach. Von diesen wurde 1 Patient (entgegen dem Protokoll) bestrahlt. 64 von 66 Patienten hatten PET-positives Restgewebe und wurden dem Protokoll folgend bestrahlt.

Für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens wurden nur die Daten von 275 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr eingeschlossen. Insgesamt erlitten 18 von 275 Patienten entweder ein Rezidiv oder eine Progression: 7 Ereignisse fanden sich im Restgewebe, 8 sowohl im als auch außerhalb des Restgewebes und 3 weitere ausschließlich außerhalb des Restgewebes. 9 der 18 Patienten (aus der Studie berechneter Wert) hatten eine Bestrahlung erhalten. Das 1-Jahres-PFS bei Restgewebe in der CT und negativem PET-Befund im Restgewebe betrug 96 % (9/216 Pat.), bei positivem PET-Befund im Restgewebe und konsekutiver Strahlentherapie 86 % (9/59, $p = 0{,}011$).

Für das 1-Jahres-PFS wurde der NPV auf zweierlei Arten berechnet: Zählten Progression und Rezidiv als Therapieversagen (9 Patienten), lag der prädiktive Wert für Progressionsfreiheit bei negativem PET-Befund im Restgewebe bei 0,958. Zählte zusätzlich die Durchführung einer Bestrahlung als Therapieversagen (14 Patienten), betrug der NPV 0,940 (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: Zusammenfassung der Resultate der eingeschlossenen HD-15-Zwischenauswertung

Autor	**Zeitpunkt des Indextests**	**Abstand zur Therapie**	**Zielgröße**	**Nach-beobachtung (Median/Range)**	**PFS für Patienten mit PET-negativem Restgewebe ohne Strahlentherapie (95 %-CI)**	**PFS für Patienten mit PET-positivem Restgewebe + Strahlentherapie (95 %-CI)**	**p-Wert**
HD-15-Studie	nach Ch bei Restgewebe in der CT	n. g.	PFS	mindestens 12 Monate	96 %[a] (94-96 %)	86 %[b] (78-95 %)	0,011
			NPV	12 Monate	0,958 (0,93-0,99)[c]		

PFS: Progression-free Survival

a: Umfasst auch Pat. mit PET-negativem Restgewebe und PET-positiven Herden an neuer Lokalisation. Diese erhielten per Protokoll keine Strahlentherapie.

b: Pat. mit PET-positivem Restgewebe erhielten eine Strahlentherapie.

c: konservative Berechnung bei Einschluss aller Pat. mit Strahlentherapie trotz negativem PET-Befund in die Ereignisgruppe (zusätzliche 4 Pat.): NPV: 0,94 (95 %-CI: 0,91–0,97)

5.2.3.4 Beurteilung des Auftretens von Rezidiven

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

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

5.2.3.4.2 Primärliteratur (Ergänzungsrecherche / Rezidiv)

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

5.3 Zusammenfassung

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

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

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

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

initiale Staging und für das Restaging gegenüber konventionellen Stagingverfahren keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

5 Primärstudien von mittlerer Qualität zur diagnostischen und prognostischen Güte der Interims-PET zeigen vielversprechende Ergebnisse zur Fähigkeit, bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können. Ob eine risikoadaptierte Therapie die beobachtete Trennschärfe in einen therapeutischen Nutzen umsetzen kann, ist Gegenstand mehrerer geplanter und laufender Studien.

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

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

6 Diskussion

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

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

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

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

bisherige Standardtherapie wie z. B. Strahlentherapie zu unterlassen, um die akute und langfristige Toxizität der Behandlung (z. B. Zweittumoren) zu reduzieren [126].

Die Datenlage zum patientenrelevanten Nutzen der PET ist dünn: Die einzige randomisierte Studie mit einem Design, das nach den Kriterien des IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial erwarten lässt, und unpräzisem Schätzwert aufgrund geringer Patientenzahlen und weniger Ereignisse (11/80 vs. 3/80) stellt insgesamt eine Evidenzlage von geringer Qualität (low quality evidence) dar. Dabei sind die gewählten Endpunkte von hoher Entscheidungsrelevanz. Des Weiteren ist unklar, inwieweit sich die Ergebnisse zu Hodgkin-Patienten auf Patienten mit anderen Lymphomentitäten übertragen lassen.

Die HD-15-Studie, eine noch laufende Interventionsstudie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom, beobachtet in einer eingebetteten Kohorte den klinischen Verlauf von PET-negativen Patienten. Die Kohorte schließt zu Picardi 2007 vergleichbare Patienten ein (Hodgkin-Lymphom, Bulky Disease, Restgewebe nach Chemotherapie) und verfolgt die PET-negativen Patienten ohne konsolidierende Strahlentherapie oder anderweitige Interventionen. In einer Zwischenauswertung von 216 Patienten mit mindestens einem Jahr Nachbeobachtung haben nur 9 von 216 Patienten ein Rezidiv oder eine Progression entwickelt (negativer prädiktiver Wert von 0,958). Allerdings ist der bisherige Beobachtungszeitraum kurz. In der Studie Picardi 2007 wurden die Rezidive im Beobachtungsarm erst zu einem späteren Zeitpunkt (nach 1 Jahr und später) manifest.

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

Die Rolle der Interims-PET ist derzeit Gegenstand zahlreicher randomisierter und nicht randomisierter prospektiver Studien bei Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen [127-138]. Die Studien testen dabei unterschiedliche diagnostisch-therapeutische Strategien in ihrer Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Überleben, Toxizität oder Lebensqualität. Mit dem Vergleich von diagnostisch-therapeutischen Strategien wird die methodisch problematische Erfassung der diagnostischen Genauigkeit der PET (s. u.) umgangen [139], die in dem Behandlungskonzept lediglich einen Surrogatparameter darstellt, dessen Bedeutung für den Behandlungsnutzen oft nur schwierig zu interpretieren ist. Ergebnisse dieser Studien sind in den kommenden Jahren zu erwarten.

Gesamtbewertung: Die Evidenzlage zur Nutzenbewertung der PET ist von niedriger Qualität. Es gibt Hinweise, dass ein negativer PET-Befund bei HL-Patienten mit Restgewebe nach Chemotherapie einen Resttumor nicht mit ausreichender Sicherheit ausschließen kann. Für alle anderen Krankheitsphasen oder andere Formen des malignen Lymphoms liegen keine

randomisierten oder nicht randomisierten prospektiven Studien vor. Die Primärstudie belegt die Notwendigkeit, vor einem breiteren klinischen Einsatz die Auswirkung der PET auf das therapeutische Vorgehen und die daraus resultierenden Konsequenzen auf die Morbidität und Mortalität in ausreichend großen randomisierten Studien auszutesten. Entsprechende Studien sind derzeit weltweit in Planung oder Durchführung.

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

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

6.2 Allgemeine methodische Probleme

Die meisten Evidenzsynthesen unterstützten die Aussage, dass die PET im Vergleich zur konventionellen Diagnostik zusätzliche Läsionen identifiziert. Dadurch werden Patienten oft einem höheren Krankheitsstadium (z. B. der Ann-Arbor-Klassifikation) mit schlechterer Prognose zugeordnet, was seinerseits die Therapie verändert und sie oft intensiviert. Die Klassifikationssysteme wie auch die darauf beruhenden Therapieschemata wurden jedoch auf der Basis der konventionellen Diagnostik entwickelt. Werden beim Einsatz sensitiverer diagnostischer Technologien zusätzliche Läsionen identifiziert, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob diese Läsionen die gleiche prognostische Bedeutung besitzen wie die mit konventioneller Diagnostik aufgefundenen Läsionen und ob sie die gleichen therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen [139]. Die Ergebnisse der Hutchings-Studie [50] legen nahe, dass solche Überlegungen auch für die PET gelten könnten. Hier hätten 7 von 30 Patienten aufgrund der PET ein größeres Bestrahlungsvolumen erhalten als aufgrund der CT. Trotz der Bestrahlung aufgrund des CT-Befundes hatte nach Ablauf eines Jahres kein Patient ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Es muss also geklärt werden, ob sich die Befunde einer sensitiveren Technologie wie der PET direkt in die Stadieneinteilung von Klassifikationssystemen (wie z. B. der Ann-Arbor-Klassifikation) einordnen lassen, die auf der Basis konventioneller Diagnostik entwickelt und validiert wurden. Um zu gleichen therapeutischen Konsequenzen zu gelangen, müsste ein Stadium nach PET die gleiche prognostische Bedeutung haben wie das gleiche Stadium nach CT. Prospektive Studien und randomisierte Studien müssen die korrekte Prognose und eine angemessene Behandlung dieser neu entdeckten Läsionen sicherstellen.

Viele Studien hatten mit der Wahl der Beobachtungs- und Analyseeinheit Probleme. Insbesondere Studien zum primären Staging (aber auch andere Studien) bezogen sich bei ihren Angaben zur diagnostischen Güte inkorrekterweise auf Läsionen statt auf Patienten. Beispielsweise fanden sich in einem Review zum initialen Staging [140] wesentlich mehr Studien, die die SN und SP anhand von Läsionen berechneten (3658 Läsionen in 13 Studien), verglichen mit Studien zu patientenbezogenen Daten (854 Patienten in 6 Studien). Der Review von Isasi wurde wegen sonstiger methodischer Probleme aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen. Das beschriebene Problem besteht aber, wenn auch weniger ausgeprägt, in allen eingeschlossenen Evidenzsynthesen. Im Gegensatz zu Patienten sind Läsionen keine unabhängigen Beobachtungseinheiten. Beispielsweise kann ein einzelner Patient mit überdurchschnittlich vielen Läsionen eines Lymphoms, dessen Avidität für FDG unter dem Studiendurchschnitt liegt, die Gesamtanalyse unangemessen dominieren und die Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität verzerren. Zusätzlich erweckt die fälschlicherweise aufgeblähte Stichprobengröße den Eindruck einer (in Wirklichkeit unzutreffenden) Genauigkeit der Schätzungen [141].

Die sehr geringe Anzahl von Patienten in den einzelnen Diagnostikstudien führte zu erheblichen Ungenauigkeiten in der diagnostischen Güte. Bereits Verschiebungen von 2 oder

3 Patienten in eine andere Kategorie (z. B. von „falsch positiv“ zu „richtig positiv“) können die Sensitivität und Spezifität deutlich verändern und Unterschiede zwischen 2 Testverfahren nivellieren oder weiter vergrößern. Fehlende Angaben zu den Vertrauensintervallen in den meisten Studien erhöhten die Unsicherheit in der Interpretation der Daten.

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

6.3 Primäres Staging und Restaging

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

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

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

Die Wahl vieler unterschiedlicher Referenzstandards verhindert, dass die Ergebnisse wenigstens untereinander in Bezug gesetzt und miteinander verglichen werden können. Unterschiedliche Patientenspektren und Definitionen für einen positiven PET-Befund führen per se nicht zu verzerrten Ergebnissen, sondern begrenzen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gruppen. Dagegen führt eine Heterogenität aufgrund eines Inkorporations- und Verifikationsbias und und eines fehlenden echten Referenzstandards zu Bias in der Bewertung der diagnostischen Güte [142]. Alle eingeschlossenen Synthesen berichten konsistent über eine Häufung der beschriebenen methodischen Probleme in den Primärstudien.

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

Diese Spezifität steht im Widerspruch zu den bekannten Ursachen für falsch positive PET-Befunde (wie Entzündung, Infektion oder Gewebearten mit hohem physiologischem Uptake [143]) und unterstreicht das oben geschilderte Problem des Verifikationsbias, wenn Patienten mit positivem PET-Befund nur selektiv (bei Verdacht), aber nicht systematisch mit dem Referenzstandard überprüft werden.

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

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

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

6.4 PET/CT

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

6.5 Bewertung des Knochenmarkbefalls im Rahmen des Primärstagings

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

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

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

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

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

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

6.7 PET während der Therapie

Während die HTA-Berichte der PET während der Therapie (Interims-PET sowie PET zwischen 2 Behandlungsmodalitäten) eine Trennschärfe für die Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern bestätigen, die die mit der CT oder Gallium-Szintigraphie erzielten Ergebnisse übertrifft, halten sich die HTA-Berichte in ihrer Bewertung des Stellenwerts der PET zurück. Die neueren Primärstudien zur Interims-PET berichten konsistent über eine gute, aber nicht 100 %ige Vorhersage des weiteren klinischen Verlaufs, die derjenigen der Gallium-Szintigraphie überlegen zu sein scheint. Trotz einiger methodischer Schwächen, die systematische Verzerrungen nicht sicher ausschließen können, und geringer Patientenzahlen (Gesamtzahl 461 Patienten) stützt die insgesamt sorgfältige Durchführung und Beschreibung der meisten Primärstudien die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse. Inwieweit die Belastbarkeit der Vorhersagekraft der Interims-PET ausreicht, um weiterreichende therapeutische Entscheidungen (Therapieintensivierung bzw. Senkung der Behandlungsintensität unter den aktuellen Standard) zu treffen, muss in randomisierten Interventionsstudien geklärt werden [144]. Derartige Studien wie der HD-15-, der HD-16- oder der HD-18-Trial der German Hodgkin Study Group und anderer Lymphom-Forschergruppen [127-129,135,136] sind derzeit in Planung und Durchführung (s. auch den Diskussions-Abschnitt zum patientenrelevanten Nutzen).

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

6.8 PET nach Therapie

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

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

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

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

Gesamtbewertung: Die diagnostischen Studien zur PET, die das Therapieansprechen, die Beurteilung des Restgewebes in der CT und prognostische Aussagen untersuchen, scheinen der PET eine Überlegenheit gegenüber der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT zu bescheinigen, wobei die gleichen methodischen Einschränkungen gelten. Die Konsequenzen für einen patientenrelevanten Nutzen konnten in der eingeschlossenen Studie von Piccardi (2007) nicht nachgewiesen werden und werden derzeit in zahlreichen weiteren RCTs weiter untersucht. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, den Stellenwert der PET in der Lymphomtherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen besser zu definieren.

6.9 Die Rolle der PET bei hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv

Nur eine kleine Studie [145] untersuchte explizit die Rolle der PET bei Verdacht auf ein Rezidiv. Aufgrund des Einschlusses von prospektiven wie auch retrospektiven Daten, die sich nicht separat darstellen ließen, ist die Studie im vorliegenden Bericht primär nicht berücksichtigt worden; mangels anderer Studien zu dieser Fragestellung werden die Ergebnisse an dieser Stelle ergänzend präsentiert. 20 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und klinischem Verdacht auf ein Rezidiv waren mit der PET und CT untersucht und die

Ergebnisse mit dem Referenzstandard „Histologie“ oder „Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten“ verglichen worden. Bei den 20 Patienten wurden insgesamt 21 Scans durchgeführt, die auch die Grundlage für die Analyse bilden, d. h. 1 Patient wurde 2-mal berichtet. In dieser kleinen Studie erzielten die PET und die CT identische Ergebnisse: 18 der 21 Scans fanden ein Rezidiv, 3 positive Scans waren entweder in der Histologie negativ oder zeigten nach einer Nachbeobachtung von 26 bzw. 39 Monaten kein Rezidiv. Die Sensitivität beider Verfahren für die Diagnose eines Rezidivs lag somit bei 100 % mit einem PPV von 85,9 %. Trotz fehlender Hinweise, dass die PET gegenüber der CT bei der Abklärung von Rezidiven Vorteile bringt, muss man berücksichtigen, dass die Schlussfolgerungen lediglich auf 20 Patienten beruhen und bei niedriger Studienqualität eine Gesamtevidenz von sehr niedriger Qualität darstellen, die einen möglichen Vorteil der PET gegenüber der CT nicht ausschließen.

6.10 Kann PET vorhandene bildgebende Verfahren ersetzen oder nur ergänzen?

In den eingeschlossenen HTA-Berichten, Reviews und Primärstudien wurde die Fragestellung, ob die PET in der Lymphomdiagnostik vorhandene bildgebende Verfahren – insbesondere das CT – ersetzen kann oder nur weitere, komplementäre Informationen liefert, nicht separat adressiert. Die Evidenzsynthesen (und vermutlich auch die zugrunde liegenden Primärstudien) berichten unvollständig, welche Informationen aus dem klinischen Befund und der konventionellen Diagnostik den Nuklearmedizinern zur Interpretation der PET-Bilder und welche Informationen den Bewertern der Vergleichstechnologie vorlagen. Die ausgewerteten Primärstudien lieferten keine Informationen zur Beantwortung der Frage: In einer Studie lagen den Bewertern der PET und der Vergleichstechnologie alle Befunde der konventionellen Diagnostik vor (Fruchart 2006), in einer Studie wurde die alleinige PET im Vergleich zu 2 klinischen Scores evaluiert (Schot 2007), eine Studie zur PET/CT lieferte keine Angaben darüber, ob und welche zusätzlichen klinischen Informationen bei der Interpretation der PET/CT wie auch der CT (Hutchings 2007) herangezogen wurden. 2 Studien analysierten den prognostischen Wert einer positiven bzw. negativen PET ohne Vergleichstechnologie (Gallamini 2007 und Haioun 2005), und in einer Studie fehlten jegliche Informationen (Zinzani 2006). Aus den Diskussionen der eingeschlossenen Literatur wird jedoch ersichtlich, dass die funktionellen Informationen der PET als Ergänzung zur anatomischen Bildgebung (CT) gesehen werden.

6.11 Vergleich mit aktuellen Empfehlungen

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

Die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie** beschreibt in ihrer Leitlinie „Maligne Lymphome“ mit Stand Februar 2007 [146] den Stellenwert der PET bei der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle. Entsprechend den Empfehlungen wird der Einsatz

der PET bzw. der PET/CT bei der Initialdiagnose wie bei Verlaufskontrollen von malignen Lymphomen nur als ergänzende Bildgebung bei unklaren Befunden und in Situationen befürwortet, in denen sich aus der PET-Bildgebung weitere klinische Konsequenzen ergeben würden. Die Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen wird als ausreichend hoch eingeschätzt, um bei positivem Befund eine weitergehende histologische Abklärung als obligat zu fordern. Ansonsten beschränkt sich der Einsatz der PET auf klinische Studien.

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

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

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

In einem kürzlich publizierten Statement des Imaging **Subcommittee des Internationalen Harmonization Project in Lymphoma** zum Einsatz der PET bei der Evaluierung des Therapieansprechens wird der Mangel an Standardisierung für die Durchführung und Interpretation der PET und PET/CT als Ausgangspunkt dafür genommen, Konsensus-Empfehlungen zu entwickeln. Die methodischen Grundlagen für die Entwicklung der Empfehlungen waren auf der Internetseite www.jco.org nicht zugänglich. In dem Konsensus-Statement wird unter anderem nochmals darauf hingewiesen, dass insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen nicht alle Entitäten in gleicher Weise der PET-Bildgebung zugänglich sind, dass die PET eine besondere Rolle bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach der Behandlung bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat und dass sich der FDG-Tracer der PET bis zu 2 Wochen nach Chemotherapie und bis zu 3 Monaten nach Strahlentherapie in Entzündungsgewebe anreichern kann. Die Autoren geben weitere spezifische Empfehlungen zu Indikationen für prätherapeutische Scans und zur Interims-PET. Sie stellen fest, dass sich ein Großteil der Empfehlungen von der Expertise der Autoren ableitet, da für viele Aspekte nur begrenzt Literatur zur Verfügung steht [144].

6.12 Forschungsbedarf im Kontext von randomisierten Studien

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

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

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

7 Fazit

Der Stellenwert der PET beim routinemäßigen primären Staging ist durch die bisherigen Studien nicht geklärt. Vielversprechend ist der Einsatz der PET zur Bewertung des Therapieansprechens sowohl beim Interimsstaging als auch beim Einsatz zwischen 2 Behandlungsmodalitäten, um Responder von Non-Respondern zu unterscheiden und die weitere Behandlung risikoadaptiert fortzuführen. Ob sich das Konzept in einen patientenrelevanten Nutzen (Senkung der Toxizität, Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens) umsetzt, ist derzeit Gegenstand von mehreren randomisierten Studien mit unterschiedlichen Lymphomentitäten und Krankheitsstadien. Die Rolle der PET bei der Rezidivdiagnostik ist unklar, da keine entsprechenden Studien vorliegen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Eingeschlossene Primärstudie zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens

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

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

Agency for Health Technology Assessment in Poland. Cost-effectiveness analysis of PET/CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland. 2006. (URL: http://aotm.eu/index.php?tpl=pl/wot/pake_zako)

Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. HTA tomographie par emission de positrons en Belgique. 2005. (URL: http://www.kenniscentrum.fgov.be)

Facey K. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers [online]. Letztes Update 11 Sept. 2007 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.hta.ac.uk/project/1487.asp.

Font CR, Aguirre A.C.R., Portero RV. Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia. 2006. (URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [online]. Letztes Update May 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf.

Kwee T, C., Kwee R, M., Nievelstein R, A. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2007;

Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [Part 2(ii)]. 2001. (URL: http://www.msac.gov.au/reports.htm)

Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. Journal of Nuclear Medicine 2005; 46(6): 958-963.

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

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Área de Investigación y Estudios Sanitarios, Agencia Laín Entralgo. Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC. 2004. (URL: http://www.madrid.org/lainentralgo/estudios/marcevalua/ffevalua.htm)

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

Zijlstra JM, Lindauer-Van Der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review (Haematologica (2006) 91, (522-9)). Haematologica 2007; 92(1): 136

8.3 Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte

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

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

Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005; 106(4): 1376-1381.

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

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Plütschkow A, Eich H, Fuchs M et al. FDG-PET zur Untersuchung von Restgewebe nach Ende der Chemotherapie von Hodgkin Lymphomen - Bericht über die zweite Interim-Analyse der PET-Fragestellung der HD15 Studie für

fortgeschrittene Stadien. 2007. Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

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

Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. Ann Oncol 2006; 17(8): 1296-1300.[1]

[1] Referenz identifiziert in der Literatrurrecherche, jedoch ebenfalls angegeben in der Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

9 Literatur

1. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. Int J Cancer 2007; 120(Suppl 12): 1-39.

2. Dreyling M., Hiddemann W., Trümper L., Pfreundschuh M. Leitlinien: Maligne Lymphome. Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [Online]. 02.2007 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_181.pdf.

3. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husemann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003 - 2004: Häufigkeiten und Trends [Online]. 16.02.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.rki.de/cln_091/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf.

4. Hiddemann W, Dreyling M, Stein H. Lymphome: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Georg Thieme; 2005.

5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States: 1992-2001. Blood 2006; 107(1): 265-276.

6. Kasper LD, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Professional; 2007. URL: http://www.accessmedicine.com/resourceToc.aspx?resourceID=4.

7. Lohri A, Dellas S, Dirnhofer S, Herrmann R, Knecht H, Nitzsche E et al. Die malignen Lymphome: Teil 1. Schweiz Med Forum 2002; (34): 773-780.

8. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. Internist 2007; 48(4): 351-361.

9. Lohri A, Dirnhofer S, Gregor M, Jost L, Herrmann R, Vögeli M et al. Die malignen Lymphome: Teil 2. Schweiz Med Forum 2002; (35): 803-809.

10. Sökler M, Abele U, Belka C, Berneburg M, Bosse A, Brandes A et al. Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik Therapie und Nachsorge [Online]. 09.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv-p-765/Therapieempfehlungen/TLL_Lymphome.pdf.

11. Lohri A, Jost L, Landmann Ch, Passweg J, Herrmann R. Die malignen Lymphome: Teil3. Schweiz Med Forum 2002; (36): 827-834.

12. Krause SW (korr), Schmitz S, Engert A. Leitlinien der DGHO: Morbus Hodgkin [Online]. 02.10.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_177.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht des G-BA nach § 91 Abs. 7 SGB V Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen [Online]. 02.03.2006 [Zugriff am 28.04.2008]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-86/2005-12-20-khb-PET-NSCLC-Abschluss.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Positronen-Emissionstomographie. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäss §135 Abs.1 SGB V [Online]. 23.05.2002 [Zugriff am 26.09.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-238/2003-05-23-Abschluss-PET.pdf.

15. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the Quality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003; 10(3): 25.

16. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technol Assess 2004; 8(25): 1-234.

17. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: A systematic review. Ann Intern Med 2004; 140(3): 189-202.

18. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: Practical guidelines. Nucl Med Commun 2007; 28(5): 355-357.

19. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. Lung Cancer 2004; 44(3): 317-325.

20. How to read clinical journals: II. To learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981; 124(6): 703-710.

21. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.

22. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. 07.07.2006 [Zugriff am 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.

24. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Ann Intern Med 2001; 134(8): 657-662. Epub 22.08.2007.

25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. URL: http://www.trend-statement.org. Epub 22.08.2007.

26. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.

27. Oxman AD, Guyatt GH, SingerJ, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(1): 91-98.

28. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement - Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354(9193): 1896-1900.

29. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003; 138(1): 1-12.

30. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. CMAJ 1997; 156(10): 1411-1416.

31. Raatz H, Suter K, Simon M, Scheibler F, Hausner E, Lange S. Suchstrategien für das Finden von HTA-Berichten. In: Bartholomeyczik S, Butzlaff M, Wilm S (Ed). 9. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) und Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), 22. - 23.2.2008, Witten, Deutschland. Mönchengladbach: Rheinware; 2008. S. 49.

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

33. Font CR, Aguirre ACR., Portero RV. Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia. Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2006 Epub 10.2007.

34. Nowacki M, Bartnik W, Bidzinski M, Kawecki A, Ruka W, Walewski J et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland. Agency for Health Technology Assessment Poland 2006 Epub 11.2006.

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

36. Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van Den Bruel A, Ramaekers D. HTA tomographie par emission de positrons en Belgique.; 2005.

37. Facey K. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers [Online]. 11.09.2007 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.hta.ac.uk/project/1487.asp.

38. Medical Services Advisory Committee. Positron Emission Tomography: Part 2ii.; 2001.

39. Goyanes MR. Efectividad seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC. Área de Investigación y Estudios Sanitarios; Agencia Laín Entralgo; 2004.

40. Kwee T, C., Kwee R, M., Nievelstein R, A. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516.

41. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. Blood 2007; 111(1): 504-516.

42. Terasawa T. FDG-PET for response assessment of malignant lymphoma. [Japanese]. Japanese Journal of Clinical Radiology 2007; 52(3): 418-424.

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

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

45. Zijlstra JM, Lindauer-Van Der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. Haematologica 2007; 92(1): 136.

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

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

48. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early Positron Emission Tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. Ann Oncol 2006; 17(8): 1296-1300.

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

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

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

52. Diehl V, Kobe C, Haverkamp H, Dietlein M, Engert A. FDG-PET for assessment of residual tissue after completion of chemotherapy in Hodgkin lymphoma - Report on the 2nd interim analysis of the PET investigation in the trial HD15 of the GHSG. Blood 2007; 110(11): 212.

53. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Plütschkow A, Eich H, Fuchs M et al. FDG-PET zur Untersuchung von Restgewebe nach Ende der Chemotherapie von Hodgkin Lymphomen: Bericht über die zweite Interim-Analyse der PET-Fragestellung der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien.; 2007.

54. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid. JAMA 1994; 271(5): 389-391.

55. Kent DL, Haynor DR, Larson EB, Deyo RA. Diagnosis of lumbar spinal stenosis in adults: a metaanalysis of the accuracy of CT, MR, and myelography. AJR Am J Roentgenol 1992; 158(5): 1135-1144.

56. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630-1636.

57. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. Leuk Lymphoma 2000; 39(5-6): 543-553.

58. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(9): 1514-1523.

59. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(3): 325-329.

60. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: Coregistered FDG PET and CT at staging and restaging. Do we need contrast-enhanced CT. Radiology 2004; 232(3): 823-829.

61. Dussault FP, Nguyen VH, Rachet F. Positron Emission Tomography in Québec [Online]. 2001 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/.

62. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. 2002 Standards, Options and Recommendations for use of positrons emission tomography with 18F-FDG in oncology [French]. Bull Cancer 2003; 90(2): 5-15.

63. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: Effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25(7): 721-728.

64. La Fougere C, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(12): 1417-1425.

65. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, Van Der Walt J. et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood 1998; 91(9): 3340-3346.

66. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. J Nucl Med 1999; 40(9): 1407-1413.

67. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. J Clin Oncol 1998; 16(2): 603-609.

68. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. Acta Oncol 1999; 38(6): 799-804.

69. Young CS, Young BL, Smith SM. Staging Hodgkin's disease with 18-FDG PET: Comparison with CT and surgery. Clin Positron Imaging 1998; 1(3): 161-164.

70. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 2002; 112(4): 262-268.

71. Hong SP, Hahn JS, Lee JD, Bae SW, Youn MJ. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and 67Ga scan. Yonsei Med J 2003; 44(5): 779-786.

72. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. Ann Nucl Med 2002; 16(5): 337-345.

73. Shen YY, Kao A, Yen RF. Comparison of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 citrate scintigraphy for detecting malignant lymphoma. Oncol Rep 2002; 9(2): 321-325.

74. Delbeke D, Martin WH, Morgan DS, Kinney MC, Feurer I, Kovalsky E et al. 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose imaging with positron emission tomography for initial staging of Hodgkin's disease and lymphoma. Mol Imaging Biol 2002; 4(1): 105-114.

75. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol 2001; 12(6): 825-830.

76. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2004; 90(3): 620-625.

77. Yamamoto F, Tsukamoto E, Nakada K, Takei T, Zhao S, Asaka M et al. 18F-FDG PET is superior to 67Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. Ann Nucl Med 2004; 18(6): 519-526.

78. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH et al. Comparison between 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. Mol Imaging Biol 2004; 6(6): 411-416.

79. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood 2003; 101(10): 3875-3876.

80. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jager U, Chott A, Raderer M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. Oncology 2003; 64(4): 336-340.

81. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N et al. 18-F-FDG in childhood lymphoma: Clinical utility and impact on management. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(9): 1155-1165.

82. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica 2001; 86(3): 266-273.

83. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer 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.

84. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol 2000; 11(10): 1273-1279.

85. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET): A systematic review [Online]. 05.2001 [Zugriff am 09.2007]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health%5FTechnology%5FAssessment%2DPET%5FMay%2D2001%2Epdf.

86. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA). Positron emission tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG). A literature review for clinical use un the fields of oncology, cardiology and neurology.; 2001.

87. Schot BW, Pruim J, Van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. Haematologica 2006; 91(4): 490-495.

88. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(1): 22-28.

89. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: A blinded comparison. Leuk Lymphoma 2004; 45(1): 85-92.

90. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. Haematologica 2006; 91(4): 475-481.

91. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(7): 1160-1168.

92. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2006; 91(4): 482-489.

93. Filmont JE, Czernin J, Yap C, Silverman DH, Quon A, Phelps ME et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. Chest 2003; 124(2): 608-613.

94. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: Long-term results. Oncol Rep 2005; 14(5): 1209-1214.

95. Panizo C, Perez-Salazar M, Bendandi M, Rodriguez-Calvillo M, Boan JF, Garcia-Velloso MJ et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. Leuk Lymphoma 2004; 45(9): 1829-1833.

96. Dobert N, Menzel C, Berner U, Hamscho N, Wordehoff N, Mitrou P et al. Positron emission tomography in patients with Hodgkin's disease: Correlation to histopathologic subtypes. Cancer Biother Radiopharm 2003; 18(4): 565-571.

97. Zinzani PL, Chierichetti F, Zompatori M, Tani M, Stefoni V, Garraffa G et al. Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation. Leuk Lymphoma 2002; 43(6): 1239-1243.

98. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: Diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy. Is biopsy of FDG-avid lesions still needed. Radiology 2007; 244(1): 257-262.

99. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttesch JF, Frangoul HA et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28(5): 300-306.

100. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ, Ko F, Safaei A et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients. Mol Imaging Biol 2003; 5(4): 232-239.

101. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. Ann Oncol 2000; 11(1): 147-150.

102. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M et al. Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma. Acta Med Austriaca 2003; 30(2): 41-47.

103. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. Pediatr Radiol 2006; 36(6): 524-531.

104. Reinhardt MJ, Herkel C, Altehoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: When do we really need FDG-PET. Ann Oncol 2005; 16(9): 1524-1529.

105. Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H et al. Role of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. Radiography 1999; 5(3): 155-163.

106. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol 1999; 10(10): 1181-1184.

107. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. Blood 1999; 94(2): 429-433.

108. De Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. Ann Oncol 1997; 8(1): 57-60.

109. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. Nucl Med Commun 1998; 19(11): 1055-1063.

110. Maisey NR, Hill ME, Webb A, Cunningham D, Flux GD, Padhani A et al. Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses. Eur J Cancer 2000; 36(2): 200-206.

111. De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2001; 12(1): 29-37.

112. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol 2003; 14(1): 123-130.

113. Filmont JE, Yap CS, Ko F, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with previously treated Hodgkin's disease. Mol Imaging Biol 2004; 6(1): 47-54.

114. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation
536
1801. J Nucl Med 2003; 44(8): 1225-1231.

115. Mocikova H, Markova J, Belohlavek O, Cap F, Cermak F, Feltl D et al. Comparison between conventional imaging methods and positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma [Czech]. Cas Lek Cesk 2004; 143(7): 476-479.

116. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods. J Clin Oncol 2001; 19(2): 414-419.

117. Wickmann L, Luders H, Dorffel W. [18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]
18
2245. Klin Padiatr 2003; 215(3): 146-150.

118. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International

Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4652-4661.

119. Foo S, S., Mitchell P, L., Berlangieri S, U. et al. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma.[see comment]
494
1767. Intern Med J 2004; 34(7): 388-397.

120. Keresztes K, Lengyel Z, Devenyi K, Vadasz G, Miltenyi Z, Illes A. Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. Acta Haematol 2004; 112(4): 194-199.

121. Weihrauch MR, Re D., Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood 2001; 98(10): 2930-2934.

122. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J et al. Can positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity. Br J Haematol 2001; 115(2): 272-278.

123. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 2001; 91(2): 302-310.

124. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2001; 115(4): 793-800.

125. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, Van Der Hoeven JJ, Teule GJ et al. 18-FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2003; 123(3): 454-462.

126. Yahalom J. Omitting radiotherapy after attaining FDG PET-negative status following chemotherapy alone for Hodgkin lymphoma: a randomized study caveat. Leuk Lymphoma 2007; 48(9): 1667-1669.

127. Andre M, Raemaekers J, Van Der Maazen R, Reman O, Van't Veer M, Lutgenburg E et al. The H10 EORTC/GELA randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma. 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, 3-7 November 2007 Cologne, Germany. Haematologica 2007; 92(S5): 7.

128. Johnson P, Federico M, Enblad G, Burton C, Smith P, Qian W et al. Response-adapted therapy using FDG-PET scanning after initial ABVD: The UK NCRI Italian and Nordic trial in advanced hodgkin lymphoma. 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, 3-7 November 2007, Cologne, Germany.; 2008.

129. Fuchs M, Borchmann P, Dietlein M, Eich H, Müller HP, Pfistner B et al. The new trial generation of the German Hodgkin Study Group (GHSG). 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, 3-7 November 2007 Cologne, Germany.; 2007.

130. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG). Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (PET/CT) for the diagnosis of recurrent cancer: A feasibility Study [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00686465.

131. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography in predicting risk of relapse in patients with Non-Hodgkin's lymphoma: Who are undergoing combination chemotherapy with or without autologous stem cell or bone marrow transplant [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238368.

132. Case Comprehensive Cancer Center. Positron Emission Tomography using Fludeoxyglucose F 18 in predicting response to treatment in patients who are receiving Rituximab and combination chemotherapy for newly diagnosed Non-Hodgkin's lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110006.

133. Swiss Group for Clinical Cancer Research. PET scans in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00544219.

134. Alberta Cancer Board. FDG-PET-Stratified R-DICEP and R-Beam/ASCT for diffuse large B-cell lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530179.

135. Hospices Civils de Lyon. A study of two associations of Rituximab and chemotherapy with a PET-driven strategy in lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00498043.

136. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Fludeoxyglucose F 18 PET scan-guided therapy or standard therapy in treating patients with previously untreated stage I or
stage II Hodgkin's Lymphoma [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00433433.

137. 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 am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274924.

138. University Hospital Carl Gustav Carus. Optimization of the primary therapy for patients with Hodgkin's disease and evaluation of PET [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00188149.

139. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336(7653): 1106-1110.

140. 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.

141. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: Units of analysis. BMJ 1997; 314(7098): 1874.

142. Rutjes A, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: A review of methods. Health Technol Assess 2007; 11(50)

143. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4577-4580.

144. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 571-578.

145. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen B, M., Baumann C et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. Oncol Rep 2001; 8(6): 1393-1399.

146. Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. Leitlinien: Maligne Lymphome. Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [Online]. 2008 [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

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

148. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies [Online]. 2005 [Zugriff am 06.09.2007]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%202007.pdf.

149. Kelly S, Berry E, Roderick P, Harris KM, Cullingworth J, Gathercole L et al. The identification of bias in studies of the diagnostic performance of imaging modalities. Br J Radiol 1997; 70(838): 1028-1035.

150. Whiting P, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS: A tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. BMC Med Res Methodol 2006; 6(6): 9.

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

152. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G et al. Positron emission tomography with 18F-2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. Leukemia 2002; 16(2): 260-267.

153. Bjurberg M, Gustavsson A, Ohlsson T, Brun E. FDG-PET in the detection of residual disease and relapse in patients with Hodgkin's lymphoma: Experience from a Swedish centre. Acta Oncol 2006; 45(6): 743-749.

154. Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H, Reske SN. Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma. Recent Results Cancer Res 2000; (156): 78-89.

155. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostische Bedeutung der Therapiekontrolle durch die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18-Deoxyglukose bei Patienten mit malignen Lymphomen. Nuklearmedizin 2001; 40(1): 23-30.

156. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2002; 30(2): 103-111.

157. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier-Borst W, Van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. Eur J Nucl Med 1995; 22(5): 434-442.

158. Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R, Trento P et al. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: Our first experience. Tumori 1997; 83(3): 679-684.

159. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: Potential role in oncologic imaging. Radiographics 1993; 13(5): 1047-1062.

160. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. Ann Oncol 1999; 10(10): 1185-1189.

161. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. J Nucl Med 1997; 38(3): 343-348.

162. Itti E, Haioun C, Rhamouni A, Reyes F, Meignan M. Aggressive large cell lymphoma: Early assessment of therapeutic efficacy by positron emission tomography. Medecine Nucleaire 2004; 28(7): 327-332.

163. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G et al. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun 1999; 20(1): 13-20.

164. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2000; 85(6): 613-618.

165. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Soderstrom KO et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: A study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. Blood 1995; 86(9): 3522-3527.

166. Lavely WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(2): 307-315.

167. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(4): 399-402.

168. 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.

169. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. Radiology 1994; 190(1): 111-116.

170. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: orrelation of uptake with prognosis. J Nucl Med 1991; 32(4): 686-691.

171. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. J Nucl Med 1992; 33(3): 325-329.

172. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. Ann Nucl Med 1994; 8(3): 187-191.

173. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 1995; 36(10): 1790-1796.

174. Rodriguez M, Ahlstrom H, Sundin A, Rehn S, Sundstrom C, Hagberg H et al. 18F-FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol 1997; 36(6): 577-584.

175. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. Blood 1998; 91(12): 4464-4471.

176. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. J Nucl Med 2001; 42(8): 1139-1143.

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

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

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

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

181. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl Med Biol 1996; 23(6): 737-743. Epub 09.2007.

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

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

Anhang A: Literaturrecherche

Anhang A-1: Suchstrategie (Nutzen-Studien)

MEDLINE (Ovid)

Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

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

Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

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

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

EMBASE 1980 to 2008 Week 23 (Ovid)

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

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

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

Central (Ovid)

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

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

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

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

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

Social Sciences Citation Index (SSCI)--1956-present

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

Datum der Recherche: 11.06.2008

Zeitraum: unbegrenzt

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

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

Primärrecherche

Pubmed (Primärliteratur), 5.12.2007

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

MEDLINE (PubMed) Synthesen, 05.12.2007

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

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

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

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

#	**Searches**	**Results**
#1	Topic=(pet OR tac OR tomograph*)	>100.000
#2	Topic=(cancer or lymphom*)	>100.000
#3	#2 AND #1	21.780
#4	Topic=(health technology assessment)	1.957
#5	Topic=(systematic review)	17.836
#6	#5 OR #4	19.657
#7	#6 AND #3	99

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

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

Nachrecherche

MEDLINE (Pubmed), Primärliteratur

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

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

MEDLINE (Pubmed), Evidenzsynthesen

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

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

EMBASE (Ovid)

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

EMBASE 1980 to 2008 Week 25

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

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

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

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

#	**Searches**	**Results**
#1	TS=(pet OR tac OR tomograph*)	>100.000
#2	TS=(cancer or lymphom*)	>100.000
#3	#2 AND #1	23.630
#4	TS=(health technology assessment)	2.099
#5	TS=(systematic review)	19.803
#6	#5 OR #4	21.752
#7	#6 AND #3	122
#8	#7 Timespan=2007-2008	51

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

Recherche durchgeführt am: 27.06.2008

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

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

Primärrecherche

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

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

Durchsuchte Datenbanken:

Organisation	Link	Durchsucht am
TRIP	http://www.tripdatabase.com/index.html	26.7.07
HSTAT	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=Books&cmd=Search&term=PET%20Lymphoma%20AND%20hstat%5Bbook%5D&doptcmdl=TOCView	11.10.07
IHTA	http://www.ta.ecri.org/HTAIS/prod/logon/logon.aspx?ReturnUrl=/htais/prod/default.aspx?anm=&anm=	11.10.07
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm	18.10.07
NHS-EED	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0	18.10.07
CC MED	http://opac.zbmed.de/wocccmed/start.do	04.10.07
CDSR	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0	18.10.07
HTA	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0	18.10.07
HEN	http://www.euro.who.int/HEN	18.10.07
Regional and National Research Register des National Research Register	http://www.nrr.nhs.uk/search.htm	18.10.07
Register of Reviews des National Research Register	http://www.nrr.nhs.uk/search.htm	18.10.07

Durchsuchte Webseiten:

Organisation	**Link**	**Durchsucht am**
AETMIS	http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/home.phtml	12.7.07
AHRQ	http://www.ahcpr.gov/	16.7.07
AHFMR	http://www.ahfmr.ab.ca/	19.7.07
CADTH	http://www.cadth.ca/index.php/en/home	19.7.07
CEDIT	http://cedit.aphp.fr/	19.7.07
CRD	http://www.york.ac.uk/inst/crd/	30.7.07
CHSPR	http://www.chspr.ubc.ca/search/node/hTA	23.7.07
SST	http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en	26.7.07
ECRI	http://www.ecri.org.uk/index.html	Nicht verfügbar
FinOTHA	http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm	26.7.07
HAS	http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_5443&pcid=c_5443	30.7.07
HAYES	http://www.hayesinc.com/assessment	24.7.07
ANZHSN	http://www.horizonscanning.gov.au/	24.7.07
HTA-NHS	http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/	24.7.07
ICES	http://www.ices.on.ca/webpage.cfm	24.7.07
ICSI	http://www.icsi.org/	24.7.07
INAHTA	http://www.inahta.org/	24.7.07
KCE	http://kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211	24.7.07
LBI	http://hta.lbg.ac.at/de/index.php	30.7.07
MSAC	http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1	24.7.07
NHS (Quality improvement)	http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/43.144.140.html	26.7.07
NHS	http://www.elib.scot.nhs.uk/portal/elib/pages/index.aspx	26.7.07
NICE	http://www.nice.org.uk/	26.7.07
Norway	http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?show=85&expand=14,38,85	26.7.07
NZHTA	http://nzhta.chmeds.ac.nz/	26.7.07
PATH	http://www.path-hta.ca/	26.7.07
SBU	http://www.sbu.se/www/index.asp	26.7.07
TEC	http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/	26.7.07
SP-Andalucia	http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/default.asp	26.7.07
McGill	http://www.mcgill.ca/tau/	26.7.07

Organisation	Link	Durchsucht am
VA-USA	http://www.index.va.gov/search/va/va_search.jsp?QT=HTA	26.7.07
AU-Gov	http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/Home	26.7.07

Nachrecherche

Durchsuchte Datenbanken (siehe auch Abschnitt 4.6):

Organisation	Link	Zeitraum	Durchsucht am
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm	15.7.07-30.6.08	30.6.08
NHS-EED	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0	1.10.07-30.6.08	30.6.08
CDSR	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0	1.10.07-30.6.08	30.6.08

Durchsuchte Webseiten:

Organisation	Link	Zeitraum	Durchsucht am
CRD	http://www.york.ac.uk/inst/crd/	2007-2008	30.6.08

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

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

Amthauer H, Hosten N, Kreissig R, Puls R, Venz S, Wartenberg J et al. Verlaufskontrolle nach Laser induzierter Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen mit der F-18-FDG-PET: Erste Ergebnisse. Nuklearmedizin 2000; (39): A76. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Amthauer H, Hosten N, Mueller-York A, Venz S, Puls R, Kreissig R et al. Whole body FDG-PET before laser induced thermotherapy (LITT) in patients with hepatic metastases of colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41(Suppl): 35. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Müller F, Hentschel M, Rau B, Vlad J, Farahati J, Amthauer H et al. Responsekontrolle von Rektumkarzinomen vor und nach neoadjuvanter Therapie mit Hyperthermie durch F-18-FDG-PET. Nuklearmedizin 2000; (39): A74. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Rau FC, Weber W, Daum S, Herz M, Wester HJ, Krueger A et al. 18F-fluoroethyl-L-tyrosin (FET): A specific tracer for differentiation of tumor and infiltration. J Nucl Med 2000; 41(Suppl): 114. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Dohmen BM, Shields AF, Grierson JR. 18-FLT-PET in brain tumors. J Nucl Med 2001; 41(Suppl): 216. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Steinert HC, Von Schulthess GK, Reuland P. A metaanalysis of the literature of malignant melanoma with whole-body FDG-PET. J Nucl Med 2001; (42): P307. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Chavauve P. Semiologie der Frontallappenanfälle. In: Wolf P (Ed). Epilepsie. Reinbek: Einhorn; 1989. S. 26-35.Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr. (Ed). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1993. S. 609-621.Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Beart RW. Colon and rectum. In: Abeloff MD, Armitage JQ, Lichter AS (Eds) (Ed). Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone; 1995. S. 1267-1286.Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Stefan H, Quesnay LF, Fiestel H, Schüler P, Weis M, Rummel C et al. Presurgical evaluation in frontal lobe epilepsy: A multimethodological approach. In: Jasper HH (Eds). (Ed). Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. New York: Raven Press; 1995.Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. Internistische Onkologie. Stuttgart: Thieme; 1994. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision making in oncology: Evidence-based management. New York: Churchill Livingstone; 1997. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ E. PET in der Onkologie. Berlin, Heidelberg., New York: Springer; 1998. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Eds). Krebs in Deutschland 1999. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford: Pergamon.Press; 1999. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E2

Lauterbach K, Schrappe M. Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine: Eine systematische Einführung. Stuttgart: Schattauer.2001; 2001. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Eds). Krebs in Deutschland 2002. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur klinischen Qualitätskontrolle und zur Konstanzprüfung der Messgeräte in der Nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer; 2002. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Mohnike W, Hör G. PET-CT-Atlas: ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Berlin: Springer; 2006. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

PET Diagnose Zentrum, PET e.V. PET/CT als therapiesteuerndes Instrument in der onkologischen Diagnostik. Dokumentation des 4. medizinisch-wissenschaftlichen

Symposiums 17.Mai 2006, Berlin. 2006. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4¬

University Health System Consortium. Positron emission tomography [online]. Letztes Update 1994 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.uhc.edu/, Ausschlussgrund: A2

Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography: Descriptive analysis of experience with PET in VA. Systematic reviews: FDG-PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease [online]. Letztes Update 1996 [Zugriff am: 26 Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.va.gov/vatap/pubs/PET_1996.pdf, Ausschlussgrund: E1

Adams E. Evaluating diagnostic tests: A guide to the literature [online]. Letztes Update 1997 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.va.gov/vatap/, Ausschlussgrund: E1

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron tomography [online]. Letztes Update 10 Oct. 1997 [Zugriff am:];
gelesen unter:
http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=97.02.1,
Ausschlussgrund: E2

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Leitlinie nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Stand 1998 [online]. Letztes Update 1998 [Zugriff am:];
gelesen unter: http.://www.awmf-online.de. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. Part 1: Results of ECRI's meta-analyses [online]. Letztes Update 1998 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.ta.ecri.org/Topics/prod/home/current.aspx. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; I/HTA Ausschlussgrund: E1

Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. Part 2: Cost-effectiveness analysis [online]. Letztes Update 1998 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.ta.ecri.org/Topics/prod/home/current.aspx. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; I/HTA Ausschlussgrund: E1

Adams E, Asua J, Conde OJ, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence (INAHTA Joint Project) [online]. Letztes Update 1999 [Zugriff am: July 2007];
gelesen unter: http://www.inahta.org/, Ausschlussgrund: E4

Health Technology Advisory Commitee of the Minnesota Health Care Commission. Positron emission tomography (PET) for oncologic applications [online]. Letztes Update Mar. 1999 [Zugriff am: 8 Nov. 2007, Ausschlussgrund: E4

NHS Executive South East. Prognostic factors in T cell non-Hodgkin's lymphoma [online]. Letztes Update 1999 [Zugriff am: 24 Oct. 2007, Ausschlussgrund: E2

Agencia de Evaluacíon de Tecnologías Sanitarias. Tomografía de emisión de positrones (PET): Síntesis de investigacíon sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas [online]. Letztes Update Feb. 2000 [Zugriff am: 26 Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/pet_pub.pdf, Ausschlussgrund: E4

32. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Positron emission tomography scanners in Canadian hospitals [online]. Letztes Update 22 Oct. 2001 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.cadth.ca/media/pdf/pet_report_01.pdf, Ausschlussgrund: E1

Dussault FP, Nguyen VH, Rachet F. Positron emission tomography in Québec [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/, Ausschlussgrund: E4

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET): A systematic review [online]. Letztes Update May 2001 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health%5FTechnology%5FAssessment%2DPET%5FMay%2D2001%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma and recurrent melanoma [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: July 2007];
gelesen unter: http://www.icsi.org/index.asp, Ausschlussgrund: E4

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [online]. Letztes Update 23 May 2002 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta051_bericht_de.pdf, Ausschlussgrund: E1

Strahlenschutzkommission. Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosissparendes Diagnoseverfahren. Empfehlung der Strahlenschutzkommission [online]. Letztes Update 2003 [Zugriff am: 1 Aug. 2006];
gelesen unter: www.ssk.de/werke./volltext./2003./ssk0304.pdf. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network. Combined PET/CT scanner: Enhanced imaging for diagnosing and monitoring patients with cancer (and possibly other indications). National Horizon Scanning Unit Horizon scanning prioritising summary. [online]. Letztes Update 2003 [Zugriff am: 26 Sept. 2007];
gelesen unter:
http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/EFA8D419DF20024FCA25715600018846/$File/v1_9.pdf, Ausschlussgrund: E1

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: A systematic review [online]. Letztes Update Sept. 2003 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: A systematic review [online]. Letztes Update 01 Feb. 2003 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Feb2003%2D2%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: A systematic review [online]. Letztes Update 01 May 2003 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health%20technology%20assessment%20of%20Positron%20Emission%20Tomography%20%28PET%29%20in%20Oncology%20%2D%20A%20systematic%20review%5F2003%5B1%5D%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen [online]. Letztes Update 2003 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf, Ausschlussgrund: E1

Pichon RA, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Regueiro A, Garcia MS. Positron emission tomography (PET): Diagnostic usefulness and indications [Spanish] [online].

Letztes Update 2003 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.iecs.org.ar/, Ausschlussgrund: A1

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network. Combined CT and PET scanner for carcinomas. National Horizon Scanning Unit Horizon scanning report. [online]. Letztes Update Feb. 2004 [Zugriff am: 26 Sept. 2007];
gelesen unter:
http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/30948B2D5B54C4BDCA25715C000223DE/$File/PET-CT%20Horizon%20Scanning%20Report%20final.pdf, Ausschlussgrund: E1

Facey K. Ultra rapid review: Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management [online]. Letztes Update 2004 [Zugriff am: 24 Oct. 2007, Ausschlussgrund: A1

Hayes. Combined positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) [online]. Letztes Update 2004 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.hayesinc.com/, Ausschlussgrund: A2

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: A systematic review [online]. Letztes Update Apr. 2004 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Pet%5Freport%5FApr%5F2004%5B1%5D%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: A systematic review [online]. Letztes Update Jan. 2004 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Pet%5Fjan20041%2Epdf, Ausschlussgrund: E2

American College of Radiology. Follow-up of Hodgkin's disease [online]. Letztes Update 2005 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter:
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8306&nbr=4638&ss=6&xl=999, Ausschlussgrund: E4

American College of Radiology. Staging evaluation: Hodgkin's disease [online]. Letztes Update 2005 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter:
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8307&nbr=4639&ss=6&xl=999, Ausschlussgrund: E4

Department of Health. A framework for the development of positron emission tomography (PET) services in England [online]. Letztes Update Oct. 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/PET_A_framework_for_development_of_PET_services_in_England.pdf, Ausschlussgrund: E4

Haute Autorité de Santé. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale [online]. Letztes Update 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/examens_imagerie_medicale_guide_2006_12_28__17_11_41_41.pdf, Ausschlussgrund: E4

Haute Autorité de Santé. Évaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [online]. Letztes Update 07 Oct. 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_240747, Ausschlussgrund: E4

Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG [online]. Letztes Update Nov. 2005 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.isciii.es/aets/, Ausschlussgrund: E4

Strahlenschutzkommission E. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET/CT). Stellungnahme der Strahlenschutzkommission [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 1 Aug. 2006]; gelesen unter: www.ssk.de/werke./kurzinfo./2005./ssk0513.htm. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

Cancer Care Ontario. Diagnostic imaging in lymphoma: A Cancer Care Ontario recommendations report [online]. Letztes Update 08 Mar. 2006 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebcdilymphf.pdf, Ausschlussgrund: E2

Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of lymphoma [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am:]; gelesen unter: http://www.ta.ecri.org/Topics/prod/home/detail.aspx?d=8471&s=1315&p=9, Ausschlussgrund: A2

Pichon RA, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Regueiro A, Garcia MS. Positron emission tomography (PET): Diagnostic usefulness and indications [Spanish] [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.iecs.org.ar/, Ausschlussgrund: E1

The Netherlands Organisation for Health Research and Development. Predictive value of PET in newly diagnosed NHL [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: Oct. 2007];
gelesen unter: http://www.zonmw.nl, Ausschlussgrund: E5

Wild C. Emerging technologies Teil 1: Horizon scanning systems [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://hta.lbg.ac.at/de/index.php, Ausschlussgrund: A2

Aggressive Research Intelligence Facility. PET (positron emission tomography)-CT (computed tomography) scanner: Various cancers [online]. Letztes Update Apr. 2007 [Zugriff am: Sept. 2007];
gelesen unter: http://www.arif.bham.ac.uk/, Ausschlussgrund: E4

Gutiérrez-Ibarluzea I. PET-TAC marco para la incorporación, estándares e indicaciones. Informe de Revisión: Informe no Osteba IR-07/04 [online]. Letztes Update 2007 [Zugriff am: Oct. 2007];
gelesen unter: http://www.euskadi.net/sanidad/osteba, Ausschlussgrund: E3

Israeli Center for Technology Assessment in Health Care (ICTAHC). PET updates in Israel [online]. Letztes Update 2007 [Zugriff am:];
gelesen unter: http://www.inahta.org/HTA/PET/, Ausschlussgrund: E5

N.N. Economic evaluations of positron emission tomography [online]. Letztes Update 2007 [Zugriff am:];
gelesen unter:
http://www.elib.scot.nhs.uk/portal/elib/pages/search/SearchResults.aspx?keyword=Economic%20evaluations%20of%20positron%20emission%20tomography&searchFacilityOptionID=1&searchtypeid=1, Ausschlussgrund : A2

Di Chiro G., De La Paz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology 1982; 32(12): 1323-1329. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. Cancer Metastasis Rev 1984; 3(4): 303-324. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Abou-Khalil BW, Siegel GJ, Sackellares JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. Ann Neurol 1987; 22(4): 480-486. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

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

Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. Science 1987; 235(4795): 1492-1495. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: A comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. J Neurol 1987; 234(6): 377-384. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. Cancer Res 1987; 47(20): 5501-5503. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Dohner H, Guckel F, Knauf W, Semmler W, Van Kaick G, Ho AD et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: Correlation with bone marrow biopsy. Br J Haematol 1989; 73(1): 12-17. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. Arch Surg 1989; 124(2): 197-200. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy: Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. Arch Neurol 1990; 47(7): 747-752. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Henry TR, Mazziotta JC, Engel J, Christenson PD, Zhang JX, Phelps ME et al. Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. J Cereb Blood Flow Metab 1990; 10(5): 748-757. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E3

Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: A prospective study. J Nucl Med 1990; 31(12): 1927-1932. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/D, jedoch kein Vergleich PET zu konkurrierender bildgebender Diagnostik Ausschlussgrund: E1

Bauer J, Stefan H, Feistel H, Schuler P, Platsch G, Neubauer U et al. Iktuale und interiktuale 99mTc-HMPAO-SPECT Untersuchungen bei Temporallappenepilepsien mit unilateralem

EEG-Fokus. Nervenarzt 1991; 62(12): 745-749. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund : E2

Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. J Nucl Med 1991; 32(4): 616-622. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. J Nucl Med 1991; 32(4): 651-659. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. J Nucl Med 1991; 32(8): 1485-1490. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Engenhart R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: Value of PET, CT, CEA and pain score. Strahlenther Onkol 1992; 168(4): 203-212. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Marwick TH, Nemec JJ, Lafont A, Salcedo EE, MacIntyre WJ. Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization. Am J Cardiol 1992; 69(9): 854-859. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguiere F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: A comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. Ann Neurol 1992; 31(6): 650-656. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund : E1

Bock JC, Sander B, Schedel H, Felix R. Ein Beitrag zur magnet-resonanztomographischen Charakterisierung intrakranieller Tumoren durch Evaluierung der Blut-Hirn-Schranke und der regionalen zerebralen Durchblutung. Aktuelle Radiol 1993; 3(6): 346-350. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Henry TR, Engel J, Mazziotta JC. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. J Nucl Med 1993; 34(11): 1892-1898. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Hohenberger P, Strauss LG, Lehner B, Frohmuller S, Dimitrakopoulou A, Schlag P. Perfusion of colorectal liver metastases and uptake of fluorouracil assessed by H2-15O and 18F-uracil positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 1993; 29A(12): 1682-1686. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Byrne TN. Imaging of gliomas. Semin Oncol 1994; 21(2): 162-171. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: A study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(1): 37-42. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E2

Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. Circulation 1994; 90(6): 2687-2694. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. Curr Opin Oncol 1994; 6(3): 254-261. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings with helical CT during arterial portography. Radiology 1994; 193(1): 71-74. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Venz S, Cordes M, Straub HB, Hierholzer J, Schroder R, Richter W et al. Praoperative Bewertung pharmakoresistenter fokaler Epilepsien mit der 123J-Iomazenil-SPECT. Vergleich mit dem Video/EEG-Monitoring und postoperativen Ergebnissen. Nuklearmedizin 1994; 33(5): 189-193. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Vom Dahl J, Eitzman DT, Al Aouar Z.R., Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM et al. Relation of regional function, perfusion and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. Circulation 1994; 90(5): 2356-2366. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. Arch Dermatol 1995; 131(12): 1394-1398. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences. Early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. Adv Neurol 1995;(66): 223-238. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T, Magata Y, Yonekura Y et al. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. J Nucl Med 1995; 36(2): 229-235. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CRJr, Marsh WR, Hirschorn KA. Intractable frontal lobe epilepsy: Pathological and MRI features. Epilepsy Res 1995; 20(2): 171-178. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Verification by laparotomy in 100 cases. Cancer 1995; 76(8): 1460-1466. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S et al. Clinical/ metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. Arch Neurol 1995; 52(2): 179-185. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR et al. Radioimmuno PET: Detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. J Nucl Med 1995; 36(10): 1818-1824. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Savic I, Thorell JO, Roland P. 11C-flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. Epilepsia 1995; 36(12): 1225-1232. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N., Merckx E, Mortelmans L, Bormans G et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol 1995; 21(5): 517-522. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: Staging with whole-body positron emission tomography and 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1995; 195(3): 705-709. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. Radiology 1995; 195(2): 339-344. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. Risk Anal 1995; 15(3): 369-390. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E2

Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. Ann Thorac Surg 1995; 60(6): 1573-1582. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

American Cancer Society. Cancer Facts and figures. American Cancer Society 1996; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Teusch M, Bull U. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. Radiologe 1996; 36(5): 435-440. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Beanlands R. Positron emission tomography in cardiovascular disease. Can J Cardiol 1996; 12(10): 875-883. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and 18F-FDG in oncology: A clinical update. Nucl Med Biol 1996; 23(6): 717-735. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Dodel RC, Pepperl S, Kohne-Volland R, Szucs T, Werhahn KJ, Noachtar S et al. Kosten der medikamentosen Behandlung neurologischer Erkrankungen: Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie. Med Klin 1996; 91(7): 479-485. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ 1996; 313(7052): 275-283. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. J Clin Oncol 1996; 14(3): 700-708. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(9): 1428-1436. Stellungnahme Bundesverband Deutscher

Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/Kostenvergleich Ausschlussgrund: E1

Jagust WJ. Functional imaging patterns in Alzheimer's disease: Relationships to neurobiology. Ann N Y Acad Sci 1996;(777): 30-36. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF et al. The role of whole-body positron emission tomography with 18F fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. Arch Surg 1996; 131(7): 703-707. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Lorenzen J, Lorenzen M, Beese MS, Nicolas V. MRT bei malignen Lymphomen des weiblichen Beckens. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1996; 165(6): 602-604. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Mardirossian G, Brill AB, Dwyer KM, Kahn D, Nelp W. Radiation absorbed dose from indium-111-CYT-356. J Nucl Med 1996; 37(9): 1583-1588. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E2

Mielke R, Schroder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 1996; 91(2): 174-179. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med 1996; 334(12): 752-758. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinaren Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996; 35(2): 42-52. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/? (Consensus Conference) Ausschlussgrund: E4

Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 417-421. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: A prospective comparison of computed tomography and positron

emission tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111(3): 642-648. P/D; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: Lessons from past and present clinical studies. Br J Surg 1996; 83(4): 456-460. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. Am J Surg 1996; 171(1): 21-26. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Vom Dahl J, Altehoefer C, Buchin P, Sheehan FH, Schwarz ER, Koch KC et al. Einfluss von Myokardvitalitat und Koronarrevaskularisation auf klinische Entwicklung und Prognose: Eine Verlaufsbeobachtung bei 161 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Z Kardiol 1996; 85(11): 868-881. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. Arch Surg 1996; 131(3): 322-329. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl Med Biol 1996; 23(6): 737-743, Ausschlussgrund: E4

Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. Cancer 1997; 79(1): 115-126. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Bartenstein P. Konsensus: Neuro-PET. Nuklearmedizin 1997; 36(7): 46-47. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Brado M, Betsch B, Brado B, Richter GM, Wunsch C, Noldge G et al. Maligne Lymphome: Diagnostik und Nachsorge beim Erwachsenen unter besonderer Berucksichtigung der Schnittbildverfahren. Radiologe 1997; 37(1): 10-18. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1997; 10(11): 2529-2534. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D., Coosemans W et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged

mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12(5): 706-712. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK J et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J Nucl Med 1997; 38(8): 1196-1201. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Fiestel H, Weis M, Michalik K, Schüler P, Platsch G, Stefan H et al. SPECT bei Anfallsleiden. Der Nuklearmediziner 1997;(20): 81-105. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. J Nucl Med 1997; 38(9): 1459-1462. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by 18F]-DG positron emission tomography (PET). Thorax 1997; 52(5): 438-441. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/F Ausschlussgrund: E1

Heindel W, Du Mesnil DR, Kugel H, Ernst S, Tesch H, Diehl V et al. 31P-MR-Spektroskopie der menschlichen Leber: Spektrale Hinweise auf eine Lymphominfiltration. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 167(1): 62-70. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Mihara T, Matsuda K, Tottori T, Otsubo T, Kubota Y, Inoue Y. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery [Japanese]. No To Hattatsu 1997; 29(2): 134-144. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111(6): 1710-1717. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/D Ausschlussgrund: E2

Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1997; 38(9): 1344-1348. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. Dis Colon Rectum 1997; 40(10): 1195-1204. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: Nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 1997; 202(2): 441-446. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.;Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/D Ausschlussgrund: E1

Stroszczynski C, Amthauer H, Hosten N, Mapara M, Ricke J, Jochens R et al. Einsatz der Ga-67-SPECT bei Patienten mit malignen Lymphomen nach primarer Chemotherapie fur die weitere Therapieplanung: Vergleich mit einem Spiral-CT. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 167(5): 458-466. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. Radiol Clin North Am 1997; 35(2): 457-485. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: A prospective analysis of 50 cases. Chest 1997; 112(6): 1480-1486. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Willoch F, Arnold S, Noachter S, Bartenstein P. Die Positronen-Emissionstomographie in der präoperativen Epilepsiediagnostik. Der Nuklearmediziner 1997;(20): 107-113. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: A report of 106 cases. Eur J Nucl Med 1997; 24(6): 678-682. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. J Nucl Med 1997; 38(3): 343-348, Ausschlussgrund: E4

Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9(10): 1117-1122. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Kommentar: im MSAC-Bericht [Part 2 (ii)] Ausschlussgrund: A1

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal

carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(7): 1197-1202. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. Ann Surg 1998; 227(3): 319-323. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol 1998; 16(6): 2113-2125. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/Kostenvergleich Ausschlussgrund: E1

Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(5): 989-995. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. Neurology 1998; 50(5): 1316-1322. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Holder WDJr, White RLJr, Zuger JH, Easton EJJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann Surg 1998; 227(5): 764-769. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. J Am Coll Surg 1998; 187(2): 191-197. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin. Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nervenarzt 1998; 69(12): 1045-1060. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 1998; 16(3): 1075-1084. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/D Ausschlussgrund: E1

Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-18F-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with

cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol 1998; 16(5): 1770-1776. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Manolidis S, Donald PJ, Volk P, Pounds TR. The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. Acta Otolaryngol 1998; 534(Suppl): 1-11. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. Cancer 1998; 83(2): 245-253. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

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. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité
Kommentar: im MSAC-Bericht [Part 2(ii)] Ausschlussgrund: A1

Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue 18f fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br J Surg 1998; 85(11): 1506-1511. P/D (veraltet?); Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Results of a prospective study of 100 patients. Cancer 1998; 82(9): 1664-1671. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1998; 45(19): 253-259. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: A decision analysis. Ann Thorac Surg 1998; 66(6): 1876-1885. I/? (Wirtschaftlichkeitsanalyse); Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Treves ST, Mitchell KD, Habboush IH. Three dimensional image alignment, registration and fusion. Q J Nucl Med 1998; 42(2): 83-92. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT

fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases. Eur J Nucl Med 1998; 25(11): 1495-1501. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V., P/D Ausschlussgrund: E1

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Oncol 1998; 16(6): 2142-2149. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V., P/D Ausschlussgrund: E1

Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, Von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 66(3): 886-893. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions: Standardizing data on outcomes. N Engl J Med 1998; 339(6): 380-386. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E2

Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. Semin Oncol 1999; 26(5): 577-583. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Akhurst T, Larson SM, Macapinlac H, Fong Y, Kemeny N. Fluorodeosyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) immediately post hepatic cryotherapy predicts recurrence of tumor in the liver. 1999 ASCO Annual Meeting. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;(625a): A2415 Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic approach to pancreatic cancer. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(3): 709-722. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16(Suppl 1): 25-30. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 1999; 14(6): 1376-1380. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/D Ausschlussgrund: E1

Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R et al. Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen--Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 72 Patienten. Nuklearmedizin 1999; 38(1): 24-30. Stellungnahme

Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999; 40(10): 1706-1715. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW, Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: The need for standardization. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 663-680. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s. Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213(2): 530-536. HTA-Bericht; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; I/SR Ausschlussgrund: E1

Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17(3): 894-901. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 1999; 178(4): 282-287. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: Diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. Anticancer Res 1999; 19(4A): 2437-2442. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Geworski L. Qualitätskontrolle bei der Positronenemissionstomographie. Der Nuklearmediziner 1999;(22): 23-29. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg 1999; 229(2): 286-291. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/? Ausschlussgrund: E1

Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1999; 109(6): 880-885. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL et al. PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 1999; 68(3): 1022-1028. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G. et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with 18F FDG to the assessment of myocardial viability. J Cardiovasc Surg 1999; 40(3): 363-372. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Lorenzen J, Buchert R, Bleckmann C, Munchow N, Bohuslavizki KH. Fokussuche bei Patienten mit Fieber unklarer Genese: Ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose hilfreich. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1999; 171(1): 49-53. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Lucignani G, Landoni C, Paolini G, Messa MC, Gilardi MC, Rossetti C et al. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: A synopsis of methods and indications. Rays 1999; 24(1): 81-95. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999; 212(3): 803-809. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(4): 801-819. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 83(1): 18-29. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Reske SN. Aktueller Stand der Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik abdomineller Tumoren. Schweiz Rundsch Med Prax 1999; 88(3): 52-54. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 67(3): 790-797. P/F; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Schoder H, Campisi R, Ohtake T, Hoh CK, Moon DH, Czernin J et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for

the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999; 33(5): 1328-1337. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Stroszczynski C, Oellinger J, Hosten N, Spahn G, Amthauer H, Ricke J et al. Staging and monitoring of malignant lymphoma of the bone: Comparison of 67Ga scintigraphy and MRI. J Nucl Med 1999; 40(3): 387-393. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Tomiyoshi K, Inoue T, Higuchi T, Ahmed K, Sarwar M, Alyafei S et al. Metabolic studies of 18F-alpha-methyl tyrosine in mice bearing colorectal carcinoma LS-180. Anticancer Drugs 1999; 10(3): 329-336. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with 18Ffluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999; 134(5): 503-513. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Wagner JD, Schaecker D, Davion D, Colen J, Saxman S, Hutchins G et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol 1999; 17(5): 1508-1515. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. Strahlenther Onkol 1999; 175(8): 356-373. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-18F fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. J Nucl Med 1999; 40(1): 205-212. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E3

Zhang X, Liu X, Shi R, Wu Q, Gao R, Liu Y et al. Evaluation of the clinical value of combination of 99mTc-MIBI myocardial SPECT and 18F-FDG PET in assessing myocardial viability. Radiat Med 1999; 17(3): 205-210. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol 1999; 10(10): 1181-1184. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité 173 Ausschlussgrund: E4

Buchmann I, Cremerius U. FDG-PET zur Diagnostik, Re-Staging und Therapiekontrolle maligner Lymphome. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 201-210. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. Acta Cardiol 2000; 55(3): 193-195. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Diederichs CG, Schirmeister H, Staib L. Aktueller Stand der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 167-184. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit; I/R Ausschlussgrund: E1

Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: Priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. Eur J Nucl Med 2000; 27(11): 1598-1609. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/? Kosten/Nutzen Ausschlussgrund: E1

Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. Chirurg 2000; 71(1): 80-85. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Guillem JG, Puig-La Calle J, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Dis Colon Rectum 2000; 43(1): 18-24. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm) and large (>3 cm) lymph node lesions. Chest 2000; 117(3): 773-778. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT- und PET-Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2000; 172(7): 630-635. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl

Med 2000; 41(7): 1177-1189. HTA-Bericht; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors: Preliminary results. Surg Endosc 2000; 14(11): 1005-1009. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. Langenbecks Arch Surg 2000; 385(2): 129-134. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs and results of surgery. Epilepsia 2000; 41(9): 1139-1152. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. Chest 2000; 117(2): 346-353. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; I/gesundheitsökonomische Analyse (vgl. Ref-ID 785) Ausschlussgrund: E1

Lieberz D, Sextro M, Paulus U, Franklin J, Tesch H, Diehl V. How to restrict liver biopsy to high-risk patients in early-stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Hematol 2000; 79(2): 73-78. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48(2): 93-96. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Lottes G, Schober O. Kosten fur die F-18-FDG-PET bei einem Satellitenkonzept: Update. Nuklearmedizin 2000; 39(3): 72-76. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E3

Mortele KJ, Lemmerling M, De Hemptinne B, De Vos M, De Bock G, Kunnen M. Postoperative findings following the Whipple procedure: Determination of prevalence and

morphologic abdominal CT features. Eur Radiol 2000; 10(1): 123-128. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. Epilepsia 2000; 41(7): 843-849. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol 2000; 11(10): 1273-1279. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343(4): 254-261. P/D; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Pirich C, Schwaiger M. The clinical role of positron emission tomography in management of the cardiac patient. Rev Port Cardiol 2000; 19(Suppl 1): 89-100. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. Cancer Control 2000; 7(5): 437-451. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Schwarz A, Kuwert T. Klinische Wertigkeit der PET in der Neuromedizin. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 153-160. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making. Am J Surg 2000; 180(1): 1-5. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ et al. O-(2-18Ffluoroethyl)-L-tyrosine and L-methyl-11C methionine uptake in brain tumours: Initial results of a comparative study. Eur J Nucl Med 2000; 27(5): 542-549. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. Am J Clin Oncol 2000; 23(1): 47-52. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000; 43(6): 759-770. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ et al. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. J Nucl Med 2000; 41(10): 1657-1663. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. Nucl Med Commun 2000; 21(9): 793-798. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin Ausschlussgrund: E1

Franzius C, Sciuk J. Positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose in childhood and adolescence. Der Nuklearmediziner 2000; 23(4): 287, Ausschlussgrund: E1

Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: Cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. Eur J Nucl Med 2000; 27(10): 1457-1464, Ausschlussgrund: E4

The Blue Cross and Blue Shield Association. FDG positron emission tomography in lymphoma. Tecnologica MAP Suppl 2000; 9-10, Ausschlussgrund: A2

Adams S. Staging und Rezidiv-Diagnostik von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Der Nuklearmediziner 2001; 24(1): 47-54. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: Update 2002. AHA 2001; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1758-1765. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Baum RP. Positronen-Emissions-Computertomographie mit F-18-FDG in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms und zur Dignitätsabklärung von pulmonalen Raumforderungen. Der Nuklearmediziner 2001; 24(1): 9-24. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit; I/NR Ausschlussgrund: E1

Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. J Nucl Med 2001; 42(1): 79-86. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Bähre M, Meller B. ET mit Koinzidenz-Kameras: Medizinische und ökonomische Effizienz. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 117-120. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E2

British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56(2): 89-108. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/LL Ausschlussgrund: E4

Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: Response evaluation by positron emission tomography. Ann Surg 2001; 233(3): 300-309. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer 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. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité
Kommentar: im MSAC-Bericht [Part 2 (ii)] und im systematischen Review von Pakos (2005)
Ausschlussgrund: A1

Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. Oncol Rep 2001; 8(2): 337-339. P/F; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on the evaluation of diagnostic agents. CPMP 2001; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Dietlein M, Moka D, Weber K, Theissen P, Schicha H. Kosteneffektivitat der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren: Ein Vergleich gesundheitsokonomischer Daten. Nuklearmedizin 2001; 40(4): 122-128. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit; I/? Kosten / Nutzen Ausschlussgrund: E1

Dresel S, Schwenzer K, Brinkbaumer K, Schmid R, Szeimies U, Popperl G et al. F-18 FDG-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren: Vergleichende Untersuchungen mit Hybrid-PET, Ring-PET und CT. Nuklearmedizin 2001; 40(5): 172-178. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Dresel S, Schwenzer K. Stellenwert von Koinzidenz-Kamera-PET-Untersuchungen bei Kopf-Hals-Tumoren. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 179-186. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E2

Dunagan D, Chin R, McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. Chest 2001; 119(2): 333-339. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 2001; 37(7): 862-869. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Freeny PC. Pancreatic carcinoma: Imaging update 2001. Dig Dis 2001; 19(1): 37-46. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42(5): 1-93. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Systematischer Review; I/? Ausschlussgrund: E4

Griesinger F. Klinische Notwendigkeit und Bedeutung der Früherfassung der Therapie: Response bei Bronchialkarzinom. Der Nuklearmediziner 2001; 24(1): 25-30. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E2

Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. Chest 2001; 120(2): 521-527. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. Pneumologie 2001; 55(8): 367-377. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; I/SR Ausschlussgrund: E1

Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP et al. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: Impact on management and prognostic stratification. J Nucl Med 2001; 42(11): 1605-1613. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 2001;

91(2): 302-310. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Intensity Modulated Radiation Therapy Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(4): 880-914. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 2001; 48(40): 923-927. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. Abdom Imaging 2001; 26(3): 254-259. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol 2001; 12(6): 825-830. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité
Kommentar: im systematischen Review von Pakos (2005) und im Facey-Bericht (2007)
Ausschlussgrund: A1

Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. Ann Nucl Med 2001; 15(3): 217-224. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Lauer I, Haase A. PET mit einer Koinzidenz-Gammakamera: Resultate bei ausgewählten onkologischen Fragestellungen. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 187-194. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E2

Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. Cancer 2001; 91(8): 1530-1542. HTA-Bericht; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation der Positronen-Emisions-Tomographie. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001;(9): 895-902. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. Int J Oncol 2001; 19(1): 53-58. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2001; 115(4): 793-800. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité
Kommentar: im Facey-Bericht (2007) und im systematischen Review von Zijlstra (2006)
Ausschlussgrund: A1

Plein S, Sivananthan AM. The role of positron emissiontomography in cardiology. Radiography 2001; 7(1): 11-20. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(3): 468-475. P/RCT-IS; Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference Onko-PET III, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11): 1707-1723. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité; Systematischer Review Ausschlussgrund: E4

Schlag PM, Amthauer H, Stroszczynski C, Felix R. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorectalen Rezidivtumor. Chirurg 2001; 72(9): 995-1002. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E4

Schönberger J, Eilles C. Stellenwert der Koinzidenz-Gammakamera-PET bei Tumoren des Thorax und Abdomens sowie Wertigkeit in der Vitalitätsdiagnostik des Herzens. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 159-174. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E2

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods. J Clin Oncol 2001; 19(2): 414-419. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: A prospective database study. Ann Surg 2001; 233(3): 293-299. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Van Der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIa: Therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(5): 269-277. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. Coron Artery Dis 2001; 12(Suppl 1): 12-18. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund : E4

Weiner GM, Jenicke L, Buchert R, Bohuslavizki KH. FDG-PET zur Lokalisationsdiagnostik bei entzundlichen Erkrankungen unklarer Genese: Zwei Fallstudien. Nuklearmedizin 2001; 40(4): 35-38. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Zimny M. Stellenwert der PET mit Koinzidenz-Kamera bei Kopf-Hals-Tumoren. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 175-178. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Kuwert T. Wertigkeiten der Positronenemissionstomographie in der Behandlung von Lymphompatienten. Strahlenther Onkol 2001; 177(3): 160-161, Ausschlussgrund: E4

Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. Nuklearmedizin 2001; 40(1): 23-30. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. Strahlenther Onkol 2001; 177(3): 138-144, Ausschlussgrund: E4

Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. Australas Radiol 2001; 45(1): 9-18, Ausschlussgrund: E1

Ng AK, Kuntz KM, Mauch PM, Weeks JC. Costs and effectiveness of staging and treatment options in early-stage Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(4): 979-989, Ausschlussgrund: E3

Buchmann I, Reske SN. Novel imaging techniques in NHL: Clinical results with PET imaging. Ann Hematol 2001; 80(Suppl 3): 54-57, Ausschlussgrund: E4

Bartenstein P, Asenbaum S, Catafau A, Halldin C, Pilowski L, Pupi A et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain imaging using 18-F-FDG.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(10): 43-48. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. Q J Nucl Med 2002; 46(1): 24-34. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E et al. Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET: Appropriate uptake period and size-dependence of the results. Nuklearmedizin 2002; 41(2): 108-113. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Coleman RE. Value of FDG-PET scanning in management of lung cancer. Lancet 2002; 359(9315): 1361-1362. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/Comment Ausschlussgrund: E1

Dietlein M, Schicha H. PET in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Kosten/Nutzen-Aspekte. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 202-207. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Geworski L, Knoop BO, De Wit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. J Nucl Med 2002; 43(5): 635-639. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection: CT, MRI, PET or US. Can J Gastroenterol 2002; 16(2): 101-105. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. Am J Gastroenterol 2002; 97(6): 1386-1391. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Jacobs AD. Gemcitabine-based therapy in pancreas cancer: Gemcitabine-docetaxel and other novel combinations. Cancer 2002; 95(Suppl 4): 923-927. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: A prospective study. J Nucl Med 2002; 43(4): 492-499. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. J Nucl Med

2002; 43(8): 1018-1027. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. Cancer 2002; 94(4): 879-888. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(5): 681-690. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(7): 915-921. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Lopez HE, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Bohmig M, Langrehr J et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. Radiology 2002; 224(1): 34-41. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. Cancer 2002; 95(Suppl 4): 912-922. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N et al. Role of fiberscopic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 73(2): 407-411. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E2

Pfluger T, Vollmar C, Porn U, Schmid R, Dresel S, Leinsinger G et al. Kombinierte PET/MRT-Diagnostik bei zerebralen und pädiatrischen Fragestellungen. Der Nuklearmediziner 2002; 25(2): 122-128. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. Endoscopy 2002; 34(1): 29-42. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald F et al. Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: A comparison to 18F-FDG PET and clinical data. Nuklearmedizin 2002; 41(3): 143-147. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T et al. Value of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: A prospective study. J Clin Oncol 2002; 20(2): 388-395. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Fachverband Elektromedizinische Technik Ausschlussgrund: E1

Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: Correlation with histopathology. Lung Cancer 2002; 35(2): 179-187. P/F; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Schafers M. Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht. Nuklearmedizin 2002; 41(1): 3-13. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit; Ausschlussgrund: E4

Schmidt S, Nestle U, Walter K, Licht N, Ukena D, Schnabel K et al. Optimierung der Bestrahlungsplanung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Hilfe von 18FDG-PET. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 217-220. P/F; Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. Semin Nucl Med 2002; 32(4): 240-271. I/SR; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Simo M, Lomena F, Setoain J, Perez G, Castellucci P, Costansa JM et al. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. Nucl Med Commun 2002; 23(10): 975-982. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V. Ausschlussgrund: E1

Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 214-216. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: Clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. Am J Gastroenterol 2002; 97(9): 2263-2270. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomilly R et al. Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: Prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. J Nucl Med 2002; 43(12): 1667-1673. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E1

Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van Der Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359(9315): 1388-1393. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; Stellungnahme Fachverband Elektromedizinische Technik; P/RCT Ausschlussgrund: E1

Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124(3): 511-519. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. J Surg Res 2002; 103(2): 160-164. Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; P/D Ausschlussgrund: E1

Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. Ann Hematol 2002; 81(1): 20-25. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Zimmermann R, Vom, Schafers M, Schwaiger M. Positionsbericht nuklearkardiologische Diagnostik. Z Kardiol 2002; 91(1): 88-92. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Leitlinie Ausschlussgrund: E4

Zimny M, Wildberger JE, Cremerius U, DiMartino E, Jaenicke S, Nowak B. Combined image interpretation of computed tomography and hybrid PET in head and neck cancer. Nuklearmedizin 2002; 41(1): 14-21. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Borrego D, Vazquez AR. A proposal for the rational use of the PET in oncology. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(3): 163-173, Ausschlussgrund: E4

Haslinghuis-Bajan LM, Hooft L, Van Lingen A., Van Tulder M., Deville W, Mijnhout GS et al. Rapid evaluation of FDG imaging alternatives using head-to-head comparisons of full ring and gamma camera based PET scanners: A systematic review. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 208-213. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E1

Lind P. Prinzip und klinische Bedeutung: Ein Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der F-18 FDG Positron Emissions Tomographie (PET). Wiener klinische Wochenschrift 2002; 114(3a): 13-19, Ausschlussgrund: E4

Menzel C, Dobert N, Mitrou P, Mose S, Diehl M, Berner U et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma: Increasing the body of evidence in favor of the method. Acta Oncol 2002; 41(5): 430-436, Ausschlussgrund: E4

Zinzani P, L., Chierichetti F, Zompatori M, Tani M, Stefoni V et al. Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation. Leuk Lymphoma 2002; 43(6): 1239-1243, Ausschlussgrund: E4

Dietlein M, Weber W, Schicha H. 18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms: Evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/Nutzenabwägungen. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Stellungnahme Fachverband Elektromedizinische Technik Ausschlussgrund: E1

Dietlein M, Schicha H. Verguetung der PET bei onkologischen Fragestellungen in Europa: Eine Umfrage. Nuklearmedizin 2003; 42(3): 80-85. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.; Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Giannopoulou C. Navigating the paraneoplastic neurological syndromes. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(3): 333-338. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348(25): 2500-2507. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; P/RCT-IS oder P/D Ausschlussgrund: E1

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348(25): 2535-2542. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/NR Ausschlussgrund: E2

Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Lüdemann L, Ruf J, Gutberlet M et al. Use of statistical parametric mapping for evaluation of 18F-FDG-PET studies infrontal lobe epilepsy. Nuklearmedizin 2003; 42(5): 190-196. Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: The guidelines. Chest 2003; 123(Suppl 1): 147-156. I/LL; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E4

Staak JO, Dietlein M, Engert A, Weihrauch MR, Schomacker K, Fischer T et al. Nuklearmedizinische Aspekte in der Diagnostik und Therapie des Hodgkin-Lymphoms.

Nuklearmedizin 2003; 42(1): 19-24. Stellungnahme Vivantes Netzwerk für Gesundheit Ausschlussgrund: E4

Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S. Stellungnahme PET-Zentrum Charité; I/NR Ausschlussgrund: E4

Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 2003; 123(Suppl 1): 137S-146S. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Systematic Review; I/SR Ausschlussgrund: E1

Weber WA, Dietlein M, Hellwig D, Kirsch CM, Schicha H, Schwaiger M. PET mit 18F-Fluordeoxyglukose in der Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: Evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/ Nutzenabwägungen. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 135-144. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; I/LL Ausschlussgrund: E1

Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. JAMA 2003; 290(24): 3199-3206, Ausschlussgrund: E4

Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. 2002 Standards, Options and Recommendations for use of positrons emission tomography with 18F]FDG in oncology. [French]. Bulletin du Cancer 2003; 90(2): 5-15, Ausschlussgrund: A2

Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003; 362(9378): 139-146, Ausschlussgrund: E4

Franzius C, Schober O. Assessment of therapy response by FDG PET in pediatric patients. Q J Nucl Med 2003; 47(1): 41-45, Ausschlussgrund: E4

Weihrauch MR, Dietlein M, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Prognostic significance of 18F-flourodeoxyglucose positron emission tomography in lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44(1): 15-22, Ausschlussgrund: E4

Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. Lancet 2003; 361(9361): 943-951, Ausschlussgrund: E4

Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2004; 90(3): 620-625, Ausschlussgrund: E2

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN). DGN-Zertifikat für PET. Nuklearmedizin 2005; 44(6) Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(7): 1160-1168. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: E4

Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4652-4661, Ausschlussgrund: E4

Kentos A, Rocmans P, Remmelink M, Feremans W. Long-term remission with surgery for recurrent localized Hodgkin lymphoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129(5): 1172, Ausschlussgrund: E4

Maher MM, Shepard JA. Imaging of thymoma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005; 17(1): 12-19, Ausschlussgrund: E4

Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(9): 1514-1523, Ausschlussgrund: E4

Reinhardt MJ, Herkel C, Altehoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: When do we really need FDG-PET. Ann Oncol 2005; 16(9): 1524-1529, Ausschlussgrund: E4

Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: Long-term results. Oncol Rep 2005; 14(5): 1209-1214, Ausschlussgrund: E4

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

Zijlstra JM, Hoekstra OS, Lindauer-Van Der Werf G, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Systematic review of F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma. Blood 2005; 106(11): 933 Vrije Univ Amsterdam, Ctr Med, Med Lib, NL-1081 HV Amsterdam, Netherlands. Ausschlussgrund: E4

Eghbali H, Raemaekers J, Carde P. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2005; 75(Suppl 66): 135-140, Ausschlussgrund: E4

Bamberg M, Diehl V, Herrmann T, Jurgens H, Siewert JR, Kotzerke J. Positronen-Emissions-Tomografie in der Onkologie: Bestandteil der ärztlichen Behandlungskunst. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(10): 512-515. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) Ausschlussgrund: E4

Bordessoule D, Jaccard A, Chaury MP, Desfougeres M, Monteil J. Clinical impact of PET in Hodgkin, non Hodgkin lymphoma and myeloma: An update. [French]. Medecine Nucleaire 2006; 30(3): 129-143, Ausschlussgrund: E4

Bordessoule D, Jaccard A, Chaury MP, Desfougeres M, Monteil J. Utility of PET scanning in lymphoma and non Hodgkin lymphoma. [French]. Oncologie 2006; 8(4): 322-330, Ausschlussgrund: E4

Normand C, Payoux P, Zerdoud S, Ouhayoun E, Carles X, Simon J et al. Incidence of injected CT-scan on PET interpretation for initial lymphoma assessment [French]. Medecine Nucleaire 2006; 30(4): 229-234, Ausschlussgrund: E4

Alinari L, Castellucci P, Elstrom R, Ambrosini V, Stefoni V, Nanni C et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Leuk Lymphoma 2006; 47(10): 2096-2101, Ausschlussgrund: E4

Alinari L, Ambrosini V, Castellucci P, Tani M, Stefoni V, Nanni C et al. Discordant response to chemotherapy: An unusual pattern of fluoro-deoxy-D-glucose uptake in heavily pre-treated lymphoma patients. Leuk Lymphoma 2006; 47(6): 1048-1052, Ausschlussgrund: E4

Ambrosini V, Rubello D, Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Zinzani P et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET in gastric MALT lymphoma. Nucl Med Rev Cent East Eur 2006; 9(1): 37-40, Ausschlussgrund: E4

Bucerius J, Herkel C, Joe AY, Altehoefer C, Finke J, Moser E et al. 18F-FDG PET and conventional imaging for assessment of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. An analysis of 193 patient studies. Nuklearmedizin 2006; 45(3): 105-110, Ausschlussgrund: E4

Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S, Juweid M, Glatting G, Schirrmeister H et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. Cancer Res 2006; 66(22): 11055-11061, Ausschlussgrund: E2

Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28(8): 501-512, Ausschlussgrund: E3

Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. Haematologica 2006; 91(4): 475-481. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: A1

Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R et al. Positron emission tomography/ computed tomography: Diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol 2006; 135(3): 293-302, Ausschlussgrund: E3

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood 2006; 107(1): 52-59. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: A1

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2006; 91(4): 482-489, Ausschlussgrund: E3

Jeanguillaume C, Metrard G, Rakotonirina H, Morel O, Berthelot C, Blaire T et al. Delayed 18-F-FDG PET imaging of central nervous system lymphoma: Is PET better than MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(11): 1370-1371, Ausschlussgrund: E4

Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(9): 1025-1031, Ausschlussgrund: E2

Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. Cancer 2006; 107(11): 2678-2687. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: E4

La Fougere C, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(12): 1417-1425, Ausschlussgrund : E4

Lane KA, Bilyk JR. Preliminary study of positron emission tomography in the detection and management of orbital malignancy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006; 22(5): 361-365, Ausschlussgrund : E1

Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr 2006; 30(4): 689-694, Ausschlussgrund: E4

Nasr Ben Ammar C, Chaari N, Kochbati L, Besbes M, Maalej M. Primary non-Hodgkin lymphoma of the liver: case report and review of the literature [French]. Cancer Radiother 2006; 10(8): 595-601, Ausschlussgrund: E4

Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Matthies A et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: Correlation with MRI and clinical follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(2): 164-168, Ausschlussgrund : E4

Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. Ann Hematol 2006; 85(11): 759-767, Ausschlussgrund: E4

Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. J Nucl Med 2006; 47(10): 1643-1648, Ausschlussgrund: E3

Sattar T, Griffeth LK, Latifi HR, Glass J, Munker R, Lilien DL. PET imaging today: Contribution to the initial staging and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphomas. J La State Med Soc 2006; 158(4): 193-201, Ausschlussgrund: E4

Schot BW, Pruim J, Van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. Haematologica 2006; 91(4): 490-495, Ausschlussgrund: A1

Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, Johnson D, Dick S et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. Arch Dermatol 2006; 142(5): 577-584, Ausschlussgrund: E2

Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. Ann Oncol 2006; 17(5): 780-784, Ausschlussgrund: E4

Adams EJ, Almazan C, Morland B, Bradbury I, King R, Rheinberger P. Joint project of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment Part 2: Managing the diffusion of positron emission tomography with health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22(2): 149-154, Ausschlussgrund: E4

Hastings J, Adams EJ. Joint project of the international network of agencies for health technology assessment. Part 1: Survey results on diffusion, assessment, and clinical use of

positron emission tomography. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22(2): 143-148, Ausschlussgrund: E4

Tsang R, Hodgson D, Crump M. Hodgkin's lymphoma. Curr Probl Cancer 2006; 30(3): 107-158, Ausschlussgrund: E4

Coordinating author for ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's disease: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18(Suppl 2): 52-53. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: E4

Boisson N, Cachin F, Kelly A, De Freitas D, Isnardi V, Mestas D et al. PET-CT in the Hodgkin's disease. [French]. Medecine Nucleaire 2007; 31(10): 562-567, Ausschlussgrund: E4

Diehl V, Kobe C, Haverkamp H, Dietlein M, Engert A. FDG-PET for Assessment of Residual Tissue after Completion of Chemotherapy in Hodgkin Lymphoma: Report on the 2nd Interim Analysis of the PET Investigation in the Trial HD15 of the GHSG. ASH Annual Meeting Abstracts 2007; 110(11): 212, Ausschlussgrund: A1

Baudard M, Comte F, Conge AM, Mariano-Goulart D, Klein B, Rossi JF. Importance of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning for the monitoring of responses to immunotherapy in follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2007; 48(2): 381-388, Ausschlussgrund: E3

Brepoels L, Stroobants S, De Wever WF, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J et al. Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: Response assessment by integrated international workshop criteria. Leuk Lymphoma 2007; 48(8): 1522-1530, Ausschlussgrund: E4

Brepoels L, Stroobants S, De Wever WF, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. Leuk Lymphoma 2007; 48(8): 1539-1547, Ausschlussgrund: E4

Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. Blood 2007; 109(3): 905-909. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: E2

Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, Itti E, Gisselbrecht C, Rahmouni A et al. Respective prognostic values of germinal center phenotype and early 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2007; 92(6): 778-783, Ausschlussgrund: E4

Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, Deville L, Ertault M, Brice P et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Cancer 2007; 110(6): 1361-1369, Ausschlussgrund: E4

Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P et al. The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma [Spanish]. Med Clin (Barc) 2007; 129(18): 688-693, Ausschlussgrund: E2

Gayed I, Eskandari MF, McLaughlin P, Pro B, Diba R, Esmaeli B. Value of positron emission tomography in staging ocular adnexal lymphomas and evaluating their response to therapy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2007; 38(4): 319-325, Ausschlussgrund: E4

Girinsky T, Ghalibafian M, Bonniaud G, Bayla A, Magne N, Ferreira I et al. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting. Radiother Oncol 2007; 84(2): 176-177, Ausschlussgrund: E3

Hoskin PJ, Chin Y, Wong W, Rojas A. The Value of SUV in FDG PET for Lymphoma. Clin Oncol 2007; 19(Suppl 3): 32, Ausschlussgrund: A2

Kasper B, Egerer G, Gronkowski M, Haufe S, Lehnert T, Eisenhut M et al. Functional diagnosis of residual lymphomas after radiochemotherapy with positron emission tomography comparing FDG- and FLT-PET. Leuk Lymphoma 2007; 48(4): 746-753, Ausschlussgrund: E2

Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. J Nucl Med 2007; 48(10): 1626-1632, Ausschlussgrund: E3

Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. Neurolymphomatosis-diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. Hematol Oncol 2007; 26(1): 43-45, Ausschlussgrund: E4

Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(4): 399-402, Ausschlussgrund: E4

Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Frey KA, Shulkin BL. Comparison of (18)F Flurodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. Leuk Lymphoma 2007; 48(4): 699-707, Ausschlussgrund: E4

Ng AP, Wirth A, Seymour JF, Lee M, Hogg A, Januszewicz H et al. Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. Leuk Lymphoma 2007; 48(3): 596-600, Ausschlussgrund: E4

Nogami M, Nakamoto Y, Sakamoto S, Fukushima K, Okada T, Saga T et al. Diagnostic performance of CT, PET side-by-side and fused image interpretations for restaging of non-Hodgkin lymphoma. Ann Nucl Med 2007; 21(4): 189-196, Ausschlussgrund: E2

Quearles van Ufford HME, Quekel LGBA, Van Waes PFGM, de Haas PJ, De Klerk JMH. Diagnostic evaluation of separately acquired PET and CT images by nuclear medicine physicians and radiologists in cancer patients. Hell J Nucl Med 2007; 10(2): 105-108, Ausschlussgrund: E3

Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. Eur J Radiol 2007; 66(2): 325-321, Ausschlussgrund: E2

Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. Ann Hematol 2007; 86(12): 897-903, Ausschlussgrund : E2

Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: The role of FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(1): 60-67, Ausschlussgrund: E4

Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: Relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer 2007; 110(3): 652-659, Ausschlussgrund: E4

Valette F, Querellou S, Oudoux A, Carlier T, Dupas B, Chatal JF. Comparison of positron emission tomography and lymphangiography in the diagnosis of infradiaphragmatic Hodgkin's disease. Acta Radiol 2007; 48(1): 59-63, Ausschlussgrund: E4

Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. Hematology 2007; 12(5): 423-430, Ausschlussgrund: E4

Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, Fanti S, Tani M, Stefoni V et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2007; 7(4): 291-295, Ausschlussgrund: E4

Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 571-578. Stellungnahme Prof. Dr. V. Diehl, Studienleitung Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) Ausschlussgrund: E4

Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: What is the evidence base. Nucl Med Commun 2007; 28(5): 335-354, Ausschlussgrund: E4

Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY et al. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: Is an end of treatment exam necessary in all patients. Ann Oncol 2007; 18(4): 658-664, Ausschlussgrund: E4

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Lymphoma: EORTC protocol 20051-H10. Oncologie 2007; 9(Suppl 1): 89-91, Ausschlussgrund: A2

Andre M, Raemaekers J, Van Der Maazen R, Reman O, Van't Veer M, Lutgenburg E et al. The H10 EORTC/GELA randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92(5): 7, Ausschlussgrund: A2

Barrington S, O'Doherty M, J., Mackewn J, Schleyer P, Mouncey P et al. Organisation of national central review of FDG-PET imaging in a UK randomised trial in early stage Hodgkin lymphoma. Haematologica 2007; 92(5): 72, Ausschlussgrund: E4

Paolini R, Rampin L, Rodella E, Ramazzina E, Banti E, Al-Nahhas A et al. The prognostic value of 18F-FDG PET-CT in the management of Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a prospective study. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10(2): 87-90, Ausschlussgrund: E4

Izarduy L, Mucientes J, Lapena L, Martinez M, Rodriguez B, Carmona E et al. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT in evaluation of treatment response in Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imag 2007;(34): 298, Ausschlussgrund: E4

Paolini R, Rampin L, Rodella E, Ramazzina E, Banti E, Al-Nahhas A et al. The prognostic value of 18F-FDG PET-CT in the management of Hodgkin's lymphoma: Preliminary results of a prospective study. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10(2): 87-90, Ausschlussgrund: E4

Peinado M, Font C, Portero R, Aguirre A, Chinchilla A, Garcia D et al. 18F-Fluorodeoxiglucose positron emission tomography to evaluate therapy response in lymphomas. Systematic review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imag 2007;(34): 291, Ausschlussgrund: A1

Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye A, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation 2008; 85(5): 707-712, Ausschlussgrund: E4

Provencio M, Fayad LE. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma [Spanish]. Med Clin (Barc) 2008; 130(2): 60-65, Ausschlussgrund: E2

Altamirano J, Esparza J, R., De La Garza Salazar J, Calvo P, S. et al. Staging, response to therapy and restaging of lymphomas with 18F-FDG PET. Arch Med Res 2008; 39(1): 69-77, Ausschlussgrund: E3

Altamirano J, Esparza J, R., De La Garza Salazar J, Calvo P, S. et al. Staging, response to therapy and restaging of lymphomas with 18F-FDG PET. Arch Med Res 2008; 39(1): 69-77, Ausschlussgrund: E3

Bishton MJ, Hicks RJ, Westerman DA, Prince MH, Wolf M, Seymour JF. A prospective study of the separate predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET and molecular response in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma following treatment with iodine-131-rituximab radio-immunotherapy [Italian]. Haematologica 2008; 93(5): 789-790, Ausschlussgrund: A2

Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Dupas B, Morschhauser F, Gastinne T, Le Gouill S et al. Evaluation of response to fractionated radioimmunotherapy with 90Y-epratuzumab in non-Hodgkin's lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Haematologica 2008; 93(3): 390-397, Ausschlussgrund: E3

Chen W, L., Ho C, L. Disseminated diffuse large B cell lymphoma of bone on PET scan. Int J Hematol 2008; 88(1): 1-2, Ausschlussgrund: E4

Elstrom R, L., Leonard J, P., Coleman M, Brown R et al. Combined PET and low-dose noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. Ann Oncol 2008; 2008 Jun 10. [Epub ahead of print], Ausschlussgrund: E4

Hines-Thomas M, Kaste S, Hudson M, Howard SC, Liu W, Wu J et al. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2008; 51(2): 198-203, Ausschlussgrund: E2

Khong P, Pang C, Liang R, Kwong Y, Au W. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. Ann Hematol 2008; 87(8): 613-621, Ausschlussgrund: E4

Kuo P, McClennan B, Carlson K, Wilson LD, Edelson RL, Heald PW et al. FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. Mol Imaging Biol 2008; 10(2): 74-81, Ausschlussgrund: E4

La Fougere C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Brockel N, Morhard D et al. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined 18F]FDG PET/CT. Nuklearmedizin 2008; 47(1): 37-42, Ausschlussgrund: E4

Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G et al. Role of whole-body (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. Radiol Med (Torino) 2008; 113(4): 578-590, Ausschlussgrund: E4

Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. Q J Nucl Med Mol Imaging 2008; 52(1): 9-16, Ausschlussgrund: E2

Rutherford S, Andemariam B, Philips S, Elstrom R, Chadburn A, Furman R et al. FDG-PET in prediction of splenectomy findings in patients with known or suspected lymphoma. Leuk Lymphoma 2008; 49(4): 719-726, Ausschlussgrund: E4

Subbiah V. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2008; 358(7): 743, Ausschlussgrund: E4

Watanabe N, Murakami J, Kameda K, Kato H, Kamisaki Y, Noguchi K et al. F-18 FDG-PET imaging in adult T-cell leukemia lymphoma. Clin Nucl Med 2008; 33(6): 423-425, Ausschlussgrund: E4

Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med 2003; 44(8): 1301-1314, Ausschlussgrund: E1

Löffler M, Lathan B, Hasenclever D, Rüffler U, Petit M, Tesch H et al. Studienprotokolle der Primärtherapie. 1995. Stellungnahme Prof. Felix, Virchow-Klinikum Berlin; Stellungnahme PET-Zentrum Charité Ausschlussgrund: E2

NHS Executive West Midlands. A pre-appraisal project to evaluate the economic and clinical potential of PET scanning as a diagnostic technique. 1996. , Ausschlussgrund: A2

Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. PET: Addition of new indication. 1997. (URL: http://www.admin.ch/bag), Ausschlussgrund: A2

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III, Agencia de Evaluacíon de Tecnologías Sanitarias. Informe sobre la tomografía por emisíon de positrones (PET) en oncologia clínica no neurológica. 1997. (URL: http://www.isciii.es/htdocs/index.jsp), Ausschlussgrund: E1

Adams E, Flynn K. Positron emission tomography: Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease. 1998. (URL: http://www.va.gov/vatap/), Ausschlussgrund: E1

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography.[French]. 1998. (URL: http://cedit.aphp.fr/), Ausschlussgrund: A2

Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. PET-Center in Basek (without own Cyclotron). 1998. (URL: http://www.admin.ch/bag), Ausschlussgrund: A2

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography.[French]. 1999. (URL: http://cedit.aphp.fr/), Ausschlussgrund: A2

Robert G, Milne R. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. 1999. (URL: http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ316.htm), Ausschlussgrund: E4

Hayes. Positron emission tomography (PET) for malignant lymphoma. 2000. (URL: http://www.hayesinc.com/), Ausschlussgrund: A2

Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography. 2000. (URL: http://www.msac.gov.au/reports.htm), Ausschlussgrund: E1

Müller A, Stratmann-Schone D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000. (URL: http://www.dimdi.de/) Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.; HTA-Bericht Ausschlussgrund: E4

Agencia de Evaluacíon de Tecnologías Sanitarias. Tomografía por emisíon de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica (revisíon sistemática). 2001. (URL: http://www.isciii.es/aets/), Ausschlussgrund: E3

Almazan C. Positron emission tomography (PET) in oncology in Catalonia: Current state and proposal for monitorisation. 2001. (URL: http://www.aatrm.net/html/en/dir393/doc7921.html), Ausschlussgrund: E4

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography.[French]. 2001. (URL: http://cedit.aphp.fr/), Ausschlussgrund: E2

Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: Part 2. MSAC; 2001. (URL: http://www.msac.gov.au/reports.htm), Ausschlussgrund: E1

Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. Positron emission tomography (PET). 2001. (URL: http://www.admin.ch/bag/), Ausschlussgrund: A2

Almazan C. Proposal for the indication of PET in oncology with public coverage in Catalonia. 2002. (URL: http://www.aatrm.net/html/en/dir393/doc7921.html), Ausschlussgrund: E4

Blue Cross Blue Shield Association. FDG PET to manage patients with an occult primary carcinoma and metastasis outside the cervical lymph nodes. 2002. (URL: http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/), Ausschlussgrund: E1

Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. 2002. Report Nr. 2. (URL: http://www.nhshealthquality.org/), Ausschlussgrund: E4

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. CT-PET scanners: Systematic review, expert panel. [French]. 2002. (URL: http://cedit.aphp.fr), Ausschlussgrund: E1

Hayes. Positron emission tomography (PET) for other malignancies. 2002. (URL: http://www.hayesinc.com/), Ausschlussgrund: A2

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Oncoguía de linfoma B difuso de células grandes. 2003. (URL: http://www.aatrm.net), Ausschlussgrund: E4

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Oncoguía de linfoma de Hodgkin. 2004. (URL: http://www.aatrm.net), Ausschlussgrund: E4

Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies. 2004. (URL: http://www.saude.gov.br/sctie), Ausschlussgrund: E5

Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. 2004. (URL: http://www.isciii.es/aets), Ausschlussgrund: E1

Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography for Hodgkins disease. 2005. (URL: http://www.saude.gov.br/sctie), Ausschlussgrund: E5

Körholz D, Wallace W, Landman-Parker J. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group: First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. 2006. Stellungnahme Prof. Dr. med. D. Körholz, Studienleiter EuroNet-PHL-LP1, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin Ausschlussgrund: E4

Verein zur Förderung und Verbreitung der Positronen-Emissions-Tomographie. PET/CT zwischen Innovationsförderung und Mengenproblem. Petersberger Gespräch zum Aspekt der Innovationsimplementierung. 2006. Stellungnahme Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) Ausschlussgrund: E4

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Register of positron emission tomography scans and assessment of its therapeutical impact in oncology. 2006. (URL: http://www.aatrm.net/html/en/dir393/doc7921.html), Ausschlussgrund : E4

Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R. Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de uso tutelado. 2006. (URL: http://www.isciii.es/aets), Ausschlussgrund: E1

Anhang C: Beurteilung der Qualität von HTA-Berichten und systematischen Übersichten

Anhang C-1: Oxman und Guyatt - Kriterien [26,27]

Item	Frage	Ja	Nein	teilweise	unklar	Nicht relevant
1	Wurde die Suchmethodik berichtet?	☐	☐	☐	--	--
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?	☐	☐	--	☐	--
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?	☐	☐	☐	--	--
4	Wurde Selektionsbias vermieden?	☐	☐	☐	--	--
5	Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet	☐	☐	☐	--	--
6	Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet?	☐	☐	☐	☐	--
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	☐	☐	☐	☐	☐
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	☐	☐	☐	☐	☐
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und /oder die Analyse unterstützt?	☐	☐	☐	☐	--

Anhang C-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von HTA-Berichten und systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [26,27]

Die Extraktionstabellen im Anhang F enthalten eine ausführlichere Gesamtbeurteilung der methodischen Qualität.

Evidenzsynthesen, die auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt den Mindestpunktwert von 5 erreicht haben (entspricht OG-Kriterium 10):

HTA-Bericht	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9
AETSA, 2006 [33]	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+
AOTM, 2006 [34]	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-
HAS, 2005 [35]	+	+	+	?	+	+	n.r.	n.r.	+
KCE, 2005 [36]	+	+	+	+	+	+/-	n.r.	n.r.	+
Kwee, 2008 [41]	+	+	+	+	+	+	n.r.	n.r.	+/-
NIHR, 2007 [37]	+	+	+	+	+	?	n.r.	n.r.	+
MSAC 2001 [38]	+	+	+	?	+	+	n.r.	n.r.	+/-
Pakos, 2005 [43]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Terasawa, 2008 [147]	+	+	+	+	+	+	n.r.	+	+/-
UETS, 2004 [39]	+	+	+	?	+	+/-	n.r.	n.r.	+
Zijlstra, 2006 [44]	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-

OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; +/-: Kriterium trifft teilweise zu; n.r.: nicht relevant; ?: unklar

Evidenzsynthesen, die im zweiten Screening eingeschlossen wurden und mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt beurteilt wurden:

HTA-Bericht	Referenz	Kommentar
ICSI, 2001	Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma, and recurrent melanoma [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: July 2007]; gelesen unter: http://www.icsi.org/index.asp	von ICSI im April 2005 zurückgezogen

Evidenzsynthesen, welche den Mindestpunktwert von 5 auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt nicht erreicht haben:

HTA-Bericht	Referenz
AETMIS, 2001	Dussault FP, Nguyen VH, Rachet F. Positron emission tomography in Québec [online]. Letztes Update 2001 [Zugriff am: Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/.
AETSA, 2000	Agencia de Evaluacíon de Tecnologías Sanitarias. Tomografía de emisión de positrones (PET): síntesis de investigacíon sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas [online]. Letztes Update Feb. 2000 [Zugriff am: 26 Sept. 2007]; gelesen unter: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/pet_pub.pdf.
Gambhir, 1996	Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(9): 1428-1436.
Isasi, 2005	Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005; 104(5): 1066-1074.
Bradbury, 2002	Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. 2002. Report Nr. 2. (URL: http://www.nhshealthquality.org/).

Anhang D: Beurteilung der Qualität von Primärstudien in systematischen Übersichten

Anhang D-1: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbeurteilung von Primärstudien in systematischen Übersichten

Item	Frage	Ja	Nein	unklar
1	War das Spektrum der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Versorgungspraxis erhalten werden?	☐	☐	☐
2	Wurden die Selektionskriterien klar beschrieben?	☐	☐	☐
3	Ist es wahrscheinlich, dass der Referenzstandard die gesuchte Erkrankung korrekt klassifiziert?	☐	☐	☐
4	Ist die Zeitspanne zwischen Referenzstandard und Indextest kurz[a] genug, um ausreichend sicher zu sein, dass die gesuchte Erkrankung sich zwischen den Tests nicht verändert hat?	☐	☐	☐
5	Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl aus der Stichprobe mit dem Referenzstandard untersucht?	☐	☐	☐
6	Haben die Untersuchten den gleichen Referenzstandard erhalten unabhängig von den Ergebnissen des Indextests?	☐	☐	☐
7	War der Referenzstandard unabhängig vom Indextest (z. B. war der Indextest nicht im Referenzstandard enthalten)?	☐	☐	☐
8	Wurde die Durchführung des Indextests genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	☐	☐	☐
9	Wurde die Durchführung des Referenzstandards genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	☐	☐	☐
10	Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Wissen der Ergebnisse des Referenzstandards ausgewertet?	☐	☐	☐

11	Wurden die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet?	☐	☐	☐
12	Standen in der Studie die gleichen klinischen Daten zur Verfügung, wie sie in der realen Versorgungssituation zur Verfügung stehen?	☐	☐	☐
13	Wurden nicht interpretierbare/grenzwertige Ergebnisse berichtet?	☐	☐	☐
14	Wurden die Gründe für Studienabbrüche erklärt?	☐	☐	☐
a: Ist der Referenzstandard die klinische Nachbeobachtung muss die Frage umformuliert werden.				

Anhang D-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Primärstudien

Tabelle 37: Beurteilung der eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT

Studie	Q1[a]	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	B – V – D	Beurteilung der Qualität	FS
Fruchart, 2006 [47]	?	+	+	+	+	+	?	+	-	+	?	+	?	+	7 – 1 – 1	Keine erkennbaren bis leichte Mängel	B1/P
Gallamini, 2007 [49]	?	+	?	+	+	+	?	+	-	+	+	+	?	?	6 – 1 – 1	Einige Mängel	B1/P
Haioun, 2005 [46]	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	-	?	-	6 – 1 – 2	Einige Mängel	B1/P
Hutchings, 2007 [50]	?	-	+	+	+	+	?	+	-	?	?	?	?	-	4 – 0 – 1	Deutliche Mängel	A/P
Schot, 2007 [51]	?	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?	-	?	+	6 – 1 – 1	Einige Mängel	B1/P
Zinzani, 2006 [48]	?	+	+	+	+	+	?	+	-	?	?	?	?	-	4 – 1 – 1	Deutliche Mängel	B1/P

+ QUADAS-Kriterium erfüllt; - QUADAS-Kriterium nicht erfüllt; ? QUADAS-Kriterium unklar; B: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche das Bias-Risiko beurteilen (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14), maximal 9 Punkte; V: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Variabilität beurteilen (1, 2), maximal 2 Punkte; D: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Qualität der Studienbeschreibung beurteilen (8, 9, 13), maximal 3 Punkte, FS: entsprechende Fragestellung des G-BA;

a: Q1-Q14 entsprechen den QUADAS-Kriterien

Tabelle 38: Beurteilung des Interimsberichtes der HD 15 Studie anhand der QUADAS-Kriterien [15-17]

Studie	Q1[a]	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	B – V – D	Beurteilung der Qualität	FS
HD15-Studie	?	-	+	+	+	?	?	-	?	+	?	?	-	?	4 – 0 – 0	deutliche Mängelb	B2/P

+ QUADAS-Kriterium erfüllt; - QUADAS-Kriterium nicht erfüllt; ? QUADAS-Kriterium unklar; B: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche das Bias-Risiko beurteilen (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14), maximal 9 Punkte; V: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Variabilität beurteilen (1, 2), maximal 2 Punkte; D: erzielte Punktzahl für die QUADAS-Kriterien, welche die Qualität der Studienbeschreibung beurteilen (8, 9, 13), maximal 3 Punkte, FS: entsprechende Fragestellung des G-BA;

a: Q1-Q14 entsprechen den QUADAS-Kriterien

b: Beurteilung des Interimsberichtes, fehlende Informationen und unklare Aussagen sind möglicherweise auf das Format des Interimsberichts zurückzuführen

Anhang E: Technische Angaben zur PET-Untersuchung

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissionsscan -Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykäme Patienten	Fasten (h)	Aus-wertung
Fruchart, 2006 [47]	Dedicated PET camera (ECAT Exact HR+, Siemens AG, D)	4.6	60	2.5 MBq/kg	7	ja	n. g.	≥ 4	visuell
Gallamini, 2007 [49]	1) PET/CT (GE Healthcare, USA)			1) 370 MBq					
	2) dedicated multiring PET (Philips Medical Systems, NL)	n.g.	60	2) 259 MBq	n. g.	ja	ausgeschlossen	≥ 6	visuell / SUV
	3) full-ring PET (n.g)			3) 2 MBq/kg					
Haioun, 2005 [46]	Dedicated C-PET scanner (ADAC, USA)	n.g.	60	54 µCi/kg = 2.5 MB/kg	6	ja	ausgeschlossen	≥ 6	visuell
Hutching, 2007 [50]	GE LS Discovery PET/CT scanner (General Electric Medical Systems, USA)	n.g.	45–90	400 MBq	3	ja	Diabetiker ausgeschlossen	≥ 6	visuell

(Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissionsscan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykäme Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Picardi, 2007 [32]	dedicated PET (Advanced NXi, Generlal Electrics Medical Systems, USA)	n.g.	70-90	6 MBq/kg	4	ja	Diabetiker ausgeschlossen	≥ 6 h	visuell
Schot, 2007 [51]	ECAT 951/31 (Siemens CTI, USA)	6	90	5 MBq/kg	8[a]	ja	n.g.	n.g.	visuell
Zinzani, 2006 [48]	dedicated PET (Advance NX, Generlal Electrics Medical Systems, USA)	n.g.	70-90	6 MBq/kg	4	ja	Diabetiker ausgeschlossen	≥ 6 h	visuell

FDG: Fluor-Deoxy-Glukose, n.g.: nicht genannt, SUV: Standardized Uptake Value
a: beinhaltet Emission und Transmission

Anhang F: HTA-Extraktionstabellen

Die tabellarischen Zusammenfassungen der Evidenzsynthesen sind alphabetisch sortiert und soweit möglich nach den Fragestellungen des G-BA gegliedert. Die Struktur der Evidenzsynthesen, insbesondere der HTA-Berichte hat diese Aufteilung oft nur bedingt erlaubt. Staging und Restaging sind als Fragestellung A) und PET zur Beurteilung des Therapieansprechens von Lymphomen als Fragestellung B) zusammengefasst. Je nach Umfang bzw. Gliederung der Ergebnisse in den Evidenzsynthesen finden sich insbesondere zu Fragestellung B mehrere Tabellen, die mit B1, B2 und B3 nummeriert sind. Zur Fragestellung „PET zur Beurteilung von Rezidiven“ gibt es keine eigene Tabelle, da diese Fragestellug in den Evidenzsynthesen nicht separat diskutiert wurde, sondern in die anderen Fragestellungen miteinfloss. Das methodische Vorgehen der Evidenzsynthesen ist zusammengefasst präsentiert; dabei werden die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt, welche die Qualität der Evidenzsynthese beeinflussen.

Anhang F-1: AETSA, 2006 [33] – B1) Bestimmung des Behandlungsansprechens

AETSA 2006 **B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens während oder nach der Therapie**	
Suchperiode	1999 bis August 2006
Eingeschlossene Studien	1 Meta-Analyse: Zijlstra (s. separate Tabelle für Details und Resultate), s. Anhang F-10 10 Primärstudien (alle prospektiv, 7 mit konsekutiver Rekrutierung der Pat.) HL/NHL: 439/135 Das primäre Studienziel von 9 Studien war der prognostische Wert von FDG-PET zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (7 Studien zu Interims-PET und 3 Studien zu PET nach Abschluss der Behandlung).
Indextest	▪ PET oder PET/CT während und z.T. nach (Induktions-) Chemotherapie (nach 1-4 Zyklen, häufig mehrere Messzeitpunkte in der gleichen Studie) ▪ PET nach Therapie zur Untersuchung von Restgewebe im Mediastinum und/oder Abdomen ▪ Bestimmung des besten Zeitpunktes für die Durchführung einer PET vor autologer Stammzelltransplantation
Vergleichstest	▪ Gallium-Szintigraphie (1 Studie) ▪ CT (2 Studien) s. Kommentar 1
Referenzstandard	Nachbeobachtung mit verschiedenen Definitionen des „Überlebens“ (Overall survival, Progressionsfreies Überleben etc.)
Methodik des HTA-Berichtes	Aufbauend auf dem systematischen Review von Zijlstra wurden nur prospektive Studien nach 2004 gesucht und evaluiert. Die Primärstudien wurden anhand von leicht adaptierten QUADAS-Kriterien evaluiert. s. Kommentar 5+6 **Einschlusskriterien:**

	▪ Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens bei malignem Lymphom mittels PET oder PET/CT ▪ Interventionsstudien, prospektive Kohorten ▪ PET oder PET/CT mit FDG als Tracer, Untersuchung bei Chemotherapie (vor, während und/oder nach Therapie), nach Immunoradiotherapy oder autologer Knochenmarkstransplantation ▪ Referenzstandard: Biopsie, und/oder Verlaufsbeobachtung über > 1 Jahr mit anderen Bildgebungsverfahren (MRI, CT oder andere Tracer)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	Alle Studien wurden anhand der QUADAS-Kriterien evaluiert und die Ergebnisse der Beurteilung tabellarisch aufgeführt. Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt (d. h. in 20-40 % der Studien): ▪ Klare Beschreibung der Selektionskriterien ▪ Patientenspektrum entspricht Pat. in der Praxis ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards (diagnostischer Review Bias) ▪ Klarer Umgang mit nicht interpretierbaren/grenzwertigen Ergebnissen Insgesamt wurde die Studienqualität als mäßig beurteilt.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	10 Studien mit 574 eingeschlossene Pat., davon 552 Pat. mit PET oder PET/CT Ergebnissen Nur HL: 425 Pat. in 7 Studien (1 Studie bei mediastinalem Restgewebe, 2 Studien bei fortgeschrittenem HL) Nur aggressives NHL: 90 (1 Studie) HL/NHL: 14/45 (2 Studien) In einer Studie zu HL-Pat. wurden zwei Untergruppen mit Strahlentherapie behandelt. Alle Pat. erhielten Chemotherapien mit diversen Schemata, während die Therapie für HL-Pat. ähnlich war, erhielten NHL-Pat. sehr unterschiedliche Therapieformen
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Mittelwert oder Range und die Konfidenzintervalle)	s. Kommentar 2-3 **Interims-PET nach 2-3 Zyklen Chemotherapie: HL** **Indextest PET:** PPV: 23 % (95 % CI: 19.1 %-27.0 %) - 100 % (95 % CI: 93.7 %-100 %), NPV: 93.4 % (95 % CI: 92.6 %-94.3 %) - 100 % (95 % CI: 99.3 %-100 %) **Vergleichstest Gallium-SPECT** PPV: 66 %, NPV: 84 % **Interims-PET nach 1-2 Zyklen Chemotherapie bei NHL** **Indextest PET** PPV: 44.4 % (95 % CI: 42.9 %-45.9 %) - 85.7 (95 % CI: 82.0 %-89.4 %), NPV: 33.3 % (95 % CI: 16.3 %-50.3 %) - 90.7 % (95 % CI: 89.8 %-91.7 %) **Restaging nach Therapie: HL** **Indextest PET** PPV: 50 % (95 % CI: 43.5 %-56.5 %) - 100 % (95 % CI: 97.5 %-100 %),

	NPV: 94.3 % (95 % CI: 92.8 %-95.7 %) - 100 % (95 % CI: 97.1 %-100 %) **Vergleichstest CT** PPV: 7 %, NPV: 77 % **Vergleichstest Gallium-SPECT** PPV: 65 %, NPV: 90 % **Restaging nach Therapie bei NHL** **Indextest PET** PPV: 70.0 % (95 % CI: 67.4 %-72.6 %), NPV: 86.7 % (95 % CI: 85.8 %-87.5 %) **PET vor autologer Knochenmarkstransplantation nach 2. und 3. Zyklus (HL: 11 Pat., NHL: 28 Pat.)** **Indextest PET** PPV 72.7 % (95 % CI: 70.3 %-75.1 %) - 82.3 % (95 % CI: 79.3 %-85.4 %), NPV 60.0 % (95 % CI: 49.7 %-70.3 %) - 70.6 % (95 % CI: 67.5 %-76.7 %) Aufgrund der vorhandenen Heterogenität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Pat. mit negativem PET-Befund sowohl während Chemotherapie als auch nach Ende der Behandlung waren in der Nachbeobachtung häufiger krankheitsfrei als Pat. mit positivem PET-Befund. Bei den Pat. mit Hodgkin Lymphom war die PET dem CT bei der Beurteilung von Restgewebe nach Therapie überlegen.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Die Methodik des HTA-Berichtes ist adäquat. Die Beurteilung der Einzelstudien anhand der QUADAS-Kriterien und die Präsentation der Ergebnisse stellt die notwendige Transparenz über die Qualität der Daten her. ▪ In den Schlussfolgerungen zitieren die HTA-Autoren weitgehend Resultate aus den Primärstudien. Eine klare Schlussfolgerung fehlt. ▪ Der Einfluss der eingeschränkten Qualität der Primärstudien auf die Relevanz der Resultate wurde nicht herausgearbeitet. ▪ Die Angaben zu den Vergleichstests und ihrer diagnostischen Güte werden nicht systematisch in Tabellen oder im Text aufgeführt und es ist nicht immer klar, wie viele Studien schlussendlich zur Beurteilung beitragen. ▪ In der Diskussion ist z.T. unklar, was Meinung der Autoren des HTA-Berichtes ist und was die Meinung der Autoren der Primärstudien ist.
Kommentar	▪ Die Vergleichstests und die Angaben zu ihrer diagnostischen Genauigkeit werden nicht systematisch aufgeführt. Die angegebenen Studienzahlen entsprechen dem, was indirekt im Text und in den Tabellen an Angaben gefunden wurde. ▪ Im Text sind die Resultate nach Krankheitsentität aufgeteilt und es werden nur die positiven und negativen prädiktiven Werte angegeben, aber es wird nicht zitiert, aus welchen Studien diese Resultate gewonnen wurden. Daher werden hier keine Angaben zu der Zahl der

	Studien gemacht. ▪ Die Angaben zu Sens. und Spez. werden separat im Tabelle 34 aufgeführt und stammen aus den Ergebnisprofilen des HTA-Berichtes. ▪ Resultate für PET/CT wurden nicht separat aufgeführt. ▪ Das QUADAS-Kriterium 4 wurde nicht berücksichtigt, da Nachbeobachtung der Referenzstandard war. ▪ Das QUADAS-Kriterium 12 wurde dahingehend interpretiert, dass den Untersuchern in den Studien nicht mehr klinische Informationen vorliegen durften, als einem Kliniker maximal zur Verfügung steht.
Schlussfolgerungen	Stand 2006: Die Aussagen der HTA-Autoren bezüglich der prognostischen Aussagekraft von PET sind nachvollziehbar. Es sind aber noch weitere Studien nötig, um zu beurteilen, ob hier jeweils ein verändertes Management indiziert wäre. Es ist nicht klar, auf wie vielen Studien und welchen Patientenzahlen die Beurteilung der Vergleichstests beruht. Aus den gemachten Angaben liegt der Verdacht nahe, dass nur kleine Patientenzahlen vorliegen und die beobachteten Effekte daher sehr unsicher sind.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-2: AOTM, 2006 [34] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

AOTM, 2006 **A) Bestimmung des Tumorstadiums: Staging und Restaging**	
Suchperiode	1. Januar 1998 bis 20. März 2006
Eingeschlossene Studien	2 Primärstudien (retrospektive), Anzahl Pat. 87, HL/NHL: 60/27
Indextest	PET/CT für Restaging nach Lymphomtherapie bzw. bei Staging und Restaging
Vergleichstest	▪ CT
Referenzstandard	▪ Biopsie, andere Bildgebung, klinische Beobachtung, Ultraschall, PET ▪ Biopsie (ohne Zusatz-Informationen, welche Pat. eine Biopsie erhielten und welche nicht), klinische Beobachtung, andere diagnostische Methoden wie MRI, Szintigraphie, Labortests
Methodik des HTA-Berichtes	Suchstrategie, Beurteilung der Validität der Studien, Datenextraktion, statistische Auswertung und Interpretation der Resultate basierten auf dem Methodikpapier von MSAC [148]. Die Studien wurden nach den QUADAS-Kriterien beurteilt, die Ergebnisse mittels Meta-Analyse gepoolt. **Einschlusskriterien:** ▪ Pat. mit der Diagnose der jeweiligen onkologischen Fragestellung ▪ Pro- und retrospektive klinische Studien mit einer Beurteilung der Resultate von PET/CT, ohne Einschränkung des Tracers. ▪ Verifikation der Vergleichstechnologien mittels unabhängigem Referenzstandard ▪ Vergleichstechnologien: CT, MRI, endoskopischer US, Fein-Nadelaspiration, Szintigraphie ▪ Endpunkte: diagnostische Genauigkeit im Vergleich mit Referenzstandard oder klinischer Beobachtung; Änderung der therapeutischen Entscheidung; Auswirkungen auf klinische Endpunkte oder Sicherheit.

Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	Für beide Studien wurde die QUADAS-Bewertung aufgeführt. In beiden Studien erhielt nicht jeder Patient den Referenztest. In einer Studie erhielten die Pat. nicht den gleichen Referenzstandard unabhängig vom Indextest. In beiden Studien wurde der Referenzstandard mit Wissen über die Resultate des Indextests interpretiert. In einer Studie wurde der Indextest ohne Wissen über die Resultate des Referenzstandard interpretiert, in der anderen nicht. In beiden Studien war unklar, ob zur Beurteilung der PET/CT-Ergebnisse die gleichen klinischen Befunde zur Verfügung standen wie in der Praxis. Es ist unklar, ob die Zeit zwischen Indextest und Referenzstandard jeweils kurz genug war, um ausreichend sicher zu sein, dass sich der Gesundheitszustand nicht verändert hat.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	Alle eingeschlossenen Studien
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, s. Kommentar 2)	**Indextest PET/CT** Sens.: 75-100 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest CT** Sens.: 25-100 %, Spez.: 53.8-100 %, s. Kommentar 1+2
Einfluss auf das Management	Eine Studie fand eine signifikant unterschiedliche diagnostische Genauigkeit zwischen PET/CT und PET für die Stadien-Klassifizierung nach Ann Arbor: PET/CT korrekt in 96 % CT korrekt in 48 %, p=0.002 DOR 28 (95 % CI: 3.35-1227.94), statistisch signifikant
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Die diagnostische Genauigkeit von PET/CT war sowohl für nodalen als auch extranodalen Befall besser als CT. Beim Restaging waren die Sens. und Spez. von PET/CT höher als die von CT. Die Meta-Analyse in dieser Studie zeigte, dass PET/CT eine höhere Sens. und Spez. hat als CT beim Staging. Bei der Beurteilung des Staging nach der Ann-Arbor-Klassifikation war PET/CT häufiger korrekt als CT. Der Unterschied war statistisch signifkant. s. Kommentar 3
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Die Qualität der Primärstudien wurde anhand der QUADAS-Kriterien beurteilt und im Anhang präsentiert. Bei beiden Studien bestehen deutliche methodische Mängel (s. methodische Bewertung der HTA-Autoren). ▪ In einer Studie wurden bei den gleichen Pat. zum einen der nodale, zum anderen der extranodale Befall untersucht, und beide Ergebnisse unzulässigerweise in der gleichen Analyse gepoolt. ▪ In der Diskussion der Studienergebnisse wurde nicht auf die eingeschränkte Studienqualität und die Konsequenzen für die Aussagekraft der Ergebnisse eingegangen.
Kommentare	▪ Die Werte wurden anhand der präsentierten 4-Feldertafel post hoc von den Berichterstellern errechnet ▪ Die Resultate der Meta-Analyse werden wegen des unzulässigen

	Poolings hier nicht präsentiert. ▪ In ihren „Schlussfolgerungen“ fassen die Autoren lediglich die Ergebnisse nochmals zusammen.
Schlussfolgerungen	Stand 2006: Die Studien zeigen eine Überlegenheit von PET/CT verglichen mit alleinigem CT. Aufgrund der methodischen Mängel der Primärstudien und den kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-3: HAS, 2005 [35] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

HAS, 2005 **A) Bestimmung des Tumorstadiums: Staging und Restaging**	
Suchperiode	2. April 2002 bis 10. Oktober 2004
Eingeschlossene Studien	1 Primärstudie (retrospektiv), Anzahl Pat. 60, HL/NHL: 42/18
Indextest	▪ PET/CT für LK-Befall ▪ PET/CT für Organbefall ▪ PET/CT für LK-Befall und Organbefall wurde bei den gleichen Pat. durchgeführt.
Vergleichstest	▪ CT
Referenzstandard	Alle verfügbaren Informationen (klinische Nachbeobachtung, „biologique“, Bildgebung, Histologie) Beurteilung der Befunde. Bei Diskordanz gemeinsame Beurteilung durch Nuklearmediziner und Radiologen.
Methodik des HTA-Berichtes	Für die Studie werden keine Validitätskriterien aufgeführt. Sie sind z.T. in den Einschlusskriterien enthalten, die wegen der geringen Anzahl an identifizierten Studien großzügig gehandhabt wurden **Einschlusskriterien:** ▪ Vergleich von PET/CT mit PET, PET plus CT (ohne Fusion), MRI oder CT ▪ Endpunkte: Vergleich der diagnostischen Genauigkeit/Stadieneinteilung, wobei jeder Pat. Index- und Vergleichstests erhält. ▪ „Ausreichende“ Qualität des Referenzstandard (nicht weiter definiert) ▪ Homogene Indikationsstellung für PET/CT ▪ Homogene Patientenpopulationen (prospektiv, retrospektiv mit vordefinierten Einschlusskriterien) ▪ ≤ 20 % an nicht interpretierbaren Testergebnissen
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	Retrospektive Studie mit eingeschränkter Aussagekraft, u.a., da: ▪ Ausschließlich Re-Evaluation der diskordanten Befunde. ▪ Heterogene Definition des Referenzstandards. ▪ Fehlerhaftes Pooling der Resultate (Doppelzählung der Pat. mit Organ- und Lymphknotenbefall) ▪ Die Ergebnisse der Autoren erlaubten keine Beurteilung einer höheren Spez.. Bei der möglicherweise verbesserten Sens. ist der Bezug der Analyse unklar.

Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	1 Studie (Staging: 19 Pat., Restaging: 41 Pat.)
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Mittelwert bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**Lymphknotenbefall (Patientenbasiert):** **Indextest PET/CT** Sens.: 94 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest CT** Sens.: 88 %, Spez.: 86 % **Organbefall (Patientenbasiert):** **Indextest PET/CT** Sens.: 88 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest CT** Sens.: 50 %, Spez.: 90 % Unzulässiges Pooling der Ergebnisse (Mehrfachzählung der gleichen Pat.) ➔ keine Präsentation der gepoolten Ergebnisse durch die HTA-Autoren. Bei der Analyse aller Fälle fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen PET/CT und CT zum Ausschluss einer Pathologie (p=0.004), wobei aber nicht klar ist, ob hier die Sens. oder der NPV zur Berechnung benutzt wurde.
Einfluss auf das Management	Änderung der Therapie bei 2 Pat. aufgrund des CT- verglichen mit 9 Pat. aufgrund des PET/CT-Befundes.
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Die Studie liefert Hinweise, dass im Vergleich zum CT die Sens. von PET/CT für die Stadieneinteilung bei Lymphompatienten möglicherweise höher ist.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	Die HTA-Autoren führen in ihren Einschlusskriterien zentrale Qualitätskriterien auf, die aber nicht immer scharf definiert wurden. Die eingeschlossene Primärstudie hat zahlreiche methodische Mängel, die ausführlich diskutiert werden.
Schlussfolgerungen	Stand 2004: Die Beurteilung der HTA-Autoren ist nachvollziehbar. Aufgrund der methodischen Mängel der Primärstudie und der kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-4: KCE, 2005 [36] Fragestellungen A) und B1)

Anhang F-4.1: KCE, 2005 [36] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

KCE, 2005 **A) Bestimmung des Tumorstadiums**	
Suchperiode	Januar 2002 bis April 2005
Eingeschlossene Studien	5 HTA-Berichte (FNCLCC [62], HTBS [86], MSAC, ICES [85], AETMIS) 28 Primärstudien in den HTA-Berichten s. Kommentar 1
Indextest	▪ PET
Vergleichstest	▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ Knochenmarksbiopsie ▪ Knochenszintigraphie ▪ Routinediagnostik
Referenzstandard	**FNCLCC-Bericht:** ▪ Für Lymphknoten: Histologie ▪ Für extralymphatische Lokalisationen: Histologie der positiven Fälle (1 Studie), konventionelle Bildgebung (restliche Studien) **HTBS-Bericht:** ▪ Nachbeobachtung **MSAC-Bericht:** ▪ Konventionelle Bildgebung oder Nachbeobachtung plus CT oder Nachbeobachtung plus Pathologie **ICES-Bericht:** ▪ Pathologie (1 Studie), keine Information zu restlichen Studien **AETMIS-Bericht:** ▪ Biopsie oder konventionelle Bildgebung oder Nachbeobachtung, falls Diskordanz zwischen PET und CT (1 Studie), keine Information zu restlichen Studien Es ist aus der Tabelle nicht ersichtlich, welcher Referenzstandard in den einzelnen Studien für die Bestimmung der diagnostischen Güte genutzt wurde.
Methodik des HTA-Berichtes	Die Qualität der HTA-Berichte und systematischen Reviews wurde anhand der INAHTA Checkliste für HTA Berichte und der holländischen Cochrane Checkliste für Systematische Reviews erfasst. Die Skala für die Beurteilung der HTA-Berichte umfasst die Kategorien „ausgezeichnet“, „gut“, „ausreichend“ und „schlecht“. Für jede klinische Indikation wurde die Datenlage zusammengefasst Je nach Grad der Evidenz wurde für Indikationen ohne klare Schlussfolgerungen und/oder veralteter Datenlage nach aktueller Primärliteratur gesucht.
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	AETMIS-Bericht: ausreichend FNCLCC-Bericht: ausreichend HTBS-Bericht: ausgezeichnet ICES-Bericht: ausreichend MSAC-Bericht: ausgezeichnet

	Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung (nach Thornbury und Fryback), Level 2-3 (Level 2: Effizienz betreffs der diagnostische Genauigkeit, Level 3: Effizienz betreffs des diagnostischen Denkens)
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	FNCLCC-Bericht, MSAC-Bericht, ICES-Bericht, AETMIS-Bericht Wegen der erheblichen Überlappung der Primärstudien zwischen den HTA-Berichten lässt sich die Gesamtzahl der eingeschlossenen Primärstudien nicht eindeutig feststellen. Im HTBS-Bericht fanden sich keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	s. Kommentar 2 **Lymphknoten** **Indextest PET:** Sens.: 99.2 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest CT:** Sens.: 83.2 %, Spez.: 99.8 % **Andere Lokalisationen** **Indextest PET:** Sens.: 77-100 %, Spez.: 72-100 %, PPV: 62-100 %, NPV: 50-100 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie:** Sens.: 50-95 %, Spez.: 51-95 % **Vergleichstest CT:** Sens.: 20-100 %, Spez.: 33-100 % **Knochenmarksbefall** **Indextest PET:** Sens.: 79 %, Spez.: 76 %, PPV: 62 %, NPV: 90 % **Vergleichstest Knochenmarksbiopsie:** Sens.: 58 %, Spez.: 100 % Die Rolle von PET für die Entdeckung von Läsionen im Knochen oder Knochenmark ist kontrovers. **Milzbefall** **Indextest PET:** Sens.: 92 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie:** Sens.: 50 %, Spez.: 95 % Die Sens. der Gallium-Szintigraphie ist insgesamt hoch. Der Nutzen im Bauchraum ist aufgrund der Ausscheidung von Gallium durch den Darm jedoch beschränkt.
Sonstiges	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 follikulärem 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.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	Keine Studie berichtet über den Auswirkung von PET auf das Patientenoutcome.
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	PET scheint beim initialen Staging und der Diagnose von Rezidiven (Lymphknotenbefall und extralymphatische Lokalisationen) eine bessere diagnostische Genauigkeit (einschliesslich Sens. und Spez.) zu besitzen. Die Konsequenzen für die Nachtestwahrscheinlichkeit oder eine diagnostische Schwelle werden nicht erwähnt. Einige Studien mit sehr großer Heterogenität sprechen Änderungen im Patientenmanagement an.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Die Datenlage wurde nach den Kriterien von Fryback und Thornbury auf ihre Handlungskonsequenzen für die Patientenversorgung eingeteilt. ▪ Die Auswahlkriterien für die HTA-Berichte sind unklar. Der KCE-Bericht enthält HTA-Berichte, die im vorliegenden Bericht aufgrund von methodischen Mängeln ausgeschlossen wurden. ▪ Die Qualität der HTA-Berichte wurde mit den INAHTA-Kriterien beurteilt und es wurde eine Gesamtbewertung abgegeben. Inwieweit die Bewertung bei der Interpretation der Ergebnisse genutzt wurde, ist nicht klar. ▪ Ob Resultate sich auf Pat. oder Läsionen beziehen ist oft schlecht nachvollziehbar. ▪ Tabellen und Text enthalten zum Teil unterschiedliche Ergebnisse, ohne dass die Diskrepanzen weiter erklärt werden.
Kommentar	Es handelt sich bei dieser Fragestellung ausschließlich um ein Review of Reviews. Die Zahl der Primärstudien für die einzelnen Schätzungen ist nicht ersichtlich aufgrund der Überlappungen zwischen den HTA-Berichten. Die überwiegende Mehrheit, aber nicht alle, in den HTAs eingeschlossenen Studien bewerten die Vollring-PET Die in den Schlussfolgerungen der HTA-Autoren angesprochenen „Änderungen im Patientenmanagement“ wurden im HTA-Bericht nicht berichtet.
Schlussfolgerungen	Stand 2005: Die Schlussfolgerungen der Autoren sind mehr beschreibend als wertend im Vergleich zu anderen diagnostischen Testverfahren. Die Kondensierung der Datenlage im Rahmen eines „Reviews of Reviews“ deckt ein breites Spektrum an Berichten mit unterschiedlichen Perspektiven ab, geht aber auf Kosten der Transparenz und Nachvollziehbarkeit von Aussagen und Schlussfolgerungen. Der Schluss, dass es für PET „Hinweise“ für eine bessere diagnostische Genauigkeit gibt, erscheint angesichts der methodischen Schwächen der Einzelstudien angemessen.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-4.2: KCE, 2005 [36] – B) Behandlungsansprechen und Prognose

KCE, 2005 **B) Beurteilung des Behandlungsansprechens (während und nach Therapie) und Prognose**	
Suchperiode	Januar 2002 bis April 2005
Eingeschlossene Studien	**HTA-Berichte:** 4 HTA-Berichte (FNCLCC, HTBS, MSAC, ICES) ▪ Restgewebe: 20 Primärstudien ▪ Prognose: 10 Primärstudien ▪ Behandlungsansprechen: 4 Primärstudien s. Kommentar 1 **Primärliteratur:** 5 prospektive Studien, Anzahl Pat. 209, HL/NHL: 116/93
Indextest	**HTA-Berichte:** ▪ Restgewebebeurteilung: PET ▪ Prognose: PET nach Chemotherapie/SUV ▪ Therapieansprechen: PET, PET in Verlauf der Behandlung **Primärliteratur:** ▪ PET für Restgewebe ▪ Interims-PET ▪ PET (in 2 Studien ohne nähere Angaben über Zeitpunkt)
Vergleichstest	**HTA-Berichte:** ▪ Restgewebebeurteilung: CT, MRI ▪ Prognose: - ▪ Therapieansprechen: CT **Primärliteratur:** ▪ Restgewebe: - ▪ Prognose:- ▪ Therapieansprechen (Interims-PET): Gallium-Szintigraphie (1 Studie), keiner (1 Studie) ▪ Andere: CT
Referenzstandard	**HTA-Berichte:** ▪ Restgewebe: Nachbeobachtung, Pathologie und Nachbeobachtung oder keine Angaben ▪ Prognose: Nachbeobachtung oder keine Angaben ▪ Therapieansprechen: Nachbeobachtung **Primärliteratur (s. Kommentar 1):** ▪ Restgewebe: Nachbeobachtung mindestens 3 Monate, CT, Knochenmarksbiopsie (1 Studie) ▪ Therapieansprechen: ▪ PET während Therapie: Nachbeobachtung ▪ Andere: Nachbeobachtung
Methodik des HTA-Berichtes	s. auch Fragestellung A) Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte anhand der QUADAS-Kriterien und den Evaluationskriterien des American College of Physicians (ACP).

	Einschlusskriterien: ▪ Diagnostische Studien ▪ Mindestens 10 Pat. ▪ Studien mit dem Grad A oder B nach den ACP-Kriterien Grad A: Prospektive Studien mit breiter Verallgemeinerbarkeit für verschiedene Pat. und ohne signifikante methodische Fehler. Grad B: Prospektive Studien mit weniger breiter Verallgemeinerbarkeit und nur wenigen, gut beschriebenen Fehlern, (deren Einfluss auf die Schlussfolgerungen beurteilt werden kann).
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	▪ FNCLCC-Bericht: ausreichend ▪ HTBS-Bericht: ausgezeichnet ▪ MSAC-Bericht: ausgezeichnet ▪ ICES-Bericht: ausreichend Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung (nach Thornbury und Fryback): Level 2-3 (s. auch Fragestellung A) Alle Primärstudien erhielten „Grad B“. Die Resultate der QUADAS-Bewertung wurden nicht präsentiert.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	**HTA-Berichte:** ▪ Restgewebe: FNCLCC-Bericht, HTBS-Bericht, MSAC-Bericht (5 von 6 Studien in FNCLCC-Bericht) ▪ Prognose: MSAC-Bericht ▪ Behandlungsansprechen: MSAC-Bericht **Primärliteratur: Therapieansprechen** HL/NHL (1 Studie): 16/43 Pat. HL (3 Studien): 100 Pat. NHL (1 Studie): 50 Pat. 1 Studie enthält keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**HTA-Berichte:** **Restgewebe** **Indextest PET:** Sens.: 43-100 %, Spez.: 69-100 %, PPV: 44-100 %, NPV: 67-100 % **Vergleichstest CT:** Sens.: 71-100 %, Spez.: 17-65 %, PPV: 19-60 %, NPV: 50-100 % **Prognose (1 Studie)** **Indextest PET nach 1 Zyklus Chemotherapie:** Sens.: 82 %, PPV: 90 % **Indextest PET nach Therapie:** Sens.: 45 %, PPV: 83 % **Therapieansprechen** **Indextest PET:** Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 97 % **Vergleichstest CT:** **Sens.: 100 %, Spez.: 23 %, PPV: 38 %, NPV: 100 %**

	Primärstudien **Restgewebe (1 Studie)** **Indextest PET:** Sens.: 30 %, Spez.: 100 % **Prognose am Ende der Therapie (1 Studie)** **Indextest PET:** PPV: 49 %, NPV: 96 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie:** PPV: 65 %, NPV: 90 % **Entdeckung von Rezidiven (1 Studie)** **Indextest PET:** Sens.: 82 %, Spez.: 92 % **Vergleichstest CT:** Sens.: 73 %, Spez.: 15 %
Sonstiges	**HTA-Berichte:** FNCLCC-Bericht: Nach Chemotherapie haben Pat. mit positivem PET-Befund ein kürzeres PFS und Gesamtüberleben nach einem Jahr. FNCLCC-Bericht (während Behandlung): ▪ positiver PET-Befund: 87-100 % der Pat. erleiden Rückfall ▪ negativer PET-Befund: 84-87 % der Pat. ohne Rückfall nach Mindestzeitraum von 1 Jahr **Globales Überleben bei Restgewebe** PET pos.: Überleben 20 % (± 18 %) nach 1 Jahr, 0-4 % nach 2 Jahren mit Rückfallrate von 100 % PET neg.: Überleben 87 %(± 7 %) bis 100 % nach 1 Jahr, 68 %± 11 % bis 85 % nach 2 Jahren mit Rückfallrate von 17 % **Primärstudien:** Das Überleben korreliert mit dem PET-Ergebnis nach 2 Zyklen Chemotherapie (Kaplan Meier, $p<0.001$)
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Für die Beurteilung von Restgewebe gibt es klinische Daten bis zum Niveau des diagnostischen Denkens nach Fryback und Thornbury, da PET die klinische Entscheidung für die Nachbeobachtungsstrategie erleichtert. Für die Prognose gibt es Daten zur diagnostischen Genauigkeit. Für die Beurteilung des Therapieansprechens gibt es Daten zur diagnostischen Genauigkeit Die kleine Zahl an Studien erlaubt keine Rückschlüsse auf die Rolle von PET bei der Nachbeobachtung von Lymphomen.

Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	s. Fragestellung A) ▪ Zwischen dem Text und den Tabellen gibt es Inkonsistenzen bezüglich des Ranges, welche nicht erklärt werden. ▪ Die Zusammenfassung und Schlussfolgerungen der HTA-Autoren bleibt vague.
Kommentar	Überlappungen der eingeschlossenen Primärstudien zwischen den HTA-Berichten verhindern Angaben über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Pat. In der Spalte „compare“ der Ergebnistabellen der Primärstudien bleibt die Bezugsgröße (Referenzstandard und/oder Vergleichstest) unklar.
Schlussfolgerungen	Stand 2005: s. auch Fragestellung A) Die Spannweiten zu den Schätzungen der diagnostischen Güte zwischen den Studien sind groß. Tendenziell scheint die diagnostische Güte mit PET besser als mit CT, aber dies ist nicht konsistent der Fall. Der hohe Grad an Kondensierung der Information verschließt dem Leser eine eigenständige Bewertung der Datenlage von PET bei Restgewebe, Prognose und Therapieansprechen im Vergleich zu alternativen diagnostischen Maßnahmen.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-5: Kwee, 2008 [41] – Fragestellungen A) und B2)

Anhang F-5.1: Kwee, 2008 [41] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

Kwee, 2008 **A) Bestimmung des Tumorstadiums: Initiales Staging**	
Suchperiode	bis 25. Juli 2007
Eingeschlossene Studien	2 Primärstudien (retrospektiv oder unklar), Anzahl Pat. 150 (einschließlich Pat. mit Restaging)
Indextest	▪ PET Läsionen- oder Regionenbasierte Beurteilung in beiden Studien ▪ In 1 Studie Unterteilung der Resultate nach Vollring-PET und PET als Teil einer PET/CT, PET/CT und PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung)
Vergleichstest	▪ CT
Referenzstandard	▪ Klinisch-radiologische Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten (Einschlusskriterium)
Methodik der systematischer Review	Checkliste mit 7 Kriterien zur internen Validität und 5 Kriterien zur externen Validität von diagnostischen Studien zur Bildgebung [15,149,150] **Ausschlusskriterien:** ▪ Nicht alle Pat. mit adäquatem und eindeutigem Referenzstandard (s.o.) ▪ Referenzstandard nur bei diskrepanten Resultaten zwischen Indextest und konventioneller Bildgebung ▪ Mindeststandard für CT, d.h. 4-Zeilen (oder höher) Multislice-CT, nicht gegeben ▪ Nur Pat. mit negativem FDG-PET eingeschlossen

	▪ Dual-head Gammakamera im Koinzidenzmodus ▪ Keine separate Analyse für initiales Staging und Restaging.
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews	Score für interne Validität: 2 von 7 bzw. 3 von 7 Punkten Score für externe Validität: jeweils 3 von 5 Punkten Keine der beiden Studien war sicher prospektiv. Bei beiden bestand die Möglichkeit des „Incorporation Bias“ (Indextest ist ein Bestandteil des Referenzstandards), des diagnostischen Review Bias (Interpretation des Indextests mit Kenntnis des Referenzstandards), des Test Review Bias (Interpretation des Referenzstandards mit Kenntnis der Ergebnisse des Indextests) und die Verblindung für den Indextest fehlte bei der Beurteilung des Referenzstandard.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	2 Studien, Verteilung HL/NHL nicht bekannt
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**Indextest PET für HL (35 Pat., Läsionenbasiert)** Sens.: 87.5 % (95 % CI: 52.9 %-97.8 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 34.2 %-100 %) **Indextest PET für NHL (15 Pat., Läsionenbasiert):** Sens.: 83.3 % (95 % CI: 43.7 %-97.2 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 20.7 %-100 %) **Indextest PET/CT für HL/NHL (Regionenbasiert, 12 Pat.):** Sens.: 100 % (95 % CI: 87.5 %-100 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 93.7 %-100 %) **PET für HL/NHL (PET-Komponente von PET/CT, Regionenbasiert, 12 Pat.):** Sens.: 100 % (95 % CI: 87.5 %-99.6 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 93.7 %-100 %) **Indextest PET plus CT (Seit-zu-Seit, Regionenbasiert, 22 Pat.):** Sens.: 97.9 % (95 % CI: 89.1 %-99.6 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 97.7 %-100 %) **Vollring-PET (Regionenbasiert, 22 Pat.):** Sens.: 97.9 % (95 % CI: 89.1 %-99.6 %), Spez.: 98.1 % (95 % CI: 93 %.4-99.5 %) **Vergleichstest CT (Regionenbasiert, 22 Pat.):** Sens.: 87.5 % (95 % CI: 75.3 %-94.1 %), Spez.: 85.6 % (95 % CI: 78.0 %-91.2 %) s. Kommentar 1
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews	Der genaue Vorteil von FDG-PET und FDG-PET/CT verglichen mit CT für das initiale Staging von HL und NHL ist noch nicht klar. CT bleibt die Standardbildgebung für das initiale Staging von Lymphomen. Zukünftige gut geplante Studien, welche die Resultate im Ann Arbor Staging System

	ausdrücken, sind nötig, um zu entscheiden, welche Bildgebung am genausten und kosteneffektivsten für das Staging von malignen Lymphomen ist. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass PET/CT möglicherweise eine bessere Leistung bringt als CT oder PET alleine.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Die Methodik des systematischen Reviews ist gut. Viele Qualitätskriterien der Primärstudien sind bereits durch die Ausschlusskriterien gewährleistet. Die Valididtät der eingeschlossenen Primärstudien wurde zusätzlich anhand von angemessenen Kriterien beurteilt und die Bewertung präsentiert. ▪ Bei beiden Studien besteht in vielen Punkten ein erhebliches Risiko für Bias, weshalb die Qualität der vorliegenden Studien als niedrig eingestuft wird. ▪ In den eingeschlossenen Studien wurden keine patientenrelevanten Outcomes betrachtet.
Kommentar	▪ Die angegebenen Patientenzahlen wurden z.T. von von den Berichterstellern aus der Primärliteratur herausgesucht, da die Angaben im systematischen Review unklar waren.
Schlussfolgerungen	Stand 2007: Die Schlussfolgerungen der Autoren des systematischen Reviews sind nachvollziehbar. Wie von den Autoren bereits festgehalten, sind aufgrund der methodischen Schwächen und der kleinen Patientenzahlen die beobachteten Effekte unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-52: Kwee, 2008 [41] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

Kwee, 2008 **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Restaging**	
Suchperiode	bis 25. Juli 2007
Eingeschlossene Studien	19 Primärstudien (3 prospektiv), Anzahl Pat. 939, HL/NHL: 262/123, 554 Pat. nicht zuteilbar (z.T. Überlappung mit den Pat. von Fragestellung A)
Indextest	▪ PET ▪ PET/CT ▪ PET plus CT ▪ PET/CT und PET plus CT
Vergleichstest	▪ CT (3 Studien)
Referenzstandard	▪ Klinisch-radiologische Nachbeobachtung von > 6 Monaten.
Methodik des systematischen Reviews	s. Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews	**PET/CT (4 Studien, davon 2 auch unter PET und eine unter CT beurteilt)** Score für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten. Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt: ▪ prospektives Design ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards

	(diagnostischer Review Bias) ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Indextest ist kein Bestandteil des Referenzstandard (Incorporation Bias) Score für externe Validität (Median): 4 von 5 Punkten **PET (17 Studien)** Score für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten Folgende Qualitätskriterien wurden unzureichend erfüllt: ▪ prospektives Design ▪ Interpretation des Indextests ohne Kenntnis des Referenzstandards (diagnostischer Review Bias) ▪ Interpretation des Referenzstandard ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests (Test review Bias). ▪ Indextest ist kein Bestandteil des Referenzstandard (Incorporation Bias) Score für externe Validität (Median): 3 von 5 Punkten **CT (3 Studien, davon 1 Studie auch unter PET berücksichtigt)** Scores für interne Validität (Median): 3 von 7 Punkten Keine der Studien vermied Test Review Bias oder Incorporation Bias. Eine Studie war prospektiv Score für externe Validität (Median): 3 von 5 Punkten Gesamtbewertung der methodischen Qualität: mittelmäßig.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	19 Studien (HL: 262 Pat., NHL: 123 Pat., HL/NHL: 554 Pat.), z.T. Überlappung mit Fragestellung A)
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**Indextest PET** **Patientenbasierte Ergebnisse** **HL (8 Studien):** Sens.: 85.0-100 %, Spez.: 57.1-100 % **NHL (4 Studien):** Sens.: 60-87 %, Spez.: 80-100 % **Gemischte Populationen (5 Studien):** Sens.: 71.4-100 %, Spez.: 86.2-100 % **Läsionen/Regionenbasierte Ergebnisse** **HL (1 Studie):** Sens.: 85.0 % (95 % CI: 64.0 %-94.8 %), Spez.: 95.7 % (95 % CI: 79.0 %-99.2 %) **NHL (1 Studie):** Sens.: 100 % (95 % CI: 43.9 %-100 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 67.6 %-100 %) **Gemischte Population (1 Studie, s. Kommentar 1):** Sens.: 96.4-97.3 %, Spez.: 98.4-99.4 %

	Indextest PET/CT **Patientenbasierte Ergebnisse** **HL (1 Studie):** Sens.: 100 % (95 % CI: 85.7 %-100 %), Spez.: 90.7 % (95 % CI: 78.4 %-96.3 %) **Gemischte Population, (1 Studie): PET/CT (fusioniert) und PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung)** Sens.: 94.7 % (95 % CI: 75.4 %-99.1 %), Spez.: 90.6 % (95 % CI: 85.3 %-94.1 %) **Gemischte Population (1 Studie): Ergebnisse für PET/CT oder PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung), s. Kommentar 2** Sens.: 92.9 % (95 % CI: 68.5 %-98.7 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 77.2 %-100 %) **Läsionen/Regionenbasierte Ergebnisse** **Gemischte Population (1 Studie): PET/CT** Sens.: 97.3 % (95 % CI: 90.8 %-99.3 %), Spez.: 99.5 % (95 % CI: 97.1 %-99.5 %) **PET plus CT (Seit-zu-Seit Auswertung)** Sens.: 96.4 % (95 % CI: 82.2 %-99.4 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 97.8 %-100 %) **Indextest CT** **HL (1 Studie), Patientenbasiert** Sens.: 25 % (95 % CI: 4.6 %-70 %), Spez.: 58.8 % (95 % CI: 24.5 %-61.2 %) **Gemischte Populationen (1 Studien), Patientenbasiert** Sens.: 100 % (95 % CI: 51.0 %-100 %), Spez.: 58.8 % (95 % CI: 36 %-78.4 %) **Gemischte Populationen (1Studie), Regionenbasiert** Sens.: 85.7 % (95 % CI: 68.5 %-94.3 %), Spez.: 75.6 (95 % CI: 68.6 %-81.5 %)
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews:	FDG-PET hat eine essentielle Rolle für das Restaging. Die unterschiedlichen Klassifikationssysteme, die in den Studien verwendet wurden, erlaubten kein Pooling und begrenzen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass PET/CT möglicherweise eine höhere Aussagekraft hat als CT oder PET alleine.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ s. auch Fragestellung A) Beurteilung Berichtersteller, Methodik Punkt 1 und 3

	▪ Die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien reicht von niedrig bis mittelmäßig. ▪ Während zur Beurteilung von PET 17 Studien eingeschlossen wurden, standen für den Vergleich mit CT bzw. PET/CT nur 3 respektive 4 Studien zur Verfügung, was die Aussagekraft zu PET/CT und CT einschränkt. ▪ Es ist nicht klar, ob und inwieweit die Autoren des Reviews die Qualität der Primärstudien bei den Schlussfolgerungen berücksichtigt haben.
Kommentar	Ergebnisse beziehen sich sowohl auf Untersuchung mit Vollring-PET als auch auf PET-Komponente eines PET/CT-Geräts (gleiche Pat. von 1 Studie). Die beiden Formen der Bildverarbeitung wurden in der Studie separat beurteilt, die Ergebnisse inklusive die Konfidenzintervalle waren identisch
Schlussfolgerungen	Stand 2007: Die Studien zeigen für PET eine höhere Sens. und Spez. verglichen mit CT. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass FDG-PET beim Restaging eine essentielle Rolle einnimmt, ist in Anbetracht der mittelmäßigen Studienqualität und dem damit verbundenen Risiko von verzerrten Schätzungen der Ergebnisse und der Tatsache, dass keine patientenrelevanten Endpunkte evaluiert wurden, weitreichender als die Datenlage zulässt. Die Schlussfolgerungen für PET/CT, dass derzeit nur erste Ergebnisse vorliegen, scheinen angemessen.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-6: MSAC (part 2 ii), 2001 – Fragestellungen A), B1), B2) und B3)

Anhang F-6.1: MSAC (part 2 ii), 2001 – A) Bestimmung des Tumorstadiums

MSAC, 2001 [Part 2(ii)] **A) Bestimmung des Tumorstadiums**	
Suchperiode	bis März 2001
Eingeschlossene Studien	18 Primärstudien (6 prospektiv, 5 retrospektiv, 7 unklar) Anzahl Pat. 1030 (HL: 537, NHL: 482, unbekannt: 11) s. Kommentar 1
Indextest	▪ PET zur Beurteilung von Knochen- bzw.
	▪ Knochenmarksbefall ▪ PET zur Beurteilung von hilären und mediastinalen Lymphknoten ▪ PET für das Staging ▪ PET für das Restaging bei Rezidiv ▪ PET für das Restaging nach Therapie
Vergleichstest	▪ Knochenszintigraphie ▪ Knochenmarksbiopsie ▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie

	▪ Konventionelles Staging ▪ Konventionelle Bildgebung ▪ Klinische Untersuchung und CT ▪ Kein Vergleichstest
Referenzstandard	▪ Konventionelles Staging[a] ▪ Konventionelles Staging/Bildgebung[a] ▪ Biopsie ▪ Biopsie oder Nachbeobachtung (in einer Studie zum Teil kein Referenzstandard) ▪ Konkordanz mit Bildgebung, falls nicht gegeben weitere Abklärungen[a] ▪ Knochenmarksbiopsie, falls neg. weitere Biopsie oder MRI ▪ CT und klinische Nachbeobachtung ▪ Vorliegende Daten inklusive PET plus Nachbeobachtung ▪ Laparotomie oder Biopsie oder CT und klinische Nachbeobachtung ▪ Keine Angaben
Methodik des HTA-Berichtes	Ziel des Reviews ist es, zu untersuchen, ob PET Zusatzinformationen zur konventionellen Bildgebung liefert und wie diese Information das Patientenmanagement beeinflusst. Zur Beurteilung der Studien benutzen die Autoren Kriterien, die von Jaeschke, Guyatt und Sackett [54] entwickelt worden waren. **Einschlusskriterien:** ▪ Pat. mit NHL oder HL ▪ Nur FDG-PET, keine Studien mit anderen Tracern ▪ Vollring-PET ▪ Vergleichstest ist eine konventionelle Bildgebung (z. B. CT, MRI, SPECT usw.) **Ausschlusskritierien:** ▪ Studien mit < 10 Pat. ▪ Alle nicht englischsprachigen Publikationen **Sonstiges:** 7 Studien stammten von Gruppe der Universität Ulm und enthielten gleiche oder ähnliche Pat. Da jede Publikation leicht unterschiedliche Informationen enthielt, wurden alle eingeschlossen
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	Nur sehr wenige Studien berichteten die diagnostische Genauigkeit von PET (d.h. die Häufigkeiten der richtig positiven und negativen Scans sowie der falsch positiven und negativen Scans). Die Konkordanz oder Diskordanz mit anderen bildgebenden Methoden wurde stattdessen berichtet. Das erlaubt zwar die Schätzung der diagnostischen Genauigkeit, erlaubt es aber nicht die Berechung von Sens. oder Spez.. Dadurch, dass in vielen Studien die Konkordanz mit einem Vergleichstest statt des Vergleichs mit dem definierten Referenzstandard berichtet wird, bedeutet, dass die Resultate oft verwirrend sind. Diese Art der Information ist ungenügend, um einen sinnvollen Vergleich zwischen den Studien zu erlauben. Zwei Studien gaben nicht an, welcher Referenzstandard – wenn überhaupt – benutzt wurde. Die Bestätigung von Index- oder Vergleichstest wurde oft nur in einer Untergruppe der Pat. durchgeführt, so dass die Berechnung von Sens. und Spez. nicht möglich war. In manchen Studien enthielt der Referenzstandard auch PET, was zu einer möglichen Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit von PET führen kann.

	Die große Zahl von verschiedenen Standards erschwert es, einen klaren Eindruck vom Nutzen von PET zu bekommen. Manche Autoren berichteten Ergebnisse, welche sich nur auf die Zahl der Lymphknoten, Lymphknotenregionen oder Scans beziehen, ohne anzugeben, für wie viele Pat. die Information galt. In manchen Studien wurden nur ausgewählte Regionen, wie Knochenmark, hiläre und mediastinale Lymphknoten, in anderen der ganze Körper beurteilt. Ein weiteres Problem waren Mehrfachpublikationen, bei denen es zum Teil nicht klar ist, ob sie über die gleichen Pat. berichten, obwohl es aufgrund des Rekrutierungsdatums wahrscheinlich schien.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	7 Studien (3 prospektiv, 3 retrospektiv, 1 unklar), Anzahl Pat. 465, HL/NHL/unbestimmt: 192/223/1 HL: 49 Pat. Resultate nur für verifizierte Fälle: 413 Pat. 10 Studien machen keine Angaben über die diagnostische Güte
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	s. Kommentar 2 **Indextest PET zur Beurteilung von Knochen oder Knochenmark (3 Studien):** Sens.: 79-100 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 90-100 % **Vergleichstest Knochenmarksbiopsie (1 Studie):** Sens.: 58 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 88 % **Vergleichstest Knochenszintigraphie (1 Studie):** Sens.: 80 %, Spez.: 92 %, PPV: 80 %, NPV: 92 % **Indextest PET für hiläre und mediastinale Lymphknotenregionen:** Staging vor und nach Therapie basierend auf 147 Scans (1 Studie) Sens.: 96 %, Spez.: 94 %, PPV: 90 %, NPV: 98 % **Indextest PET für verschiedene Lokalisationen bzw. keine Angaben, Staging und Restaging:** (3 Studien für Sens., eine davon auf Scans basierend, weitere Angaben basieren auf 2 Studien) Sens.: 86-100 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 50-100 % **Vergleichstest CT für verschiedene Lokalisationen, Staging und Restaging:** (2 Studien, eine davon auf Scans basierend, Accuracy nur aus 1 Studie) Sens.:20-83 %, Spez.: 50-83 %, PPV: 45-83 %, NPV: 50-85 % Vergleichstest Gallium-Szintigraphie für verschiedene Lokalisationen, Staging und Restaging (1 Studie): Sens.: 89 %
Sonstiges	Neun Studien berichteten über Änderungen im Krankheitsstadium aufgrund von Informationen aus der PET-Diagnostik. 5 Studien machten Angaben zu Änderungen beim Management. Nicht für alle Studien wird angegeben, in wie viel Prozent der Fälle sich eine Änderung aufgrund der PET ergab. Für die Studien, bei denen

	Angaben gemacht wurden ist die Range sehr gross. So wurden Änderungen im Staging aufgrund von PET bei 8-100 % der Pat. und für das Management bei 16-20 % der Pat. berichtet. Es wurde aber nicht immer berichtet, ob diese Änderungen aufgrund von PET korrekt waren.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	Keine Studien identifiziert
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Für das Staging und Restaging hat PET eine hohe gesamthafte diagnostische Genauigkeit. Basierend auf den Resultaten von kleinen Studien gibt es begründete Hinweise, dass PET verglichen mit CT alleine die diagnostische Genauigkeit verbessern kann. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Reviews reicht die Datenlage nicht aus, um zu beurteilen, ob PET oder Gallium-Szintigraphie für das Staging von Lymphomen vorzuziehen ist. PET schien besonders dienlich für die Zuordnung von Pat. in ein höheres Krankheitsstadium (d.h. für das Feststellen von vorher nicht identifizierter Erkrankung) PET hat das Potential, das Management von Pat. zu verändern. Zum Zeitpunkt des Berichts ist unklar, wie die PET-bedingten Änderungen im Management das Patientenoutcome beeinflussen würden.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ In den Bericht wurden auch retrospektive Primärstudien eingeschlossen. ▪ Die Qualitätskriterien von Jaeschke et al. beinhalten die wesentlichen Kriterien für Bias. Zusätzlich wurde auf die Problematik des inkompletten Referenzstandards bei PET und Lymphom und deren Auswirkung auf die Interpretation der Resultate ausführlich eingegangen. ▪ Der Umgang mit Selektionsbias in den Primärstudien ist unklar. ▪ Es ist teilweise ersichtlich, dass die methodischen Überlegungen in die Schlussfolgerungen eingehen.
Kommentar	In manchen Studien wurde das Staging nach Rezidiv oder nach Therapie untersucht. Diese Pat. sind nicht separat aufgeführt. Bei den Studien, bei denen keine weiteren Angaben gemacht wurden, sind die Ergebnisse vermutlich Patientenbasiert.
Schlussfolgerungen	Stand 2001: Die Bewertung der Primärliteratur durch die Autoren des HTA-Berichts ist nachvollziehbar. Die Zahl der Pat. in den Studien zur diagnostischen Genauigkeit ist jedoch klein. Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts
Evidenzklassifizierung G-BA	II a
Fußnote	a: Je nach Studie unterschieden sich hier die betreffenden Untersuchungen

Anhang F-6.2: MSAC (part 2 ii), 2001 – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens

MSAC, 2001 [Part 2(ii)] **B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens**	
Suchperiode	bis März 2001
Eingeschlossene Studien	6 Studien (4 prospektiv, bei 2 Studien nicht berichtet), davon 2 Studien auch bei Fragestellung B2 eingeschlossen, zwischen 2 Studien Überlappung. Anzahl Pat. ca. 169 (HL/NHL: 50/119), exakte Zahl nicht benennbar aufgrund von möglichen Überlappungen zwischen den Studien und aufgrund einer Studie, bei der nur eine Untergruppe für diese Fragestellung relevant war
Indextest	▪ Interims-PET ▪ PET Vergleich vor/nach Therapie ▪ PET nach Therapie ▪ PET für Restgewebe/Tumormetabolismus/Behandlungsresistenz ▪ PET bei Restgewebe/Prognose
Vergleichstest	▪ CT ▪ CT/MRI ▪ CT/CE ▪ Keine
Referenzstandard	▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie ▪ Evaluation des Tumoransprechens ▪ Kein Referenzstandard berichtet
Methodik des HTA-Berichtes	s. Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	s. Fragestellung A)
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	4 Studien HL/NHL: 32/66 Pat. (2 Studien), s. Kommentar 1 NHL: 25 Pat. (2 Studien) 2 Studien machten keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**Indextest PET (2 Studien):** Sens.: 43-93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 83-97 % **Vergleichstest CT (1 Studie):** Sens.: 100 %, Spez.: 23 %, PPV: 38-87 % (2 Studien), NPV: 67-100 % (2 Studien) **Indextest PET (1 Studie)** Niedrigere metabolische Rate von Pat. mit Langzeitremission vs. Pat. mit Rückfall FDG Tag 7 nach Therapie: p = 0.045 FDG Tag 42 nach Therapie: p = 0.018

	Indextest PET (1 Studie), Therapieansprechen nach Antikörpertherapie Reduktion des SUV in Pat. mit kompletter Remission oder partieller Remission p=0.0013, Reduktion des SUV in Pat., die nicht ansprachen p=0.467
Sonstiges	Eine Verminderung des FDG-Uptake (PET-Bildgebung) vor und nach Behandlung war mit einem Therapieansprechen und eine Erhöhung der FDG-Aufnahme mit fortschreitender Erkrankung verbunden.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Basierend auf einer kleinen Zahl von Studien, welche die Aussagekraft von PET bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens bewerten, scheint PET eine höhere Spez. und PPV zu haben als CT. Die Rolle von PET bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens und zur Vorhersage eines Rückfalles muss weiter untersucht werden. s. auch Fragestellung B2 und B3
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	s. auch Fragestellung A) Beurteilung Berichtersteller, Methodik Punkt 3 und Punkt 5 ▪ In einer der 2 Vergleichsstudien von PET mit CT ist CT Teil der Nachbeobachtung, in der anderen Studie wurde die Nachbeobachtung nicht weiter spezifiziert.
Kommentar	Einer der beiden Vergleiche mit CT wurde zusätzlich unter der Fragestellung B2 „Restgewebe“ aufgeführt.
Schlussfolgerungen	Stand 2001 Angesichts der wenigen untersuchten Pat. (< 169 Pat.) und der methodischen Probleme der Studien ist die beobachtete höhere Spez. und der bessere PPV von PET verglichen mit CT mit erheblicher Schätzunsicherheit verbunden. Bei weiteren Untersuchungen mit einer grösseren Patientenzahl und höherer methodischer Qualität könnte dieser Effekt auch verschwinden.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-6.3: MSAC (part 2 ii), 2001 – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

MSAC, 2001 [Part 2(ii)] **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Restgewebe**	
Suchperiode	bis März 2001
Eingeschlossene Studien	9 Studien (2 prospektiv, 2 retrospektiv, 1 gemischt und 1 nicht berichtet), Anzahl Pat. 318 (HL: 131, NHL: 170, unbekannt:17, insgesamt 4 Pat. ausgeschlossen, HL: 1, NHL: 3)
Indextest	▪ PET bei Restgewebe (z. T. Ganzkörper PET, zum Teil ausgewählte Regionen)
Vergleichstest	▪ Routinemässiges Staging (CT) ▪ MRI

	▪ Kein Vergleichstest
Referenzstandard	▪ Nachbeobachtung, bisweilen mit unvollständigen Informationen zu den eingeschlossenen diagnostischen Verfahren während der Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie/Histologie ▪ Laparotomie, Biopsie oder CT und Nachbeobachtung ▪ Kein Referenzstandard berichtet
Methodik des HTA-Berichtes	s. Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	s. Fragestellung A) In der Studie zum Vergleich der Testgenauigkeit von PET und MRI hatten nicht alle Pat. beide Untersuchungen durchlaufen. Ein Teil der Pat. hat nur einen der beiden Tests erhalten. Es ist unklar, wie sich der Einschluss der 2. Patientengruppe auf die Schätzung der Testgenauigkeit auswirkt.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte:	6 Studien: 241 Pat. (HL/NHL/unklar: 106/ 133/2) 3 Studien machten keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit
Resultate **Diagnostische Güte** **(keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)**	**Indextest PET (6 Studien):** Sens.: 43-100 %, Spez.: 69-100 %, PPV: 44-100 %, NPV: 73-100 % **Vergleichstest CT (3 Studien):** Sens.: 71-100 %, Spez.: 3.7-65 %, PPV: 18.8-60 %, NPV 50-100 % **Vergleichstest MRI (1 Studie):** Sens.: 45 %, Spez.: 74 %, PPV: 53 %, NPV: 68 %
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	PET kann in der Beurteilung von Restgewebe hilfreich sein, wobei es eine höhere Spez. und PPV hat als konventionelle Bildgebung mit CT oder MRI. Es gibt zurzeit nicht genügend Hinweise dafür ob PET besser oder vergleichbar mit Gallium-Szintigraphie ist.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	s. Fragestellung A)
Kommentar	▪ Eine der Studien mit CT-Vergleich wurde bereits unter der Fragestellung B1 „Behandlungsansprechen“ aufgeführt. ▪ Für die Fragestellung „Restgewebe“ scheint es, dass PET und CT bei Pat. mit und ohne Restgewebe verglichen wurde.
Schlussfolgerungen	Stand 2001: Die Bewertung der Primärliteratur im HTA-Bericht und die Schlussfolgerungen der HTA-Autoren sind vorsichtig formuliert und nachvollziehbar. Wie bei den anderen Fragestellungen ist die Zahl der untersuchten Pat. klein und die Schätzungen sind mit entsprechender Unsicherheit belastet. Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-6.4: MSAC (part 2 ii), 2001 – B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens

MSAC, 2001 [Part 2(ii)] **B3) Beurteilung des Behandlungsansprechens: Prognose**	
Suchperiode	bis März 2001
Eingeschlossene Studien	6 Primärstudien (3 Studien prospektiv, 1 retrospektiv, 2 unklar), 2 Studien mit z.T. gleichen Resultaten bei anderen Fragestellungen präsentiert, 1 Studie überlappt), Anzahl Pat. 266, HL/NHL: 38/228
Indextest	▪ PET zur Vorhersage von Rückfällen bei Restgewebebeurteilung ▪ PET nach Behandlung zur Beurteilung von Restgewebe/Prognose ▪ PET für Therapieansprechen/Prognose ▪ PET für Prognosestellung vor Behandlung ▪ PET zur Vorhersage vom Progression free survival nach Firstlinetherapie
Vergleichstest	▪ Routinediagnostik
	▪ Gallium-Szintigraphie ▪ CT und konventionelle Evaluation ▪ CT ▪ Kein Vergleichstest
Referenzstandard	▪ Nachbeobachtung ▪ Nachbeobachtung oder Biopsie ▪ Routinediagnostik (klin. Untersuchung, Labor, CT-Thorax/Abdomen, US, Knochenmarksbiopsie, MRI falls indiziert) ▪ Pathologie
Methodik des HTA-Berichtes	s. Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	s. Fragestellung A)
Studien mit Angaben zur Prognose	2 Studien (1 Studie prospektiv, 1 Studie retrospektiv) HL/NHL: 19/35 NHL: 93 Pat. s. Kommentar 1
Resultate **Sonstiges**	**PFS nach einem Jahr (1 Studie)** **Indextest PET:** PET pos.: 0 %, PET neg.: 86 % ± 5 %, p< 0.0001 **Vergleichstest CT:** CT pos.: 62 % ± 10 %, CT neg.: 88 % ± 7 %, p=0.0045 Die Autoren bildeten noch Risikogruppen für Pat. mit niedrigem Risiko (PET neg. und CT pos.), mittlerem Risiko (PET neg. und CT pos.) und hohem Risiko (PET pos. und CT pos.). Pat. mit hohem Risiko hatten ein reduziertes PFS (p<0.0001) und OS (p<0.0001)

	OS nach einem Jahr: **Indextest PET:** PET pos: 50 % ± 20 %, PET neg.: 92 % ± 4 %, p< 0.0001 **Vergleichstest CT:** CT pos.: 77 % ± 5 %, CT neg.: 95.5 % ± 5 %, p=0.0038 **Medianes PFS (1 Studie):** PET pos.: 73 Tage (10-838 Tage), PET neg.: 653 Tage (42-1550 Tage), Log Rank Test: p < 0.001 **2-Jahres actuarial survival:** PET pos.: 4 %, PET neg.: 85 %
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Die Rolle von PET bei der Beurteilung von Behandlungsansprechen und Vorhersage eines Rückfalls muss weiter untersucht werden. PET scheint bei einigen Pat. nützliche prognostische Informationen zusätzlich zum CT zu liefern. Es gibt Hinweise, dass die gemeinsame Nutzung der Daten von PET und CT das Risiko für ein Rezidiv als niedrig, mittelmässig und hoch einstufen kann.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	s. Fragestellung A)
Kommentar	Im HTA-Bericht wurden die Resultate der gleichen Studien z.T. ebenfalls unter anderen Fragestellungen präsentiert, bzw. die sonstige Präsentation prognostischer Information war wenig hilfreich
Schlussfolgerungen	Stand 2001: Die Bewertung der Primärliteratur im HTA-Bericht ist nachvollziehbar. Die Zahl der Pat. in den Studien zur diagnostischen Genauigkeit ist jedoch klein. Insgesamt übernehmen wir die Einschätzung der PET durch die Autoren des HTA-Berichts
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-7: NIHR, 2007 [37] – Fragestellungen A), B1) und B2)

Anhang F-7.1: NIHR, 2007 [37] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

NIHR 2007 **A) Bestimmung des Tumorstadiums**	
Suchperiode	bis August 2005
Eingeschlossene Studien	1 HTA-Bericht MSAC (Part 2ii) mit 7 Primärstudien, Anzahl Pat. 369 (HL/NHL) 7 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv) 3 Primärstudien PET/CT (retrospektiv), Anzahl Pat. 160, HL/NHL: 80/80
Indextest	▪ PET (Staging oder Staging und Restaging), 1 Studie läsionsbasierte Beurteilung (Lymphknoten bzw. extranodaler Befall) ▪ PET + Routinediagnostik (Staging/Restaging, läsionenbasierte Beurteilung (Lymphknoten bzw. extranodaler Befall) ▪ PET + Knochenmarksbiopsie (Staging) ▪ PET/CT (Staging, Staging/Restaging, Staging/Restaging und Rezidiv)
Vergleichstest	**bei PET als Indextest** ▪ CT, Gallium-Szintigraphie ▪ Gallium-Szintigraphie ▪ Gallium-SPECT ▪ Gallium-Szintigraphie und Routinediagnostik (klinische Untersuchung, CT, gastrointestinale Untersuchung, Knochenmarksbiopsie) ▪ Routinediagnostik (klinische Untersuchung, CT, gastrointestinale Untersuchung, Knochenmarksbiopsie) **bei PET/CT als Indextest** ▪ PET ▪ PET und CT ▪ Contrast enhanced CT (CECT) ▪ CT
Referenzstandard	**bei PET als Indextest** ▪ Konsens der Bildgebung zwischen mehreren Reviewern. Beurteilung von diskordanten Befunden aufgrund von Therapieansprechen und Nachbeobachtung. ▪ Konsens der Bildgebung und Routinediagnostik. Beurteilung von diskordanten Befunden aufgrund von Therapieansprechen und Nachbeobachtung. ▪ Routinediagnostik inklusive Knochenmarksbiopsie (Indextest enthält auch Knochenmarksbiopsie) ▪ CT/MRI + Klinik und z.T. Biopsie **bei PET/CT als Indextest** ▪ Klinische Nachbeobachtung + z.T. Biopsie + z.T. andere Bildgebung ▪ Klinische Nachbeobachtung und andere Bildgebung und z.T Biopsie ▪ Nachbeobachtung (klinisch, Labor oder andere Bildgebung), z.T Biopsie

Methodik des HTA-Berichtes	Die Qualität der Primärstudien wurde anhand der QUADAS-Kriterien (z.T. als Bestandteil der Ein- und Ausschlusskriterien) evaluiert, die Ergebnisse werden jedoch nicht präsentiert. **Relevante Einschlusskriterien:** ▪ Vollring-FDG-PET ▪ Adäquater Referenzstandard (kein Referenzstandard führte zum Ausschluss) ▪ Prospektive Primärstudien (retrospektive Primärstudien für PET/CT bei fehlenden prospektiven Studien) ▪ Aussagen zur diagnostischen Genauigkeit, Änderung im Patientenmanagement, zu klinischen Outcomes, Therapieansprechen und Planung der Strahlentherapie Die systematischen Reviews wurden auf ihre „Robustheit", d.h. Suchstrategie, Einschlusskriterien und Kriterien für Studienqualität evaluiert. Aufgrund der zahlreichen Überlappungen der Primärliteratur in den Reviews, wurde nur der neueste, robusteste systematische Review für jede Fragestellung berücksichtigt. Die Ergebnisse der systematischen Reviews wurden auf ihre Handlungskonsequenz für die Patientenversorgung bewertet (Kriterien von Thornbury und Fryback, Level 2-5)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	Der HTA-Bericht liefert nur eine zusammenfassende Qualitätsbewertung für alle 9 Indikationen des Berichts. Allerdings entsprechen die aufgeführten Kritikpunkte der Studien weitgehend den Kritikpunkten aus anderen HTA-Berichten und den eigenen Bewertungen und werden deshalb hier wiedergegeben: ▪ Studienqualität war oft schwer beurteilbar: Unzureichende Informationen über (nicht-) konsekutiven Patienteneinschluss (Gefahr von Selektionsbias); kleine Studienpopulationen (➔Reklassifizierung von 1 oder 2 Pat. kann geschätzte diagnostische Genauigkeit erheblich verändern). Vergleichstechnologien i.a. entsprechend aktueller Praxis in Grossbritannien, aber bisweilen Vergleich zu suboptimalen Technologien. ▪ Qualität des Referenzstandards bei allen Indikationen problematisch, besonders bei nur bedingter Durchführbarkeit einer Biopsie ➔ andere Bildgebung bzw. Nachbeobachtung als Referenzstandard. Oft paralleler Einsatz von mehreren Referenzstandards; oft Unklarheit über Verblindung des Referenzstandards; gelegentlich Durchführung der Biopsie in Abhängigkeit vom PET-Ergebnis (➔ Verifikationsbias mit Überschätzung der Sens.) ▪ Unterschiedliche Analyse-Einheiten: Pat., Lymphknotenregionen, einzelne Lymphknoten zur Berechnung der diagnostischen Güte. Bei Regionen oder Lymphknoten konnten wenige Pat. die Ergebnisse erheblich verändern. Läsionen sind keine unabhängigen Ereignisse. ▪ Ausreichend guter Bericht zur technischen Durchführung der PET.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	s. Kommentar 1 **PET als Indextest** 1 HTA-Bericht (MSAC, Part 2ii) mit 7 Primärstudien; 7 weitere Primärstudien Für MSAC-Bericht s. Anhang F-6 **PET/CT als Indextest** 3 Primärstudien PET/CT

Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	s. Kommentar 2-4 **Indextest PET** PET hat eine Sens. zwischen 79 %-100 % (bzw. ≥ 90 % in den neueren Studien) und eine Spez. von mindestens 90 % **Vergleichstest CT (nodale und extranodale Läsionen, vermutlich läsionenbasiert; 1 Studie):** Sens.: 98.9-87.5 %, Spez.: 99.1-100 %, PPV: 95.7-100 %, NPV: 99.8-99.4 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (nodale und extranodale Läsionen, vermutlich läsionenbasiert, 1 Studie):** Sens.: 25.8-37.5 %, Spez.: 99.8-100 %, PPV: 95.8-100 %, NPV: 87.1-96.91 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie + Routinediagnostik (nodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie):** Sens.: 73.7 %, Spez.: 99.4 %, PPV: 96.6 %, NPV: 94.7 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie + Routinediagnostik (extranodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie):** Sens.: 73.7 %, PPV: 100 % **Vergleichstest Routinediagnostik (nodale Läsionen, läsionenbasiert, 1 Studie):** Sens.: 64.5 %, Spez.: 99.4 %, PPV: 96.6 %, NPV: 94.7 % **Vergleichstest Routinediagnostik (extranodale Läsionen läsionenbasiert, 1 Studie):** Sens.: 68.4 %, PPV: 100 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (1 Studie):** Sens.: 72 % **Indextest PET/CT (3 Studien):** Sens.: 88-91 %, Spez.: 92-100 % **Vergleichstest PET und CT (1 Studie):** Sens.: 93 %, Spez.: 100 % **Vergleichstest PET (2 Studien):** Sens.: 86-88 %, Spez.: 82-100 % **Vergleichstest CT (1 Studie):** Sens.: 78 %, Spez.: 54 % **Vergleichstest „contrast enhanced" CT (Lymphknoten- und Organbefall getrennt untersucht, 1 Studie):** Sens.: 50-88 %, Spez.: 86-90 %
Sonstiges	**PET:** In Studien zur diagnostischen Güte gibt es bei 10-20 % der Pat. Hinweise, auf Veränderungen beim Staging/Management, allerdings sind die Veränderungen nicht gut dokumentiert. **PET + Routinediagnostik (1 Studie):** 8 Pat. mit korrekt und 5 Pat. mit falsch höher gestuftem Stadium. Die 8 korrekt hochgestuften Pat. hatten ein anderes Management. **PET/CT (3 Studien):** Korrekte Änderung des Stadiums bei 7/73 Pat. (2 höher, 5 niedriger). Verglichen mit CT, korrekte Änderung des Stadiums bei 13 Pat. (6 höher, 7 niedriger (entspricht jeweils 26 %). Verglichen mit PET, korrekte

	Änderung des Stadiums bei 3 Pat. (2 höher, 1 niedriger) Die 3 retrospektiven Studien in gemischten Populationen deuten darauf hin, dass PET/CT genauer als CT war. Die diagnostische Genauigkeit von PET war in diesen Studien relativ hoch, aber PET/CT scheint bei einigen Pat. zusätzlichen Nutzen zu haben (In 2 Studien Änderungen der Stadieneinteilung nach PET bei 3 /71 bzw. 3/27 Pat.).
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	**PET:** ▪ FDG-PET ist sensitiver als Gallium-Szintigraphie und hat eine vergleichbare oder bessere Genauigkeit verglichen mit CT. ▪ Es gibt Hinweise, dass alle bildgebenden Methoden kleine Krankheitsherde verpassen können. ▪ In den Studien zur diagnostischen Genauigkeit gibt es Hinweise auf Änderungen beim Staging oder Management-Entscheidungen. **PET/CT:** ▪ PET/CT führt zu einer leichten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und ändert bei einigen Pat. das Staging.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Die methodischen Probleme der eingeschlossenen Studien werden allgemein diskutiert. ▪ Einige QUADAS-Kriterien galten als Ausschlusskriterien, wenn sie nicht erfüllt waren; andere Kriterien wurden systematisch aus den Primärstudien extrahiert ▪ Die fehlende Präsentation der QUADAS-Ergebnisse macht die Qualitätsbeurteilung der Studien schlecht nachvollziehbar. ▪ Anders als in den meisten HTA-Berichten fehlt eine durchgehende standardisierte tabellarische Darstellung der einzelnen Studienergebnisse mit Sens. und Spez., PPV und NPV. Vielmehr liefert der Bericht eine stark individualisierte Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien. Damit bleibt unklar, ob fehlende Informationen in den Primärstudien nicht berichtet wurden, oder ob sie in den Studien berichtet, aber nicht in den HTA-Bericht übernommen wurden. ▪ Es bleibt unklar, wie die methodischen Mängel in die Beurteilung der Evidenz einfliessen. ▪ Für PET/CT waren alle Studien retrospektiv.
Kommentar	▪ Bei keiner der Fragestellungen ist ersichtlich, welche Studien letztendlich zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit herangezogen wurden. ▪ Die Ergebnisse hatten zum Teil Läsionen (getrennt nach nodal/extranodal) zum Teil Pat. als Analyse-Einheit. ▪ Es fand sich keine systematische Auflistung der Sens. und Spez. der eingeschlossenen Primärstudien, vielmehr wurden z.T. nur Mindestwerte oder nur die Sens. oder nur die Spez. angegeben. Es werden daher für PET die zusammenfassenden Angaben sowohl der Primärliteratur als auch des beurteilten MSAC-Berichtes aufgeführt. ▪ Die Angaben für CT und Gallium-Szintigraphie im Vergleich zu PET wurden für den vorliegenden Bericht errechnet.
Schlussfolgerungen	Stand 2005:

	Trotz der eingeschränkten Transparenz des Berichts scheinen die Schlussfolgerungen der Autoren angemessen. Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-7.2: NIHR, 2007 [37] – B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens

NIHR 2007 **B1) Beurteilung des Behandlungsansprechens (während der Therapie)**	
Suchperiode	bis August 2005
Eingeschlossene Studien	9 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv), Anzahl Pat. 420, HL/NHL 119/301
Indextest	▪ PET zu unterschiedlichen Zeitpunkten während oder nach Induktionschemotherapie, zusätzlich Durchführung von PET vor und/oder nach allen Therapieformen (z. B. Strahlentherapie, Stammzelltransplantation) ▪ PET während Chemotherapie, zum Teil auch vor Chemotherapie
Vergleichstest	▪ CT ▪ Gallium-Szintigraphie
Referenzstandard	▪ Klinische Nachbeobachtung und Cheson Kriterien ▪ Progessionsfreies Überleben ▪ Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben ▪ Beurteilung des Ansprechens 3 Monate nach Therapie mit Routinediagnostik und progressionsfreies Überleben ▪ Nachbeobachtung
Methodik des HTA-Berichtes	s. Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	s. Fragestellung A)
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	3 Studien (63 Pat.), s. Kommentar 1-2 NHL: 26 Pat. HL/NHL: 9/31 Pat.
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse, angegeben ist der Range bezogen auf den jeweiligen Referenzstandard)	**Indextest PET während der Therapie (1 Studie):** Sens.: 87.5 %, Spez.: 50.0 %, PPV: 87.5 %, NPV: 50 % **Indextest PET vor Stammzelltransplantation (1 Studie):** Sens.: 91.7 %, Spez.: 87.5 %, PPV: 91.7 %, NPV: 87.5 % **Vergleichstest CT vor Stammzelltransplantation (1 Studie):** Sens.: 83.3 %, Spez.: 25.0 %, PPV: 62.5 %, NPV: 50 % **Indextest PET, PFS (1 Studie):**

	PET neg.: 64 %, PET pos.: 25 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie PFS:** Gallium-Szintigraphie neg.: 50 %, Gallium-Szintigraphie pos.: 42 %
Sonstiges	In 9 Primärstudien gibt es Daten, dass PET im Verlauf der Therapie eine Vorhersage des Outcome im Verlauf der Therapie erlaubt.
Einfluss auf das Management	Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Daten über Änderungen in der Therapie (wie z.B. Intensivierung oder Wechsel der Therapie) auf Grund von FDG-PET Diagnostik während der Therapie.
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Mehrere Studien zeigen, dass FDG-PET im Verlauf der Therapie das Therapieansprechen auf Chemotherapie vorhersagen kann.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	 s. Fragestellung A)
Kommentar	▪ In dem Bericht erfolgte keine systematische Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien (s. Fragestellung A). Für Primärstudien, bei denen die Darstellung im NIHR-Bericht eine Berechnung von Sens. und Spez. eindeutig erlaubten, wurden diese Werte post hoc aus dem NIHR-Bericht errechnet. ▪ Die deskriptive Darstellung der Resultate der einzelnen Primärstudien und ihre Heterogenität erlauben keine angemessene Zusammenfassung der Einzelergebnisse. Daher wurde im Wesentlichen die Zusammenfassung des Berichts übernommen.
Schlussfolgerungen	Stand 2005: Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher. Die Berichtersteller übernehmen die Schlussfolgerungen der HTA-Autoren.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-7.3: NIHR, 2007 [37] B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

NIHR 2007 **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie (Beurteilung von Restgewebe) und Prognose**	
Suchperiode	bis August 2005
Eingeschlossene Studien	**HTA-Berichte:** HTBS-Bericht (8 Primärstudien zu PET, 6 zu CT), Anzahl Pat.: 384 (mit PET), 266 (mit CT), 246 (mit PET und CT) MSAC-Bericht (Part 2ii), s. Zusammenfassung Anhang F-6 MSAC-Bericht **Primärliteratur:** Prognose: 5 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv), Anzahl Pat. 226, HL/NHL: 109/117 Restgewebe: 3 Primärstudien (Einschlusskriterium: prospektiv):, Anzahl Pat.: 123, HL/NHL: 108/15
Indextest	**HTBS-Bericht:** ▪ PET für die Beurteilung des Vorliegens von Restgewebe (zum Teil

	ohne vorheriges CT) ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ PET vor Therapie, Untergruppe PET während Therapie, andere Untergruppe PET nach Therapie ▪ PET nach Chemotherapie plus International Workshop Criteria ▪ PET nach Therapie ▪ PET nach Therapie bei Lymphomen mit abdominaler Präsentation ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ PET 1 Monat nach Therapie und dann alle 4-6 Monate für 2-3 Jahre (CT musste nicht für Restgewebe positiv sein) ▪ PET bei Restgewebe im CT ▪ PET bei Restgewebe im Mediastinum im CT
Vergleichstest	▪ HTBS-Bericht: ▪ CT ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ Gallium-Szinitigraphie ▪ International Workshop Criteria ▪ CT und BSG ▪ CT ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ CT 1 Monat nach Therapie und dann alle 4-6 Monate für 2-3 Jahre Keine
Referenzstandard	**HTBS-Bericht:** ▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Primärliteratur: Prognose ▪ Klinische Nachbeobachtung ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Klinische Nachbeobachtung mit Labor: CT, MRI; Gallium-SPECT ▪ Krankheitsfreies Überleben (klinische Untersuchung, CT/Röntgen oder Ultraschall, Histopathologie ▪ Klinische Beurteilung nach Nachbeobachtung ▪ Klinische Untersuchung nach Nachbeobachtung ▪ Primärliteratur: Restgewebe ▪ Klinische Nachbeobachtung mit CT, FDG-PET, Labor, Röntgen (Röntgen Thorax, CT) ▪ Klinische Nachbeobachtung
Methodik des HTA-Berichtes	s.Fragestellung A)
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die HTA-Autoren	s. Fragestellung A)
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	s. Kommentar 1-3 **Prognose:** 3 prospektive Studien (128 Pat.), HL: 69 HL/NHL: 16/43 (In einer Studie 36 Pat. eingeschlossen, aber Resultate zu PET nach Therapie bei 32 Pat.)

	Restgewebe 1 prospektive Studie, HL: 36 Pat.
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse)	 **Prognose nach Therapie** **Indextest PET (3 Studien):** Sens.: 80-100 %, Spez.: 78.3-91.7 %, PPV: 50-69.2 %, NPV: 95.65-100 % **Vergleichstest CT (2 Studien):** Sens.: 70-72.7 %, Spez.: 26.1-14.6 %, PPV: 16.3-29.2 %, NPV: 66.7-70 % **Vergleichstest BSG (1 Studie):** Sens.: 62.5 %, Spez.: 70.8 %, PPV: 41.7 %, NPV: 85 % **Vergleichstest Gallium-Szintigraphie (1 Studie):** Sens.: 40 %, Spez.: 96.3 %, PPV: 66.7 %, NPV: 89.7 % **Restgewebe** **Indextest PET nach Therapie bei Restgewebe im CT (1 Studie):** Sens.: 100 %, Spez.: 82.4 %, PPV: 40 %, NPV: 100 % **Indextest PET nach Therapie ohne Restgewebe im CT (1 Studie):** Sens.: 100 %, Spez.: 78.6 %, PPV: 50 %, NPV: 100 %
Sonstiges	PET nach Therapie: keine Studie berichtete über den Einfluss der PET-Ergebnisse auf das Management. **Prognose:** Fünf neue Primärstudien zeigten für PET eine bessere Vorhersage von Rezidiven nach Therapie verglichen mit CT. Es gibt keine Studien, die diese Information für die weitere Therapieplanung nutzten. In einer Studie zeigte eine negative PET nach Strahlentherapie eine bessere Vorhersage für Rezidivfreiheit als eine negative PET bei Pat. mit ausschliesslich Chemotherapie. Allerdings war die Anzahl an Pat. mit Strahlentherapie relativ klein. **Restgewebe:** Es gibt Hinweise von 1 SR und 3 zusätzlichen Primärstudien, dass PET nach Therapie für die Beurteilung von Restgewebe eine ähnliche Sens. und eine bessere Spez. aufweist als Gallium-Szintigraphie und CT.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	Restaging zur Beurteilung von Restgewebe bei NHL oder HL nach Induktionstherapie: Die FDG-PET hat eine höhere Spez. als Gallium-Szintigraphie oder CT.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	 s. Fragestellung A)
Kommentar	In dem Bericht erfolgte keine systematische Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien (s. Fragestellung A). Für Primärstudien, bei denen die Darstellung im NIHR-Bericht eine Berechnung von Sens. und Spez. eindeutig erlaubten, wurden diese Werte post hoc von den Berichterstellern errechnet In einer der Prognosestudien erhielten 7 Pat. 2 verschiedene

	Chemotherapiebehandlungen und 2 Scans, die in die Berechnungen eingegangen sind. Eine Studie zu Interims-PET enthält zusätzlich Ergebnisse zu PET nach Therapie, von denen unklar ist, inwieweit sie im HTA unter der Fragestellung „PET nach Therapie“ berücksichtigt wurden.
Schlussfolgerung	Stand 2005: Die beobachteten Effekte sind angesichts der methodischen Mängel der Primärstudien und der kleinen Patientenzahlen unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-8: Pakos, 2005 [43] – A) Bestimmung des Tumorstadiums

Pakos, 2005 **A) Bestimmung des Tumorstadiums**	
Suchperiode	letzte Aktualisierung im August 2004
Eingeschlossene Studien	13 Primärstudien (7 prospektiv, 4 retrospektiv, 2 keine Angaben), Anzahl Pat. 587 (4 Studien nur Pat. mit HL, 3 Studien nur Pat. mit NHL und 6 Studien Pat. mit HL und NHL)
Indextest	▪ FDG-PET als diagnostischer Test für den Nachweis von Knochenmarksbefall beim Staging.
Vergleichstest	▪ Kein Vergleichstest
Referenzstandard	▪ Knochenmarksbiopsie im Beckenkammbereich (6 Studien) ▪ Knochenmarksbiopsie im Beckenkammbereich oder Sternum (1 Studie) ▪ Knochenmarksbiopsie, keine weiteren Angaben zur Lokalisation (6 Studien)
Methodik der Meta-Analyse	**Einschlusskriterien:** ▪ Studien mit Pat. mit HL/NHL (mit oder ohne Knochenmarksbefall gemäss Knochenmarksbiopsie), Mindestzahl von 5 Pat. **Ausschlusskriterien:** ▪ Studien mit 18-FDG-PET zur Diagnose von Rezidiven nach Therapie. ▪ Studien, bei denen die Wahl des einen Tests (Knochenmarksbiopsie oder FDG-PET) von den Resultaten des anderen Tests abhing (Verifikationsbias). Studien mit ausschliesslich positiven oder negativen Ergebnissen von Indextest oder Referenzstandard bei allen Pat. wurden ausgeschlossen. Bei Mehrfachpublikationen wurde die Studie mit der grössten Studienpopulation genommen. Eigenschaften wie Studiendesign (pro-/retrospektiv), Verblindung, Primärerkrankung und/oder Rezidiv, Art der Knochenmarksbiopsie (uni- oder bilateral), Art der PET-Beurteilung (quantitativ/qualitativ) wurden in der Subgruppenanalyse untersucht.
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Meta-Analyse	Eingeschränkte Aussagekraft der Meta-Analyse durch den begrenzten Gesamt-Stichprobenumfang. Biopsie ist nicht perfekt als Goldstandard für die Beurteilung von Knochenmarksbefall. Dies würde vor allem zu einer Unterschätzung der Testeigenschaften vom FDG-PET führen. Meist wurde das PET qualitativ von zwei Experten im Konsens beurteilt.

	Nach Meinung der Autoren sollten mehr Studien auf quantitativen Indizes basieren.
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	13 Studien (7 Studien Pat. mit Primärerkrankung, 6 Studien Pat. mit Primärerkrankung oder Rezidiv) Patientenzahlen für Subgruppen-Analyse: HL: 191 (32 Pat. aus 2 Studien wurden ausgeschlossen, da alle Knochenmarksbiopsien bei diesen Pat. negativ waren) NHL: 239 Pat. HL/NHL: 121 Pat. (nicht trennbar)
Resultate **Diagnostische Güte** (angegeben wird der Range oder der gepoolte Effektschätzer)	**Indextest PET:** Sens.: 0-100 %, Spez.: 72-100 % **Gepoolter Effektschätzer (Random effects):** Sens.: 51 % (95 % CI: 38 %-64 %), Spez.: 91 % (95 % CI: 85 %-95 %) **Gepoolte Likelihood-Ratios:** LR+: 5.75 (95 % CI: 3.48-9.48), LR-: 0.67 (95 % CI: 0.55-0.82) Zwei Studien (mit 130 Pat.) beschrieben Zweitbiopsien bei Pat. im scheinbar falsch-positivem PET. Sechs der 12 re-biopsierten Pat. hatten eine positive Histologie an den Stellen mit positivem PET-Befund. Nach Einschluss der Ergebnisse der Zweitbiopsie in den Referenzstandard fanden sich folgende Resultate: **Indextest PET:** Sens.: 54 % (95 % CI: 40 %-68 %), Spez.: 92 % (95 % CI: 86 %-96 %) **Gepoolte Likelihood-Ratio:** LR+: 6.45 (95 % CI: 36.71 %-11.2 %), LR-: 0.62 (95 % CI: 0.49 %-0.79 %) **Gepoolter Effektschätzer für HL (5 Studien):** Sens.: 76 % (95 % CI: 47 %-92 %), Spez: 92 (95 % CI: 79 %-97 %) **Gepoolte Likelihood-Ratios für HL:** LR+: 9.02 (95 % CI: 3.52-23.2), LR-: 0.33 (95 % CI: 0.14-0.77) **Gepoolter Effektschätzer für NHL (6 Studien):** Sens.: 43 % (95 % CI: 28 %-60 %), Spez.: 88 % (95 % CI: 75 %-94 %) **Gepoolte Likelihood-Ratios für NHL:** LR+: 3.53 (95 % CI: 1.88-6.63), LR-: 0.68 (95 % CI: 0.57-0.81) **Gepoolter Effektschätzer für gemischt/nicht trennbar (3 Studien):** Sens.: 52 % (95 % CI: 24 %-79 %), Spez.: 97 % (95 % CI: 91 %-99 %) **Gepoolte Likelihood-Ratios für gemischt/nicht trennbar:** LR+: 13.3 (95 % CI: 4.02-44.4), LR-: 0.61 (95 % CI: 0.29-1.26)
Sonstiges	In post hoc Untergruppenanalysen identifizierte PET für DLBCL, zentroblastische lymphozytische Lymphome und Burkitt-Lymphom 16 von 21 Fällen (76.2 %) mit Knochenmarksbefall, während es bei weniger aggressiven Formen nur 16 von 53 Fällen (30.2 %) entdeckte ($p<0.001$).

Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der Autoren der Meta-Analyse	FDG-PET hat beim Staging eine mässig gute Konkordanz mit der Knochenmarksbiopsie. Nur etwa die Hälfte der Pat. mit positiver Knochenmarksbiopsie waren in der FDG-PET positiv, während > 90 % der Pat. mit negativer Knochenmarksbiopsie negative PET-Befunde hatten. Ein positiver PET-Befund bei negativer Knochenmarksbiopsie war oft ein Zeichen für einen Knochenmarksbefall, der in einer gezielten Re-Biopsie nachgewiesen werden konnte. Die Unterschiede in den Subgruppenanalysen (u.a. Sens. von PET je nach Histologie des Lymphoms) können zufällig sein und müssen in einer grösseren Zahl an Pat. verifiziert werden. FDG-PET kann noch nicht als Ersatz der Knochenmarksbiopsie beim Routinestaging empfohlen werden, aber ggf. die Knochenmarksbiopsie ergänzen. Zukünftige Studien sollten den Einfluss dieser Zusatzinformation auf die Prognose dieser Pat. untersuchen.
Beurteilung Berichtersteller **Methodik**	▪ Auch wenn in den Ein- (bzw. Ausschluss)-Kriterien wichtige Qualitätskriterien berücksichtigt und in der Subgruppen-Analyse weiter untersucht wurden, fehlen die Ergebnisse einer systematischen Qualitätsbewertung. ▪ Der Einschluss von nicht-konsekutiven Pat. in retro- und prospektive Studien hat ein hohes Risiko für Selektionsbias. ▪ Die Abhängigkeit des Referenzstandard vom Indextest (Zweitbiopsie) in einigen Studien trägt das Risiko für einen differentiellen Verifikationsbias. ▪ Aufgrund der hohen Sampling Errors erscheint die Knochenmarksbiopsie als ein unzureichender Referenzstandard. ▪ Die Ausführung der Tests bezüglich Verblindung und Interpretation der PET wird nur zum Teil beschrieben. ▪ Allerdings betonen die Autoren wiederholt die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund der kleinen Patientenzahlen.
Schlussfolgerungen	Stand 2004: Die Schlussfolgerungen der Autoren der Meta-Analyse scheinen angemessen, wobei aber wenig über die Methodik der Primärstudien bekannt ist. Bias kann die Resultate in beide Richtungen verzerrt haben (Vergrösserung oder Verkleinerung des Effekts).
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-9: Terasawa – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

Terasawa, 2008 **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie**	
Suchperiode	Januar 1966 bis Juli 2006
Eingeschlossene Studien	19 Primärstudien (5 prospektiv, 14 retrospektiv), Anzahl Pat. 907 (HL:437 Pat., NHL: 192 Pat., HL/NHL: 278)

Indextest	FDG-PET: Vollring-PET (17 Studien) PET/CT (1 Studie) Nicht genannt (1 Studie)
Vergleichstest	Kein Vergleichstest berichtet
Referenzstandard	▪ Klinische Nachbeobachtung mit oder ohne pathologische Bestätigung
Methodik des systematischen Reviews	Beurteilung der methodischen Qualität mit dem QUADAS-Instrument und modifiziertem Kent-Score [55]. Die modifizierte Beurteilung nach Kent et al. beinhaltete 6 Aspekte der Studienqualität (Qualität und Anwendung des Referenzstandards, Unabhängigkeit der Testinterpretation, Beschreibung der Patientencharakteristika, Art der Zusammenstellung der Kohorten, Studiengrösse). Die Qualität der Studien wurde nach vorab definierten Kriterien auf einer vierstufigen Skale als „a“ (höchste Qualität) bis „d“ (niedrigste Qualität) klassifiziert. **Einschlusskriterien:** ▪ Prospektive oder retrospektive Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens mittels 18-FDG-PET bei Patienten mit HL oder aggressivem NHL. ▪ Studien mit mindestens 10 Pat. ▪ Abgeschlossene Firstline Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie. ▪ Konventionelle Bildgebung (wie CT, Ultraschall oder MRI) für Restaging nach der Behandlung und kurz vor oder nach der PET-Untersuchung. ▪ Individuelle Patienten als Analyse-Einheit. **Ausschlusskriterien:** ▪ Studien mit lymphoproliferativen Erkrankungen in Assoziation mit HIV oder nach Transplantation
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren des systematischen Reviews	Mit Ausnahme von 2 Studien (klassifiziert als „c“) wurden alle eingeschlossenen Studien als (niedrigste Qualität „d“) klassifiziert. Häufige Schwächen waren: ▪ Inadequate Rekrutierung der Patienten, was die Übertragbarkeit der Resultate in den klinischen Alltag erschwert. ▪ Fehlende Angaben, ob der Indextest ohne Wissen der Ergebnisse des Referenzstandards beurteilt wurde. ▪ Fehlende Angaben, ob der Referenzstandard ohne Wissen der Ergebnisse des Indextestes beurteilt wurde. ▪ Der Indextest war Bestandteil des Referenzstandards oder es ist unklar, ob er Teil des Referenzstandards war. ▪ Die Nachbeobachtungszeit war für maligne Lymphome relativ kurz. ▪ Es wurde nicht beschrieben, welche Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung durchgeführt wurden ▪ Es wurde nicht über grenzwertige oder nicht interpretierbare PET-Befunde berichtet. In 5 Studien erhielten mehrere Patienten nach der PET-Untersuchung weitere Therapien.

Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	19 Primärstudien (Anzahl Pat. 728, HL: 474 Pat., aggressives NHL: 254 Pat. (s. Kommentar 1.), davon 1 Studie zu PET/CT (HL: 5 Pat.,, NHL: 18 Pat.)
Resultate **Diagnostische Güte**	**Indextest PET oder PET/CT bei HL, Beurteilung nach Therapie (11 Studien):** Sens.: 50-100 %, Spez.: 67-100 % **Indextest PET bei HL, bei Restgewebe (10 Studien):** Sens.: 43-100 %, Spez.: 67-100 % SROC-Kurve (Summary Receiver-Operating-Characteristic), HL Beurteilung nach Therapie (11 Studien): AUC (Area Under the Curve) für die SROC-Kurve: 0.94 Q* Statistik: 0.88 **bei Restgewebe (10 Studien):** AUC (Area Under the Curve) für die SROC-Kurve: 0.93 Q* Statistik: 0.86 **Indextest PET oder PET/CT bei aggressivem NHL, Beurteilung nach Therapie (6 Studien):** Sens.: 33-77 %, Spez.: 82-100 % Ohne die PET/CT-Studie verändert sich die Spannweite für die Sens. auf 42-77 %. **Indextest PET bei aggressivem NHL, bei Restgewebe (5 Studien):** Sens.: 33-87 %, Spez.: 75-100 % **SROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic), NHL** Beurteilung nach Therapie / bei Restgewebe Wegen der geringen Anzahl an Datenpunkten wurde keine SROC-Kurve erstellt. s. Kommentar 2.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews	PET hat insgesamt eine gute diagnostische Güte bei der Erkennung von Resterkrankung bei Patienten mit HL nach Abschluss der First-Line Chemotherapie. Die methodischen Schwächen der verfügbaren Literatur können zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit führen. Die Datenlage für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome ist begrenzt Die Datenlage wird nicht als ausreichend robust erachtet, um die Frage nach einem routinemässigem Einsatz von PET nach der Lymphombehandlung zu beantworten. Insbesondere sollten randomisierte Studien die Auswirkungen von PET auf klinisch relevante Endpunkte untersuchen.

Beurteilung Berichtersteller	
Methodik	Die Methodik des Reviews ist insgesamt gut. Die Qualität der zugelassenen Referenzstandards ist durch die fehlende Festlegung einer Mindestnachbeobachtungsdauer und der fehlenden Festlegung der Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung (Incorporation Bias) eingeschränkt. Die eingeschlossenen Studien sind von niedriger bis sehr niedriger Qualität. Die methodischen Mängel werden im Supplement Appendix (online) ausführlich aufgeführt und deren Konsequenzen für die Schlussfolgerungen besprochen. Die Patientenzahlen der einzelnen Gruppen sind klein
Kommentar	Aus den eingeschlossenen Studien trugen z.T. nur Untergruppen an Patienten zur Berechnung der diagnostischen Güte bei. Bei der Untersuchung der Heterogenität für a priori und a posteriori definierte klinische und methodischen Kriterien fanden sich keine Ursachen, welche die Heterogenität erklärten (Ergebnisse im systematischen Review nicht präsentiert).
Schlussfolgerungen	Stand 2006: Bei den Schlussfolgerungen der Autoren des Reviews besteht eine gewisse Diskrepanz zwischen ihrer positiven Beurteilung der diagnostischen Güte von PET und den beschriebenen methodischen Limitationen der Primärstudien. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die beobachteten Effekte für die unterschiedlichen Gruppen sehr unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang F-10: UETS, 2004 [39] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

UETS, 2004 **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechen: Restaging nach Therapie**	
Suchperiode	1998-2004 (nicht ganz klar ob nur für Primärliteratur oder auch syst. Reviews und HTA-Berichte)
Eingeschlossene Studien	1 Primärstudie (retrospektiv), Anzahl Pat. 27, HL/NHL: 9/18
Indextest	▪ PET/CT
Vergleichstest	▪ CT ▪ PET ▪ PET bei visueller Korrelation mit CT
Referenzstandard	▪ Klinische Nachbeobachtung und Bilddiagnostik (CT, Ultraschall, PET und andere), in 26 % histologische Kontrolle ▪ Mindestdauer der Nachbeobachtung 12 Monate
Methodik des HTA-Berichtes	**Einschlusskriterien:** ▪ Diagnostik mit PET/CT Hybrid System und zeitgleicher Fusion der Bilder ▪ Daten zur diagnostischen Güte (diagnostische Genauigkeit, Sens., Spez., prädiktiver Wert) ▪ Änderungen von Diagnose und Management

	▪ Beobachtungs- und Interventionsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen oder HTA-Berichte **Ausschlusskriterien:** ▪ andere Tracer als FDG ▪ Vergleich von PET/CT mit anderen Technologien als PET und/oder CT ▪ fehlender Gold- oder Referenzstandard Beurteilung von Studiendesign (retro-, prospektiv); Nachbeobachtung der Pat.; Beweiskraft der Studie und Homogenität der Vergleichsgruppen, Wahl des Referenzstandards und Konsequenzen für Diagnose, Behandlung und Patientenoutcome. Keine Präsentation der Ergebnisse der Bewertung.
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien von den HTA-Autoren	Die Evaluation von PET bzw. CT erfolgte verblindet. Die Studie ist retrospektiv und hat nur geringe Aussagekraft. Gemeinsame Beurteilung von PET in visueller Korrelation mit CT und vom PET/CT durch Radiologen und Nuklearmediziner
Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte	1 Primärstudie, HL/NHL: 9/18 Pat.
Resultate **Diagnostische Güte** (keine gepoolte Analyse)	**Diagnostische Güte (Patientenbasiert)** **Indextest PET/CT:** Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 93 % **Vergleichstest PET+CT:** Sens.: 93 %, Spez.: 100 %, PPV: 100 %, NPV: 93 % **Vergleichstest PET:** Sens.:86 %, Spez.:100 %, PPV: 100 %, NPV: 87 % **Vergleichstest CT:** Sens.: 78 %, Spez.: 54 %, PPV: 65 %, NPV: 70 % **Korrekte Stadieneinteilung nach Ann Arbor:** Indextest PET/CT: 96 % Vergleichstest PET plus CT: 85 % Vergleichstest PET: 74 % Vergleichstest CT: 48 % PET/CT vs CT: p=0.002 PET/CT vs PET: p=0.1
Einfluss auf das Management	Bei zwei Pat. veränderte sich die Behandlung aufgrund des PET/CT verglichen mit PET.
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der HTA-Autoren	In einer Studie zur Neubestimmung des Stadiums nach Therapie bei Lymphomen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen PET/CT und PET oder visueller Korrelation von PET und CT berichtet. s. Kommentar 1. Weitere Studien mit grösserer Aussagekraft sind nötig, um die Technologie für diese Indikation zu evaluieren.

Beurteilung Berichtersteller	
Methodik	Die Studie enthält die wichtigsten Informationen zur Qualitätsbewertung und die Ergebnisse sind im Anhang berichtet Die Studie ist retrospektiv, der Referenzstandard ist heterogen. Sowohl PET als auch CT wurden in der Nachbeobachtung zur Untersuchung benutzt. Die Nachbeobachtung von mindestens 1 Jahr vermindert jedoch das Risiko von Incorporationbias. Die methodischen Probleme der Studie werden nur marginal kommentiert.
Kommentar	Die Beurteilung der HTA-Autoren bezieht sich nur auf den Vergleich von PET/CT mit PET oder PET und CT, nicht auf CT alleine. Nur bei dem letzten Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied. Die Studie ist bereits in dem AOTM- und NIHR-Bericht enthalten.
Schlussfolgerungen	Stand 2004: Die Schlussfolgerung der HTA-Autoren ist nachvollziehbar. Aufgrund der grossen methodischen Mängel und der sehr kleinen Patientenzahl sind die beobachteten Effekte sehr unsicher.
Evidenzklassifizierung G-BA	II b

Anhang F-11: Zijlstra, 2006 [44] – B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens

Zijlstra, 2006 **B2) Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapie**	
Suchperiode	1966/1988 bis Januar 2004
Eingeschlossene Studien	15 Primärstudien (5 prospektiv davon 2 konsekutiv, 9 retrospektiv, 1 gemischt prospektiv und retrospektiv), Anzahl Pat. 705 (HL: 202 Pat., NHL: 138 Pat., HL/NHL: 206/212 Pat.) s. Kommentar 1
Indextest	Vollring-PET mit FDG bei Pat. mit HL oder aggressivem NHL nach Firstline-Therapie
Vergleichstest	Kein Vergleichstest
Referenzstandard	Nachbeobachtung für diagnostische Genauigkeit, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben oder rezidivfreies Überleben oder Kombinationen hiervon. Positive Biopsie oder Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten galt als guter Referenzstandard.
Methodik der Meta-Analyse	Beurteilung der methodischen Qualität anhand von 5 Kriterien zur internen und 7 zur externen Validität, adaptiert von den Kriterien der Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests Die Konsens-Beurteilung (3 Reviewer) wurde in einer Tabelle dokumentiert. Bei fehlenden Informationen wurden die Autoren der Primärstudien kontaktiert. Bei Mehrfachpublikationen wurde nur die grösste Studie eingeschlossen. **Einschlusskriterien:** ▪ Studien über Pat. mit und ohne KM-Befall in der Biopsie **Ausschlusskriterien:** ▪ Studien, welche FDG-PET für die Evaluation von Rezidiven nach Therapie nutzten

	▪ Studien, bei denen die Wahl des einen Tests (Knochenmarksbiopsie oder FDG-PET) von den Resultaten des anderen Tests abhingen.
Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Meta-Analyse	Die eingeschlossenen Studien hatten eine moderate methodologische Qualität. **Die häufigsten Schwächen bei der internen Validität waren:** ▪ Fehlende Angaben zur verblindeten Messung des Referenzstandards (Referenzstandard ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse) ▪ Vermeidung von Verifikationsbias (Referenzstandard unabhängig von PET-Ergebnissen) ▪ Kein prospektives Studiendesign **Die häufigsten Schwächen bei der internen Validität waren:** ▪ Keine Listung von Ausschlusskriterien, ▪ Vermeidung von Selektionsbias durch Einschluss konsekutiver Pat., ▪ Interpretation von PET unabhängig von den klinischen Informationen Es fehlen Studien mit Randomisierung der Pat. zu Diagnostik/Management Strategien mit vs. ohne PET.
Studien in der Meta-Analyse zur diagnostischen Genauigkeit:	5 Studien für NHL (201 Pat.) 7 Studien für HL (247 Pat.) 4 Studien wurden nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen.
Resultate **Diagnostische Güte** (gepoolte Analyse)	Für alle Studien wurde die diagnostische Genauigkeit angegeben (Einzelstudien nicht aufgeführt) **Indextest PET bei NHL (fixed effects model, 5 Studien)** Sens.: 72 % (95 % CI: 61 %-82 %), Spez.: 100 % (95 % CI: 94 %-100 %) LR+: 37 (95 % CI: 11-127), LR-: 0.28 (95 % CI: 0.2-0.41) **Indextest PET bei HL (random effects model, 7 Studien)** Sens.: 84 % (95 % CI: 71 %-92 %), Spez.: 90 % (95 % CI: 84 %-94 %) LR+: 5.6 (95 % CI: 3.46-9.13), LR-: 0.26 (95 % CI: 0.12-0.58)
Sonstiges	Mehrere Studien berichteten Survival Daten als Funktion der PET-Resultate. Eine Meta-Analyse wurde wegen der Heterogenität der Endpunkte (overall survival, progression free survival etc.) und der fehlenden Trennung nach HL und NHL nicht durchgeführt.
Einfluss auf das Management	-
Einfluss auf das Patientenoutcome	-
Schlussfolgerung der Autoren der Meta-Analyse	Die derzeit vorliegende Datenlage zur diagnostischen Aussagekraft von PET bei der Beurteilung des Ansprechens auf Erstbehandlung bei HL und NHL ist hilfreich. Bei CT-Nachweis von Restgewebe scheint FDG-PET die hilfreichste, nicht invasive Methode zur Unterscheidung von Tumorrezidiv und Fibrose. Bei pathologischer FDG-PET-Aufnahme sind weitere Abklärungen nötig. Ein negativer PET-Befund erübrigt weitere Abklärungen zum gegebenen Zeitpunkt, aber minimales residuelles Tumorgewebe und das Risiko für ein Spätrezidiv können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine Standardisierung der Verfahren ist vor Übernahme in die Praxis ist nötig.

Beurteilung Berichtersteller	
Methodik	Die Methodik des Reviews ist sehr gut. Der mittlere Score für die interne Validität der Primärstudien (maximaler Score: 5) ist 2, für die externe Validität (maximaler Score 7) beträgt er 4.7, und es besteht ein moderates Risiko für Bias Es wird keine Vergleichstechnologie evaluiert Aussagen über patientenrelevante Endpunkte sind nicht möglich. In der Diskussion werden die methodischen Einschränkungen der eingeschlossenen Primärstudien angesprochen.
Kommentar	Die Summe der Pat. mit HL und NHL enthält eine Überlappung von 53 Pat. (verglichen mit der Gesamtzahl aller Pat.) die nicht weiter aufgelöst werden kann.
Schlussfolgerungen	Stand 2004: In Anbetracht der methodischen Schwächen der Primärstudien und des fehlenden Vergleichs mit anderen diagnostischen Technologien erscheinen die Schlussfolgerungen der Autoren etwas zu stark formuliert.
Evidenzklassifizierung G-BA	II a

Anhang G: Studienspiegel – der In HTA-Berichte eingeschlossenen Primärstudien

			AETSA, 2006	AOTM, 2006	HAS, 2005	KCE, 2005	MSAC, 2001	NIHR, 2007	Terasawa, 2008	UETS, 2004	Kwee, 2008	Pakos, 2005	Zijlstra, 2006	vorliegender IQWIG-Bericht	Summe
Autor	**Jahr**	**Ref.**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[38]**	**[37]**	**[147]**	**[39]**	**[41]**	**[43]**	**[44]**	**-**	**-**
Allen-Auerbach	2004	[78]						1							1
Bangerter	1998	[151]					1								1
Bangerter	1999	[68]					1				1		1		3
Bangerter	1999	[105]					1				1		1		3
Becherer	2002	[152]						1							1
Bjurberg	2006	[153]									1				1
Buchmann	2001	[83]										1			1
Buchmann	2000	[154]					1								1
Carr	1998	[65]					1					1			2
Cremerius	1998	[109]					1								1
Cremerius	2001	[155]											1		1
Cremerius	2002	[156]						1							1
De Wit	1997	[108]					1		1						2
De Wit	2001	[111]						1					1		2
Delbecke	2002	[74]						1							1
Dimitrakopoulou-Strauss	1995	[157]					1								1
Dittmann	2001	[145]									1		1		2
Dobert	2003	[96]				1									1
Elstrom	2003	[79]										1			1
Ferlin	1997	[158]					1								1
Filmont	2003	[93]						1							1
Filmont	2003	[100]									1				1
Filmont	2004	[113]							1		1				2
Foo	2004	[119]							1						1
Freudenberg	2004	[59]		1				1		1	1				4
Friedberg	2004	[89]	1			1		1	1						4
Gallamini	2006	[90]	1												1
Goldberg	1993	[159]					1								1
Guay	2003	[114]							1						1

			AETSA, 2006	AOTM, 2006	HAS, 2005	KCE, 2005	MSAC, 2001	NIHR, 2007	Terasawa, 2008	UETS, 2004	Kwee, 2008	Pakos, 2005	Zijlstra, 2006	vorliegender IQWIG-Bericht	Summe
Autor	**Jahr**	**Ref.**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[38]**	**[37]**	**[147]**	**[39]**	**[41]**	**[43]**	**[44]**	**-**	**-**
Haioun	2005	[46]	1					1						1	2
Hernandez-Pampaloni	2006	[103]									1				1
Hoffmann	1999	[160]					1								1
Hoffmann	2003	[80]										1			1
Hoh	1997	[161]					1								1
Hong	2003	[71]						1				1			2
Hueltenschmidt	2001	[123]											1		1
Hutchings	2005	[91]	1					1							2
Hutchings	2006	[92]	1												1
Itti	2004	[162]				1									1
Jerusalem	1999	[107]					1		1				1		3
Jerusalem	1999	[163]					1								1
Jerusalem	2000	[164]					1								1
Jerusalem	2001	[75]						1				1			2
Jerusalem	2001	[82]										1			1
Jerusalem	2003	[112]				1		1	1						3
Juweid	2005	[118]						1	1						2
Keresztes	2004	[120]							1						1
La Fougere	2006	[64]									1				1
Lapela	1995	[165]					1								1
Lavely	2003	[166]						1							1
Maisey	2000	[110]					1								1
Meany	2007	[167]									1				1
Mikhaeel	2000	[101]					1		1		1		1		4
Mikhaeel	2000	[57]							1		1		1		3
Mikosch	2003	[102]							1		1				2
Mocikova	2004	[115]							1						1
Montravers	2002	[81]										1			1
Moog	1998	[168]					1								1
Moog	1998	[67]					1					1			2
Moog	1999	[66]					1								1

			AETSA, 2006	AOTM, 2006	HAS, 2005	KCE, 2005	MSAC, 2001	NIHR, 2007	Terasawa, 2008	UETS, 2004	Kwee, 2008	Pakos, 2005	Zijlstra, 2006	vorliegender IQWIG-Bericht	Summe
Autor	**Jahr**	**Ref.**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[38]**	**[37]**	**[147]**	**[39]**	**[41]**	**[43]**	**[44]**	**-**	**-**
Naumann	2001	[124]						1					1		2
Naumann	2004	[76]						1				1			2
Newman	1994	[169]					1								1
Okada	1991	[170]					1								1
Okada	1992	[171]					1								1
Okada	1994	[172]					1								1
Panizo	2004	[95]	1					1							2
Partridge	2000	[84]										1			1
Reinhardt	2005	[104]									1				1
Rhodes	2006	[99]									1				1
Rigacci	2005	[94]	1						1		1				3
Rodriguez	1995	[173]					1								1
Rodriguez	1997	[174]					1								1
Romer	1998	[175]					1								1
Sasaki	2002	[72]						1				1			2
Schaefer	2004	[60]		1	1			1	1						4
Schaefer	2007	[98]									1				1
Schöder	2001	[176]						1							1
Schot	2003	[177]						1							1
Schot	2006	[87]	1												1
Shah	2000	[178]					1								1
Shen	2002	[73]						1							1
Spaepen	2002	[179]						1							1
Spaepen	2001	[116]					1		1				1		3
Spaepen	2001	[122]							1				1		2
Stumpe	1998	[63]					1				1		1		3
Torizuka	2000	[180]					1								1
Torizuka	2004	[88]	1					1							2
Valk	1996	[181]					1								1
Wegner	2005	[182]						1							1

			AETSA, 2006	AOTM, 2006	HAS, 2005	KCE, 2005	MSAC, 2001	NIHR, 2007	Terasawa, 2008	UETS, 2004	Kwee, 2008	Pakos, 2005	Zijlstra, 2006	vorliegender IQWIG-Bericht	Summe
Autor	**Jahr**	**Ref.**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[38]**	**[37]**	**[147]**	**[39]**	**[41]**	**[43]**	**[44]**	**-**	**-**
Weidmann	1999	[183]					1								1
Weihrauch	2001	[121]							1				1		2
Wickmann	2003	[117]							1						1
Wirth	2002	[70]					1					1			2
Yamamoto	2004	[77]						1							1
Young	1998	[69]					1								1
Zijlstra	2003	[125]						1							1
Zinzani	1999	[106]					1						1		2
Zinzani	2002	[97]				1		1							2
Zinzani	2006	[48]	1								1			1	2
Summe	**-**	**-**	**10**	**2**	**1**	**5**	**37**	**29**	**19**	**1**	**19**	**13**	**15**	**2**	**---**