

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: D06-01C
Version: 1.0
Stand: 28.08.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01C

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	8
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	9
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	9
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	9
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Bewertung der Studie von Ruers et al. 2009 hinsichtlich des veränderten primären Endpunktes (selective outcome reporting)	12
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Verschiedenes	26
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CEA	carzinoembryonales Antigen
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCT	Number of Clinical Trial
PD	Privatdozent
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PLUS	P ET in L ung C ancer S taging
TOP	Tagesordnungspunkt
TU	Technische Universität
UK	Universitätsklinik

1 Dokumentation der Anhörung

Am 05.09.2011 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 29.08.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.10.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.11.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. ¹	Hellwig, Dirk	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Kotzerke, Jörg	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Scheidhauer, Klemens	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. ¹	Acikgöz, Özlem	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dippmann, Anja Katharina	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rüther, Klaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole	ja	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Version 06/2011

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Hagen, Anja ¹	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gorenoi, Vitali ¹	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hacker, Ulrich ²	nein	nein	ja	nein	nein	nein	-	-

¹ Version 12/2006² Version 6/2011

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt (Stand 12/2006):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

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

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

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

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

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

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

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

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Acikgöz, Özlem	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Beckmann, Lars	IQWiG
Gorenoi, Vitali	Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsforschung, Hannover
Großelfinger, Robert	IQWiG
Hacker, Ulrich	Uniklinik Köln
Hagen, Anja	Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsforschung, Hannover
Hellwig, Dirk	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, e. V.
Janzen, Tatjana	IQWiG
Klemann, Rainer	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Kotzerke, Jörg	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Sauerland, Stefan	IQWiG
Scheibler, Fülöp	IQWiG
Scheidhauer, Klemens	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Schröer-Günther, Milly	IQWiG
Rüther, Klaus	Deutsche Krankenhausgesellschaft

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Bewertung der Studie Ruers et al. 2009 hinsichtlich des veränderten primären Endpunktes (selective outcome reporting)
TOP 2	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.11.2011, 13:25 bis 14:22 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: PD Dr. med. Stefan Lange

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Da wir vollzählig sind, können wir schon ein bisschen vor halb 2 beginnen. – Erst einmal begrüße ich Sie ganz herzlich hier im Institut zur schon fast regelmäßigen PET-Veranstaltung, zur Erörterung eines Vorberichtes. Ich gehe davon aus, dass Sie alle die Grundsätze kennen.

Der wichtigste Grundsatz ist, dass das Ganze hier aufgezeichnet wird, sowohl elektronisch als auch durch einen Stenografen, und dann zusammen mit dem Abschlussbericht als Ergebnis auch im Internet veröffentlicht wird. Wer damit nicht einverstanden ist ... Sie sind darauf aber in der Einladung hingewiesen worden. Wer sich das jetzt anders überlegt hat, müsste dann den Raum verlassen. Ich gucke einmal, ob das der Fall ist. – Das ist offensichtlich nicht der Fall. Also können wir weiter so vorgehen.

Der zweite wesentliche Punkt ist, dass wir möglichst nur über die uns unklaren Punkte sprechen wollen bzw. auch über Punkte, die Ihnen am Herzen liegen, aber nicht über grundsätzliche Fragen des Zusammenspiels zwischen Gemeinsamen Bundesausschuss und IQWiG oder das Selbstverständnis des Institutes oder darüber, ob evidenzbasierte Medizin überhaupt sinnvoll ist oder nicht. Aber das hat sich ja inzwischen in den vielen, vielen Jahren eingespielt, glaube ich. Trotzdem noch einmal dieser Hinweis!

Ansonsten haben wir eine Tagesordnung vorbereitet, die heute relativ überschaubar ist. Sie betrifft eigentlich nur einen Punkt. Wie immer gibt es aber die Möglichkeit, unter „Verschiedenes“ dann noch etwas Zusätzliches anzusprechen, was dem einen oder der anderen noch am Herzen liegt. Das ist dann sozusagen damit dokumentiert.

Gibt es zu diesen grundsätzlichen Vorbemerkungen Nachfragen? – Bitte. – Ach so; eins habe ich vergessen. Entschuldigung, Herr Rüther; sofort. Immer daran denken, möglichst den Namen zu nennen, besonders wenn wir eine größere Runde sind, damit es für unseren Protokollanten einfacher ist! – Herr Rüther, bitte.

Klaus Rüther: Rüther. – Eine Frage ist, ob Sie auf die Punkte in den Stellungnahmen noch eingehen, zumindest auf die wesentlichen Punkte eingehen. Oder erwarten Sie, dass man das in „Verschiedenes“ abfragt?

Moderator Stefan Lange: Nein, weder noch. Der Sinn der wissenschaftlichen Erörterung – so ist es in unseren Methoden beschrieben; so ist es auch seit vielen Jahren Usus – ist, dass wir dieses Gespräch nutzen, um die für uns unklaren Punkte zu besprechen. Das heißt aber nicht, dass die anderen Punkte in den Stellungnahmen verloren gehen. Im Gegenteil! Erstens werden sie sowieso im Wortlaut abgedruckt. Zweitens haben wir diese Punkte auch schon geprüft und werden sie auch noch prüfen. Sie sind uns nicht unklar. Wir werden sie würdigen. Sie führen dann gegebenenfalls zu einer Änderung im Bericht – oder auch nicht. Aber man kann eben die Auseinandersetzung des Institutes damit dann entsprechend verfolgen. Insofern ist das heute nicht vorgesehen, aber aus unserer Sicht auch nicht notwendig. Wir werden jetzt nicht – darum würde ich bitten; das ist auch bisher nicht der Fall gewesen – die gesamten Stellungnahmen unter „Verschiedenes“ noch mal von A bis Z durchgehen. Da müssten wir dann doch irgendwie gucken, dass wir das möglichst begrenzen. – Bitte.

Klaus Rüther: Ich verstehe schon sehr gut, dass man das nicht will. Nur ist es ja so: Wenn Sie jetzt irgendwelche Einwände aus diesen Stellungnahmen nicht akzeptieren werden, dann beruht das ja vielleicht auf einem Missverständnis des Einwands. Deswegen wäre es ja ganz gut, dass man das dann auch erörtert; denn es kann – andersherum gesagt – ja sein, dass Sie einen Einwand vielleicht anders gesehen haben und er deswegen auch erörterungswürdig ist. Das ist die Überlegung, die hinter meiner Frage steckt.

Moderator Stefan Lange: Das kann ich nachvollziehen. Aber Sie müssen auch Verständnis haben, dass wir jetzt nicht heute die gesamte Methodik der vergangenen Jahre umschmeißen wollen. Wir haben es in der Vergangenheit so gehandhabt und sind aus unserer Sicht eigentlich auch ganz gut damit gefahren. Es gehen keine Argumente verloren, wie ich schon gesagt habe. Das Ganze dient ja auch dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Entscheidungshilfe, der ja auch die Stellungnahmen, die er ja teilweise auch in der Vergangenheit gesehen hat, die von den einzelnen Bänken herrühren, sieht und kennt und zur Kenntnis nimmt. Das Problem dabei ist, dass das dann natürlich zu einer Schleife ohne Ende führt. Insofern würde ich da um Verständnis bitten.

Das heißt: Wenn Sie unter „Verschiedenes“ noch etwas ansprechen wollen, dann werden wir uns jetzt auch nicht zwangsläufig dazu positionieren, weil das eben einfach nicht der Sinn der Veranstaltung ist. Ich glaube auch – so habe ich das jedenfalls verstanden –, dass doch der TOP, den wir hier draufgesetzt haben, ein ganz essenzieller für diese Bewertung ist.

(Zuruf: Ja!)

Ich glaube, das ist wirklich der Sinn. Das soll ja eine wissenschaftliche Veranstaltung sein und nicht ein Austausch, ein politisches Statement. – Gut.

Dann machen wir doch ganz schnell eine kurze Vorstellungsrunde, weil wir doch ein relativ großer Kreis sind, damit Sie wissen, mit wem Sie es hier insbesondere bei uns zu tun haben, und fangen ganz links an.

Tatjana Janzen: Mein Name ist Tatjana Janzen. Ich bin hier im Institut im Bereich Informationsmanagement tätig und bin für die Recherchen zuständig.

Fülöp Scheibler: Mein Name ist Fülöp Scheibler. Ich bin wissenschaftlicher Mitarbeiter im Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren.

Lars Beckmann: Mein Name ist Lars Beckmann. Ich komme aus dem Ressort Medizinische Biometrie.

Moderator Stefan Lange: Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutsleiter. Ich habe es eben versäumt, mich vorzustellen.

Robert Großelfinger: Robert Großelfinger. Ich war an der Erstellung des Berichts, um den es hier geht, beteiligt. Ich bin wissenschaftlicher Mitarbeiter im IQWiG.

Stefan Sauerland: Stefan Sauerland. Ich leite das Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren.

Anja Hagen: Anja Hagen, Medizinische Hochschule Hannover. Wir waren als externe Sachverständige mit an der Berichtserstellung beteiligt.

Vitali Gorenoi: Vitali Gorenoi, ebenfalls Medizinische Hochschule Hannover, ebenfalls externer Sachverständiger.

Milly Schröer-Günther: Milly Schröer-Günther. Ich bin wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren.

Ulrich Hacker: Ulrich Hacker, Uniklinik Köln, Klinik für Hämatologie und Onkologie. Ich habe den Vorbericht beurteilt.

Jörg Kotzerke: Jörg Kotzerke aus Dresden und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

Dirk Hellwig: Dirk Hellwig aus Homburg/Saar. Ich bin Leiter des Arbeitsausschusses PET unserer Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

Klemens Scheidhauer: Klemens Scheidhauer. Ich bin der Oberarzt in der Klinik Rechts der Isar in der Nuklearmedizin unter Professor Schwaiger und seit Jahren an der PET beteiligt.

Özlem Acikgöz: Özlem Acikgöz, ärztliche Referentin bei der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Klaus Rüter: Mein Name ist Klaus Rüter. Ich bin auch bei der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Moderator Stefan Lange: Okay; vielen Dank. – Wir glauben, dass wir das Ganze tatsächlich in einer knappen Stunde besprochen haben könnten. – Dann würde ich sagen: Keine größeren Vorreden mehr! Wir fangen an. Bitte, Robert.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Bewertung der Studie von Ruers et al. 2009 hinsichtlich des veränderten primären Endpunktes (selective outcome reporting)

Robert Großelfinger: Bevor wir in die Diskussion an dem ersten TOP einsteigen, würde ich gerne ein paar einleitende Worte an Sie richten. Die primäre Fragestellung des Berichts, um den es hier geht, war ja zu klären, inwieweit die PET-Diagnostik bezüglich der spezifischen Indikation eines rezidivierenden kolorektalen Karzinoms einen Nutzen oder Zusatznutzen hat. Im Rahmen der Beantwortung dieser Frage nimmt die Ruers-Studie, um die es heute im TOP 1 geht, eine ganz zentrale Rolle ein, weil sie zum Ersten die einzige Studie ist, die wir für diese Fragestellung gefunden haben, und zum Zweiten eine randomisierte Studie ist. Wir haben uns somit ausführlich mit dieser Studie beschäftigt.

Wie man im Fazit auch nachlesen kann, haben wir bezüglich des einen Endpunktes dieser Studie, nämlich der Vermeidung überflüssiger Laparotomien, dem gefundenen Effekt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zugestanden. Diese Formulierung „Anhaltspunkt“ drückt aus, dass es im Unterschied zu einem Hinweis oder Beleg mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet ist. Diese Unsicherheit bezüglich dieses Ergebnisses haben wir im Wesentlichen damit begründet, dass das Verzerrungspotenzial dieser Studie von uns als hoch bewertet wurde. Diese Einschätzung basiert im Wesentlichen darauf, dass der primäre Studienendpunkt, so wie er sich in der Publikation aus dem Jahre 2009 darstellt, ein anderer ist, als er in dem Studienregistereintrag aus dem Jahr 2005 beschrieben wurde. Dieser Wechsel des Studienregister-Endpunktes ist für uns schon ein wesentlicher Aspekt, der die Einschätzung als „hohes Verzerrungspotenzial“ rechtfertigt. Es bleibt letztlich unbeantwortet, inwieweit diese Änderung des primären Endpunktes eben auch in Kenntnis der Daten vorgenommen wurde. – So weit, so gut.

In einer der Stellungnahmen, nämlich der von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, wurde die Vermutung bzw. Behauptung geäußert, dass wir bezüglich dieses primären Endpunktes einer Fehlinterpretation aufliegen. Daher möchte ich jetzt zunächst einmal die Frage primär an die Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft richten, wie denn diese Diskrepanz bezüglich des primären Endpunktes zwischen dem Studienregistereintrag einerseits und den Darlegungen in der Publikation andererseits zu erklären ist.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüter.

Klaus Rütter: Ich habe das in der Stellungnahme ja schon ausführlich dargelegt. Als ich in Ihrem Bericht gelesen hatte, dass es diese Diskrepanz gäbe, war ich natürlich etwas überrascht und konnte mir das gar nicht vorstellen. Weil ich die Universitätsklinik in Nimwegen eigentlich sehr gut kenne, konnte ich mir das eigentlich nicht vorstellen. Ich habe dann auch nachgeguckt. Und wenn man mit medizinischem Sachverstand da draufschaut, dann fällt eigentlich sofort auf, dass da dieser Irrtum, den ich eben beschrieben hatte, vorgefallen ist. Um das noch mal klarzumachen: Wenn man liest, ereignisfreies Überleben oder Überlebensintervall, dann denkt man natürlich immer sofort: Das ist eben der Endpunkt; ich will mit der Methode, die ich da prüfe, diesen Endpunkt erreichen. – Das ist eben in dieser Studie nicht der Fall, sondern hier ist das ereignisfreie Überleben ein Indikator für den Nutzen, den man sich von der Methode erwartet, nämlich für die Frage: Ist die Operation, die man durchgeführt hat, überflüssig gewesen oder nicht überflüssig gewesen? Insofern ist, wenn man das mit diesen Augen liest, das Abstract der Autoren schon völlig klar verständlich. Aus dieser Sicht ist es eben auch so, dass das Verzerrungspotenzial aus diesem Grunde sicherlich nicht gegeben ist.

Ich habe ja auch auf noch etwas hingewiesen. Sie hatten ja noch einen Nebenaspekt für das Verzerrungspotenzial angegeben. Da muss man eigentlich auch sagen: Wenn man genau hinguckt – und das tun wir immer, wie Sie wissen –, stellt man fest, dass gerade ein Schuh daraus wird, weil durch die Wahl der 6 Monate statt 2 und 4 Monaten wie in der zitierten Publikation das Verzerrungspotenzial nämlich eher erniedrigt worden ist, was wir dieser Publikation sehr hoch anrechnen. Wenn man sich die Publikation noch mal von vorne bis hinten durchliest – das empfehle ich wirklich allen, die das bisher noch nicht getan haben –, dann wird man auch sehen, wie vernünftig das gemacht wurde und wie der patientenrelevante Nutzen dort in den Fokus gestellt wurde und wie auch ganz in Ihrem Sinne darauf hingewiesen wurde, dass die zahlreichen nicht randomisierten Studien, die bisher durchgeführt wurden, ja nicht so hilfreich sind wie das Studiendesign, das hier gewählt wurde.

Man könnte jetzt sagen: Die hätten vielleicht in der Studienankündigung in clinicaltrials.gov schreiben sollen bzw. das etwas näher erläutern sollen. Aber wenn man die Situation kennt, was eigentlich mit den Patienten passiert, die ein kolorektales Karzinom, ein Rezidiv haben, bleibt da überhaupt keine Frage offen. Das ist völlig klar, wenn man das liest. Und deswegen! Es ist ja jetzt auch nicht so schlimm, dass Leute, die als Methodiker darangehen und diese unterschiedlichen Dinge lesen, das nicht sofort verstehen.

Ich hatte jetzt allerdings erwartet – deswegen hatte ich das so ausführlich dargelegt –, dass Sie diese Erklärung nehmen und dazu dann Stellung beziehen. Das ist ja das Wesentliche. Wie sehen Sie jetzt diese relativ leichte und einfache Erklärung für das, was Sie hier aus unserer Sicht fälschlicherweise angenommen haben?

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, das habe ich noch nicht ganz richtig verstanden. Sie sagen also, das sei einfach ein Fehler im Studieneintrag gewesen?

Klaus Rüter: Nein, nicht so. Bitte nicht so verstehen!

Moderator Stefan Lange: Ach so. Dann habe ich das falsch verstanden.

Klaus Rüter: Dann haben Sie das völlig falsch verstanden.

Moderator Stefan Lange: Dann habe ich noch nicht verstanden, wie die Diskrepanz zustande kommt; denn wenn ich mich recht entsinne, war es doch so, dass die Fallzahlplanung auch auf diesem Endpunkt beruhte.

Klaus Rüter: Es ist die Frage, was damit gemeint ist. Das ereignisfreie Überleben ist in diesem Fall nicht das ereignisfreie Überleben. Diesen Schritt müssen Sie mal vollziehen. Das ereignisfreie Überleben ist in diesem Fall ein Indikator dafür, ob eine Operation, die durchgeführt wurde, unsinnig war oder nicht. Dieser Schritt ist ganz wichtig. Und ich bin ja froh, dass ein Onkologe hier am Tisch ist. Der wird das in diesem Fall ja bestätigen können.

Moderator Stefan Lange: Herr Hacker.

Ulrich Hacker: Im Prinzip ist das von der Überlegung her schon nachvollziehbar.

(Jörg Kotzerke: Was, bitte schön?)

– Dass man quasi diesen Endpunkt hernimmt, um zu überprüfen, wie letztlich das Outcome ist für diese Zusatzmethodik.

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Klaus Rüter: Es geht eben nicht um das Outcome. Wenn Sie diesen Begriff jetzt wieder reinbringen, geht das schon wieder in die Richtung des Missverständnisses.

Ulrich Hacker: Also nicht im Outcome bezüglich hartes Überleben, aber in Bezug auf quasi Aussagekraft der Methode dann im weiteren zeitlichen Verlauf.

Klaus Rüter: Ja, genau.

Ulrich Hacker: So meine ich es schon.

Stefan Sauerland: Sauerland. – Aber es ist doch ein Grundprinzip, dass man sich, wenn man etwas beweisen will, vorher darüber einigt, was man nun einmal beweisen will. Das Studienregister dient dafür, dass man ganz klar, sonnenklar, darlegt, welches Kriterium man am Ende verwenden will, um die Überlegenheit der neuen Methode gegenüber den bisherigen Methoden zu beweisen. Und da geht es nicht an, dass man irgendeinen Interpretationsspielraum dort aufmacht, sondern es wird dort sehr exakt festgelegt – hier ja auch mit Zeit: innerhalb von 9 Monaten –, dass man sich ein Zielkriterium anguckt, das natürlich patientenrelevant ist. Aber ich sehe immer noch nicht die Verbindung zwischen

disease-free survival, was ja in der Onkologie ein ganz klar definierter Endpunkt ist, und dem Endpunkt Laparotomie; denn eine Laparotomie ist nun einmal im Zusammenhang mit dem Krebs nicht unbedingt ein Kriterium, das automatisch irgendeinen Disease-free-Status impliziert.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Rüther.

Klaus Rüther: Ich weiß nicht, ob noch jemand anderer dazu Stellung beziehen will. Aber ich glaube, man muss jetzt noch mal erklären, wie es ist. Wenn Sie ein kolorektales Karzinom haben, dann werden Sie erst mal operiert, und zwar im Gesunden. Alle anderen, die da nicht im Gesunden operiert werden können oder primär metastasiert waren, fanden ja keinen Eingang in diese Studie. Das sind also nach der Erstoperation gesunde Patienten. Dann ist es in eben der Nachsorge, entweder durch CEA oder auch durch Bildgebung, die regelmäßig nach der Erstoperation gemacht wurde, dazu gekommen, dass man den Eindruck hatte, dass es Lebermetastasen gibt. Und das Erkennen von Lebermetastasen ist beim kolorektalen Karzinom besonders relevant: erstens, weil es die ersten Metastasen sind, und zweitens, weil, wie andere Studien gezeigt haben, man in der Lage ist, dass man sie, wenn es nur Lebermetastasen sind, erfolgreich operieren kann, was ja beim metastasierten Karzinom schon eine Leistung ist – jedenfalls mit sehr gutem Erfolg. Die Frage ist eben, wenn man eine solche Lebermetastase gefunden hat, zweierlei: Erstens: Hat man in der Leber alle Metastasen gefunden? Zweitens: Hat man alle Metastasen auch außerhalb der Leber gefunden bzw. hat man sie übersehen? Insbesondere im zweiten Fall ist nämlich eine solche Operation dann nicht mehr indiziert.

Moderator Stefan Lange: Das ist richtig.

Klaus Rüther: Das ist eben der entscheidende Punkt. Und der Angang der Autoren war eben, dass sie sich dieses Intervall, das Sie jetzt schon mehrfach erwähnt haben, die 9 Monate, angucken, was mit den Patienten passiert. Und wenn in diesen 9 Monaten ein Patient an einer anderen Metastase erkrankt, dann ist das ein Indikator, dass die Operation, die man gemacht hat, überflüssig war. Und das ist der entscheidende Punkt. Das heißt also: Das Anschauen des Intervalls nach der Leberchirurgie dient dazu, die Sinnhaftigkeit dieser Leberchirurgie zu validieren bzw. herauszufinden. Darum geht es. Und in der Studie – deswegen habe ich noch mal geraten, sie wirklich genau anzugucken – ist auch sehr genau beschrieben, wie das gemeint ist.

Moderator Stefan Lange: Okay. Nur damit ich das richtig verstehe: Sie sagen im Grunde genommen, dass der Status „disease-free survival, ja oder nein“ – sagen wir einmal so – der Goldstandard ist, um zu belegen, dass die Laparotomie tatsächlich überflüssig war oder inadäquat durchgeführt worden ist.

(Jörg Kotzerke: Ganz genau!)

– Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Kotzerke. – Ich denke, bei dieser Studie wurde ganz analog zu der Van-Tinteren-PLUS-Studie beim Lungenkarzinom verfahren, dass man da auch sagte: Wir schauen danach, welche Thorakotomie überflüssig gewesen ist. Man hat das hier eben nicht so einfach nur vom operativen Lokalbefund und der unmittelbaren Histologie abhängig machen können, sondern hat gesagt: Okay, wir brauchen dafür eine gewisse Nachbeobachtung, um das dann ganz sicher sagen zu können. – Aber der Gedanke war genauso. Der Versuch war, ähnlich wie bei der PLUS-Studie einen früheren Outcome-Parameter zu wählen als 5 Jahre Überlebenszeit. Deshalb eben in diesem Fall: überflüssige Operation.

Moderator Stefan Lange: Was ich jetzt noch nicht verstehe, ist: Wenn man sich den Eintrag da genau anguckt, dann schreiben die: Sie erwarten, dass bei den Patienten, die einer PET unterzogen worden sind, der Anteil von Patienten – ich muss mal eben gucken –,

(Robert Großelfinger: Die Überlebenswahrscheinlichkeit!)

die Überlebenswahrscheinlichkeit, also ohne Krankheit, wieder auftretende Erkrankung, größer sei,

(Robert Großelfinger: 25 % größer sei!)

25 % größer sei als bei den Patienten, die randomisiert nicht der PET zugeteilt worden sind. Da frage ich mich allerdings, wie ich dann vor dem Hintergrund, wie Sie das jetzt interpretieren – was ich auch durchaus nachvollziehen kann –, diese Formulierung wiederum verstehen soll. Wie soll das gehen? Eigentlich müsste man es ja sogar eher umgekehrt erwarten, weil ja genau die, bei denen ich dann eine höhere Krankheitsrate habe, doch die sind, die überflüssig sind. Oder?

Jörg Kotzerke: Dazu würde ich gerne Stellung nehmen. Da ist der Gedanke, dass man unter Normalbedingungen die Patienten, bei denen man im PET extrahepatische Metastasen gesehen hätte, von der Operation ausschließen würde ...

Moderator Stefan Lange: Klar.

Jörg Kotzerke: ... sodass diejenigen, die operiert werden, schon besser vorselektioniert sind als die Patienten, die kein PET hatten. Deshalb werden diese besser vorselektionierten Patienten ein besseres Outcome haben.

Moderator Stefan Lange: Aber jetzt doch Outcome! Damit wir es sortiert bekommen; denn ich hatte es gerade so verstanden: Nein, eigentlich ist hier disease-free survival gemeint als Vermeidung überflüssiger Laparotomien.

Jörg Kotzerke: Ja.

Moderator Stefan Lange: Und wir hatten uns vorhin ... Ah so; okay. Also, richtig sortiert kriege ich es noch nicht, muss ich gestehen.

Jörg Kotzerke: Doch, auch in dem Sinne, dass dann der Anteil von Patienten, bei denen eine überflüssige Laparotomie gemacht wird, durch die PET-Untersuchungen abgesenkt wird.

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Klaus Rüter: Entschuldigung; wo haben Sie das jetzt gefunden? Ich versuche das, was Sie hier zitiert haben, jetzt gerade hier zu sehen.

Robert Großelfinger: Ich beziehe mich auf den Studienregistereintrag ...

Klaus Rüter: Ja, und wo da?

Robert Großelfinger: ... den sie ja auch selber angeführt haben, unter clinicaltrials.gov. Das kann ich Ihnen vorlesen. Da findet man unter „Primary analysis“ nach dem Zeitraum „9 months“ – das geht voraus –: „To detect this difference between the two groups of 25 % with a power of 80 % and an alpha of 5 % (1-sided), 25 patients are required for each group ...“ Dass das nicht die 2 mal 75 Patienten sind, die dann letztlich hier in der Publikation erwähnt werden, hat also möglicherweise damit zu tun, dass die für die primären Endpunkte eine Fallzahl-Abschätzung gemacht haben, und nicht begrenzt auf die Power dieses Endpunktes. Aber zumindest kann man aus dem Aspekt der Fallzahlplanung schon herauslesen – zumindest verstehe ich das so –, dass man hier tatsächlich bei dem disease-free survival einen 25 %igen Unterschied erwartet hat. Und den hat man ja offensichtlich nicht gefunden, wenn man sich die Publikation von 2009 ansieht.

Moderator Stefan Lange: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Hellwig. – Ich habe den Eindruck, dass wir uns hier in sehr komplexe Dinge der Fallzahlplanung vertiefen. Jetzt sind 25 Patienten pro Arm gefordert. Die Studie hat 75. Vielleicht sollten Sie dann in dem Fall die Gelegenheit nutzen und eine Autorenanfrage zur konkreten Fallzahlplanung durchführen; denn es übersteigt sicherlich unsere Fähigkeiten, das hier biometrisch entsprechend zu beantworten.

Moderator Stefan Lange: Herr Scheibler, bitte.

Fülöp Scheibler: Scheibler. – Zunächst einmal: Die Fallzahlplanung für eine randomisierte kontrollierte Studie ist nicht so komplex. Da gibt es auch Tools im Internet. Das ist alles nicht so schwierig. Und die Tatsache, dass die selber mit ihrer Fallzahlplanung auf 25 pro Arm kommen und dann tatsächlich 75 einschließen, spricht wiederum eigentlich gegen die Ergebnisse bzw. gegen eine Robustheit dieser Ergebnisse. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist: Wir wollen uns hier gar nicht so sehr in die biometrischen Schönheiten vertiefen. Es geht nur vielmehr darum, dass für uns die Tatsache, dass die Studienautoren in

Kenntnis der Daten den primären Endpunkt noch mal ändern, ein Indiz für ein hohes Verzerrungspotenzial dieser Studie ist. Denn Sie müssen überlegen: Wenn es so gewesen ist, wie wir das vermuten, dass die primäre Hypothese dieser Studie negativ war, dann können sie sich ja unendlich viele weitere Variablen ausdenken und testen, und irgendeine davon wird schon signifikant sein. Vielleicht war das ja per Zufall dann die futile laparotomies, die signifikant gesenkt werden konnten. Es hätte ja auch etwas völlig anderes sein können. Die Lebensqualität hätte sich ja in einer Gruppe verbessern können. Da kann man sich ja vieles ausdenken. Und das ist eben das Problem des multiplen Testens. In dem Moment, in dem man die primäre Hypothese verlässt, öffnet sich eine unendliche Weite an weiteren Hypothesen, die man testen kann. Und irgendwas wird dann signifikant, und das wird dann publiziert. Deswegen sehen wir das so kritisch.

Wir sagen also: Wenn es einen Registereintrag gibt – und das erwarten wir von guten Studien –, dann müssen die primären Endpunkte, die in diesem Register genannt worden sind, tatsächlich auch in der Publikation genannt worden sein, oder es muss eine sehr gute Argumentation angeführt werden, warum man die primären Endpunkte verlassen hat. Das Argument, dass man sagt, disease-free survival ist für uns das Gleiche wie eine Managementänderung, würde ja dann für alle anderen Studien gelten. Wenn Sie sich zum Beispiel die Registereinträge zu den anderen PET-Studien zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom angucken, dann steht da ganz explizit im Registereintrag: Wir wollen Thorakotomien vermeiden. – Da sehe ich also schon ein Problem. In dem Moment, in dem man nur sagt, für uns ist das alles das Gleiche, ist natürlich alles möglich.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüther.

Klaus Rüther: Wenn Sie jetzt auf diese Argumentation eingehen wollen, was Ihnen ja unbenommen bleibt, dann müssen wir jetzt natürlich auf die Basis des Studienprotokolls gehen. Dann würde ich Sie bitten, dass Sie uns das Studienprotokoll zur Verfügung stellen. Es wäre auch gut gewesen, wenn Sie das vorher zur Verfügung gestellt hätten.

Fülöp Scheibler: Das steht unter clinicaltrials.gov frei zur Verfügung. In der Publikation haben Sie einen Link bzw. die NCT-Nummer. Diese Nummer geben Sie bei clinicaltrials.gov ein. Dann finden Sie es. Aber ich kann Ihnen auch den Link schicken; kein Problem.

Moderator Stefan Lange: Das ist ja nur der Registereintrag.

(Zurufe: Eben! – Genau!)

Das Studienprotokoll haben wir natürlich nicht. Woher sollen wir das haben? Wir haben ja die Studie nicht gemacht.

Klaus Rüther: Wenn man es jetzt so aufbaut und sagt, die haben das anders geplant als hinterher ausgewertet, ist das ja ein massiver Vorwurf. Das würde ich niemals auf das gründen, was hier geschrieben ist. Das muss man aufs Studienprotokoll ... Es kann ja sehr gut

sein, dass sie diese Studie eingetragen haben und dann zu ihrer Ethikkommission gegangen sind. Dann haben die gesagt: Das geht so nicht. – Das heißt: Sie haben die Studie anders geplant und haben dann das Studienprotokoll auch entsprechend formuliert. Das heißt: Wir müssen unbedingt ins Studienprotokoll gucken. Das ist das Wichtige. Und es wäre natürlich sehr hilfreich gewesen, wenn wir das jetzt hier vorliegen hätten.

Fülöp Scheibler: Das sehe ich wirklich anders, Herr Rüther, weil das Studienprotokoll ... Der Sinn und Zweck von solchen öffentlichen Registern ist ja der, dass Sie irgendwann mal die Karten auf den Tisch legen und sagen: Das möchte ich untersuchen. – Bei dem Protokoll ist es ein bisschen problematisch, weil das Protokoll, wie Sie selber sagen, aufgrund von Einwänden der Ethikkommission, aufgrund von Voruntersuchungen im Nachhinein geändert werden kann. Also wenn mir jetzt Herr Ruers sein Protokoll schickt, mit irgendeinem Datum versehen: Woher weiß ich denn, dass das das Originalprotokoll ist? Deswegen gibt es ja öffentliche Register. Da trägt man seine Studie ein. Und das ist unsere primäre Quelle.

Moderator Stefan Lange: Aber um jetzt auf die Diskussion zurückzukommen: Ich glaube, wir brauchen jetzt nicht darüber zu diskutieren, was wir noch alles hätten anfordern sollen; denn dann kann man auch sagen: Da reicht das Protokoll vielleicht nicht. Dann waren die auch noch nicht so weit. Die hatten vielleicht einen statistischen Analyseplan. Den hätte man dann auch noch haben müssen, und dann vielleicht noch das Amendment zum statistischen Analyseplan. – Ich glaube, das führt ein bisschen zu weit. Wir wollen ja hier nur klären, was für uns in Ihrer Stellungnahme unklar gewesen ist. Ich habe das jetzt ein Stück weit verstanden – oder wir, glaube ich –, dass Sie sagen: Die haben das hier eigentlich nicht so gemeint. – Aber da ergibt sich für uns immer noch eine gewisse Diskrepanz. – Herr Rüther, bitte.

Klaus Rüther: Man muss das natürlich doch besprechen, was Sie jetzt gerade nicht wollten. – Ich glaube, Herr Scheibler, Sie sind ein sehr optimistischer Mensch,

(Fülöp Scheibler: Absolut!)

wenn Sie denken, dass das, was hier in diesen Dingen steht, das ist, was hinterher auch wirklich im Detail gemacht wird. Das geht überhaupt nicht. Ich würde das bei bestimmten Fragestellungen auch gar nicht da reinschreiben. Das haben wir schon mal im Zusammenhang mit den Gliomen diskutiert. Das hat bestimmte Gründe. Wenn Sie das da reinschreiben und eine andere Ethikkommission schneller ist, zum Beispiel – was weiß ich? – in irgendeinem anderen Land, dann ist Ihre Studie kaputt. Das ist also überhaupt kein Punkt. Wenn Sie aber hingehen und als IQWiG sagen: „Lieber G-BA, die haben hier eine Studie gemacht, haben irgendwas geplant und haben dann, als sie die Daten gesehen haben, nicht das Geplante ausgewertet, sondern das, was gerade passte“, ist das ja ein massiver Vorwurf. Das kann man nur auf der Planung gründen, die tatsächlich zu Beginn der Studie vorlag. Und das müssen wir uns angucken. Das ist ganz essenziell für diese Bewertung.

Moderator Stefan Lange: Herr Kotzerke, bitte.

Jörg Kotzerke: Es erscheint mir erforderlich, da eine Anfrage an die Autoren zu starten, dass sie bitte diese Diskrepanz aufklären. Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass Sie damit Bauchschmerzen haben, wenn es tatsächlich eine Protokolländerung gegeben hat. Diese Bauchschmerzen habe ich dann auch, was gute wissenschaftliche Arbeit angeht. Ich habe trotzdem die Hoffnung, dass, wenn Sie oder wir – darüber müssen wir uns dann einigen – eine Anfrage an die Autoren starten, die das hoffentlich zufrieden stellend aufklären. Wenn aber der Sachverhalt wirklich so ist, dass vom Protokoll abhängig von den Ergebnissen abgewichen wurde, dann ist das ja eine Geschichte, die wir noch ganz anders darstellen möchten.

Moderator Stefan Lange: Gut. Das finde ich einen sehr vernünftigen Vorschlag. Ich glaube, wir sollten dann ... Es spricht ja auch nicht viel dagegen, dass wir vielleicht noch mal die Autoren anschreiben. Da muss man gucken, ob die dann antworten, weil die Erfahrung lehrt, dass das häufig nicht der Fall ist oder dann gesagt wird: Nein, das Studienprotokoll können wir euch nicht zur Verfügung stellen – zum Beispiel, weil das alles vertraulich oder sonst was ist. Es ist ja nicht so, als ob wir das nicht in der Vergangenheit schon gemacht hätten. Aber dann habe ich den Eindruck, dass für uns jetzt erst mal so ein bisschen dieses Missverständnis oder diese Unklarheit beseitigt ist. – Stefan.

Stefan Sauerland: Ich hätte noch eine Frage an Herrn Rüter. Sie haben jetzt erklärt, dass es aus Sicht der Autoren eine gewisse Überlappung zwischen disease-free survival und der Unnötige-Laparotomie-Rate gegeben haben könnte. Aber wie erklären Sie sich dann, dass in der Publikation ja dann wiederum beides berichtet wird? Wenn die Autoren mit dem einen das andere meinten, dann wären doch in der Publikation auch beide Zielkriterien als ein großes Konglomerat berichtet worden. Aber die Autoren erkennen natürlich schon den Unterschied zwischen dem, was klassisch als disease-free survival zu berichten ist, und dem, was als unnötige Laparotomie zu berichten ist.

Klaus Rüter: Das hatte Ihr Kollege Lange gerade schon gesagt. Die Gefahr ist natürlich, wenn Sie bestimmte Maßnahmen unterlassen, dass das disease-free survival eben geringer ist bei dieser Strategie. Deswegen mussten die das berichten.

Moderator Stefan Lange: Ja, gut; ich habe den Eindruck, dass wir uns ...

(Klaus Rüter: Deswegen ist das wichtig! Das müssen Sie jetzt verstanden haben!)

– Habe ich jetzt gerade eine Wortmeldung übersehen? – Nein. Ich glaube also, dass wir uns an dem Punkt ja wahrscheinlich relativ einig sind. Es müsste noch versucht werden, weiter geklärt zu werden, wobei mein Optimismus da nicht so groß ist. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Eine Sache muss ich vielleicht richtigstellen. Sie sagen, wir würden den Autoren irgendetwas vorwerfen. Das tun wir gar nicht. Was wir tun, ist einfach: Wir haben

eine bestimmte Methode. Wir erwarten, dass solche Studien prospektiv geplant und registriert sind und dass die Endpunkte prospektiv festgelegt sind. Und wenn wir feststellen, dass dieser Endpunkt, der prospektiv festgelegt wurde, im Laufe der Studie verändert wurde – das mag ja an einem Einwand einer Ethikkommission gelegen haben; woran auch immer –, dann sagen wir: Diese Studie ist mit einem hohen Verzerrungspotenzial versehen. Also: Es gibt ein Risiko für Verzerrungen. Mehr sagen wir nicht. Das ist ja nicht ein Vorwurf an die Studienautoren, sie hätten nicht anständig gearbeitet, sondern wir sagen: Ihr habt euch wahnsinnig viel Mühe gegeben; aber das, was dabei herausgekommen ist, gibt uns nicht die Ergebnissicherheit, die wir gerne hätten, um dann zu sagen: Der Nutzen der PET ist nachgewiesen in dieser Indikation. – Wir sagen einfach: Es gibt eine Studie, eine relativ kleine Studie, relativ unpräzise Ergebnisse, die zusätzlich durch diese Umstände, durch das Verändern des primären Endpunktes, ein Verzerrungspotenzial haben. – Und das ist schon ein qualitativer Unterschied. Das muss man schon klarstellen. Es ist also kein Vorwurf an die Studienautoren, sondern es ist einfach so: Die Ergebnisse, die wir vorliegen haben, sind aus unserer Sicht stark verzerrt.

Moderator Stefan Lange: Gut; es ist ja auch so, dass wir die Ergebnisse auch nicht verworfen haben. Deshalb! Wir haben uns bemüht, sie möglichst ausführlich darzulegen und unsere Schwierigkeiten dort mit darzulegen. Und die scheinen sich jetzt auch ein bisschen zu bestätigen, habe ich den Eindruck. – Herr Rüther.

Klaus Rüther: Darf ich nachfragen? Was scheint sich zu bestätigen?

Moderator Stefan Lange: Schwierigkeiten, dass man nicht so richtig weiß, warum in dem Eintrag das steht und in der Publikation letztendlich dann etwas anderes in den Vordergrund gestellt wird.

Klaus Rüther: Für mich wäre es also sehr wichtig ... Wir können gerne anfragen und die Autoren danach befragen. Für mich wäre aber wichtig – denn ich denke an die weitere Arbeit im Gemeinsamen Bundesausschuss –, dass, wenn sich dieses Problem klären wird, und zwar in dem Sinne, wie ich das auch meine, dann das IQWiG sagt: Ja, diese Studie liefert nicht nur einen – was haben Sie gesagt? –

(Robert Großelfinger: Anhaltspunkt!)

Anhaltspunkt für irgendwas, sondern es gibt einen Hinweis oder sogar einen Nachweis. Es ist natürlich ganz wichtig, dass Sie das auch hier und heute erklären.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüther, das wollen wir doch klarmachen: Wir erklären hier nicht irgendwie, was wir jetzt in der Zukunft machen werden. Das haben wir noch nie getan.

Klaus Rüther: Aber Sie kennen doch die Studie ansonsten. Wenn der Punkt geklärt ist, wissen Sie es ganz genau. Sie kennen die Endpunkte. Sie kennen die Zahlen. Sie kennen auch die Unterschätzung des Nutzens.

Moderator Stefan Lange: Aber wir haben hier noch nie im Rahmen von solchen Erörterungen – alle, die schon dabei gewesen sind, wissen das – irgendwelche Erklärungen abgegeben. Es ist ja nicht Sinn und Zweck einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung, dass man Erklärungen abgibt, sondern dass man die unklaren Punkte – was meines Erachtens auch sehr gut gelungen ist – miteinander zu klären und zu diskutieren versucht. Dieses Ergebnis hilft uns natürlich dann sehr bei der Erarbeitung des Abschlussberichtes. Und inwiefern dann ... Wir wissen ja gar nicht ... Vielleicht kommen noch weitere Informationen dazu – unter Umständen mit einer Studie. Das glauben wir zwar nicht. Aber es könnte durchaus – eher unwahrscheinlich – die Studie, die in der Diskussion erwähnt worden ist, zwischenzeitlich noch publiziert werden. Das ist ja alles denkbar. Dann sind ja die ganzen Erklärungen, die man jetzt hier machte, Schall und Rauch. Also noch mal: Das machen wir nicht. Aber ich erkläre Ihnen eines – das würde ich mich sogar trauen zu tun –: Sie können sicher sein, dass wir uns in der Erarbeitung des Abschlussberichts an unsere Methoden halten.

(Heiterkeit)

Dirk Hellwig: Mit dem Verweis auf Ihre Methoden möchte ich jetzt doch noch einmal nachfragen. Das Ganze klärt sich ja dahin gehend auf, dass eben der Bezug nicht nur auf das 9-Monate-Gesamtüberleben in dieser Publikation wichtig ist, sondern auf das 9-Monate-Gesamtüberleben nach Laparotomie. Das ist ja ein wichtiger Punkt, der wohl dieses Missverständnis gebracht hat für die entsprechende Einschätzung der Studie und die Bedeutung für futile surgery, vergebliche Chirurgie. Was mir bezüglich Ihres methodischen Vorgehens nicht ganz klar ist, ist, auch wenn ich Ihr Methodenpapier im Hinterkopf habe, die Frage: Ich habe hier eine volle Publikation von Ruers und Mitarbeitern vorliegen, und auf einmal nehmen Sie Bezug auf den clinicaltrials.gov-Eintrag – das passt gar nicht in Ihre Methodik –, um jetzt zu sagen, dass diese Studie ein Verzerrungspotenzial hat.

Moderator Stefan Lange: Da haben Sie, glaube ich, unsere Methoden nicht in aller Gänze gelesen, Herr Hellwig. Es ist klar, dass wir natürlich möglichst viele Informationen zu den Studien zusammensammeln. Und da ist das in der evidenzbasierten Medizin ein ganz wichtiges Instrument. Es gibt zahlreiche Publikationen dazu, dass es wichtig ist, die Einträge aus Studienregistern mit denen in den endgültigen Publikationen zu vergleichen, weil man sieht, dass in einem relativ großen Anteil tatsächlich primäre Zielkriterien verändert werden. Das ist der Begriff des sogenannten selective outcome reportings. Das ist ein ganz wesentlicher Verzerrungsaspekt. Wir beziehen und berufen uns ja auch auf die Arbeiten der Cochrane-Gruppe, und da ist das sehr genau beschrieben. Insofern passt das sehr gut zu unseren Methoden und macht auch Sinn. Da müssten Sie, glaube ich, vielleicht tatsächlich noch mal genauer schauen. Wir beschreiben in der Tat, dass wir alle verfügbaren öffentlich zugänglichen Informationen – das ist das Entscheidende; keine geheimen Informationen, sondern öffentlich zugängliche Informationen – nutzen, um auch die Konsistenz zu beurteilen. Das ist jetzt kein Abweichen. – Herr Großelfinger.

Robert Großelfinger: Ich möchte dazu nur ergänzen, dass ja die Autoren der Studie selbst auf diesen Registerintrag verweisen in der Publikation. Das ist ja quasi eine zu dieser Studie zugehörige Publikation.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüther.

Klaus Rüther: Das ist ja ein Hinweis, den man einfach machen muss. Das wird jeder Editor so sagen, wenn Sie das veröffentlichen wollen, dass Sie das machen – genauso wie Sie Helsinki oder irgendwelche anderen Deklarationen anerkennen müssen. Das ist jetzt überhaupt kein Hinweis darauf, wie das nun in Wirklichkeit war.

Ich wollte aber eigentlich etwas anderes sagen, und zwar: Wir in der DKG müssen wie alle anderen ja auch mit unserer Energie haushalten. Deswegen würde ich mich für diese Publikation wirklich nur dann engagieren, wenn ich wüsste – und das ist wirklich eine inhaltlich-methodische Frage an das Evidenzinstitut IQWiG –: Wenn es jetzt so wäre, dass diese Autoren einen Studienplan vor Beginn der Studie hatten, in dem sie das, was sie in dieser Studie beschreiben, auch ankündigen, wäre es denn dann so, dass Sie aufgrund der Zahlen, die Sie jetzt ja sehen, sagen würden, dass das nicht nur ein – wie war das Wort noch mal? –

(Jörg Kotzerke: Anhaltspunkt!)

Anhaltspunkt oder Hinweis sein wird? Das ist für mich einfach wichtig. Wenn das nämlich nicht so wäre, dann rufe ich da auch gar nicht an. Da habe ich keine Zeit.

(Zuruf)

– Dann würde ich da auch nicht anrufen, oder dann würde ich mich überhaupt nicht darum kümmern, wenn das hinterher nichts bringt. Das ist jetzt für mich eine sehr legitime Frage. Sie brauchen keine Erklärung abzugeben. Sie müssen das mir nur erklären. Da wäre ich sehr dankbar. Wer außer Ihnen soll das in Deutschland sonst können?

Moderator Stefan Lange: Herr Rüther, das kann ich sofort machen. Aber ich war jetzt gar nicht davon ausgegangen, dass Sie freundlicher Weise für uns anrufen. Ich glaube, das werden wir dann schon selber machen und da noch mal einen Brief oder eine E-Mail, wie man das heutzutage macht, mit der Bitte um Aufklärung an die Gruppe schreiben. Das ist ja einfach erledigt. Aber Sie können da auch gerne anrufen. Doppelt gemoppelt hält ja manchmal besser. Das will ich Ihnen unbenommen lassen. Aber, wie gesagt: Wir wissen ja nicht, was dann tatsächlich für Informationen herauskommen. Ich kann Ihnen oder wir können Ihnen allerdings versichern, dass sich ein solcher Kritikpunkt natürlich auflösen lässt. Das ist ja der Sinn der Sache. Sonst bräuchte man ja nicht nachzufragen. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich denke, ein wichtiger Punkt ist, dass in der vollen Publikation quasi die dreifache Patientenzahl im Vergleich zu dem, was in clinicaltrials.gov gefordert ist,

untersucht wurde. Sie haben gerade gesagt, dass 25 pro Arm gefordert wurden. Hier haben wir 75 plus 75. Das heißt also: Da gibt es ja eine massive Diskrepanz. Und es macht schon Sinn, da mal nachzufragen.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Bitte.

Milly Schröer-Günther: Schröer-Günther. – Bezüglich der Autorenanfrage kann ich noch sagen: Ich habe die Autoren vor ein paar Wochen angeschrieben, habe auf das Problem noch mal aufmerksam gemacht, aber habe bis dato noch keine Rückantwort erhalten. Das muss man auch dazusagen.

Moderator Stefan Lange: Ach so. Dann hat sich das ja schon fast erledigt. Wir hatten das also schon gemacht. Dann haben wir natürlich ein gewisses Problem.

(Özlem Acikgöz: Und das sagen Sie jetzt? – Klaus Rüter: Das ist ja wirklich witzig!)

– Ich glaube, jetzt sollten wir das möglichst beenden. Ich habe den Eindruck, dass Sie gerade irgendwie ungehalten reagieren. Wir tun genau das, was Sie gerade gefordert haben, und stellen fest, dass die Autoren nicht geantwortet haben. Wieso reagieren Sie dann so?

Klaus Rüter: Ich muss mich vielleicht entschuldigen. Aber ich bin jetzt wirklich etwas ungehalten. Wir reden jetzt seit ungefähr 20 Minuten darüber, dass man diese Autoren befragen muss – in einer ganz wichtigen Sache, und zwar in einer Frage, ob eine Methode im Gemeinsamen Bundesausschuss eventuell abserviert wird oder eben als sinnvoll und für den Patienten nutzvoll anerkannt wird. Und dann sagen Sie nach 20 Minuten, Sie haben schon angefragt und keine Antwort gekriegt. Da fühlt man sich als Gast, der hier aus Berlin angereist kommt, ein bisschen nicht richtig behandelt. Das sage ich Ihnen ganz offen. Das würde ich mit Ihnen nicht machen.

Moderator Stefan Lange: Ehrlich gesagt, verstehe ich das Problem nicht, weil ...

Klemens Scheidhauer: Die Zeit, die jetzt verstrichen ist, dass wir diskutiert haben, ist, glaube ich, der Punkt.

Moderator Stefan Lange: Ja, aber ...

Klemens Scheidhauer: Von der Sache her ist es ja, glaube ich, ganz gut besprochen worden. Das kann ich auch gut nachvollziehen. Ich bin das erste Mal dabei; Scheidhauer mein Name. Es ist schade, dass Sie das erst so spät sagen. Das finde ich einen wichtigen Hinweis. Man sollte dort noch mal nachhaken. Ich würde sehr darum bitten, dass Sie vielleicht noch mal kurzfristig nachfragen.

Milly Schröer-Günther: Das machen wir ja.

Klemens Scheidhauer: Wir würden von der UK der TU natürlich auch noch mal da nachfragen. Denn ich habe das jetzt als sehr gut herausgearbeitet empfunden, auch gerade von Ihnen, wie Sie das sehen, auch wirklich wertfrei und nicht emotional. Auch von Herrn Rüter wurde es, denke ich, durchaus nicht emotional vorgetragen. Darüber müssen wir uns jetzt nicht streiten. Aber diesen Punkt sollten wir jetzt doch eigentlich abschließen und dann weiterkommen.

Moderator Stefan Lange: Gut.

Klemens Scheidhauer: Weitere Punkte sind noch?

Moderator Stefan Lange: Im Grunde war das ja für uns der einzige unklare Punkt, weil wir die Erklärung in der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft so nicht verstanden hatten. Jetzt haben wir es verstanden und haben auch darüber hinausgehend diskutiert. Wir wollen Ihre Zeit nicht über Gebühr beanspruchen, Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich habe trotzdem eine Nachfrage. Die beschreiben ja das Vorgehen eigentlich doch sehr gut. Das entspricht – das habe ich am Anfang ja auch gesagt – sehr dem klinischen Angang der Dinge bei diesen Patienten. Können Sie mir oder uns denn eine Erklärung geben, wie die das denn dann umgebogen haben? Also angenommen, es wäre so, dass die hier in clinicaltrials.gov etwas ganz anderes geplant hatten als das, was sie hinterher veröffentlicht haben: Können Sie mir sagen, wie das Studiendesign, wie es hier in der Studie beschrieben ist, in der Publikation beschrieben ist, denn dann modifiziert worden wäre, um dieses Ziel zu erreichen? Das ist nämlich für mich schwer vorstellbar.

Moderator Stefan Lange: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Herr Rüter, ich möchte darauf nicht antworten; denn ich möchte mir nicht nachsagen lassen, dass ich irgendwie wie ein Kriminalist oder Detektiv jetzt herausfinde, wie die Gruppe um Ruers herum Studiendaten gefälscht hat. Ich kann nur noch mal betonen: Ich unterstelle der Studiengruppe nichts Böses. Ich habe selber Studien gemacht. Ich weiß, wie schwierig das ist. Ich kann nur sagen: Es passiert manchmal, dass man am Ende einer Studie dasteht und einfach feststellen muss, wenn man ehrlich ist, dass man mit den Ergebnissen, die man da gesammelt hat, nicht besonders viel anfangen kann oder dass die Ergebnisse, die man da erzielt hat, mit einem starken Verzerrungspotenzial behaftet sind. Das ist für einen Wissenschaftler nach 3, 4, 5, 6 Jahren Studiendurchführung natürlich eine bittere Erkenntnis. Es gibt dann manchmal Wissenschaftler, die das in ihren Publikationen auch offen so deklarieren. Dann gibt es Zeitschriften, die die Publikationen so nicht annehmen. Dann werden die Publikationen ein bisschen umgeschrieben, noch ein bisschen umgeschrieben, noch ein bisschen umgeschrieben, und irgendwann werden sie dann publiziert. Insofern kann man den Wissenschaftlern selber in solchen Situationen vielleicht auch gar nicht irgendwie Unredlichkeit unterstellen.

Ich weiß nicht, wie das zustande gekommen ist. Ich kann nur sagen: Ich sehe eine Diskrepanz zwischen dem Registereintrag und dem, was als primärer Endpunkt in der Studie genannt wird. Und das führt dazu, dass wir ganz wertfrei sagen: Für uns sind diese Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet.

Ich wage mich sogar so weit aus dem Fenster zu lehnen, dass ich sage: Selbst wenn wir jemals an dieses Protokoll herankommen und darin etwas ganz anderes steht, haben wir immer noch das Problem, dass die Fallzahlen eigentlich viel zu gering sind. Also selbst wenn wir alle Augen zudrücken und sagen, 75 Patienten pro Gruppe waren prospektiv geplant, ist das eigentlich viel zu wenig. Wenn Sie sich die Studien zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom angucken und sehen, wie sehr da die Ergebnisse schwanken – in der einen Studie positiv, in der nächsten negativ, in der dritten wieder positiv, in der vierten negativ, in der fünften negativ usw. –, dann ist eine Fallzahl von insgesamt 75 weltweit, um zu einem umfassenden Nutzen dieser Methode zu kommen, eigentlich viel zu wenig. Neben dem Verzerrungspotenzial gibt es ja auch noch die Präzision. Und mit den Fallzahlen – egal wie das Protokoll aussieht – haben Sie eine so geringe Präzision, dass man eine verlässliche Aussage einfach nicht treffen kann.

Moderator Stefan Lange: Gut. Aber ich glaube, jetzt schließen wir das Ganze ab. Für uns ist das Missverständnis geklärt. Oder jedenfalls haben wir es besser verstanden. Ob es geklärt ist, weiß ich nicht genau. Und wir werden gegebenenfalls noch mal bei der Studiengruppe nachhaken. Wie gesagt, ist es aber eine Erfahrung, die wir machen, die nicht allzu selten ist, dass dann leider tatsächlich keine Aufklärung erfolgt.

Dann kämen wir zum

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Verschiedenes

Wir hätten da eine Frage, die wir gerne noch ansprechen würden.

Robert Großelfinger: Eine Unklarheit ergab sich aus der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft. Da wurde zu einer Studie, die wir nachvollziehbar ausgeschlossen haben, wie wir meinen, darum gebeten, hier noch mal bei dem Autorenteam anzufragen. Und zwar handelt es sich um die Studie von Chua und Groves aus dem Jahre 2007. Für uns ist in dem Zusammenhang unklar, dass es uns verwunderlich erscheint, bezüglich einer ausgeschlossenen Studie hier noch mal eine Autorenanfrage zu starten. Da hätten wir von Ihnen gerne eine Erklärung.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Es ist so, dass diese Studie von Frau Dr. Dippmann bearbeitet wurde. Deswegen kann ich inhaltlich nichts dazu sagen. Rein formal ist es aber immer so, dass man sich, wenn man eine Studie ausgeschlossen hat, den Studienausschlussgrund anguckt. Wenn man dann zu der Überzeugung gelangt, dass durch eine einfache Anfrage an die Autoren

dieser Ausschlussgrund behoben werden kann, macht es natürlich Sinn, eine solche Anfrage zu starten. Das ist die Logik, die hinter einem solchen Hinweis steht.

Robert Großelfinger: In dem Zusammenhang wäre es halt sehr hilfreich gewesen, wenn man dann auch in der Stellungnahme adressiert hätte, von welchem Punkt man denn der Meinung ist, dass er hier bei der Studie zu einem Ausschluss geführt hat.

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Anja Hagen: Hagen. – Die Studie wurde eigentlich ganz klar ausgeschlossen mit E1c, weil eben die Population nicht den Einschlusskriterien genügte. Das war jetzt auch nicht besonders unklar. Es war für uns auch nicht nachvollziehbar, was da das Problem ist.

Moderator Stefan Lange: Herr Rüter, vielleicht – das wäre unsere Bitte – können Sie dann einfach noch mal mit Ihrer Kollegin Rücksprache nehmen. Also, hier steht: „Zu begrüßen wäre ein erneuter Kontaktversuch.“ Auch das mag schon ein Hinweis sein, dass es irgendwie ein Missverständnis war; denn wir haben ja gar keinen Kontakt aufgenommen. Vielleicht ist das einfach zu klären. – Das war aber hier konkret unter „Verschiedenes“.

Haben Sie noch etwas unter „Verschiedenes“? – Herr Rüter.

Klaus Rüter: Sie hatten ja für diese Ruers-Studie 2 Verzerrungsgründe genannt. Ich hatte in meinem anfänglichen Statement ja gesagt, dass ich den zweiten Grund eigentlich auch nicht sehe. Wie stehen Sie zu dieser zweiten Geschichte, der Frage der 6 Monate?

Moderator Stefan Lange: Will jemand etwas dazu sagen?

Robert Großelfinger: Können Sie vielleicht die Frage noch mal wiederholen?

Klaus Rüter: Es ist ja so, dass sie gesagt haben, dass sie eigentlich relativ willkürlich 6 Monate festgelegt haben für die Frage, wann denn Metastasen auftauchen sollten. Sie haben dabei eine Publikation aus ihrer eigenen Arbeitsgruppe zitiert. In dieser Publikation war abhängig von der Grundtumorität, dass das PET bei übersehenem Befund nach 1,4 bis 4,7 Monaten dann positiv wird. Dann sind sie hergegangen – und das finde ich eigentlich einen sehr guten Weg; das habe ich eigentlich auch immer so gemacht – und haben nicht die 4,7 als Grenze genommen, sondern haben ein bisschen Sicherheit draufgesetzt und 6 Monate genommen. Das finde ich ein Vorgehen, das sehr vernünftig und sehr gut einsehbar ist. Das ist für mich eigentlich eher eine Verminderung des Verzerrungspotenzials.

Robert Großelfinger: Ich kann Ihrer Argumentation durchaus folgen. Das Problem bei der Geschichte ist, dass nicht nachvollziehbar ist, wann dieser Zeitpunkt festgelegt wurde. Es ist eigentlich Sinn und Zweck eines Studienprotokolls oder Registereintrags, dass man sich bei solchen variablen Zeitpunkten oder Cut-offs, was immer das dann sein mag, eben vorab überlegt, welchen Zeitpunkt man definieren möchte. Und es ist eben aus dieser

Studienpublikation nicht zu entnehmen gewesen, wann diese Festlegung erfolgte, sodass man letztlich die Möglichkeit nicht ausräumen kann, dass in Kenntnis der Daten dieser Zeitpunkt dann so festgelegt wurde, dass das Ergebnis möglichst günstig ausfällt.

Dirk Hellwig: Der 6-Monats-Zeitraum entspricht dem, was die Leitlinien für die Nachsorge vorgeben, zumindest im deutschen Versorgungskontext. Von daher kann ich das nur unterstützen, dass eben die Wahl dieses Zeitraums für den deutschen Raum von Relevanz ist.

Stefan Sauerland: Es geht ja weniger darum, dass dieser Zeitraum von 6 Monaten irgendwie falsch ist, dass man 3 oder 9 Monate hätte nehmen sollen, sondern es ist allein die Frage, dass man es hätte können und dass man diesen Zeitraum von 6 Monaten vorher ex ante hätte festlegen müssen. Und das bezieht sich wieder auf den ganzen Themenkomplex, den wir eben unter Tagesordnungspunkt 1 bearbeitet haben.

Klemens Scheidhauer: Also im Protokoll festlegen?

(Zuruf: Ja!)

Moderator Stefan Lange: Im Protokoll steht ja tatsächlich: 9 Monate. Hier haben sie es auf 6 Monate geplant. Auch das ist jetzt wieder so eine Frage, warum. Das hätte man ja erläutern können. Wenn man die Wahl zwischen verschiedenen Cut-offs hat, ist immer das Risiko – das ist ja klar –, dass man es ... Vielleicht ist es zu optimieren. Das ist ja auch irgendwie ... Dann findet man oft natürlich auch vielleicht gute Gründe, dass dieser Cut-off, den man jetzt gewählt hat, doch ein vernünftiger ist. Aber da haben wir in der Medizin eben das Problem, dass einen manchmal auch die Plausibilität irreleitet. Aber insofern ist das letztlich, wie Herr Sauerland schon sagte, ja das gleiche Problem: einen anderen Eintrag im Register als in der Publikation. – Okay. Wäre Ihre Frage damit beantwortet?

Klaus Rüter: Ja.

Moderator Stefan Lange: Können wir unter „Verschiedenes“ noch etwas anderes besprechen, was Ihnen auf dem Herzen liegt? – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Ich bin mir nicht sicher, dass Sie daran etwas ändern können. Ich persönlich oder die Fachgesellschaft hat schon immer eine Schwierigkeit damit, dass dann, wenn der Vorbericht ins Internet gestellt wird, 3 Tage später quer durch die Presse geht: kein Nachweis von Nutzen durch PET. So, wie Sie Ihre Stellungnahme machen, mit der ganz ausführlichen Methodik dahinter, verstehen wir inzwischen halbwegs, dass diese Formulierung zutreffend ist. Aber der Laie, der einfache Journalist, der auf die Seite kommt und diese Info da abgräbt und sofort bei „Spiegel Online“ einstellt, hat ja eben nicht verstanden, dass zu diesem Zeitpunkt das Ergebnis noch nicht endgültig ist und dass diese Formulierung sehr differenzierte Begleitumstände hat. Gibt es nicht doch irgendwie eine Möglichkeit, das anders zu händeln? Das wäre uns lieb.

Moderator Stefan Lange: Ich nehme das erst mal so zur Kenntnis. Wir können natürlich auch mal prüfen, inwiefern da vielleicht Formulierungen noch nicht ausreichend verständlich sind. Die Vorläufigkeit, glaube ich, ist klar, weil dann, wenn es ein Vorbericht ist, immer darauf hingewiesen wird, dass es ein vorläufiges Ergebnis ist – im Stellungnahmeverfahren usw. usf. Das ist ja gerade auch der Sinn der entsprechenden Mitteilung, damit noch möglichst viele sich damit auseinandersetzen und vielleicht auch noch ihre Stellungnahme dazu abgeben. Das Wording ist sicher manchmal ein Problem, weil es zu Missverständnissen führen kann. Wir waren hier eigentlich ganz guter Dinge, weil wir eben, sage ich jetzt mal, selbst mit unserer strengen Methodik einen Anhaltspunkt gefunden haben. Das fanden wir schon ganz gut. – Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich möchte das Argument von Herrn Kotzerke aufgreifen und Sie fragen, ob Sie auch für dieses Thema eine sogenannte Gesundheitsinformation planen. Denn ich finde es bei den Tumorpatienten immer äußerst problematisch, solche Ratschläge aus rein methodischer Betrachtung des Wissens resultierend zu geben. Das sind wirklich arme Patienten, die ihre Entscheidung sicherlich gut überlegt treffen müssen. Da sind sehr viele Dimensionen zu berücksichtigen und eben nicht nur die publizierte Evidenz.

Moderator Stefan Lange: Sie werden Verständnis haben, dass ich dazu nichts sage, Herr Rüter.

(Klaus Rüter: Können Sie nicht sagen, ob Sie das planen?)

Gibt es weitere Punkte? – Das ist offensichtlich nicht der Fall. Dann bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre Teilnahme. Ich glaube, das war aus unserer Sicht erfolgreich. Ich habe jetzt besser verstanden, was Sie in der Stellungnahme gemeint haben, und glaube schon, dass das auch zu einer Verbesserung des Berichts beitragen wird. In diesem Sinne: Ganz herzlichen Dank und auf Wiedersehen!

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	A 2
A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	A 10

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Kotzerke, Jörg

Hellwig, Dirk

Scheidhauer, Klemens

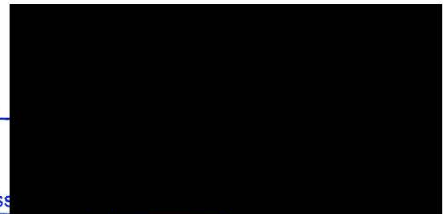


DGN e. V. • [Redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01C
 Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
 Dillenburger Straße 27
 51105 Köln
 – vorab per E-Mail –

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



Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

4. Oktober 2011

EINGEGANGEN
 07. Okt. 2011

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-01C „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom“, Version 1.0 vom 29.08.2011

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

für die Möglichkeit, zum Vorbericht D06-01C („Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom“) Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns. Einerseits freuen wir uns, dass auch nach Ihren „harten“ Kriterien für die Indikation „Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen“ der patientenrelevante Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung überflüssiger Laparotomien nicht mehr zu ignorieren ist, andererseits fehlt die Betrachtung klinisch relevanter Indikationen der PET und PET/CT bei dem auftragsgemäß zu bearbeitenden Thema. Daher sehen wir erheblichen Klärungsbedarf.

Unsere Kritik bezieht sich auf

- unvollständige Bearbeitung des Auftrags des Gemeinsamen Bewertungsausschusses (G-BA),
- fehlende Indikationsbereiche (Tumormarker-Anstieg ohne morphologisches Korrelat, Abklärung präsakraler Gewebsveränderungen nach Rektum-Karzinom, Rezidiverkennung nach Lokaltherapie von Lebermetastasen),
- fehlende Betrachtung von Kosten-Nutzen-Aspekten,
- den Zeitraum der Literatur-Recherche,
- den Ein- und Ausschluss von Studien und
- fehlende Informationssynthese zur diagnostischen Genauigkeit alternativer Untersuchungsverfahren.

Grundsätzlich ist die Kürze der Stellungnahmefrist zu bemängeln. Ihr Institut benötigt zwei Jahre, um die Ergebnisse der Literaturrecherche zu bewerten, während unserer wissenschaftlichen Fachgesellschaft vier Wochen bleiben, um Mängel zu erkennen und Hilfestellung zu geben. Daher müssen wir uns auf einige wenige, allerdings schwerwiegende Einwände beschränken.

Die von Ihnen vorgeschlagene Strukturierung soll hier berücksichtigt werden, obwohl unsere methodischen und inhaltlichen Anmerkungen in dieser Form nur beschränkt übersichtlich dargestellt werden können.

IQWiG_D06-01C_vorbericht_stellungnahme_dgn_111004.doc



1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Relevante Studie zur Rezidiverkennung wurde bei Nutzenbewertung nicht berücksichtigt

Die prospektive randomisierte Studie (RCT) von Sobhani et al. (2008) wurde von Ihnen identifiziert, aber von der weiteren Betrachtung für die Nutzenbewertung ausgeschlossen. Sie geben auf Seite 94 als Begründung an, dass Ihr vorab spezifiziertes Einschlusskriterium bezüglich der Indikationsstellung (bei begründetem Verdacht) verletzt sei.

Diese Begründung ist unzutreffend und deckt sich nicht mit dem Auftrag durch den G-BA.

Das Beratungsthema des G-BA ist die PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung kolorektaler Karzinome. Es gibt bei diesem Beratungsthema keine Beschränkung auf klinische Situationen mit begründetem Rezidivverdacht, wie von Ihnen gefordert. Somit ist Ihr Einschlusskriterium bezüglich der Indikationsstellung (bei begründetem Verdacht) unzutreffend gewählt. Der Ausschluss der RCT von Sobhani et al. (2008) wegen des angeblich nicht erfüllten Einschlusskriteriums ist somit nicht haltbar.

Erstaunlicherweise diskutieren Sie diese Studie trotz des primären Ausschlusses ausführlich auf Seite 94. Sie erkennen an, dass die PET-Nachsorgediagnostik im Hinblick auf den Zeitpunkt der Erkennung eines Rezidivs nach der Primärtherapie einen statistisch signifikanten Vorteil (im Mittel 12,1 Monate) gegenüber der konventionellen Diagnostik (im Mittel 15,4 Monate) zeigte (p-Wert = 0,01). Weiterhin haben Sie wahrgenommen, dass statistisch signifikant häufiger in der Gruppe mit PET-Nachsorge bei chirurgisch versorgten Rezidiven R0-Resektionen erreicht wurden (p-Wert = 0,01).

Zusätzlich konstatieren Sie allerdings, dass dies kein Vorteil für den Patienten sei. Das ist nicht zutreffend. Ein R1-Status nach einer Rezidivoperation impliziert eine adjuvante Therapie, z.B. eine perkutane Strahlentherapie, die mit einer erheblichen Morbidität assoziiert ist. Daher ist die Häufigkeit eines R0- oder R1-Status als valider Surrogatmarker und wegen des Bezugs zur Morbidität patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Zusammenfassend ergibt sich also auch ohne konkreten Rezidivverdacht ein Nutzen durch den Einsatz der PET in der Rezidiverkennung nach Operation von kolorektalen Karzinomen.

Nutzenbewertung anhand von Abstractdaten

In der Diskussion zur Bewertung des Nutzens befassen Sie sich auf Seite 93 plötzlich ausführlich mit der Abstractpublikation zu einer weiteren, momentan laufenden Nutzenstudie (Moulton ASCO 2011, Referenz 61). Wir sind erstaunt über die Inkonsistenz Ihrer Methodik. Zuvor werden strengste Anforderungen an die Qualität gestellt, anhand derer relevante Literatur ausgeschlossen wird, um anschließend auf dem Niveau von Kongressabstracts zu argumentieren. Hier bitten wir um einheitliches Vorgehen. Einen tendenziösen Charakter Ihrer Darstellung möchten wir nicht unterstellen.

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

- Sahin et al. berichten über den Nutzen der PET/CT in der Rezidiverkennung bei Patienten nach Lokalthherapie von Lebermetastasen [1]. Bei Patienten mit PET/CT in der Nachsorge nach Radiofrequenzablation war ein längeres medianes Überleben als bei Patienten ohne PET/CT zu beobachten (46 versus 28 Monate in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse, log rank $P = .0204$, Wilcoxon $P = .0002$). Somit belegt diese Studie (Evidenzklasse 1C gemäß Verfahrensordnung des G-BA nach Tabelle 3, Seite 13 in Ihrem Vorbericht) den Nutzen der PET/CT bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität.
- Wiering et al. (2010) [2] zeigten in einer aktuellen Arbeit zur Kosteneffizienz aus den Niederlanden (Begleitstudie zu Ruers et al. [3]), dass durch den Einsatz der PET in der Selektion von Operationskandidaten vor Lebermetastasen-Chirurgie die in den drei Jahren nach Randomisation kumulierten Versorgungskosten von 92.836 Euro in der Gruppe ohne PET auf 81.776 Euro reduziert werden konnten. Diese Studie ist wegen der Betrachtung kumulativer Kosten durchaus aus dem niederländischen auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar und sollte daher Berücksichtigung finden. Wegen der in Deutschland tendenziell höheren Arzneimittelkosten sollte hier die Differenz sogar noch größer ausfallen. Die wichtige Information, dass bei Verfolgung einer Strategie mit PET vor Lebermetastasenresektion Kosten eingespart und die Versorgung verbessert werden, darf nicht vernachlässigt werden.
- Maas et al. (2011) haben aktuell eine Metaanalyse zur Rezidivdiagnostik von kolorektalen Karzinomen veröffentlicht [4]. Diese Evidenzsynthese erfüllt alle Kriterien des QUADAS-Bewertungsschemas und ist daher bei der Aktualisierung des Vorberichtes zu berücksichtigen.
- In der Studie von Wong et al. [5] diente die FDG-PET zur Selektion von Patienten mit Lebermetastasen, die anschließend chemotherapeutisch behandelt wurden. Die Ergebnisse

dieser multizentrischen Therapiestudie sind nur übertragbar, wenn Patientenkollektive behandelt werden, die mittels FDG-PET selektiert werden. Daran sieht man die Bedeutung der FDG-PET als Selektionsinstrument für neue Therapie-Regime.

- Der Ausschluss der Publikation Wiering et al. (2007) [6], Ihre Referenz 270 auf Seite 145, ist trotz der Angabe der Ausschlussgründe (E1a,E4b,E1c) nicht nachvollziehbar. Die Arbeit erfüllt alle Einschlusskriterien.
- Mittal et al. (2011) [7] sowie Fiocchi et al. (2011) [8] berichten Daten zur Bedeutung der PET/CT bei Patienten mit steigenden Werten des Tumormarkers CEA.
- Deleau et al. (2011) [9] berichten über Management-Änderungen aufgrund der Rezidiv-erkennung mittels FDG-PET/CT bei etwa 40% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen.

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

Momentan gibt es intensive Aktivitäten zur Aktualisierung einer S3-Leitlinie zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Karzinomen, wie Ihnen aus den entsprechenden Registern der AWMF bekannt sein dürfte. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Leitlinien und HTA-Berichten aus dem Ausland zur Versorgung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die Berücksichtigung finden sollten.

Die australische Gesundheitsbehörde hat sich ausführlich mit der PET und PET/CT bei kolorektalen Karzinomen befasst (Ihre Referenz 30 auf Seite 149). In den Publikationen findet man unter anderem detaillierte Angaben zu gesundheitsökonomischen Aspekten. Neben einer Abschätzung der Fallzahl zu erwarteten Rezidiven von Kolonkarzinomen entnimmt man der Publikation Daten zur Kostenersparnis aufgrund des Einsatzes der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung. Erstaunlicherweise schließen Sie diese wichtige Informationsquelle aus, weil der Text nicht verfügbar sei (Ausschlussgrund E5b), wobei Sie selbst aber die Internetadresse angeben, über die wir das PDF laden konnten.

In ähnlicher Weise fehlt die weitere Erwähnung des kanadischen HTA-Berichtes (Ihre Referenz 22 auf Seite 148), der angeblich nicht verfügbar ist (Ausschlussgrund E5b), jedoch über die von Ihnen im Literaturverzeichnis aufgelistete Internetadresse direkt als PDF geladen werden konnte.

Weiterhin sollten die Empfehlungen unserer nordamerikanischen Fachgesellschaft „Society of Nuclear Medicine“ zur Indikationsstellung von FDG-PET in der Onkologie erwähnt werden (Fletcher et al. (2008) [10], die Ihrerseits von der weiteren Betrachtung formal ausgeschlossen wurden (Ihre Referenz 14 auf Seite 148).

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

Unvollständige Bearbeitung des Auftrages des G-BA

Ihre Verwendung des Begriffes „Subindikationen“ der Rezidivdiagnostik ist unzutreffend bzw. unvollständig. In Ihrem Vorbericht betrachten Sie bei der Rezidivdiagnostik von kolorektalen Karzinomen die Rezidivdiagnostik sowie drei „Subindikationen“, explizit „Erkennung von Lokalrezidiven“, „Erkennung von Lebermetastasen“ und „Erkennung von Fernmetastasen“. Dieses Vorgehen erscheint zunächst schlüssig, wobei man in diesem Zusammenhang noch die „Erkennung einer peritonealen Aussaat“ ergänzen müsste. Allerdings handelt es sich nicht um „Subindikationen“ (also den Grund, warum jeweils eine PET- oder PET/CT-Untersuchung veranlasst wird), sondern um mehrere Teilaspekte der Untersuchungsbefundung. Bei der zur Rezidivdiagnostik veranlassten PET- bzw. PET/CT-Untersuchung werden die Fragen zum Vorhandensein oder Fehlen von Lokalrezidiven, Lebermetastasen oder Fernmetastasen stets simultan beantwortet, weil es sich bei der PET bzw. PET/CT um eine Ganzkörper-Untersuchung handelt. Daher kann man nicht von „Subindikationen“, sondern lediglich von Teilaspekten der PET bzw. PET/CT sprechen.

Die Definition von „Subindikationen“ erfordert stattdessen die Formulierung verschiedener klinischer Fragestellungen, aufgrund derer eine PET- bzw. PET/CT-Untersuchung für die Rezidiverkennung von kolorektalen Karzinomen veranlasst wird. Eine derartige klinisch motivierte Definition von Subindikationen wurde im Vorbericht für den Bearbeitungsauftrag des G-BA leider nicht vorgenommen.

Nachfolgend die wesentlichen relevanten Subindikationen (im Sinne von klinischen Fragestellungen zur Veranlassung der PET bzw. PET/CT (siehe auch Lin et al. (2011) [11]):

1. PET und PET/CT in der Nachsorge (ohne konkreten Rezidivverdacht) [12]
2. Abklärung potenziell operabler Metastasen (Leber, Lunge)
3. Tumormarker-Anstieg ohne morphologisches Korrelat
4. Abklärung präsakraler Gewebsveränderungen nach Rektum-Karzinom
5. Rezidiverkennung nach Lokalthherapie von Lebermetastasen

Zu diesen Subindikationen existiert eine Vielzahl an Publikationen.

Überschreitung des durch den G-BA vorgegebenen Beratungsthemas

In Kapitel 5.4.2 (S. 91 oben) haben Sie das Rezidivstaging betrachtet und (vergeblich) nach Studien gesucht, die sich mit dem Staging von Rezidiven befassen. Diese Indikation ist kein Teil des Beratungsthemas des G-BA, das die **Rezidiverkennung** kolorektaler Karzinome betrachtet, nicht das **Staging von Rezidiven**. Beides sind Teilaspekte der Diagnostik, wobei die „Rezidiverkennung“ das Vorhandensein oder Fehlen eines Rezidivs untersucht, während das Staging die Ausbreitung von Tumormanifestationen im Körper bezeichnet.

Somit ist der letzte Absatz von Kapitel 5.4.2 hinfällig.

Angeblich nicht im Volltext verfügbare Literatur

Wir haben Ihre Angaben geprüft, ob die nicht im Volltext verfügbare Literatur tatsächlich nicht zu erhalten ist. Sicherlich gibt es eine Reihe von Zeitschriften, auf die das zutrifft. Außer Frage steht dieses Argument auch bei Publikationen, die nicht deutsch, englisch, französisch oder spanisch verfasst sind. Wir sind jedoch erstaunt, dass Publikationen aus häufig gelesenen und zitierten Zeitschriften wie „British Journal of Surgery“ oder „Quarterly Journal of Nuclear Medicine“ mit dieser Begründung ausgeschlossen wurden (Arulampalam Q J Nucl Med 2001 [13], Ihre Referenz 3 auf Seite 145), sowie Arulampalam Br J Surg 2001 [14], Ihre Referenz 4 auf Seite 145). Sowohl im Online-Shop der Verlage als auch an den großen Universitätsbibliotheken sind diese Journale online verfügbar. Daher bitten wir Sie, auch für zukünftige Projekte zu prüfen, inwieweit Ihr Zugang zu wissenschaftlicher Literatur verbessert werden kann. Grundsätzlich müssen Sie am IQWiG und auch die von Ihnen in die Erstellung von Nutzenberichten eingebundenen externen Auftragnehmer einen ausreichenden Zugang zu wissenschaftlicher Literatur haben. Das scheint momentan verbesserungsbedürftig.

Darüber hinaus ist es verwunderlich, dass Literatur als nicht verfügbar bezeichnet wird, zu der Sie selbst im Literaturverzeichnis die Internetadresse angeben, unter welcher man das Dokument herunterladen kann, z.B. Referenzen 22, 27 auf Seite 148.

Der Zeitraum der Literatur-Recherche ist inadäquat

Die Abfragen erfolgten am 26. August 2009, also vor nunmehr mehr als zwei Jahren. Damit werden einige wichtige Arbeiten nicht erfasst.

Eine Aktualisierung kurz vor Veröffentlichung des Vorberichtes ist nicht dokumentiert. In letzter Zeit sind jedoch eine ganze Reihe wichtiger Studien zum Einsatz von PET und PET/CT bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen publiziert worden.

Sie möchten keine Primärstudien betrachten, die innerhalb des Recherchezeitraums von anderweitigen Evidenzsynthesen publiziert wurden. Da aber einzelne Evidenzsynthesen nicht das gleiche Indikationsgebiet wie der hier beauftragte Nutzenbericht betrachten, ergeben sich damit Lücken. Hierzu ist eine genaue Prüfung der Zeiträume von Evidenzsynthesen und Primärstudien zu den einzelnen oben dargelegten Subindikationen erforderlich.

Inkonsistenz der Analyse von Primärstudien und Evidenzsynthesen

Als grundsätzliches methodisches Problem möchten wir Folgendes einwenden:

Sie akzeptieren Daten von publizierten Evidenzsynthesen, die auf Primärstudien basieren, die sowohl prospektive als auch retrospektive Patientenrekrutierung einsetzten. Das ist gut. Uns erschließt sich allerdings nicht, warum für die von Ihnen selbst durchgeführte Metaanalyse der Primärstudien keine retrospektiven, sondern ausschließlich prospektiv rekrutierende Studien akzeptiert wurden. Das ist schade, zumal wir erfreulicherweise eine deutliche Verbesserung der handwerklichen Durchführung der statistischen Auswertungen im aktuellen Vorbericht bemerkt haben, z.B. mit quantitativer Informationssynthese aus den Primärdaten der Publikationen.

Daher bitten wir um systematische Berücksichtigung retrospektiver Studien, gerne beschränkt auf konsekutiv rekrutierende, bei der systematischen Metaanalyse der Primärliteratur.

Ausschließliche Betrachtung von Publikationen mit gleichzeitiger Analyse von PET bzw. PET/CT mit einem weiteren Vergleichsverfahren (zusätzlich zu Referenztest)

Gerade die Betrachtung von Evidenzsynthesen mit Zusammenfassung der Ergebnisse von alternativen Untersuchungsverfahren (z.B. Tumormarker (CEA), CT, MRT oder invasive Diagnostik) ist für die Nutzenbewertung hilfreich. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Evidenzsynthesen kategorisch ausgeschlossen werden, die ausschließlich die Alternativverfahren wie CT oder MRT analysieren. Die verschiedenen Verfahren sollten mit einer quantitativen Informationssynthese zusammenfassend dargestellt werden (z.B. Berechnung kumulativer Sensitivität und Spezifität aus Primärstudien-Ergebnissen). Daher bitten wir um Ergänzung der Literaturdaten zur diagnostischen Testleistung anderer Verfahren.

Fehlende Betrachtung der Rolle der PET- bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung als Basisuntersuchung weiterer PET bzw. PET/CT-Untersuchungen im Therapie-Monitoring.

Die PET- bzw. PET/CT-Untersuchung hat bei der Rezidiverkennung einerseits die Aufgabe, das Vorhandensein eines Rezidivs zu erkennen bzw. auszuschließen, andererseits liefert die PET-Komponente der Untersuchung weitere Informationen, wie beispielsweise das Ausbreitungsstadium und die metabolische Aktivität eines Rezidivs. Für die (frühzeitige) Beurteilung des Ansprechens auf eine tumorspezifische Therapie, z.B. mit neuen kostenintensiven Medikamenten, zeigen neuere Arbeiten eine zunehmende Bedeutung der FDG-PET als Basisuntersuchung für die Beurteilung des Ansprechens (Wahl et al. (2009) [15]). Daher benötigt man, sofern nicht die Basis-PET als integraler Bestandteil des Messinstrumentes „PET zum Restaging“ angesehen wird, in dem vorliegenden Nutzenbericht eine Betrachtung der PET bei der Rezidiverkennung in der Funktion als Ausgangsbefund (Basis-PET) zur Beurteilung des Therapie-Ansprechens.

Nutzenbewertung anhand von Surrogatmarkern

Auch wenn es nur wenige Studien gibt, die dem Ihrerseits methodisch gewünschten Idealfall einer Dokumentation eines Nutzens anhand der patientenbezogenen Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität entsprechen, so muss dennoch wegen des Fehlens derartiger Studienergebnisse gemäß der Verfahrensordnung des G-BA auf Literaturdaten zurückgegriffen werden, die eine Nutzenbewertung anhand entsprechender Surrogatmarker zulässt. Oben wurde bereits die RCT von Sobhani et al. (2008) [12] mit dem Surrogat-Marker „R0- bzw. R1-Status nach Operation“ genannt. Dieser Surrogatmarker ist wegen der bereits oben aufgeführten Relevanz für die Indikationsstellung einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie zu akzeptieren.

Zusammenfassend zeigt der Vorbericht methodische Mängel und problematische Auslassungen. In der vorliegenden Form ist er nicht geeignet, als Grundlage für die Arbeit des G-BA zu dienen.


Von Ihnen unerwähnte Studienergebnisse der Evidenzklasse I belegen den Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung des kolorektalen Karzinoms. Das zeigen die Nutzenstudien zu den Subindikationen „PET bzw. PET/CT in der Nachsorge (ohne konkreten Rezidivverdacht)“ sowie „PET bzw. PET/CT in der Abklärung potenziell operabler Metastasen“ sowie „PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung nach Lokalthherapie von Lebermetastasen“. Gerade bei der letztgenannten Indikation ist, wie oben dargestellt, ein Überlebensvorteil von im Mittel 18 Monaten beim Einsatz der PET/CT gegenüber der herkömmlichen Nachsorgestrategie zu verzeichnen.

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland und die erwähnten Fragestellungen treten häufig auf. Daher bitten wir um zeitnahe Nacharbeit und zügige Finalisierung Ihres Nutzenberichtes, damit dieses wichtige Beratungsthema im G-BA mit hoher Priorität behandelt werden kann. In Kenntnis des Überlebensvorteils durch die PET/CT-Diagnostik bedeutet jede Verzögerung des Einschusses der PET bzw. PET/CT in den Leistungskatalog der GKV eine Verkürzung der mittleren Lebenserwartung der Betroffenen.

Mit freundlichen Grüßen



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



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



Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München – Klinik für Nuklearmedizin

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 4. Oktober 2011)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. K. Scheidhauer

Literaturverzeichnis

1. Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The Utility of PET/CT in the Management of Patients With Colorectal Liver Metastases Undergoing Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation. *Ann Surg Oncol* 2011
2. Wiering B, Adang EM, van der Sijp JR, et al. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. *Nucl Med Commun* 2010;31:938-944
3. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009;50:1036-1041
4. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1560-1571
5. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011;22:2042-2048
6. Wiering B, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ, Ruers TJ. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:771-779
7. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, et al. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011;32:789-793
8. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, et al. Role of carcinoembryonic antigen, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of patients with suspected local recurrence of colorectal cancer. *Clin Imaging* 2011;35:266-273
9. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:275-281
10. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508
11. Lin M, Wong K, Ng WL, Shon IH, Morgan M. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:30-47
12. Sobhani I, Turet E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:875-880
13. Arulampalam TH, Costa DC, Bomanji JB, Ell PJ. The clinical application of positron emission tomography to colorectal cancer management. *Q J Nucl Med* 2001;45:215-230
14. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, et al. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:176-189
15. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122S-150S

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Schlottmann, Nicole

Rüther, Klaus

Dippmann, Anja Katharina

Acikgöz, Özlem



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01C
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburgerstr. 27
51105 Köln

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

Unser Zeichen

Telefon

Telefax

EINGEGANGEN

04.10.2011

06. Okt. 2011

Stellungnahme der DKG zum Vorbericht D06-01C "Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom"

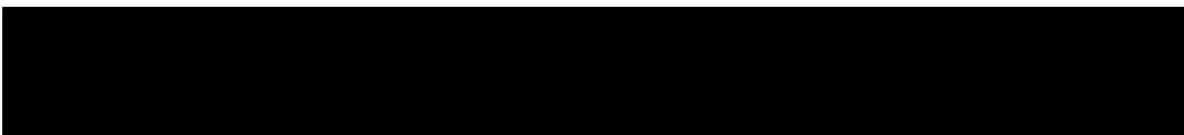
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, Nr. 1 SGB V am 21.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Positronenemissionstomographie bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

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

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum genannten Vorbericht wie folgt Stellung:



I. Anmerkungen zu fachlichen Angaben im Kapitel 1 „Hintergrund“ des Vorberichts:

- 1) Seite 1 ad 1.2: Der ICD Code C 19 lautet nicht „Übergang“ sondern „Rektosigmoid, Übergang“¹
- 2) Seite 2: Der Begriff „*Peritonealkanzerose*“ ist nicht korrekt (carcinosis peritonei).
- 3) Ad 1.5: Um einen Überblick über die aktuelle Auflage der TNM-Klassifikation sowie der Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms zu erhalten, empfehlen wir die Konsultation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)⁴. Die im Vorbericht angeführte Quelle aus 2002 muss als veraltet angesehen werden. Beispielsweise gehört der Gebrauch von „MX“ mittlerweile der Vergangenheit an, und die Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms ist nunmehr erheblich differenzierter, als im vorliegenden Bericht dargestellt.
- 4) Ad 1.7: Wir begrüßen, dass sich die Darstellung der derzeit üblichen Therapiemethoden beim rezidierten kolorektalen Karzinom von der 2008 aktualisierten S3 Leitlinie³ ableitet. Allerdings wird nicht deutlich, warum das Vorgehen bei Knochen- und Hirnmetastasen keine Erwähnung findet. Wir regen eine vollständige Wiedergabe der diesbezüglichen Empfehlungen an: „*Bei isolierten Knochenmetastasen sollte bei Schmerzsymptomatik eine lokale Strahlentherapie eingeleitet werden*“ und „*Bei isolierten Hirnmetastasen sollte, falls möglich, eine operative Resektion erfolgen. Bei Inoperabilität ist eine Strahlentherapie ggf. als stereotaktische Bestrahlung möglich*“ (S. 46³). In diesem Zusammenhang fällt zudem auf, dass Sie die entsprechende S3-Leitlinie auf S. 5 zitieren, auf S. 31 im Kapitel 5.1.4 jedoch auf die Nennung dieser evidenzbasierten Leitlinie verzichten. Wir bitten um eine Ergänzung.
- 5) Ad 1.6: Wir begrüßen weiterhin, dass sich auch die Darstellung der diagnostischen Verfahren direkt von der 2008 aktualisierten S3 Leitlinie³ ableitet. Es empfiehlt sich jedoch, die Einschätzungen der Leitlinie zur „*Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge*“, die als wortwörtliche Zitate im Vorbericht erscheinen, wie allgemein üblich auch als solche zu kennzeichnen.
- 6) Ad 1.2: Der stadien- und risikoadaptierte Nachsorgealgorithmus der genannten S3 Leitlinie wird von der Erwähnung im Vorbericht: „*Die Nachsorge nach der Tumorentfernung soll deshalb bis zum fünften postoperativen Jahr ausgedehnt werden. Es werden bei der Nachsorge Untersuchungsintervalle von 6 Monaten in den ersten 2 Jahren empfohlen. Über den Zeitpunkt 5 Jahre hinaus sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen*“ (Seiten 1, 2) nur unvollständig wiedergegeben. Dies betrifft z. B: das Rektumkarzinom (S. 47³), das pT1 low-risk-Karzinom, den Zustand nach R2-Resektionen kolorektaler Karzinome (S. 51³) und Karzinome bei Menschen mit prädispositionellen Risikofaktoren, die darüber hinaus unter 1.3 des Vorberichts explizit genannt werden.
- 7) Es fällt auf, dass sich der vorliegende Vorbericht, dessen Berichtsplan am 4.1.2010 veröffentlicht und dessen letzte Recherche hinsichtlich Leitlinien am 10.3.2010 stattfand, im Kapitel Hintergrund auf die nunmehr veraltete Version 2008 der epidemiologischen Krebsdaten des Robert Koch-Instituts und der GEKID bezieht. Die aktuelle Fassung der gemeinsamen Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und des Robert Koch-Instituts „Krebs in Deutschland 2005/2006 – Häufigkeiten und Trends“² wurde am 23.2.2010, also innerhalb des Recherchezeitraums dieses Vorberichts, veröffentlicht. Durch die

mangelnde Aktualität der Quelle ergeben sich inhaltliche Diskrepanzen zum gegenwärtigen Wissenstand. Wir regen den entsprechenden Abgleich der Inzidenzzahlen und die Nennung des regelmäßigen Tabakkonsums (z. B. ⁵) sowie der Kolonadenome als Risikofaktor an. Der im Vorbericht zitierte Satz „Die geschätzten Erkrankungsraten von Männern und Frauen bleiben nach einem seit 1980 zunehmenden Trend in den letzten 10 Jahren auf unterschiedlichem Niveau nahezu unverändert“ ist korrekturbedürftig, wenn man die Einschätzung der aktuellen Publikation von 2010 berücksichtigt: „Zwischen 1980 und 2006 hat die altersstandardisierte Inzidenz an Darmkrebs bei Männern um 34 % und bei Frauen um 26 % zugenommen,... „ „Seit 1990 ist es im Wesentlichen zu höheren Erkrankungsraten über 75-jähriger Frauen und 60- bis 84-jähriger Männer gekommen“².

II. Anmerkungen zur Studienbewertung:

- 1) Die mit den Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Limitierung der einzubeziehenden Literatur auf Studien der Evidenzstufen I und II erachten wir, wie bereits mehrfach von uns in Stellungnahmen und in der Kritik Ihrer Methodenpapiere angemerkt, als nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Die von Ihnen so nur eingeschränkt vorgenommene Berücksichtigung der aktuell vorhandenen medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz führt dazu, dass das IQWiG im Vorbericht lediglich eine einzige Studie zur Frage des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom berücksichtigt hat. Laut Verfahrensordnung gilt für diagnostische Methoden, dass Erkenntnissicherheit insbesondere durch Unterlagen der Evidenzstufe I entsprechend der Verfahrensordnung gewonnen werden sollte. Sollte es begründet unangemessen oder unmöglich sein, solche Studien zu fordern oder durchzuführen, so können auch qualitativ angemessene Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen herangezogen werden. Wir weisen erneut darauf hin, dass der G-BA für seine Entscheidungen die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, wie im §139a Absatz 3 Ziffer 1 SGB V. ausdrücklich benannt, benötigt.
- 2) Die letzte Suche nach bibliografischen Datenbanken fand am 26.08.2009 statt (S. 21, S. 32). Die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte ca. 2 Jahre später. Auch wenn es sich um ein aufwändiges Auswertungsverfahren handelt, ist dieser lange Zeitraum unverständlich und zudem ungewöhnlich. Für den G-BA eröffnet sich vor diesem Hintergrund die Problematik, dass eventuell gebotene Entscheidungen für die Versorgung der betroffenen Patienten ggf. zu spät getroffen werden, was ein Schadenspotenzial birgt. Wir bitten Sie daher, diese u.E. lange Verzögerung zu erläutern.
- 3) Ad „Anhang B ausgeschlossene Primärstudien“. Es bleibt unklar, weshalb als Begründung für den Ausschluss von Primärstudien u.a. auch die Kriterien für den Ausschluss von Evidenzsynthesen (E1b-E5b) angegeben werden.
- 4) Zu begrüßen wäre ein erneuter Kontaktversuch zur Studiengruppe Chua, Groves et al (Ihre Referenz 34 in Anhang B).

5) S. 35 (53), Kap. 5.2.1. Die Beurteilung der Studie von Ruers et al., 2009, hat eine zentrale Bedeutung für das Ergebnis des Berichts. Es handelt sich um eine randomisierte Studie mit einer Teilnehmerzahl von 75 + 75. Die Fragestellung deckt sich mit der Fragestellung des Berichts, da untersucht werden sollte, ob die zusätzlich zur CT durchgeführte FDG-PET im Vergleich zur alleinigen Durchführung einer CT einen patientenrelevanten Nutzen hat.

Auf S. 35 des Berichts zeigt sich ein schwerwiegendes Missverständnis hinsichtlich Ihrer Beurteilung der Planung der Studie, das letztlich zu einer u.E. falschen Beurteilung der Studie führt. Es wird im Bericht darauf hingewiesen, dass es einen Unterschied zwischen der in der Publikation genannten Zielsetzung (Reduktion der Anzahl der überflüssigen Laparotomien bei Patienten mit der Metastase eines KRK) und der ursprünglichen Zielsetzung der Studie gebe (krankheitsfreies Überleben). Der tatsächlich in der Studienplanung (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00119899?show_desc=Y#desc)

genannte primäre Endpunkt „Disease-free survival 9 months after hepatic resection“ ist nicht, wie häufig an anderer Stelle, in dem Sinne gemeint, dass durch die in Frage stehende Methode die Anzahl der Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben erhöht werden könnte, sondern als Maß für eine entweder überflüssigerweise oder aber berechtigterweise durchgeführte Operation (Lebermetastasenchirurgie). Folgende Konstellationen sind dabei denkbar:

- CT negativ, OP durchgeführt, 9-Monats-krankheitsfreies Überleben; Schlussfolgerung: OP sinnvoll
- CT negativ, OP durchgeführt, kein 9-Monats-krankheitsfreies Überleben; Schlussfolgerung: OP nutzlos
- PET negativ, OP durchgeführt, 9-Monats-krankheitsfreies Überleben; Schlussfolgerung: OP sinnvoll
- PET extrahepatisch negativ, OP durchgeführt, kein 9-Monats-krankheitsfreies Überleben; Schlussfolgerung: OP nutzlos
- PET intra- und extrahepatisch negativ: insgesamt 5 Patienten, von denen 2 nicht operiert wurden (bestätigt durch Follow-up (1 Jahr)); bei 3 Pat. wurde dem negativen PET-Ergebnis nicht vertraut, und es wurde operiert; die OP bestätigte jedoch in allen 3 Fällen den negativen PET-Befund.
- CT positiv, OP nicht durchgeführt, Pat. sind per Definition nicht krankheitsfrei und stellen damit zumindest keine Indikation zur Lebermetastasen-OP dar.
- PET extrahepatisch positiv, CT negativ: In diesem Fall wurde zunächst versucht, durch eine nachträgliche Kombination der PET mit dem CT eine Übereinstimmung zu erzielen. Geling dieses, galt der Patient als nicht krankheitsfrei mit der Folge des Verzichts auf eine Leber-OP. Geling dieses nicht, so war es dem Chirurg überlassen, wie er vorgeht. Zum möglichen Vorgehen zählte dabei z.B. weitere Bildgebung (z.B. MRT) und/oder Biopsie zur Vermeidung eines falsch positiven Befunds. Bei den Patienten, wo keine Übereinstimmung erzielt werden konnte, wurde so vorgegangen wie bei einer negativen CT, also operiert. Die PET-positiven Befunde konnten innerhalb

von 6 Monaten durch die CT bestätigt werden. Korrigiert man ex post die Ergebnisse, ist der patientenrelevante Nutzen der PET noch größer als bei der ex ante Analyse.

In dem mit „Verzerrungspotenzial“ überschriebenen Kapitel des Berichts (S. 36) werden 2 relevante Verzerrungsgründe angeführt:

1. Diskrepanz im primären Endpunkt zwischen der Publikation und dem Studienregistereintrag
2. Fehlende Verblindung zumindest der Endpunkterhebung

Da Punkt 1 aus einem gravierenden Missverständnis resultiert (siehe oben), müssen die Angaben hinsichtlich des Verzerrungspotenzials dieser Studie im gesamten Bericht revidiert werden. Diese wird auch zu einer Änderung der zusammenfassenden Einschätzung führen. Diese Änderung des Berichts ist von zentraler Bedeutung.

Die Autoren des Berichts sehen sich in ihrer Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials auch dadurch bestätigt, „dass in dem geänderten kombinierten Endpunkt eine Komponente enthalten war (der klinische Verlauf bis 6 Monate nach Laparotomie), die auf einem Cut-off-Wert basierte (Zeitspanne von 6 Monaten Nachbeobachtung). Diese Zeitspanne wurde, wie die Autoren selber es formulierten, willkürlich gesetzt. Zwar verweisen die Autoren diesbezüglich auf eine Publikation von Langenhoff et al. [58], jedoch konnte nicht nachvollzogen werden, wie die dort gefundene sogenannte Lead Time (Spanne 1,4 bis 4,7 Monate je nach Region des Rezidivs) die gewählte Zeitspanne von 6 Monaten begründen könnte.“ (S. 36 – 37). Diese Zeitspanne bezieht sich auf den Fall, dass ein negativer PET-Befund im Verlauf positiv wird. Abhängig von der Lokalisation macht eine erneute PET-Untersuchung bei dieser Tumorart erst nach 1,4 bis 4,7 Monaten Sinn. Die willkürliche Wahl eines Zeitraums von 6 Monaten wurde von den Autoren gewählt, um noch sicherer zu sein, ein etwaiges Rezidiv nicht zu übersehen. Insofern ist die Wahl von 6 Monaten im Sinne einer Verminderung der Verzerrung anzusehen, nicht aber als eine Ursache dafür.

Hinsichtlich Punkt 2 (Fehlende Verblindung) wird im Bericht weder erläutert, wie diese fehlende Verblindung hätte vermieden werden können, noch welches tatsächliches, also nicht theoretisches Verzerrungspotenzial von diesem Umstand ausging.

- 6) Wir gehen davon aus, dass sich, auch gemäß der *Methoden 4.0* Seite iii, im Abschlussbericht eine geschlechtergerechte Sprache wiederfinden wird.

Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir mit Blick auf urheberrechtliche Aspekte keine Kopien der Volltexte der von uns zitierten Literatur beigefügt haben.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen. Insbesondere wurden bisher nicht umfassend die Ausschlussgründe für die sonstigen Studien, die sich mit einem patientenrelevanten Nutzen befassen, geprüft, sodass in einer ggf. stattfindenden Anhörung diese Ausschlussgründe im Einzelfall eventuell zu erörtern wären.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin



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



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



Ö. Acikgöz
Referentin
Dezernat Medizin

¹ siehe z B <http://www.icd-code.de/icd/code/C15-C26.html>

² „Krebs in Deutschland 2005/2006 – Häufigkeiten und Trends“. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. und des Robert Koch-Instituts; veröffentlicht 23.02.2010. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf>

³ Schmiegel Wet al. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Z Gastroenterol 2008; 46: 1–73 oder Dtsch Arztebl Int. 2009 Dec;106(51-52):843-8

⁴ Union for International Cancer Control; TNM classification of malignant tumors – 7th edition' <http://www.uicc.org/node/7735>

⁵ E. Botteri u. a.: Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. In: *JAMA* 300, 2008, S. 2765–2778. [PMID 19088354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088354/)

⁶ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0. The Cochrane Collaboration, 2009. available from: http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/ch09_Oct09.pdf