

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: D06-01F
Version: 1.0
Stand: 23.05.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01F

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	2
2.3 Potenzielle Interessenkonflikte vom weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	3
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 03.01.2011 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 20.12.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 31.01.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

2.1 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.	Hellwig, Dirk, Prof. Dr. med.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Reske, Sven N., Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	Dippmann, Anja, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Krummrey, Gert, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rüther, Klaus, Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Holl, Gabriele, Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

2.3 Potenzielle Interessenkonflikte vom weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters 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? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

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 11
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen	A 17
A 2.1 Holl, Gabriele, Dr. med.	A 17

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Hellwig, Dirk, Prof. Dr.

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.

Reske, Sven N., Prof. Dr.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01F -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.



- vorab per Email -

Göttingen, den 31. Januar 2011

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-01F „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom“, Version 1.0 vom 20.12.2010

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

für die Möglichkeit, zum Vorbericht D06-01F („Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom“) Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns. Wir sehen einen erheblichen Klärungsbedarf. Die von Ihnen vorgeschlagene Strukturierung soll hier berücksichtigt werden, obwohl unsere methodischen und inhaltlichen Anmerkungen in dieser Form nur beschränkt übersichtlich dargestellt werden können.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die bewertete Literatur ist unvollständig. In der Kürze der verfügbaren Zeit (3. bis 31. Januar 2011) kann eine umfassende Literaturrecherche und Überprüfung der selektierten Literatur bezüglich der Vollständigkeit der Studienelektion und der Korrektheit der Studienbewertung nicht geleistet werden.

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

Wir benennen an dieser Stelle eine Vielzahl von Studien, die – eindeutig durch den Zeitpunkt der letzten, dem Vorbericht zugrunde liegenden Recherche – der Suche entgangen sind (s.u. Literaturverzeichnis zu unserer Stellungnahme): (1-5, 7-11, 13-18, 20-25, 27-31).

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

Keine

IQWiG_D06-01F_vorbericht_dgn_stellungnahme.doc

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



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

Die Suchstrategie für den vorliegenden Vorbericht ist nicht nachvollziehbar. Der Einschluss von Literatur zu Ösophaguskarzinomen, Ovarialkarzinomen sowie Knochen- und Weichteiltumoren ist unsinnig. Die Begutachtung dieser Tumorentitäten war nicht Auftragsbestandteil des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Die Konzentration auf die relevante Tumorentität hätte vielleicht die systematische Dokumentation von Ein- und Ausschlussgründen erleichtert.

Es ist offensichtlich, dass mit der zugrunde liegenden Suchstrategie keine vollständige Erfassung der relevanten Literatur möglich war. Seit einigen Jahren existieren Empfehlungen zur Durchführung von Literaturrecherchen zur Erfassung der FDG-PET-Literatur (19). Diese sind hier offenbar nicht angewendet worden, wie die Dokumentation der Datenbankabfragen in Anhang A zum Vorbericht zeigt. Wir bitten daher, eine vollständige Abfrage gemäß der Empfehlungen von Mijnhout et al. 2004 durchzuführen. Dies sollte angesichts der generell erforderlichen und ausstehenden Aktualisierung der Literaturabfrage möglich sein.

Die Ausschlussgründe für einzelne Publikationen sind unvollständig dokumentiert und intransparent. Es fehlt eine Zuordnung der Literatur zu Indikationsgebieten des zu bearbeitenden Auftrages. Bei malignen Melanomen kann man folgende Indikationsbereiche unterscheiden:

1. Detektion von Wächterlymphknoten
2. Primärstaging
 - a. Detektion lokoregionaler Lymphknoten-Metastasen
 - b. Detektion von Fernmetastasen
3. Risikoadaptierte Rezidivdiagnostik
 - a. Detektion lokoregionaler Lymphknoten-Metastasen
 - b. Detektion von Fernmetastasen

Die einzelnen Arbeiten können die Qualitätskriterien für den einen Indikationsbereich erfüllen, während sie bei einem anderen Indikationsbereich auszuschließen sind.

Daher muss die Dokumentation der ein- und ausgeschlossenen Literatur separat für die Indikationsbereiche erfolgen. In der vorliegenden Form ist nicht nachvollziehbar, warum welche Arbeiten für welche Fragestellung akzeptiert bzw. ausgeschlossen wurden.

Die Selektion bzw. der Ausschluss von Metaanalysen für die weitere Bewertung bleibt unklar. Auch wenn Sie die Metaanalyse von Mijnhout et al. 2001 (Ihre Referenz 76) zunächst als hochwertig ansehen, erfolgt anschließend ihr Ausschluss. Die Analysen von Reske et al. 2001 und Fletcher et al. 2008 werden in Anhang B nicht erwähnt (6, 26), aber auch nicht berücksichtigt. Wir empfehlen dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die methodische Qualität des extern erstellten Vorberichtes an genau den Kriterien zu messen, die im Vorbericht von den zu bewertenden Metaanalysen gefordert werden. Hier sollte das IQWiG konsistent arbeiten.

Aus den genannten Gründen und ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind zahlreiche gravierende Fehler und Fehlzitationen im Bericht zu vermerken. Es werden konzeptionell klinisch völlig unterschiedliche Szenarien pauschaliert und zu einer Gesamtbewertung zusammengefasst: „Eine zusammenfassende Aussage war aufgrund unterschiedlicher Patientenspektren, Fragestellungen, Indextests, Referenztests und Nachbeobachtungszeiten nicht möglich.“ (Seite 96, 2. Abschnitt). Aus dem Kontext zweier grundverschiedener klinischer Szenarien – Lymphknotenstaging im Rahmen der Primärdiagnostik, Metastasennachweis bei Risikopopulationen im Krankheitsverlauf (vgl. Xing et al. 2011) – folgen zwingende Unterschiede der zu untersuchenden Patientenpopulationen, der Indextests, der Referenztests und der Nachbeobachtungszeiten. Die pauschalierte Bewertung des IQWiG führt zu unsinnigen Schlussfolgerungen sowie einer gravierenden Fehlbewertung und weist auf ein mangelndes Verständnis des relevanten klinischen Kontextes hin.

Eine differenzierte adäquate Bewertungsstrategie kann z.B. aus der hochrangig publizierten Arbeit von Xing et al. entnommen werden (31). Im Vergleich zu dieser hochrangig publizierten Metaanalyse zu den verschiedenen diagnostischen Verfahren bei malignen Melanomen zeigt sich eine weitere

Schwäche des vorliegenden IQWiG-Vorberichtes: Es gibt keine quantitative Informationssynthese in dem Sinne, dass dem G-BA für die weitere Bewertung Parameter zum weiteren Vergleich der Testleistung an die Hand gegeben werden. Die Angabe von „diagnostic odds ratios“ sollte der Standard für die Bewertung der Trennschärfe in der klinischen Situation sein.

Es muss betont werden, dass die Lymphknotendiagnostik im Rahmen des Primärstaging des malignen Melanoms noch nie eine beanspruchte Indikation für PET oder PET/CT war. Es ist bemerkenswert, welch breiten Raum diese für die PET/CT Diagnostik irrelevante Fragestellung im IQWiG-Vorbericht einnimmt.

Andererseits wurde z.B. die methodisch hochwertige Studie von Bastiaannet et al. 2009 offensichtlich nicht adäquat bewertet.

Des Weiteren werden Therapieänderungen, die in mehreren Studien (z.B. Bastiaannet et al. 2009, Brady et al. 2006) dokumentiert sind, unzulässigerweise negiert. So wurde z.B. in der Studie von Bastiaannet in 75% der Fälle die unnötige – weil klinisch nicht indizierte – Resektion einer lokoregionären Lymphknotenmetastasierung, wie sie vor der PET/CT- Untersuchung geplant war, nicht durchgeführt und eine situationsgerechte Chemotherapie und/oder Radiotherapie eingeleitet.

Es ist nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen die Vermeidung eines nicht indizierten operativen Eingriffes und eine – mit nicht vernachlässigbaren Kosten verbundene – Traumatisierung des Patienten für den Nutzen des Patienten als irrelevant „bewertet“ wird.

Hinzu kommt der inhaltlich falsche Satz (Seite 72, 1. Abschnitt):

„Durch den alleinigen Einsatz der FDG-PET hätte sich bei 8 Patienten das klinische Management, durch den alleinigen Einsatz der CT hätte sich bei 2 Patienten das klinische Management geändert.“

Richtig müsste er lauten:

„Durch den alleinigen Einsatz der FDG-PET hätte sich bei 46 Patienten das klinische Management, durch den alleinigen Einsatz der CT hätte sich bei 40 Patienten das klinische Management geändert.“

Ebenfalls auf Seite 72 findet sich im 2. Abschnitt ein Beispiel, das eine Voreingenommenheit der Berichter vermuten lässt:

„Desweiteren wurde lediglich beschrieben ...“

Solche „versteckten“ Wertungen müssen aus dem Bericht über die Recherche-Ergebnisse (siehe Absatzüberschrift) entfernt werden. Im gesamten Vorbericht dürfen – in Analogie zu dem vom IQWiG selbst geforderten wissenschaftlichen Standard – derart unterschwellige und versteckte Wertungen nicht in dieser Form gehäuft auftreten. Stellen, an denen tatsächlich gewertet wird, sollten einerseits als solche kenntlich gemacht werden. Andererseits müssen die verwendeten wissenschaftlichen Wertungs-Grundlagen im Bericht nachvollziehbar dargestellt werden.

Im 2. Abschnitt auf Seite 76 heißt es:

„Aufgrund der beiden Ausreißer in der Gruppe der niedriggradigen Melanome lassen sich diese Ergebnisse jedoch nur schwerlich interpretieren.“

Ein Kriterium, wie Ausreißer definiert sind, wird nicht angegeben. Naheliegender ist unseres Erachtens die folgende Interpretation: Der eine „Ausreißer“ (Klein 2000) kann zwanglos durch die geringe Patientenzahl (also durch Zufall) erklärt werden, denn das in Abbildung 2 angegebene Konfidenzintervall zeigt eine deutliche Überlappung mit den Ergebnissen der anderen Studien. Dies wird von den Autoren des Berichts auch selbst auf Seite 92 in der letzten Zeile so angegeben. Fachleute würden in diesem Fall also keinesfalls von einem Ausreißer sprechen. Bei der anderen als „Ausreißer“ bezeichneten Studie (Rinne 1998) kann die Abweichung auch anhand der ROC-Analyse („receiver operating characteristic“) erklärt werden. Dies ist ein Standardverfahren zur Bewertung bildgebender diagnostischer Verfahren, das den Autoren offenbar in der notwendigen Tiefe bekannt ist.

Die Aussage auf Seite 78

„Auch hier waren die Ergebnisse der beiden Technologien sehr ähnlich.“

lässt außer Acht, dass keinesfalls die gleiche Information durch die beiden Verfahren geliefert wird – auch wenn die Zahlenwerte für beispielsweise die Sensitivitäten „ähnlich“ sind. Insbesondere darf nicht davon ausgegangen werden, dass die Kombination im PET/CT dann nicht zu einer synergistischen Verbesserung führt.

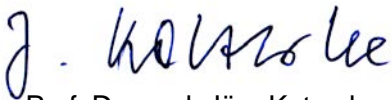
Die Durchsicht des Berichtes zeigt aufgrund der Wortwahl der Verfasser, dass einige grundlegende medizinische Sachverhalte nicht bewusst sind. So wird fälschlich von „niedriggradigen“ oder „hochgradigen“ Melanomen geschrieben, wie etwa auf Seite -vi- in der Zusammenfassung oder in Abbildung 2 auf Seite 77 dargestellt. Wahrscheinlich meinen die Verfasser Melanome in niedrigem oder fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium. Das „Grading“ bezieht sich auf histopathologische Eigenschaften der Melanome. Wir empfehlen ergänzend, den Bericht durch einen Fachexperten mit dermato-onkologischer Expertise sichten zu lassen.

Grundsätzlich muss die Bewertungsstrategie des IQWiG zum gegebenen Zeitpunkt kritisch hinterfragt und überprüft werden. Bei dem kürzlich nach Angaben des IQWiG stattgefundenen Paradigmenwechsel in der Bewertung des Diagnoseprozesses sind entsprechende prospektive multizentrische Managementstudien, die nur mit einem erheblichen Zeitaufwand durchführbar sind, aktuell nicht zu erwarten. So muss ein Zeitraum von 8 bis 10 Jahren angesetzt werden für die Studienvorbereitung, das Genehmigungsverfahren (Ethikkommissionen und Bundesamt für Strahlenschutz), das Antragsverfahren zur Studienfinanzierung, die Erstellung der Studienunterlagen mit den entsprechenden CRFs, die Rekrutierungsphase und einer – wie das IQWiG mehrfach ausdrücklich betont – ausreichend langen Nachbeobachtungsphase, die Studienauswertung, die Erstellung des Studienreports, die Vorbereitung der Publikation, das Begutachtungsverfahren in entsprechenden Zeitschriften bis zur endgültigen Publikation in einem geeigneten Journal.

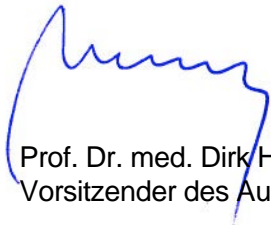
Da PET/CT vereinzelt seit den Jahren 2001/2002 in Deutschland und in breiterem Umfang ca. in den Jahren 2005 bis 2010 für Multicenterstudien zur Verfügung steht (12), ist es völlig unrealistisch, im Jahr 2010 Metaanalysen oder andere Evidenzsynthesen von Managementstudien nach dem derzeitigen Stand der Technik einzufordern. Es muss ein Zeitraum von mindestens 10 Jahren eingeräumt werden, um die unterschiedlichen klinischen Szenarien adäquat durch Studien zu evaluieren. Insofern stellt die hohe Bedeutung von Evidenzsynthesen als Qualitätskriterium der PET/CT-Technologie einen derzeit unerfüllbaren, inadäquaten Beurteilungsstandard dar. Des Weiteren trägt dieser konzeptionelle Ansatz des IQWiG der sehr unterschiedlichen Zeitcharakteristik von technologischer Entwicklung einerseits und Erarbeitung evidenzbasierter Diagnosestrategien andererseits in keiner Weise Rechnung.

Darüber hinaus bleibt der ethische Aspekt eines verblindeten Studiendesigns zu überprüfen, da Patienten ein möglicher individueller Nutzen zugunsten gesundheitsökonomischer Erwägungen vorenthalten wird. Es bleibt auch zu klären, wer den enormen finanziellen Aufwand dieser gesundheitsökonomisch motivierten Studien zu tragen bereit und in der Lage ist.

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. Sven N. Reske
Ärztlicher Direktor, Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Ulm

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 31.01.2011)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. S. N. Reske

Anlagen

Literaturverzeichnis:

1. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE. Utility of fDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1657-1661.
2. Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MW, Klop WM, Kroon BB, Vogel WV, Nieweg OE. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2773-2778.
3. Camargo Etchebehere EC, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 925-930.
4. Delgado-Bolton RC, Jimenez-Requena F, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM, Carreras-Delgado JL. Reply to: The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1436-1437.
5. Etchebehere EC, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 925-930.
6. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508.
7. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L, Meier F, Garbe C. Melanoma staging: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 275-280.
8. Fujiwara M, Suzuki A, Mizukami T, Nagata T, Ito T, Fukamizu H. Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1561-1564.
9. Hafner J. Sentinel lymph node excision and positron emission tomography and computed tomography in the initial stage of malignant melanoma. *Dermatol Surg* 2010; 36: 2082-2083.
10. Harlan E, Davis MD, Pittelkow MR. Positron emission tomography/computed tomography: use for initial staging of malignant melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1056-1058.
11. Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, Tiling R, Schaller UC. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2010; 20: 511-516.
12. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. [Positron emission tomography 2008 in Germany - results of the query and current status]. *Nuklearmedizin* 2010; 49: 58-64.
13. Krug B, Crott R, Roch I, Lonneux M, Beguin C, Baurain J-F, Pirson A-S, Borght TV. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Acta Oncol* 2010; 49: 192-200.
14. Krug B, Pirson A-S, Crott R, Borght TV. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1434-1435.
15. Lanson BG, Sanfilippo N, Wang B, Grew D, Delacure MD. Malignant melanoma metastatic to the larynx: Treatment and functional outcome. *Current Oncol* 2010; 17: 127-132.
16. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010; 20: 240-246.

17. Lifchez SD, Kelamis JA. Melanoma: Workup and Surveillance. *Clin Plast Surg* 2010; 37: 55-63.
18. McCannel TA, Reddy S, Burgess BL, Auerbach M. Association of positive dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging of primary choroidal melanoma with chromosome 3 loss and tumor size. *Retina* 2010; 30: 146-151.
19. Mijnhout GS, Riphagen, II, Hoekstra OS. Update of the FDG PET search strategy. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1187-1189.
20. Minn H, Vihinen P. Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time? *J Nucl Med* 2011; 52: 5-7.
21. Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: Did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18: 101-106.
22. Nicol I, Chuto G, Gaudy-Marqueste C, Brenot-Rossi I, Grob JJ, Richard MA. [Role of FDG PET-CT in cutaneous melanoma]. *Bull Cancer* 2008; 95: 1089-1101.
23. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C, Bartenstein P, Weiss M. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010: 1-10.
24. Querelloua S, Keromnesa N, Abgrala R, Sassolasb B, Rouxa P-YL, Cavareca M-B, Duc-Penneca A-L, Couturierc O, Salauna P-Y. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 766-772.
25. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tuting T. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1178-1187.
26. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723.
27. Revel A, Revel C, Dolivet G, Gillet N, Didot N, Meneroux B, Marie P-Y, Karcher G, Olivier P. Is 18FDG PET-CT useful for detecting occult nodal metastases in patients with cutaneous head and neck melanoma, in addition to sentinel lymph node biopsy? La TEP-TDM au 18FDG a-t-elle un interet dans la stadification ganglionnaire des melanomes malins cutanes cervicofaciaux beneficiant de la technique du ganglion sentinelle ? A propos de 22 cas *Medecine Nucleaire* 2010; 34: 528-539.
28. Shoo BA, Kangelaris G, Callen PW, Kashani-Sabet M, Leong SPL. Detection of occult melanoma by preoperative positron emission tomography-computed tomography and intraoperative ultrasonography. *J Cutan Med Surg* 2010; 14: 130-135.
29. Speijers MJ, Francken AB, Hoekstra-Weebers JEHM, Bastiaannet E, Kruijff S, Hoekstra HJ. Optimal follow-up for melanoma. *Exp Rev Dermatol* 2010; 5: 461-478.
30. Wadasadawala T, Trivedi S, Gupta T, Epari S, Jalali R. The diagnostic dilemma of primary central nervous system melanoma. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1014-1017.
31. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients: a Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 129-142.

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Dippmann, Anja, Dr.

Krummrey, Gert, Dr.

Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.

Rüther, Klaus, Prof. Dr.

Schlottmann, Nicole, Dr.



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01F>
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln
- vorab per E-mail und Fax -

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

Unser Zeichen

Dez. V/Prof. Rue

Telefon

Durchwahl +49(0)30 39801-

Telefax

+49(0)30 39801-

Datum

31.01.2011

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht D06-01F „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom“

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

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

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 Wissenstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT beim malignen Melanom beauftragt. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bzw. PET/CT bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (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 vorliegenden Vorbericht des Instituts wie folgt Stellung:

1. Wie in vorangegangenen Stellungnahmen zu Vorberichten im Bereich PET weisen wir auch hier darauf hin, dass wir die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich prospektiv-vergleichende Studien (Tabelle S. 23) zu dem von Ih-

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

schlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich prospektiv-vergleichende Studien (Tabelle S. 23) zu dem von Ihnen definierten ersten Berichtsziel des patientenrelevanten Nutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) für nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA halten. Diese Einschränkungen führen potenziell dazu, dass Studien von vornherein ausgeschlossen bleiben, sodass insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 21.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen kann. Die Darstellungen des vorgelegten Berichtes als Ausgangspunkt nehmend wird der G-BA erneut selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

2. Der Vorbericht zur Anwendung von PET und PET/CT bei malignem Melanom ist wie andere Berichte des Instituts zu dieser Thematik geprägt von dem Dilemma, eine bereits längere Zeit etablierte und in den klinischen Alltag eingeflossene Methodik nach Maßstäben höchster Evidenzstufen zu bewerten. Die bereits erzielte Verbesserung der Versorgung durch die Untersuchungsmethode wird dabei nicht hinreichend abgebildet.
3. Auf S. 6 – 7 wird relativ detailliert auf die okulären Melanome Bezug genommen, obwohl diese im Ergebnisteil – zu Recht – keine Berücksichtigung finden. Auf diese Passagen könnte im Abschlussbericht somit verzichtet werden.
4. Zur Beurteilung der Würdigung der beiden Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der PET bei Melanomen (Kap. 5.3; Krug et al. (2008) und Jiménez-Requena et al. (2010)) ergibt sich ein Erläuterungsbedarf. Schließt man bei einer Meta-Analyse die Studien, welche die von Ihnen definierten Kriterien nicht erfüllen, aus, so reduziert sich die Funktion dieser Meta-Analysen auf die einer ergänzenden Literatursammlung. Bei dieser Vorgehensweise verzichtet man auf die durch die jeweilige Meta-Analyse begründeten neue Erkenntnisse und ihre Schlussfolgerungen, die im Vorbericht folgerichtig auch keine Erwähnung finden. Dieses Vorgehen führt, was nicht überrascht, zu diskrepanten Ergebnissen, wie z.B. bei der Meta-Analyse von Krug et al. (2008).

Die im Vorbericht vorgenommene Studienauswahl für Krug et al. (2008) ergab für das Staging eine Spannweite der Sensitivitäten von 0 % bis 100 % mit einer medianen Sensitivität von 40 %. Für die Spezifitäten ergibt sich in dieser Gruppe eine Spannweite von 18,2 bis 100 % mit dem Median von 80,6 % (S. 46 des Vorberichts), was sich deutlich von den Ergebnissen der Autoren für das initiale Staging unterscheidet (Sensitivität 83% (95% CI: 81%, 84%); Spezifität 85% (95% CI: 83%, 87%). Wir bitten um Aufklärung dieser Ergebnisdiskrepanz.

Dieses Vorgehen scheint u.a. auch deshalb bedenklich, da die Ausschlussgründe für die einzelnen Studien der Meta-Analysen möglicherweise im Einzelfall nicht überzeugen können. So kann es beispielsweise durchaus legitim sein, im gegebenen Fall von Läsionen statt von Patienten auszugehen. Wir möchten das Institut daher bitten, zum einen die Gesamtergebnisse der beiden Meta-Analysen zu würdigen und darüber hinaus die Kriterien zum Ausschluss einiger Studien aus der Analyse kritisch zu überdenken und zu modifizieren.

Eine im US-amerikanischen *Journal of The National Cancer Institute* publizierte Meta-Analyse, die aufgrund des Publikationszeitpunkts (2011) im Vorbericht nicht berücksichtigt werden konnte, ist dennoch bedeutsam, da sie analog zu den zitierten

Ergebnissen von Krug et al. (2008) unter Berücksichtigung von 74 Studien und 10.528 Patienten beim Vergleich von Ultraschall, CT, PET und PET/CT zu dem Schluss kommt, dass für die Erkennung primärer und später auftretender Fernmetastasen die PET/CT am geeignetsten ist (Xing et al. (2011))¹. Die entsprechenden Kennwerte lauten für das Staging: „sensitivity (80%, 95% CrI = 53% to 93%), specificity (87%, 95% CrI = 54% to 97%), and diagnostic odds ratio (25, 95% CrI = 3.58 to 198.7)“; Verlaufskontrollen (Rezidive): „sensitivity (86%, 95% CrI = 76% to 93%), specificity (91%, 95% CrI = 79% to 97%), and diagnostic odds ratio (67, 95% CrI = 20.42 to 229.7)“ und korrespondieren damit sehr gut mit den von Krug et al. (2008) publizierten Ergebnissen. Da die Meta-Analyse von Krug et al. (2008) ebenfalls auf einer breiten Studienbasis mit 28 Studien und 2905 Patienten beruht, scheint die diagnostische Genauigkeit möglicherweise weitaus positiver auszufallen als Ihre Schlussfolgerungen nahelegen.

Bezieht man zudem noch die ältere Literatur ein (siehe 5.), so hat sich in den letzten 20 Jahren offenbar doch deutlich herausgestellt, dass die PET bzw. PET/CT zur Detektion von Fernmetastasen primär und im Verlauf einen wichtigen Stellenwert einnimmt.

5. Die ausgeschlossene Meta-Analyse von Mijnhout et al. (2001) zeigt Ergebnisse, die hinsichtlich der Spezifität der PET beim Melanom-Staging ähnlich hohe Werte ergibt wie die von Ihnen eingeschlossenen Meta-Analysen von Krug et al. (2008) und Jiménez-Requena et al. (2010). Zusätzlich zeigt sich ebenfalls eine relativ hohe Sensitivität (0,79; 95%-CI, 0,66 – 0,93). Es handelt sich um eine methodisch hochwertige Meta-Analyse, die die Schwächen der ihr zugrundeliegenden Studien genau benennt. Diese Schwächen sind z.T. auch dem Umstand geschuldet, dass diese Untersuchungen in den 90er Jahren durchgeführt und publiziert wurden. Will man jedoch für die Beurteilung der Fragestellung dieses Berichts die verfügbare Evidenz bestmöglich darstellen, sollte diese Publikation von Mijnhout et al. auch berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang wäre es auch hilfreich, mehr Informationen über den Ausschluss der Evidenzsynthese von Schwimmer et al. (2000) zu erhalten (Ausschlussgrund E4), da sich der Recherche-Zeitraum überlappt.
6. Wie in anderen IQWiG-Berichten zur Evaluation der Literatur hinsichtlich PET wird auch im vorliegenden Vorbericht der Ausschlussgrund „E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)“ offenbar auch für andere Ausschlussgründe verwendet (Beispiel: Böni et al. (1995)). Im Sinne einer besseren Transparenz sollten die tatsächlichen Ausschlussgründe genannt werden oder eine etwaige Sammel-Kategorie erläutert werden.
7. Der Ausschlussgrund „E7 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)“ bedarf der weiteren Erläuterung. So findet die Literatur von zwei Evidenzsynthesen im Vorbericht keine Berücksichtigung (Ho Shon und El-Maraghi, jeweils 2008; Ausschlussgrund E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)). Ist daraus zu folgern, dass Primärliteratur, die

¹ Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients: a Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2):129-42

durch diese Evidenzsynthesen berücksichtigt worden ist, der im Vorbericht vorgenommenen Literaturbewertung gänzlich vorenthalten wird? Falls ja, ist das beabsichtigt?

Gelten sollte dieses Kriterium folglich nur für die Meta-Analysen. In diesen fanden sich folgende Publikationen jedoch nicht (Auswahl):

- Beyeler et al. (2006)
- Borrego et al. (2006)
- Cordova et al. (2006)
- Ghanem et al. (2005)
- Mijnhout et al. (2002)

8. Für die klinisch sehr relevante Publikation von Pfannenberget al. (2007) „Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma“ wird als Ausschlussgrund „E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)“ angegeben. Hier besteht Erläuterungsbedarf.
9. Bei Prüfung der weltweiten Studienaktivität zur Thematik PET/PET-CT bei malignem Melanom (<http://www.clinicaltrials.gov/>) zeigt sich, dass es hinsichtlich der Fragestellungen dieses Vorberichts relevante laufende Studien gibt, u.a. zu
 - Managementänderungen (NCT00828126)
 - Diagnostische Güte (NCT00004152, NCT00351728, NCT00207298)
 - Therapiestudien (NCT00074230, NCT00056134)

Dieses sollte im Bericht Erwähnung finden.

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.

Die von uns genannte neuere und daher nicht in Ihrem Vorbericht angeführte Studie haben wir dieser Stellungnahme beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer

In Vertretung



gez. Dr. N. Schlottmann

Geschäftsführerin

Dezernat Medizin

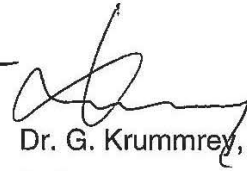
Im Auftrag



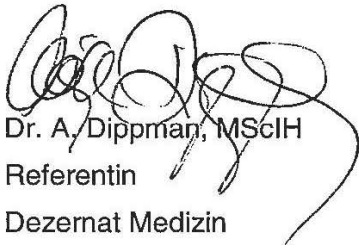
Prof. Dr. K. Rüther
Referent
Dezernat Medizin



Dr. A. Neumeyer-Gromen, MPH
Referentin
Dezernat Medizin



Dr. G. Krummrey, MSc
Referent
Dezernat Medizin



Dr. A. Dippman, MScIH
Referentin
Dezernat Medizin

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Holl, Gabriele, Dr. med.

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht

1) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die Ergebnisse der zitierten Studien werden korrekt wiedergegeben. Die Sensitivität und Spezifität der PET bzw. PET-CT im Stadium I und II beträgt nur 0 bis 17% bzw. 77%. In den Stadien III und IV liegen die Werte bei 68 bis 86% bzw. 92 bis 96%. Das deckt sich mit den Empfehlungen der im Vorbericht angeführten Fachgesellschaften, PET nur in höheren Stadien einzusetzen. An dieser Stelle wäre der Hinweis angebracht gewesen, dass auch CT und MRT keine höheren Werte in den Stadien I und II erzielen. Jedoch erfolgt dieser Hinweis noch an anderer Stelle (Punkt 5.4.3.). Dennoch werden CT und MRT, von den Kassen unbeanstandet, routinemäßig im Primärstaging eingesetzt.

Korrekt wäre es gewesen, die Schlussfolgerungen der Autoren vollständig wiederzugeben. Jimenez-Requena et al. kommen zu dem Schluss, dass PET keinen Stellenwert im N-Staging hat, weil die Sentinellymphknotenbiopsie sensitiver ist, **aber im M-Staging**. Bastiaannet et al. empfehlen PET im Stadium III und **bei negativem PET den Verzicht auf ein CT, bzw. CT nur, wenn kein PET verfügbar ist. Darüber hinaus stellen sie klar, dass das Kombinationsgerät PET-CT den Einzelkomponenten überlegen ist und die bevorzugte Stagingmethode sein sollte. Die Zusatzinformationen, die mit der Kombination entdeckt wurden, hätten bei einem von fünf Patienten zur Therapieänderung geführt, in der Mehrzahl der Fälle zu Chemotherapie statt Operation.** Auch Veit-Heibach et al. betonen die Überlegenheit der Sentinellymphknotenbiopsie für das Lymphknotenstaging, sehen aber **PET-CT als nächsten Schritt bei positiven Lymphknoten mit Verweis auf die Leitlinie der NCCN** (siehe unter 3).

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

Die Ergebnisse der Studie von Bastiaannet et al. werden von einer prospektiven Studie aus dem Netherlands Cancer Institute gestützt, die an 70 Melanompatienten mit Lymphknotenmetastasen zeigen konnten, dass der Einsatz der PET-CT bei 26 Patienten (37%) durch den Nachweis von Fernmetastasen zu einem Verzicht auf die komplettierende Lymphknotendissektion führte. Diese Patienten hatten auch ein signifikant schlechteres 2-Jahres-Überleben (56%) im Vergleich zu PET-negativen Patienten (84%) (Aukema 2010).

Die belgische Arbeitsgruppe um Krug, die bereits zur diagnostischen Güte zitiert wurde, hat Anfang 2010 eine Modelanalyse zur Kosteneffektivität eines Stagingansatzes veröffentlicht, der PET-CT bei pulmonal metastasierten Patienten mit einbezieht. Durch den Nachweis extrapulmonaler Metastasen im PET-CT konnte 20% der Patienten eine Thorakotomie erspart werden, was zu einer Senkung der Kosten von 946,- € pro LMG (life-months gained) führte. Da beim Malignen Melanom eine Operation der Metastasen die einzige kurative Maßnahme ist, sind Operationen der Kostentreiber in der Behandlung dieses Malignoms (Krug 2010, Petersen 2007).

Zur Indikation Rezidivdiagnostik wird nur eine finnische Studie mit 30 Patienten zitiert, die für eine valide Aussage underpowered war. Eine, allerdings retrospektive, Arbeit aus dem Netherlands Cancer Institute berichtet über 46 Patienten mit steigenden Tumormarkern in der Nachsorge, bei denen PET/CT zur Rezidivsuche eingesetzt und die positiven Befunde histologisch verifiziert wurden. Die Sensitivität betrug 100% und die Spezifität 83% (vier falsch-positive Befunde) (Aukema 2010).

3) Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen

Es fehlt der Hinweis auf amerikanische Leitlinien, so z.B. des NCCN (National Comprehensive Cancer Network), das gleichfalls PET bzw. PET-CT zum Staging bei

Patienten im Stadium IV (Fernmetastasen) und im Rezidivfall vor einer eventuellen erneuten Operation empfiehlt und zwar mit dem Evidenzgrad 2b oder die American Society of Clinical Oncology, die das Staging auf Fernmetastasierung als PET-Indikation sieht (Fletcher 2008).

Im Supplement 6, einem Sonderheft zum Malignen Melanom der Annals of Oncology wird der Einsatz der PET-CT im Stadium IV bei solitären oder Oligometastasen empfohlen, wenn eine Operation geplant ist (Mohr 2009).

Schlussfolgerungen

Das Fazit des IQWiG „Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik maligner Melanome ist nicht belegt“ ist zu pauschal und wird der eigenen sorgfältigen Analyse nicht gerecht. In seiner Gesamtbeurteilung weist das Institut darauf hin, dass seine Ergebnisse bezüglich des Einsatzes der PET bzw. PET-CT bei höhergradigen Melanomen (Stadium III und IV) und vor lokalen chirurgischen Behandlungen in Übereinstimmung stehen mit nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Es bemängelt allerdings, dass deren Empfehlungen nur auf Expertenmeinung beruhen und nicht auf publizierten Primärstudien. Dazu sei zweierlei angemerkt: 1) CT und MRT haben ihren Nutzen nie durch Studien belegen müssen. 2) Die vom IQWiG geforderten Studien sind nicht bezahlbar, da die Krankenkassen sich beharrlich weigern, ihren Beitrag zur notwendigen Forschung zu leisten.

Fazit: Der Einsatz von PET-CT ist gerechtfertigt zum Primärstaging höhergradiger maligner Melanome (Stadium III und IV) und in der Rezidivsituation vor kurativ intendierten Operationen.

Literatur

www.nccn.org

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 2008; 49: 480-508

Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MW, Klop WM, Kroon BB, Vogel WV, Nieweg OE. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. Ann Surg Oncol 2010; 17(10): 2773-8

Krug B, Crott R, Roch I, Lonneux M, Beguin C, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. Acta Oncol 2010; 49(2): 192-200

Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller III CC, Burfeind WR et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 104-10

Mohr P, Eggermont AMM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 6): 14-21

Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1657-61