

Kurzfassung

Hintergrund

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

Fragestellung

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

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

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patientinnen bei der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, beim Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Ovarialkarzinomen von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

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

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die Primärdiagnostik, das Primärstaging, das Restaging oder die Erkennung von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET bzw. PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen der eben genannten Indikationen treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte) kontrollierte Studien (RCTs) – z. B. Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter Evidenzsynthesen, dienen. Für den Zeitraum und Fragestellungen, die die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckte, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittsstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 27.07.2011. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Daneben wurde in Kongressbänden recherchiert. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte keine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome ermöglicht hätte. Auch die Suche in Kongressbänden und Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

Diagnostische und prognostische Güte

Die Suche nach diagnostischen und prognostischen Studien erfolgte zweischrittig. Zunächst wurde systematisch nach methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen gesucht, die vorhandene Studien in den jeweiligen Indikationen zusammenfassten. Diese Suche wurde durch eine weitere Recherche ergänzt, um Primärstudien zu identifizieren, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden oder um Fragestellungen zu vervollständigen, die in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht beantwortet wurden (Ergänzungsrecherche).

6 Evidenzsynthesen und 9 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Evidenzsynthesen enthielten 31 Primärstudien, sodass der Bericht auf insgesamt 40 Studien basiert (Primärdiagnostik [n = 5], Primärstaging [n = 4], Restaging [n = 4], Rezidiverkennung [n = 29], 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

In den 40 Primärstudien wurden insgesamt 11 Fragestellungen untersucht (vgl. Tabelle 50).

In allen Studien wurden als Referenztests die Biopsie / Histologie und / oder die Nachbeobachtung eingesetzt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien dargestellt, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten (Ausnahme: PET bzw. PET/CT als „Add-on“-Diagnostik). Vergleiche zwischen der PET und der PET/CT wurden nicht identifiziert. Keine der eingeschlossenen Prognosestudien stellte einen direkten Vergleich an.

Rezidiverkennung

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 26 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Darüber hinaus wurden über die Ergänzungsrecherche 3 weitere Primärstudien identifiziert. Von den 29 eingeschlossenen Primärstudien wiesen 9 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Rezidiverkennung bei Verdacht

12 Studien stellten keinen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie an.

In 12 weiteren Studien mit gemischten Kollektiven (Patientinnen mit und ohne Verdacht auf Rezidiv) wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit der CT und / oder MRT verglichen. In einer bivariaten Meta-Analyse ließ sich eine statistisch signifikant unterschiedliche diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT nachweisen. Dieser Unterschied gründet sich im Wesentlichen auf eine höhere Sensitivität. Da jedoch unklar blieb, ob sie im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge oder aufgrund eines konkreten Verdachts durchgeführt wurde, bzw. wie genau die Kombination aus CT und MRT ausgestaltet war, sind die Ergebnisse dieses Vergleichs nicht interpretierbar.

In 5 Studien mit gemischten Patientinnenkollektiven wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit dem Tumormarker CA-125 verglichen. 4 dieser Studien sind bereits in den direkten Vergleichen mit CT bzw. MRT enthalten. Bezüglich der Detektion von Rezidiven zeigte sich in der bivariaten Meta-Analyse kein Unterschied in der Testgüte, wobei zu berücksichtigen ist, dass CA-125 als Laborparameter keine Lokalisation eines eventuellen Rezidivs erlaubt.

In 4 weiteren Studien wurde die PET oder PET/CT als zusätzliches diagnostisches Verfahren bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik (= „Add-on“) untersucht. Die Sensitivitäten reichten hier von 83 % (entsprechende Spezifität = 75 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 50 %). Die Spezifitäten wurden in einem Intervall zwischen 50 % (entsprechende Sensitivität = 100 %) und 100 % (entsprechende Sensitivität = 91 %) erzielt.

Rezidiverkennung ohne Verdacht

In der routinemäßigen Nachsorge liegen lediglich aus 2 Studien, deren Ergebnisse bereits in den direkten Vergleichen enthalten sind, Ergebnisse vor. In einer dieser Studien wird die PET

mit der CT verglichen, in der anderen die PET/CT mit dem CA-125. Beide Studien sind klein und die Ergebnisse daher nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen konnten 3 Primärstudien aus einer eingeschlossenen Evidenzsynthese und 2 weitere aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden.

In 2 der 5 Studien wurden direkte Vergleiche angestellt. Der Vergleich PET/CT versus CT / MRT wurde nur in der Arbeit von Nam 2010 berichtet. Er war jedoch aufgrund der hohen Zahl fehlender Werte bei der CT / MRT nicht interpretierbar. Der Vergleich PET/CT versus Doppler-Ultraschall lieferte in den beiden Studien gegenläufige Ergebnisse.

Primärstaging

2 Evidenzsynthesen enthielten für die Indikation Primärstaging insgesamt 1 berichtsrelevante Primärstudie. Die Ergänzungsrecherche identifizierte eine Prognosestudie, die keine Ergebnisse zu direkten Vergleichen lieferte, und 2 weitere Primärstudien, die die diagnostische Güte der PET/CT beim Primärstaging untersuchten. Nur 2 dieser Studien stellten direkte Vergleiche an.

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser beiden Studien zeigte keine statistisch signifikant höhere Testgüte der PET gegenüber der CT beim primären Staging.

Restaging

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und der Indikation des Restaging. Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA-125 zeigten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte.

In der Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien identifiziert. In keiner dieser Prognosestudien fanden sich Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen identifiziert werden. Eine solche Studie wäre jedoch gerade in der Indikation der Rezidiverkennung dringend erforderlich.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 40 Primärstudien eingeschlossen werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging konnten zu wenige Studien identifiziert werden, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET oder PET/CT treffen zu können.

In der Indikation der Rezidiverkennung untersuchten 12 der 29 eingeschlossenen Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT als Ersatz für die CT und / oder MRT im direkten Vergleich. In einer bivariaten Meta-Analyse zeigte sich eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der gemeinsam gepoolten PET bzw. PET/CT, die im Wesentlichen durch eine höhere Sensitivität bedingt war. Ob diese Ergebnisse nur für Patientinnen mit konkretem Verdacht oder im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge gelten, bleibt aufgrund der ungenauen Angaben in den Studien unklar. Die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik („Add-on“) konnte aufgrund der wenigen und heterogenen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, nicht geklärt werden. Ob eine frühere oder genauere Diagnose eines Rezidivs (noch im asymptomatischen Stadium) tatsächlich eine Verbesserung der Behandlung und patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht, ist allerdings unklar. Darüber hinaus wird der Sinn einer routinemäßigen Nachsorge mit Tumormarkern und primär konventioneller bildgebender Diagnostik mittlerweile angezweifelt (MRC-Studie). Somit steht auch zur Diskussion, ob die PET bzw. PET/CT im Rahmen einer solchen Nachsorge zu verbesserten patientenrelevanten Endpunkten führen kann, selbst wenn ihre diagnostische Genauigkeit höher ist als jene der konventionellen Diagnostik.

Patientinnen sollten unbedingt ausführlich über möglichen Nutzen (aufgrund früherer Diagnosestellung) und Schaden (früherer Beginn einer nebenwirkungsträchtigen Zweitlinien-Therapie ohne Verlängerung des Überlebens) einer PET oder PET/CT in der Rezidivdiagnostik aufgeklärt werden, um informierte Entscheidungen treffen zu können.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Primärdiagnostik, Staging, Restaging, Rezidiv, systematische Übersicht, Ovarialkarzinom

Keywords: Positron-Emission Tomography, Tomography – X-Ray Computed, Diagnosis, Staging, Recurrence, Systematic Review, Ovarian Neoplasms