

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: D06-01K
Version: 1.0
Stand: 20.12.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01K

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
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).....	3
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	6
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	6
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	7
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Berücksichtigung der laufenden EWING-2008- Studie sowie der geplanten Studie von Herrmann & Czernin.....	8
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Evaluation der PET bzw. PET/CT bei Sarkomen unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, des Auftretens bei Kindern und Jugendlichen sowie der Strahlenbelastung.....	16
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Beurteilung des Verzerrungspotenzials: Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests sowie Rolle des Zeitraums zwischen Index- und Referenztest	22
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	39
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CCT	Controlled clinical trial
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MR(T)	Magnetresonanztomographie = Kernspintomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PET-MR(T)	Integration von PET und MRT in einem Untersuchungsgerät
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomised controlled trial
SGB V	5. Sozialgesetzbuch
SUV	Standardized Uptake Value

1 Dokumentation der Anhörung

Am 01.06.2012 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1 vom 25.05.2012 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 02.07.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 29.08.2012 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. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

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	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	Amthauer, Holger ¹	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Brenner, Winfried ¹	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Franzius, Christiane ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Hellwig, Dirk ¹	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Kotzerke, Jörg ¹	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	Acikgöz, Öslem ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dippmann, Anja ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Neumeyer-Gromen, Angela ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rüther, Klaus ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V.	Klingebiel, Thomas ¹	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Mandel, Thomas ¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein

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
Jürgens, Heribert ¹	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Wolff, Robert ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 12/2011

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

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.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

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.
Amthauer, Holger	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Beckmann, Lars	IQWiG
Ernst, Stefan	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Hellwig, Dirk	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Jürgens, Heribert	Uniklinik Münster
Kotzerke, Jörg	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Mandel, Thomas	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Neumeyer-Gromen, Angela	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Paschen, Ulrike	IQWiG
Sauerland, Stefan	IQWiG
Scheibler, Fülöp	IQWiG
Thomas, Stefanie	IQWiG
Waffenschmidt, Siw	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Wolff, Robert	Kleijnen Systematic Reviews

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Berücksichtigung der laufenden EWING-2008-Studie sowie der geplanten Studie von Herrmann & Czernin
TOP 2	Evaluation der PET bzw. PET/CT bei Sarkomen unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, des Auftretens bei Kindern und Jugendlichen sowie der Strahlenbelastung
TOP 3	Beurteilung des Verzerrungspotenzials: Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests sowie Rolle des Zeitraums zwischen Index- und Referenztest
TOP 4	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 29.08.2012, 11:00 bis 12:51 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zu dieser Erörterung. Einige von Ihnen sind schon einmal in diesen Räumen gewesen, wenn ich mich richtig erinnere. Für diejenigen, bei denen ich mir sicher bin, dass sie noch nicht hier waren, kurz die Erläuterung, dass das IQWiG aus der Dillenburger Straße hierhin in den Kölnturm umgezogen ist. Es ging dabei im Wesentlichen um Platzgründe. Insofern ist dies eine der ersten Erörterungen – wir hatten schon drei oder vier –, die in diesen neuen Räumen stattfinden. Man ist in dieser Etage noch immer ein bisschen dabei zu optimieren. Wenn Ihnen also irgendetwas auffällt, was wir noch optimieren können, geben Sie uns dazu gerne eine Rückmeldung.

Ansonsten heiße ich Sie herzlich willkommen. Zur Erörterung „PET und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren“ möchte ich gerne die üblichen Hinweise an den Anfang stellen, die ich machen will, muss und möchte. Einige von Ihnen kennen sie schon. Das ist ähnlich wie im Flugzeug, wo man sich auch entspannt zurücklehnen und sagen kann: Das habe ich schon einmal gehört.

(Heiterkeit)

Der erste wesentliche Punkt ist, dass die Erörterung stenografisch und elektronisch aufgezeichnet wird. Diese Aufzeichnung wird im Wortlaut veröffentlicht. Wir haben Sie in unserer Einladung darauf hingewiesen, dass Sie, indem Sie der Einladung gefolgt sind, einverstanden sind, dass diese Veröffentlichung mit Namensnennung der sich jeweils Äußernden erfolgt. Ich muss Sie deshalb darauf hinweisen, dass Sie, falls Sie sich jetzt noch überlegen sollten, das doch nicht zu wollen, an dieser Erörterung nicht teilnehmen können. – Da ich niemanden aufstehen sehe, gehe ich davon aus, dass Sie alle einverstanden sind, dass wir so verfahren können.

Der erste inhaltliche Punkt – auch das ist den meisten von Ihnen nicht neu –: Die Erörterungen werden von uns gemacht, damit wir noch einmal Unklarheiten, die uns aus den Stellungnahmen geblieben sind, mit Ihnen erörtern und vielleicht auch klären können. Sie können davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen gelesen haben. Sie können auch bei denjenigen, die wir jetzt nicht thematisieren, davon ausgehen, dass wir sie alle verstanden haben und etwas damit anzufangen wissen. Wir werden jetzt eben noch einmal die Dinge ansprechen, bei denen bei uns beim Verständnis, bei der Einordnung oder in der Bewertung vielleicht noch Unklarheiten geblieben sind.

Die Erörterung – das auch noch einmal zur Einordnung – dient nicht dazu – jedenfalls nicht prioritär; unter „Verschiedenes“ kann man alles Mögliche diskutieren –, Grundsatzfragen zu diskutieren. Wir diskutieren nicht über die Frage: Hat der G-BA den richtigen Auftrag gegeben? Wir diskutieren nicht die Frage: Ist das SGB V vielleicht revisionsbedürftig? Wir diskutieren nicht die Frage: Ist EbM gut oder nicht? Wir konzentrieren uns hier auf diese Verständnisfragen zu den Stellungnahmen, weil man erfahrungsgemäß sonst leicht vom Thema grundsätzlich abgerät oder die Erörterung zeitlich völlig aus dem Rahmen läuft.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung geschickt. Ich würde Sie gerne fragen, ob Sie Ergänzungsbedarf bezüglich der Tagesordnung oder Streichungsbedarf sehen. Haben Sie sonst irgendwelche Anmerkungen zur Tagesordnung? – Das sehe ich nicht. Dann könnten wir – wenn es bei Ihnen nicht noch irgendwelche Fragen, Unklarheiten oder Ähnliches gibt – in die Tagesordnung einsteigen.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Berücksichtigung der laufenden EWING-2008-Studie sowie der geplanten Studie von Herrmann & Czernin

Ulrike Paschen: Es geht um die Berücksichtigung der Studien EWING-2008 und einer geplanten Therapieoptimierungsstudie von Herrmann & Czernin. Unsere erste Frage bezieht sich auf die Studie EWING-2008.

Mehrere Stellungnehmende haben angemerkt, dass die laufende Therapieoptimierungsstudie EWING-2008 im Vorbericht des IQWiG nicht gewürdigt wurde. Diese haben wir nicht per Studienregisterrecherche identifiziert, da die PET im Registereintrag nicht erwähnt wird. Freundlicherweise wurde uns das Protokoll dieser Studie von Prof. Jürgens zur Verfügung gestellt. In diesem 3-armigen RCT soll die PET an 3 verschiedenen Zeitpunkten während der neoadjuvanten Chemotherapie und vor der Randomisierung mit der konventionellen Diagnostik verglichen werden.

Hier stellt sich uns die Frage, die wir eben bereits mit Ihnen andiskutiert haben, Herr Prof. Jürgens, ob diese Studie neben Aussagen zur diagnostischen Güte auch Daten zum patientenrelevanten Nutzen der PET liefern könnte. Da wir das noch nicht zu Ende diskutiert haben, bleibt diese Frage bestehen. Wir hätten gerne Ihre Beiträge dazu.

Heribert Jürgens: Ich nehme an, Sie stellen die Frage an mich.

Ulrike Paschen: Vornehmlich an Sie.

Moderator Jürgen Windeler: Noch ein Hinweis, den ich vorhin vergessen habe; das war mein Fehler: Bitte nennen Sie bei jeder Äußerung Ihren Namen. Das liegt nicht daran, dass wir Sie nicht schon kennen, sondern dass wir Ihre Wortmeldungen bei der Ausarbeitung sonst nicht mehr zuordnen können. – Herr Jürgens.

Heribert Jürgens: Ich bin hier, weil ich mich mit dem Thema beschäftigt habe. Ich habe auch noch einen anderen Hut auf, weil ich im Rahmen der pädiatrischen Onkologie die Zuständigkeit für die Arbeitsgruppe Ewingsarkom habe.

Die pädiatrische Onkologie hat eine Kultur von Therapiestandards, bei denen alle Patienten einheitlich behandelt werden mit einer Rekrutierung von Patienten aus Deutschland in einer Größenordnung zwischen 95 und 98 %. Diese Zahlen sind für die Altersgruppe von 0 bis 18. Jenseits von 18 bröckelt es ab, wird aber immer höher, weil es im Erwachsenenbereich eigentlich keine alternativen Studienprojekte gibt. Das Studienkonzept ist im internationalen Verbund in sich bis 50 offen.

Die primären Fragestellungen der Studie, der primäre Endpunkt, sind therapeutische Fragestellungen. Das heißt also: Führt das, was wir jetzt mit dem Standard vergleichen, zu einer Verbesserung der Diagnose? Das Ganze ist in Risikoarme unterteilt. In der internationalen Sprache des Ewingsarkoms gibt es eine Standardsituation. Das ist ein lokalisierter Tumor, der obendrein auch noch gut auf die Therapie anspricht, denn der lokalisierte Tumor hat eine bessere Prognose als der disseminierte Tumor. Der Tumor, der gut anspricht, hat eine bessere Prognose als der Tumor, der schlecht anspricht. Das heißt, das ist die Standardrisikogruppe. Da wird dann die Frage gestellt, ob, wenn man noch etwas dazugibt, das zu besseren Ergebnissen führt.

Dann gibt es den Patienten, der nicht so gut anspricht, und den Patienten mit Lungenmetastasen. Das ist die zweite Kategorie, die Hochrisikogruppe. Da wird die Frage gestellt, ob diese Patienten im Vergleich zu der postoperativen Fortsetzung der Standardtherapie von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation profitieren.

Dann gibt es die Höchstisikogruppe. Das sind die Patienten mit einer primären Dissemination, mit einer skelettalen Dissemination, wo ebenfalls bestimmte Fragestellungen gestellt werden, die sich mit der Intensität der Chemotherapie befassen.

Das PET hat, seitdem es PET gibt, einen immer größer werdenden Stellenwert in der Diagnostik. Wir wollen wissen: Hat der Patient eine lokalisierte Erkrankung, oder hat er eine disseminierte Erkrankung? Wir haben gelernt, dass das PET eine hohe Spezifität hat.

Wir haben uns in der gesamten Planung der Studie damit befasst: Was wissen wir eigentlich über das PET? Ist das als Methode validiert? Sollen wir das als Studienfrage aufnehmen? Sollen wir das womöglich randomisieren? Im internationalen Verbund, der praktisch ganz Europa umfasst, in dem jetzt auch die Amerikaner mitmachen, gab es dazu, wie Sie sich vorstellen können, den Streit, den es bei europäischen Dingen immer gibt. Die einen sagen: Das ist ein Standard. Warum soll ich die Frage nach dem Standard stellen? Ich werde keinem Patienten mehr eine PET-Diagnostik vorenthalten, wo ich PET habe, wo ich weiß, wie viel das PET bringt. – Die anderen sagten: Wir haben überhaupt kein PET. Das kommt überhaupt nicht infrage, dass wir an einer Studie zum PET teilnehmen. Wir müssen uns auf einen Minimalkonsens einigen, dass wir eine Skelettszintigraphie und eine Computertomographie des Thorax machen, sodass die PET-Diagnostik ein sogenannter sekundärer Endpunkt ist.

Wann immer wir PET haben, wollen wir PET auf zwei Ebenen in die Analyse integrieren. Die eine Ebene ist: Im Rahmen der initialen Diagnostik wollen wir sehen, wie oft das PET dazu führt, dass ein Patient, von dem wir geglaubt haben, dass er eine lokalisierte Erkrankung hat, nicht vielleicht doch eine metastasierte Erkrankung hat. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die über PET-Diagnostik upgestagt werden?

Nach den Arbeiten, die wir haben, erwarten wir, dass das irgendwo zwischen 10 und 20 % liegt. Das ist aber etwas, was sich direkt auf den Patienten überträgt, weil wir nicht hingehen und sagen: Wir wollen erst einmal schauen, was aus dem Patienten wird. Die PET-Information wird direkt in das Staging überführt. Wir können an den zentralen Auswertungen sehen: Wie oft war das PET dafür ausschlaggebend, dass der Patient upgestagt worden ist?

Die zweite Fragestellung, die wir mit dieser prospektiven Retrospektive haben: Der zweite Punkt, an dem wir eine Weichenstellung haben, ist nach der Vorbehandlung von 6 Zyklen im Drei-Wochen-Rhythmus, also nach 18 Wochen. Der Patient wird einer Lokalthherapie zugeführt. In Deutschland ist das in der Regel eine Operation – in etwa 80 %. Dann sehen wir unter dem Mikroskop: Hat er gut angesprochen oder hat er schlecht angesprochen? Die Grenze zwischen gut und schlecht liegt bei 10 % Vitalität.

Wir wollen das früher wissen, weil wir früher planen wollen. Wir träumen davon, direkt bei der Diagnose den Patienten in gut und schlecht einordnen zu können. Wir haben deswegen 3 Messpunkte eingeführt, um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie eigentlich die PET-Vorhersage des Ansprechens, das heißt also der Rückgang der SUV – so nennen wir es, glaube ich –, mit dem Ansprechen korreliert. Wie zuverlässig ist das? Wie können wir in Zukunft solche Entscheidungen auf PET basieren und die PET-Verlaufsdagnostik in die Planung mit einbringen, wie sich das in der Lymphomdiagnostik bereits etabliert hat? Es gibt Studien, die ganz auf PET bauen, was wir uns noch nicht trauen.

Das sind also die beiden Fragestellungen, für die wir Daten sammeln als sekundären Endpunkt im internationalen Verbund. Beantwortet das Ihre Frage? – Nein.

Ulrike Paschen: Ich lese daraus ab, dass Aussagen zur diagnostischen Güte möglich sind ...

(Heribert Jürgens: Zur Vorhersage des Ansprechens!)

– genau, bezüglich des Therapieansprechens –

... und dass noch nicht überlegt wurde, ob eventuell auch Daten zum patientenrelevanten Nutzen der PET entnehmbar sind.

Heribert Jürgens: Es gibt eine Fraktion von Patienten, die upgestagt wird, weil sie mit PET-Diagnostik eine Metastasendokumentation haben. Das ist etwas, was direkt zur Änderung der Therapiestrategie führt. Diese Zahl der Patienten ist identifizierbar. Wir haben deswegen eine Stratifikation, weil im mittleren und höchsten Risikoarm die Patienten anders behandelt werden. Das heißt, sie werden einem anderen therapeutischen Risiko exponiert in der Erwartung, dass sie davon einen Benefit haben.

Für diese Patienten, die mit der PET-Diagnostik einen Nachweis einer Knochenmetastase oder einer Weichteilmetastase haben ... Darum geht es eigentlich. Es geht nicht um den Nachweis einer zusätzlichen Lungenmetastase. Da ist die Computertomographie weit

überlegen. Das ist der Goldstandard. Es geht um die skelettale Dissemination. Im Gegensatz zum Osteosarkom, wo praktisch alle Patienten, wenn sie metastasieren, Lungenmetastasen haben, ist die skelettale Dissemination das Kernproblem in der Klassifikation eines Ewingsarkom-Patienten. Der Patient, der eine Dissemination hat, wird anders behandelt. Er muss anders behandelt werden, sonst hat er schlechtere Chancen. Das heißt, da übersetzt sich die PET-Diagnostik direkt in eine Änderung der Therapiestrategie für den Patienten.

Stefan Sauerland: Ist es richtig, dass Sie an dieser Stelle unterscheiden zwischen der PET in ihrer Rolle in dieser Studie zur Stratifikation,

(Heribert Jürgens: Ja!)

also zur Zuordnung der Patienten zu einer der 3 Substudien, und der Rolle der PET innerhalb einer der möglichen Substudien als möglicher Effektmodifikator?

(Heribert Jürgens: Ja!)

Es kann ja sein, dass ich in der einen Substudie herausfinde, dass es primär keinen Unterschied zwischen beiden Chemotherapieregimen gibt oder dass der zusätzliche Effekt einer Stammzelltransplantation auch keinen Nutzen hat,

(Heribert Jürgens: Ja!)

dass ich dann aber feststellen kann, dass ich mit der PET identifizieren kann, wer vielleicht doch von dieser Stammzelltransplantation oder von dieser modifizierten Chemotherapie profitiert und bei welchem Patienten das vielleicht einen Schaden verursacht. Darüber könnte sich in jeder dieser 3 Substudien ein Nutzen ergeben. Oder sehen Sie das anders?

Heribert Jürgens: Da gehen Sie in den Erwartungen weiter als ich. Aber es ist vorstellbar. Denn wir haben nicht nur irgendwann einmal ein Ergebnis der Hochdosistherapie gegenüber der konventionellen Therapie, sondern wir gehen dann hin und versuchen herauszufinden, wer von einer Hochdosistherapie profitiert und wer von einer Hochdosistherapie nicht profitiert. Wir träumen natürlich davon, dass wir das letztlich über die molekulare Klassifikation der Tumore herausfinden können, dass wir sequenzieren oder was auch immer, sodass uns die molekulare Signatur weiterhilft. Aber es kann durchaus sein, dass in der Dynamik der Erkrankung die PET auch weiterhilft. Ich möchte den Ergebnissen nicht vorgreifen, ich möchte auch nicht zu sehr spekulieren, aber letztlich sammeln wir Informationen, um diese Analysen durchführen zu können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Die Beantwortung der Frage ist sicherlich sehr schwierig, insbesondere im Hinblick auf Ihre formalen Vorgaben, was Sie hier konkret hören möchten. So, wie Prof. Jürgens das schildert, ist ein entscheidender Punkt der PET-Diagnostik bei den Ewing-

sarkomen, dass man die Ausbreitungsdiagnostik bezüglich des Knochenbefalls wesentlich genauer als mit den sonstigen zur Verfügung stehenden Maßnahmen leisten kann.

Es ist ein Nutzen für den Patienten, insbesondere nach Ihrem Berichtsplan, der sich auf das Methodenpapier 3.0 bezieht, dass eine bessere Entscheidungsmöglichkeit, also die bessere Möglichkeit, die Therapie für den Patienten auszuwählen, als patientenrelevanter Nutzen anzusehen ist. Daher muss man die Frage bejahen, dass an dieser Stelle die PET-Diagnostik im Rahmen der Studie EWING-2008 einen Nutzen im Hinblick darauf darstellt, dass ich die Möglichkeit habe, wegen verlässlicherer Methoden die klinische Entscheidung mit höherer Sicherheit zu treffen. Das haben Sie selbst in dem maßgeblichen Methodenpapier 3.0 als patientenrelevanten Nutzen definiert.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, diese Diskussion hatten wir vor einem Jahr schon einmal, soweit ich mich erinnere, oder vor anderthalb.

Ich würde gerne Herrn Jürgens zu einem Detail der Studie fragen. Sie haben gesagt, dass es die Diskussion bezüglich des ersten Einsatzes von PET zwischen den verschiedenen Beteiligten, Playern, Ländern und Zentren gegeben hat. Die einen sagten: PET ist gut. Das möchten wir einsetzen. – Andere sagten: Das können wir gar nicht.

Für die Frage des Nutzens – wie immer man ihn nun genau definiert – ist auf jeden Fall die Frage des Vergleichs zentral. In Ihrem Fall ist das banalerweise die Vergleichsanwendung von PET gegen die Nichtanwendung von PET. Ist es so, dass es in der Studie, die Sie durchführen, zentrenspezifische Entscheidungen gibt, PET zu machen oder PET nicht zu machen, sodass man wenigstens zwischen verschiedenen Zentren vergleichen könnte, wie deren Ergebnisse sind? Oder ist das auch innerhalb der Zentren unterschiedlich?

Heribert Jürgens: Es ist mehr eine länderspezifische Einstellungssache.

Moderator Jürgen Windeler: Gut.

Heribert Jürgens: Wir haben in Deutschland eine weitgehende Compliance mit den Studienregeln. Sie müssen bedenken: Wir haben 100 Patienten im Jahr. Wir haben in Deutschland 137 teilnehmende Kliniken. Als Studienzentrale hat man immer mehr, weil man einen Sogeffekt hat. Die Standardsituation ist, dass ein Zentrum 1 bis 2 Patienten pro Jahr einbringt. Wir haben auch Kliniken, die 2 Patienten in der Studienlaufzeit von 10 Jahren einbringen. Die müssen wir alle initiieren.

Die Krebshilfe fördert nur noch eine Studie mit 60 Zentren. Ich soll für eine Konzentration Sorge tragen. Aber eine Konzentration in Deutschland herbeizuführen ist sehr schwer. Das heißt, wir haben nicht die Datenlage, um in Deutschland zentrenspezifische Untersuchungen herbeizuführen.

Wir haben interessanterweise in Großbritannien und in Frankreich sehr viel weniger PET-Möglichkeiten, aber wir haben einen sehr viel weiteren Zentralisierungsgrad der Patienten an Behandlungszentren. Die haben alle PET. Man sagt, in Großbritannien muss man 6 Monate auf ein PET warten. Die haben ihr PET an den Zentren genauso schnell, wie wir unser PET haben. Das heißt, in der westlichen Ebene haben wir eine sehr vergleichbare Kultur.

Wenn wir uns Tschechien, Polen und Ungarn anschauen, stellen wir ein West-Ost-Gefälle fest. Dort haben wir es halt nicht. Aber wir haben keine Möglichkeit, das zentrenspezifisch in Westeuropa einem Vergleich zu unterziehen. In Skandinavien fliegt man die Patienten in die großen Zentren ein. Die haben alles, was wir auch haben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Genau an diesem Punkt muss ich noch einmal nachfragen. Ein Zentrum, das eine PET zur Verfügung hat, führt bei allen eingeschlossenen Patienten diese PET-Untersuchungen auch durch?

Heribert Jürgens: Ja.

Fülöp Scheibler: Es kann also nicht passieren, dass im Vorfeld aufgrund irgendwelcher Vordiagnosen schon beschlossen wird: Bei dem Patienten wird keine PET mehr gemacht, bei anderen aber schon?

Heribert Jürgens: Ich habe das nicht daraufhin analysiert. Ich würde sagen, dass wir zu 90 % PET-Untersuchungen bei den Patienten vorliegen haben. Das ist nach bestem Wissen und Gewissen einfach mal so in den Raum gesagt, aber das ist wirklich eine sehr valide Aussage.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Mein Eindruck ist, dass die Informationen, dass die Einordnung klar ist – sowohl was die Position von Herrn Hellwig als auch die von Herrn Jürgens angeht.

Heribert Jürgens: Darf ich noch eine Bemerkung machen? Wir werden immer gefragt: Wofür macht ihr überhaupt PET-Diagnostik? – Wir hingegen machen Ganzkörper-MR. Dann hat man das ganze Skelettsystem ausgeleuchtet. – Wir haben in unseren Analysen gesehen, dass wir beim Ganzkörper-MR einen großen Nachteil haben: Wir sehen unendlich viele Punkte – was auch immer sie bedeuten –, aber wir haben eine anatomische Bildgebung. Es fehlt die Dynamik in der Bildgebung. Wahrscheinlich können wir das noch einmal neu bewerten, wenn wir in ganz Deutschland an jedem Ort 3 PET-MRs zur Verfügung haben. Die Entwicklung ist rasant, und die Nuklearmedizin finanziert das alles privat.

(Heiterkeit von Jörg Kotzerke)

Die können das alles machen. Sie sind unsere großen Vorbilder, was so etwas angeht. Dann können wir das noch einmal neu bewerten. Aber im Augenblick ist die Analyse auf der Grundlage eines Ganzkörper-MR unzuverlässig.

Sie dürfen nicht vergessen: Es ist für den Patienten genauso schlimm, upgestagt zu werden, wenn er es nicht braucht. Dann bekommt er eine intensive Therapie mit einer erheblichen Beeinträchtigung seiner Lebensqualität, was auch immer man damit bezeichnet, und mit Spätfolgen. Es ist genauso schlimm, fälschlich upgestagt zu werden, wie fälschlich downgestagt zu bleiben. Uns geht es um die Genauigkeit: keinen Fehler machen in der Initialphase der Diagnostik.

(Zustimmung von Jürgen Windeler und Fülöp Scheibler)

Da ist die PET-CT-Diagnostik im Augenblick für uns der Goldstandard. Das kann übermorgen anders sein, aber im Augenblick ist es so.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Herr Jürgens, wenn ich noch einmal nachfragen darf: Sie hatten eben gesagt, Sie können zwischen West und Ost unterscheiden, wo die PET-Versorgung besser und schlechter ist. Können Sie auch ungefähr prozentual abschätzen, wie viele Patienten in West und in Ost rekrutiert werden? Dann hätte man möglicherweise eben doch vielleicht die Möglichkeit abzuschätzen, welchen Zusatznutzen die PET-Diagnostik erbringt.

Heribert Jürgens: Sie meinen, was den Proporz der disseminierten Patienten angeht?

Jörg Kotzerke: Der Proporz zwischen den rekrutierten Patienten aus Deutschland, Frankreich, England gegenüber – was sagten Sie? – Polen, Tschechien und Ungarn.

Heribert Jürgens: Sie meinen, auch was den Anteil der Patienten mit Metastasen angeht?

Jörg Kotzerke: Erst einmal überhaupt die Zahlen. Denn wenn das vergleichbar wäre, wenn der Osten nur eine Subgruppe von 15 % rekrutiert, würde man keine verlässliche Aussage bekommen. Aber wenn es eine relevante Anzahl ist, bestünde vielleicht doch die Möglichkeit, beim Zusatznutzen der PET zu evaluieren.

Heribert Jürgens: Es ist so: Polen ist ein sehr großes Land mit sehr vielen Menschen. Die Zentralisation der pädiatrischen Onkologie ist in einem Land wie Polen nicht so weit entwickelt wie bei uns. Das heißt, wir erfassen in Polen vielleicht ein Drittel der Patienten, bei uns hingegen 97 % der Patienten. Das heißt, noch haben wir nicht die Gewichte.

(Jörg Kotzerke: Okay! Ja!)

Wir sind froh, die polnischen Kollegen an Bord zu haben. Wir sind in einem Denk- und Entwicklungsprozess. Immer mehr machen mit. Aber es ist nicht so, dass mit Teilnahme von

Polen wir alle Patienten aus Polen rekrutieren, sondern von 3 bis 4 Zentren im Land, die sich eben an einen solchen internationalen Verbund angeschlossen haben und die diese Kultur der Patientenbehandlung nach Studien mitmachen. Das ist Europa.

(Jörg Kotzerke: Ja!)

In 10 Jahren sind wir vielleicht weiter.

(Jörg Kotzerke: Ja!)

Mit PET-MR kann man dann ganz andere Studien machen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann schlage ich vor, dass wir zur zweiten Studie kommen. Sprechen Sie noch einmal Herrn Jürgens an, oder wen haben Sie konkret im Blick?

Ulrike Paschen: Nein, dieses Mal geht es um eine Stellungnahme der DGN. Sie hat uns darauf aufmerksam gemacht, dass Herrmann & Czernin ein RCT bei PET-negativen Patienten planen. Diese Studie konnte in den großen Studienregistern nicht identifiziert werden.

Wir würden gerne wissen, ob wir Sie richtig verstehen, dass Sie uns darauf aufmerksam machen wollten, dass man mit dem geplanten RCT überprüfen kann, ob die PET bezüglich der Therapieplanung einen patientenrelevanten Nutzen hat.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Durchaus. Es ist unser Ziel, Sie darauf hinzuweisen, dass es ebendiese Studie in der ganz konkreten Planung gibt. Sie haben mit unserer Stellungnahme die Synopse erhalten. In der Tat ist es so, dass diese Studie noch nicht im Studienregister ist, wobei wir gerade gestern noch einmal Kontakt zu Herrn Herrmann hatten. Er hat uns über die Studie dahin gehend informiert, dass ganz konkret die Begutachtung durch die Ethikkommission derzeit beantragt ist, die entsprechenden Formalitäten laufen und dass auch das Ganze entsprechend in Begutachtungen für die Förderung durch externen Geldgeber ist.

Heribert Jürgens: Was ist Gegenstand der Studie? – Darf ich fragen?

Moderator Jürgen Windeler: Selbstverständlich.

Dirk Hellwig: Das ist eine Studie, bei der Weichteilsarkome von Erwachsenen untersucht werden. Anhand des Ansprechens in der PET-Diagnostik wird entschieden, ob die Chemotherapien fortgeführt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es irgendwelche Ideen, was die weiteren zeitlichen Schritte angeht?

Dirk Hellwig: Das kann ich nicht genau sagen, weil ich die Details der Rekrutierungsplanung nicht kenne. Ich kann wirklich nur spekulieren.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Aber Sie haben den Stand beschrieben. Also kann man sich überlegen, wie es unkompliziert weitergeht und wie es weitergeht, wenn es schwieriger wird bei der Ethikkommission oder bei den Geldgebern. Der Stand ist klar, was die Planung angeht.

(Jörg Kotzerke: Ja!)

Gibt es zu dieser Studie noch weitere Bemerkungen? Ist die Antwortbasis ausreichend?

(Zustimmung von Ulrike Paschen)

Wenn es dazu keine konkreten Wortmeldungen mehr gibt, würde ich zu TOP 2 kommen.

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Evaluation der PET bzw. PET/CT bei Sarkomen unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, des Auftretens bei Kindern und Jugendlichen sowie der Strahlenbelastung

Ulrike Paschen: Von mehreren Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Durchführung von Nutzenstudien unter Verwendung der PET bzw. PET/CT bei Sarkomen aufgrund ihrer Seltenheit sowie des gehäuften Auftretens bei Kindern und Jugendlichen sowie der zusätzlichen Strahlenbelastung erschwert sei. Tatsächlich werden aber, wie wir gerade besprochen haben, Studien zur PET/CT durchgeführt. Unsere Frage ist daher: Sind RCTs also doch möglich?

(Zuruf: Das ist etwas suggestiv!)

Moderator Jürgen Windeler: Sie können auch Nein sagen.

Jörg Kotzerke: Vielleicht ein allgemeiner Vorsatz dazu: Wenn es um die Frage geht, was Studieneinschlusskriterien oder -ausschlusskriterien für RCTs sind, ist es ganz typischerweise so, dass gesagt wird: Ausgeschlossen sind Kinder, also Jugendliche unter 18 Jahren, und Patienten älter als 65 Jahren. Das kommt aus der Strahlenschutzverordnung und ist uns auferlegt.

Wenn jetzt Herr Jürgens Patienten in Studien einschließt, hat er gesagt: Seine Studien sind therapeutisch orientiert. Die Behandlung dieser Patienten wird in festgelegten Protokollen vorgenommen und das Outcome davon untersucht. Aber man wird eben keine Studie machen, nur um den Wert, die Accuracy der PET-Diagnostik im Kindesalter, zu ermitteln. Das verbietet sich.

Moderator Jürgen Windeler: Erst Herr Scheibler, dann Herr Sauerland und dann ich, aber ich halte mich zurück.

Fülöp Scheibler: Wir denken eben, dass es gar nicht unbedingt notwendig ist, tatsächlich randomisiert-kontrollierte Studien durchzuführen, in denen man – randomisiert in einem Arm – eine PET-gesteuerte Therapieplanung und in einem Kontrollarm eine nicht-PET-gesteuerte Therapie durchführt.

(Zustimmung von Jörg Kotzerke)

Es gibt auch andere randomisierte Studiendesigns. Ich habe den Verdacht, dass die Studie von Herrn Prof. Jürgens genauso eine ist, in der auf der einen Seite unterschiedliche Therapien untersucht werden, also eine Therapieoptimierungsstudie. Im selben Design kann man auch den Nutzen zu dieser Stratifizierung der PET oder generell des diagnostischen Pfades nachweisen. Es gibt Interaktionsdesigns oder eben die Studie, die Sie genannt haben. Das würden wir als Anreicherungsdesign bezeichnen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, bei denen auf der einen Seite keinem Patienten die moderne Bildgebung mit PET vorenthalten wird, auf der anderen Seite aber eine Therapieoptimierung untersucht werden kann. Drittens können Sie schließlich den Nutzen der diagnostischen Methode – in dem Fall PET – für diese Therapieoptimierung herausziehen. Das ist unser alter Streitpunkt:

(Zustimmung von Jörg Kotzerke)

Die DGN lehnt eine Nutzenbewertung im Rahmen von RCTs kategorisch ab. Wir denken, dass sie notwendig ist. Zwischen diesen beiden Polen bewegen wir uns. Unsere Frage ist: Sind solche Studien nicht eigentlich zukunftsweisend? Sollte man nicht solche Studien befördern? Oder ist dieser Standpunkt – RCTs können nicht durchgeführt werden – tatsächlich möglicherweise in diesen Erkrankungen notwendig?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Jürgens.

Heribert Jürgens: Wir haben den Auftrag, eigentlich keine Grundsatzdiskussion zu führen. Aber die Grundsatzdiskussion, wie man Erkenntnisse generiert, ist gerade auf dem Feld dieser seltenen Erkrankungen von einer ungeheuren Bedeutung.

(Zustimmung von Jörg Kotzerke und Fülöp Scheibler)

Wir bekommen mit Mühe und Not im internationalen Verbund genügend Patienten zusammen, um Therapieintensitäten A und B miteinander zu vergleichen. Sie glauben gar nicht, wie viele Monate wir uns darüber gestritten haben, welchen Stellenwert wir der PET-Diagnostik beimessen, ob man das nicht auch randomisiert macht.

Letztlich war das Fazit: Um einen solchen Unterschied zu powern, braucht man ungeheure Patientenzahlen. Die bekommen wir überhaupt nicht zusammen. Dann sind wir beispielsweise – theoretisch – 10 Jahre damit beschäftigt, Patienten zu rekrutieren, um den Stellenwert einer Entwicklung zu belegen, die inzwischen an uns vorbeigegangen ist, weil wir schon wieder bei ganz anderen Techniken sind.

(Teilweise Zustimmung)

Das heißt, wir haben gesagt: Dieses Ziel ist für uns nicht erreichbar. Wir müssen das Beste tun, was wir tun können. Das Beste, was wir tun können, ist: Wir sammeln die Informationen und versuchen, sie nach bestem Wissen und Gewissen auszuwerten. Das hat nicht den Evidenzgrad, den Sie gerne hätten, aber es ist mehr als gar nichts. Das war die Erkenntnis, die wir hatten, in diesem internationalen Verbund, nicht die sekundäre Fragestellung zum Stellenwert der PET-Diagnostik mit einer Randomisation zu unterfüttern, so gern wir das eigentlich getan hätten. Aber das hat unendlich viele Probleme. Das hat etwas mit Strahlenschutz und damit zu tun, wer das fördert, wer überhaupt mitmacht. Wer ist überhaupt bereit mitzumachen? Sind auch die Familien bereit mitzumachen usw.? Wir haben die Hindernisse, diese Erkenntnisse auf der Grundlage einer prospektiv-randomisierten Studie zu generieren, als zu hoch angesehen, um uns damit zu befassen.

Moderator Jürgen Windeler: In der Tat sollte es jetzt nicht um Grundsatzdiskussionen gehen. Es geht um die konkrete Frage, ob man in dieser Situation – die Aspekte sind in der Tagesordnung beschrieben: einerseits Seltenheit, andererseits Kinder und Jugendliche sowie Strahlenbelastung – solche Studien nicht machen kann. Noch einmal: Es geht nicht um Accuracy. Accuracy ist für uns nachgeordnet, und zwar deutlich. Uns interessiert der patientenrelevante Nutzen. Die Frage ist natürlich: Wenn man jetzt eine Studie für vertretbar hält – das halte ich auch für vertretbar –, in der man Kinder und Jugendliche auf verschiedene Therapiestrategien randomisiert – das wird nicht immer gemacht und auch nicht immer möglich sein –, stellt sich die Frage, ob eine Randomisierung in einer Studie, in der Therapiestrategien beschrieben sind und in der das PET angewendet wird – das PET muss nicht einmal unbedingt selbst randomisiert werden; das hat Herr Scheibler gerade beschrieben –, nicht möglich ist.

Dass solche Studien generell – nicht nur bei Kindern und nicht nur aus Strahlenschutzgründen – bei sehr seltenen Erkrankungen schwieriger sind, als wenn ich viele habe – ich glaube, bei häufigen könnte man auch lange diskutieren, was man da macht –, ist eine Frage, die technisch-logistische Schwierigkeiten hat, wenn ich das einmal so beschreiben darf. Sie ist sehr seltenen Erkrankungen immanent. Ich finde es immer sehr beeindruckend, dass es trotzdem Beispiele gibt – Sie haben, glaube ich, eins beschrieben –, in denen das doch gemacht worden ist – übrigens offensichtlich aus der Motivation heraus, eine solche Studie in einer solchen Ausgestaltung für wirklich notwendig zu halten.

Seltenheit halte ich für ein besonderes und ein zugestandenes Problem. Die andere Frage ist das Entscheidende. Ich glaube, der Punkt ist – deswegen war die Frage von Frau Paschen nicht ganz so suggestiv –: Es gibt solche Studien. Deswegen stellt sich die Frage: Wie durchschlagend ist die Aussage, dass man solche Studien eigentlich nicht machen kann? – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Wenn Sie sagen, dass es diese Studien gibt, würde ich sie gerne im Detail kennen. Da sie therapeutisch orientiert sind, sind es eben Studien, die vom Kliniker auf den Weg gebracht werden, die also nicht die Nuklearmedizin eigenhändig durchführen konnte, sondern die eben von der anderen Seite kommen müssten. Da ist es eben in der Vergangenheit so gewesen, dass wir es häufig erlebt haben, dass die Kliniker gesagt haben: Die Art und Weise, was ihnen PET für Informationen verschafft, ist für sie ausreichend, um es in unterschiedlichen klinischen Fragestellungen zu nutzen.

Aber dazu, noch einmal nachzuhaken, wo es eben entsprechende Modelle gibt, und grundsätzlich an unterschiedliche Kliniken heranzutreten, ist die DGN gerne bereit.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Gibt es weitere Wortmeldungen zu dem Punkt außerhalb von Grundsatzdiskussionen zum Erkenntnisgewinn, die berechtigt sind? – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Gerne außerhalb von Grundsatzdiskussionen. Es ist wirklich die Frage, welche Art von Erkenntnis wir erwarten, was wir überhaupt für Ergebnisse einsammeln können. Denn letztlich wollen wir den medizinischen Wissensstand für diesen Nutzenbericht zusammentragen. Zum einen ist es hilfreich, die großen Multicenterstudien zu haben, aus denen wir im Nebenschluss als sekundären Endpunkt die Testgüte der PET erfassen können.

Das andere Problem ist aber, dass es Krankheitsentitäten gibt, die noch seltener sind, worauf wir auch in unserer Stellungnahme hingewiesen haben, dass man die Testgüte durchaus anhand von retrospektiven Studien anschauen muss, weil es einfach keine andere verfügbare Information über das medizinische Wissen zu dieser Entität gibt. Ich denke, das ist ein besonderes Problem, dass man eben, wenn man den medizinischen Wissensstand zusammentragen möchte, was Ihr Auftrag durch den G-BA ist, durchaus auf Daten zurückgreifen muss, die retrospektiv erhoben worden sind. Dabei sehe ich bei diesen ganz seltenen Tumorentitäten keine andere Möglichkeit, als dass man tatsächlich auf dieses retrospektiv gewonnene Material zurückgreift.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Herr Hellwig, diese Diskussion haben wir quasi in jeder Erörterung. Ich erinnere mich an die letzte Erörterung im Nebenraum. Damals haben wir schon darüber gesprochen, ob man sich retrospektive Diagnosestudien anschauen sollte oder nicht und wie der G-BA und wir den medizinischen Wissensstand zur Ermittlung eines patientenrelevanten Nutzens definieren. An diesem Punkt unterscheiden sich nun einmal unsere Definitionen.

Wir haben schon große Probleme damit, aus der diagnostischen Güte unmittelbar einen patientenrelevanten Nutzen abzuleiten. Wenn aber die Daten zu dieser diagnostischen Güte auch noch stark verzerrt sind, wie es bei retrospektiven Studien in der Regel der Fall ist, glauben wir, dass wir damit mehr Verwirrung als Klarheit stiften. Die Klarheit zur diagnostischen Güte wäre ja die Voraussetzung dafür, dass man sich Gedanken darüber

machen kann, in welche Managementänderung die zusätzliche diagnostische Güte einer PET münden könnte. Dann kann man sich weiter darüber Gedanken machen, wie sich diese Managementänderung auf die therapeutischen Möglichkeiten und Wirksamkeiten auswirken würde und letztlich auf den patientenrelevanten Nutzen.

Ich glaube, wir tun uns allen keinen Gefallen damit, wenn wir in die Tiefen des Evidenzkellers gehen. Wir könnten uns auch diagnostische Fallkontrollstudien oder technische Voruntersuchungen anschauen. Es gibt, glaube ich, 60 000 Publikationen in MEDLINE, bei denen irgendetwas mit PET vorkommt. Davon, dass wir all diese Publikationen darstellen würden, hätte weder der G-BA etwas noch ... Es würde vor allen Dingen zur Verwirrung führen. Bei den retrospektiven Studien hätten Sie zum Beispiel eine höhere diagnostische Güte und bei den prospektiven eine niedrigere. Was machen Sie dann? Ich finde, das führt nur zur Verwirrung.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Die Frage, die Sie stellen, möchte ich gern beantworten: Was machen Sie damit? – Das ist gerade ein wichtiger Punkt, dass eine systematische Literaturanalyse eine Evidenzsynthese, eine Gegenüberstellung zwischen den Ergebnissen von prospektiv und retrospektiv gewonnenen Studien zur Testgüte leisten kann. Das ist ein Punkt, den Sie bei den in Ihren Bericht eingeschlossenen Evidenzsynthesen akzeptieren, dass dort ein Vergleich vorhanden sein soll zwischen den Ergebnissen aus prospektiv und retrospektiv gewonnenen Daten. An der Stelle wäre es eigentlich logisch und konsequent, wenn Sie Ihre Methodik so weit öffnen, dass Sie auch selbst die retrospektiv gewonnenen Daten von Primärstudien in Ihre Literaturanalyse einschließen – durchaus mit einem Vergleich von prospektiv gewonnenen Daten, damit man wirklich die Möglichkeit hat, den medizinischen Wissensstand darzustellen. Es ist einfach Ihre Aufgabe, den medizinischen Wissensstand darzustellen.

Moderator Jürgen Windeler: Unsere Aufgabe ist es – ich darf daran erinnern –, den patientenrelevanten Nutzen für die PET zu ermitteln.

Dirk Hellwig: Das ist nicht richtig.

Moderator Jürgen Windeler: Das steht im Auftrag drin.

Dirk Hellwig: Nein, das steht da nicht drin.

Moderator Jürgen Windeler: Das haben Sie unterschrieben.

Dirk Hellwig: Darin steht, Ihre Aufgabe ist nach § 139 a SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen Verfahren. Das ist Ihre gesetzliche Aufgabe heute.

Moderator Jürgen Windeler: Richtig, die in konkreten Aufträgen vom G-BA konkretisiert wird. Wenn darin etwas von Nutzen steht, kümmern wir uns um den Nutzen. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Eine Sache muss ich noch richtigstellen: Auch die Evidenzsynthesen schließen wir nicht ein, um die Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Studien miteinander zu vergleichen, sondern uns interessieren aus den Evidenzsynthesen nur die prospektiven Studien. Das heißt, wir können Evidenzsynthesen nur berücksichtigen, wenn die prospektiven und retrospektiven eingeschlossenen Studien separat dargestellt sind. Für unsere Synthesen verwenden wir nur die Ergebnisse der prospektiven Studien.

Wir sind davon überzeugt, dass man aus den Ergebnissen retrospektiver diagnostischer Studien noch nicht einmal ansatzweise, noch nicht einmal annäherungsweise Schlussfolgerungen für den patientenrelevanten Nutzen ziehen kann. Das ist eine Information, die möglicherweise für Grundlagenforschung durchaus interessant ist, aber wir haben eben nicht den gesetzlichen Auftrag, Grundlagenforschung zu betreiben, sondern den patientenrelevanten Nutzen zu ermitteln. Das steht in den Statuten und auch in den Methoden des Instituts. Es ist nicht unsere Aufgabe, diagnostische Güte in all ihren Formen und Farben und allen Studiendesigns, in denen man diagnostische Güte theoretisch messen kann, tatsächlich zusammenzutragen. Es muss irgendwie einen Zusammenhang zum patientenrelevanten Nutzen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Jürgens.

Heribert Jürgens: Jetzt kommen wir doch ins Grundsätzliche.

Moderator Jürgen Windeler: Doch.

Heribert Jürgens: Sie haben einen wichtigen Auftrag. Jede Gesellschaft in den westlichen Ländern befasst sich mit so etwas: ob es das NICE in Großbritannien oder eine andere ist. Aber was Sie als Regelauftrag bekommen, hat eine unterschiedliche Bedeutung, ob die Situation 50 000-mal im Jahr in Deutschland vorkommt, ob sie 5 000-mal vorkommt, ob sie 500-mal vorkommt oder 50-mal vorkommt. Wo ziehen Sie da – für Sie selbstverständlich – die Grenze, den Auftrag überhaupt annehmen oder den Auftrag regeln zu können?

Moderator Jürgen Windeler: Im Grundsatz würde ich Ihnen erst einmal widersprechen. Der Auftrag und die Frage des Nutzens sind nicht davon abhängig, ob es sich um 5 oder um 50 000 Menschen handelt. Wir sagen – auch öffentlich in Bezugnahme auf entsprechende EU-Äußerungen –, dass Menschen mit seltenen Erkrankungen die gleichen Ansprüche an die Qualität der Versorgung und der Methoden und der Nutzenbewertung haben wie Menschen mit häufigen Erkrankungen. Wir würden es – im Grundsatz – als Diskriminierung verstehen zu sagen: Bei seltenen Erkrankungen ist alles irgendwie anders. Das kann ruhig ein bisschen lockerer gesehen werden.

Fakt ist natürlich – das haben wir eben schon gesagt –, dass bei Menschen mit sehr seltenen Erkrankungen – da reden wir aber über einen Bereich, der weit unterhalb der üblichen EU-Definition liegt – die Durchführung von Studien schwierig und möglicherweise in bestimmten Aspekten nach unseren Ansprüchen unmöglich werden würde. Wenn ich nur 5 Fälle in 10 Jahren habe, um ein ganz plastisches Beispiel zu nehmen, werde ich keine randomisierte Studie in endlicher Zeit hinbekommen, in der ich die 5 Patienten in 2 Gruppen aufteile und irgendwas zu den Therapieerfolgen feststellen will.

Wie in anderen Bereichen auch – das sehen Sie am Umgang des IQWiG mit kontrollierten klinischen Studien, also CCTs, wenn es keine RCTs gibt – sind wir in solchen Situationen gezwungen und bereit, uns in solchen Spezialsituationen – ich sage ausdrücklich: Spezialsituationen – auch um Evidenz zu kümmern, die nur diese 5 Patienten beschreibt, und zu schauen, was wir daraus lernen können.

Es kann sein, dass wir oft sagen müssen: Daraus können wir nichts lernen. – Dann würden wir aber auch nur sagen: Man weiß darüber nichts, was bei 5 Patienten auch nicht ungewöhnlich ist. Man kann einfach gar nichts Systematisches wissen.

Trotzdem ist es etwas völlig anderes zu sagen: Es gibt in einer gewissen hierarchischen – nennen wir es mal – Eskalationsstrategie Vorgehen in speziellen Situationen, es gibt die Notwendigkeit, sich auch mit Evidenz zu beschäftigen, die nicht auf dem höchsten Niveau liegt, was wir auch tun, oder die systematisch, wie Herr Scheibler gerade beschrieben hat, im Evidenzkeller oder in den Katakomben liegt, wo man im Wesentlichen ziemlich verstaubtes Zeug findet, von dem man weiß – das ist der entscheidende Punkt: nicht nur wir –, dass es systematisch verzerrte Ergebnisse liefert. Das ist ein großer Unterschied vom Aufwand her, aber auch von der Systematik.

Noch einmal: Das IQWiG verschließt sich überhaupt nicht davor, sich in speziellen Ausnahmesituationen – bei RCTs praktizieren wir das auch so – auch eine andere Evidenz anzuschauen, die dann wieder bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllen muss. Bei den CCTs als Beispiel ist das Problem nicht, dass wir CCTs nicht akzeptieren. Das Problem ist, dass CCTs meistens nicht gut sind. Das ist leider so. In bestimmten Ausnahmesituationen gehen wir diesen Weg. Aber ihn systematisch zu gehen, hat keinen Sinn.

Ich sehe jetzt keine Meldungen mehr. Dann kommen wir zum Tagesordnungspunkt 3.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Beurteilung des Verzerrungspotenzials: Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests sowie Rolle des Zeitraums zwischen Index- und Referenztest

Ulrike Paschen: Die DKG hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass das Verzerrungspotenzial bezüglich der Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests falsch beurteilt worden wäre. Ich zitiere:

„Die Vorstellung, dass diese“

– gemeint ist die Histologie, also der Referenztest –

„durch das Wissen um das PET-Ergebnis oder das Ergebnis irgendeines vorherigen diagnostischen Tests beeinflusst worden sein könnte, ist realitätsfern.“

Wir bitten Sie, die Gründe für Ihre Feststellung zu erläutern.

Angela Neumeyer-Gromen: Dazu möchte ich mich gerne äußern. Ich möchte Sie an der Stelle zitieren. Es ging dabei um 5 Studien, die von Ihnen ausgeschlossen wurden, weil die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests nicht verblindet waren, weil keine Aussagen dazu getroffen worden sind, ob überhaupt eine Verblindung stattgefunden hat. Das war Ihre Begründung. Uns stellt sich die Frage: Wenn keine Aussage getroffen worden ist, heißt das nicht zwangsläufig, dass auch keine Verblindung stattgefunden hat.

Aber uns ist folgender Punkt noch viel wichtiger: Bei dem Verzerrungspotenzial von Untersuchern, die eine Outcomemessung vornehmen oder einen Befund erstellen, geht die Verzerrung, wenn es eine gibt, maßgeblich daraus hervor, dass Abhängigkeiten bestehen, wenn also die Unabhängigkeit des Untersuchers infrage gestellt ist. Ich denke, in einer klinischen Studie, bei der der Untersucher in der Regel der Kliniker ist, ist es von viel größerer Bedeutung, dass er möglicherweise aus Begeisterung für das Verfahren, das er untersucht, vielleicht etwas anders interpretiert oder mehr sieht oder interpretiert. Aber der Pathologe ist in der Regel nicht derjenige, der die Studie durchführt. Er ist in der Regel eigentlich derjenige, der außen steht und kein originäres Interesse hat, sodass wir nicht ganz nachvollziehen können, warum ausgerechnet durch den Pathologen eine Verzerrung so ins Gewicht fallen soll, dass diese Studien aus diesem Grund, dass dazu keine Aussagen getroffen worden sind, ganz ausgeschlossen worden sind. Wir schlagen vor, bei diesen 5 Studien bei den Autoren nachzufragen, ob die Studien verblindet gewesen sind oder nicht. Das hätte man auch machen können.

Zum anderen möchte ich darauf hinweisen, dass es auch Gründe gibt, warum histopathologische Befunde der Goldstandard sind. Sie haben eigene Kriterien, nach denen sie bewerten, und aus klinisch-inhaltlichen Gründen eine Unabhängigkeit. Wenn man von solchen Verzerrungspotenzialen spricht, muss man unterscheiden, mit welchen Studien wir es zu tun haben, was das für Untersucher waren und welche Abhängigkeiten bestanden. Das muss man sich zuerst anschauen.

Wir geben die Empfehlung: Wenn Studien deshalb ausgeschlossen werden, sollte man bitte nachfragen, weil uns nicht unmittelbar einleuchtet, dass ein Pathologe eine völlig verzerrte Wahrnehmung hat, weil er nicht offiziell verblindet worden ist. Bei dem ganz üblichen klinischen Prozedere ist der Pathologe in der Regel immer darüber informiert, um welche Verdachtsdiagnose es sich handelt. Deswegen würde doch keiner sagen, dass seine

Unabhängigkeit grundsätzlich infrage gestellt wird, gerade weil er eigene Kriterien hat. – Das waren unsere Bedenken zu diesem Vorgehen in Ihrem Bericht.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde gerne die beiden Punkte voneinander trennen, damit wir sie nicht vermischen. Die eine Frage lautet: Gibt es Verzerrungspotenzial an dieser Stelle? – Das ist auch die Frage von Frau Paschen gewesen. Sie sagen, dass es realitätsfern ist, dass es das Verzerrungspotenzial gibt. Ich sage ausdrücklich nicht, dass man das irgendwie regeln kann, sondern Sie sagen, dass das Verzerrungspotenzial realitätsfremd ist.

Die andere Frage lautet: Wie gehen wir damit um, wenn Informationen fehlen? Das ist kein Thema, das auf diesen konkreten Punkt beschränkt ist, sondern eine generelle Frage.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Ich würde gerne die beiden Punkte voneinander trennen. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Vielleicht zum zweiten Punkt; der ist der einfachere: Ich kann mir kaum vorstellen, dass wir 5 Studien ausgeschlossen hätten, weil wir keine Information über die Verblindung der Bewerter des Referenzstandards hatten. Wenn das der Fall sein sollte, müssen Sie uns nachher die Studien nennen. Dann müssen wir das noch einmal prüfen.

(Angela Neumeyer-Gromen: Gerne!)

Ich könnte mir vorstellen, dass wir das Verzerrungspotenzial möglicherweise anders bewertet haben, aber die Methodik des IQWiG sieht vor, dass wir Studien, die grundsätzlich den Einschlusskriterien entsprechen, erst einmal einschließen und erst in einem zweiten Schritt ihr Verzerrungspotenzial bewerten. Mir ist bisher nicht bekannt, dass wir Studien aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials ausschließen würden. Wenn das in dem konkreten Fall passiert sein sollte, müssen wir das auf jeden Fall noch einmal prüfen.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Zum zweiten Punkt: Sie sagen, eine Verzerrung tritt nur dann auf, wenn der Pathologe quasi einen Interessenkonflikt hat. Das käme bei klinischen Studien öfter vor als bei den Studien, bei denen der Pathologe von der Studienfragestellung unabhängig ist. Dem wage ich zu widersprechen. Denn es gibt auch andere Bereiche, in denen der Outcomeassessor nicht unbedingt jemand ist, der an der Studie beteiligt ist und einen Interessenkonflikt hätte, aber von den Ergebnissen des Indextests erfährt und durchaus – gerade bei den grenzwertigen Fällen – durch die Information des Indextests beeinflusst werden kann – mal positiv und mal negativ, ganz unabhängig von einem Interessenkonflikt. Diese Beeinflussung können wir uns auch in der Pathologie vorstellen.

Natürlich wird der Pathologe wissen, dass es um einen Patienten mit Verdacht auf einen Knochentumor geht – selbstverständlich; das ist völlig klar. Es geht um die Frage: Sieht er das

PET-Bild? Sieht er das CT-Bild? Oder sieht er diese Bilder nicht? Das gilt nicht in allen Fällen. Es gibt eindeutige Fälle, die pathologisch so eindeutig sind, dass es wahrscheinlich keinen Zweifel an seiner finalen Diagnose gibt – egal, ob er das PET-Bild sieht oder nicht.

(Heiterkeit bei Dirk Hellwig)

Es gibt aber Grenzfälle, wo das Wissen um die Indextests sehr wohl einen Einfluss haben könnte.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Wolff.

Robert Wolff: Ich wollte den Punkt von Herrn Scheibler aufgreifen und dazu anmerken, dass die Bewertung dieses Verzerrungspotenzials auf dem QUADAS-Instrument basierte. Das ist das Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Im Prinzip ist das in diesem Buch enthalten.

(Der Redner hält ein Buch hoch.)

Das ist die Doktorarbeit, die daraus resultierte, 200 Seiten stark. Die einzelnen Teile sind alle als Studien publiziert. Was daraus hervorgeht, ist der Prozess, wie QUADAS entwickelt wurde. Im Prinzip basiert die Entwicklung von QUADAS zunächst einmal auf 3 Übersichtsarbeiten, auf systematischen Literatursuchen zu Bias-Typen, zu Instrumenten, die für diagnostische Studien schon genutzt wurden. Wie ich festgestellt habe, wird auch eine Studie von Herrn Windeler zitiert.

(Zustimmung von Jürgen Windeler)

Im nächsten Schritt wurden diese Punkte diskutiert und im Prinzip dieses Tool entwickelt. An einer Stelle dieser Arbeit findet sich tatsächlich die Aussage, dass für bestimmte Sachen natürlich weniger Evidenz für bestimmte Items in diesem Tool zu finden war und für manche mehr. Tatsächlich ist genau für dieses Item, nämlich Verblindung bei der Befundung des Referenzstandards, explizit genannt – dafür gibt es viel Evidenz –, dass dort tatsächlich ein Verzerrungspotenzial auftreten kann. Das ist das Ergebnis dieser Literatursuche. Das wollte ich nur anmerken, weil es ganz gut dazu passte.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Es gibt bei den Knochen- und Weichteiltumoren eine Besonderheit. Ich weiß nicht, ob Ihnen das noch bewusst ist, aber mir hat in meiner medizinischen Ausbildung der Pathologe beigebracht: keinen histopathologischen Befund eines Knochtumors ohne Röntgenbild. – Das ist eine Besonderheit, dass eben bei den Knochtumoren der Pathologe für seine Diagnose das Röntgenbild heranzieht, gerade wenn es um die Dignitätsbeurteilung von unklaren Knochenläsionen geht. Das heißt also, diesen besonderen Umstand der Arbeitsweise der Kollegen aus der Pathologie muss man unbedingt berücksichtigen. So etwas

sollte eigentlich in solche Instrumente wie QUADAS einfließen, dass diese üblichen Abläufe in der Arbeitsweise der Pathologen abgebildet werden.

Sie haben aus grundsätzlichen Erwägungen sicherlich recht, wobei sich die Pathologen sicherlich auch vor dem Hintergrund angewöhnt haben, so zu arbeiten, dass sie wissen, dass sie zusätzlich Informationen über gewisse makroskopische Dinge einfließen lassen müssen, die das Röntgenbild wiedergibt, die eben in den histomorphologischen und mikroskopischen Befunden nicht fassbar sind, aber dennoch charakteristisch sind, um eine Tumorentität zu identifizieren. Das ist eine Besonderheit, die man berücksichtigen sollte, die sich auch in Ihren methodischen Bewertungsinstrumenten entsprechend wiederfinden sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt ist Frau Neumann dran, dann bin ich dran, dann ist Herr Sauerland dran, dann Herr Scheibler.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich ziehe zurück. Das hat sich erledigt.

Moderator Jürgen Windeler: Dann möchte ich noch einmal 2 Punkte zur Klarstellung nennen: Wir reden hier wieder über Accuracy Studies, die uns eigentlich sowieso nur nachrangig interessieren.

(Zustimmung von Stefanie Thomas)

Insofern ist das auch für die Nutzenfragestellung recht uninteressant. Wenn man sich um das Verzerrungspotenzial und seine Reduzierung kümmert – das gilt natürlich für Therapiestudien exzellent auch –, kann man nicht normale Abläufe einfach so akzeptieren. Oder man muss sagen: Wir müssen die normalen Abläufe akzeptieren. Wir können daran nichts ändern. Dann wird das Verzerrungspotenzial hoch sein. – Dazwischen gibt es nichts.

Wenn man das Verzerrungspotenzial also reduzieren will, muss man schauen, wie man es reduzieren kann. An dieser Stelle – um das noch einmal deutlich zu machen – ist die entscheidende und einzige Voraussetzung: Wenn man untersuchen will, ob die PET-Ergebnisse mit der Histologie übereinstimmen, dürfen diese wechselseitig ihre Ergebnisse nicht kennen. Alles andere dürfen sie haben. Sie dürfen wissen, dass es sich um Patienten handelt, zum Beispiel um einen Mann, der einen Knochentumor hat. Sie dürfen auch die Röntgenbilder bekommen. Sie dürfen alles haben, nur nicht die PET-Ergebnisse. Umgekehrt gilt das natürlich auch.

Sonst ist doch jedem von Ihnen klar, denke ich: Wenn ich neutral – so möchte ich einmal sagen – vergleichen soll, wie gut irgendeine Verfahren A und B übereinstimmen, darf ich zur Bewertung von B das Verfahren A nicht kennen. Das ist relativ trivial. Das möchte ich nur zur Klarstellung sagen. Es geht nicht darum, dass man nichts sagt. Es geht nur darum, dass man diese konkreten Informationen nicht gibt. Das liegt in dieser Betrachtung, was QUADAS angeht. – Jetzt Herr Sauerland, Herr Scheibler und Herr Wolff.

Stefan Sauerland: Ich kann das noch konkreter ausführen. Wenn Sie eine Studie haben, in der tatsächlich bei der Befundung der Histologie der Pathologie die Röntgenbilder zur Verfügung bekommt und das klinische Praxis ist, ist das natürlich völlig in Ordnung, solange Sie eben nicht die Testgüte des Röntgenbildes bewerten wollen. Wenn Sie eine Studie machen, in der Sie zum Beispiel die diagnostische Güte der PET/CT mit der Kernspintomographie vergleichen wollen, steht das Röntgenbild auf einem anderen Blatt und bedeutet in diesem Fall keine Verzerrung. Das Entscheidende ist die wechselseitige Kenntnis von Index- und Referenztest. Wenn das Röntgenbild nicht zum Indextest gehört, ist das überhaupt kein Problem.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Es wurde alles schon gesagt. Ich ziehe zurück.

Robert Wolff: Es wurde auch bei mir schon alles gesagt.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte noch einmal sagen: Sie haben auch die Testgüte bewertet, Herr Prof. Windeler. Insofern finde ich es bedauerlich, wenn aufgrund solch eines Ausschlussgrundes Studien wegfallen, bei denen noch nicht einmal klar ist, ob dieser Ausschlussgrund tatsächlich vorliegt oder nicht. Es kann auch ein Berichtsfehler oder einfach nicht berichtet worden sein. Es ist keine Aussage getroffen worden.

Deswegen möchte ich noch einmal nachfragen: Sind Sie dem nachgegangen? Das könnte doch eventuell Aussagen, die Sie zur Testgüte treffen – auch wenn Ihnen das nicht so wichtig erscheint –, verändern. Das sind erhebliche Anteile an Studien. Das ist nicht ohne. Das könnte zumindest in den Schlussfolgerungen Veränderungen hervorrufen.

Ich möchte noch einmal betonen: Natürlich sind wir dafür – ich fände es auch schön –, wenn so etwas berichtet werden würde, wenn ganz klar wäre: Sie sind verblindet worden. Das wünscht sich jeder. Ich sage nicht, dass es dadurch kein Verzerrungspotenzial geben kann.

(Zustimmung von Jürgen Windeler und Fülöp Scheibler)

Aber man muss es gewichten. Man muss es immer im Kontext der Fragestellung, die man hat, betrachten und schauen, wie man damit umgeht. Deswegen möchte ich noch einmal nachhaken: Haben Sie bei den Autoren nachgefragt – also das, was Sie in meiner Frage als den zweiten Teil kategorisiert haben?

Moderator Jürgen Windeler: Ich hatte Herrn Scheibler so verstanden, dass er die Frage beantwortet hat. Aber er kann das gerne noch einmal bestätigen. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Bevor ich bei den Autoren nachfrage: Können Sie mir eine der Studien nennen? Dann kann ich prüfen, ob sie wirklich ausgeschlossen worden ist.

Angela Neumeyer-Gromen: Das findet sich in Kapitel 5.7.1.2. Dort findet sich der Satz, dass in allen 5 Studien die Angabe darüber fehle, „ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren“.

Fülöp Scheibler: Das ist aber die Bewertung der eingeschlossenen Studien. Diese Studien sind alle eingeschlossen. Bei den ausgeschlossenen Studien machen wir keine Qualitätsbewertung.

Robert Wolff: Auf der nächsten Seite findet sich Tabelle 51. Dort sind sie aufgeführt.

Fülöp Scheibler: Nur zur Klarstellung: Wir reden jetzt eigentlich über Meinungsverschiedenheiten in der Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien.

Angela Neumeyer-Gromen: Okay. Haben Sie das bei Ihrer Bewertung berücksichtigt? Sind Sie der Frage nachgegangen, ob das Verzerrungspotenzial tatsächlich vorlag?

Fülöp Scheibler: Es ist grundsätzlich so, dass wir das Verzerrungspotenzial aus zweierlei Gründen bewerten: zum einen, weil wir Sensitivitätsanalysen berechnen, sofern wir das können,

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

und zum anderen aus folgendem Grund: Wenn wir feststellen, dass wir ein Ergebnis haben, das aber zum Beispiel aus 5 hochverzerrten Studien besteht, können wir dieses Ergebnis nicht so werten, als stammte es aus unverzerrten Studien. Sensitivitätsanalysen waren aufgrund der Heterogenität und aufgrund der geringen Anzahl der Studien überhaupt nicht möglich.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Was die Gewichtung dieser Aussage anbelangt, ist es nun einmal so, dass wir grundsätzlich bei Diagnosestudien sowieso keine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen machen, auch wenn sie unverzerrt wären. Insofern ist das Verzerrungspotenzial im Rahmen der Bewertung von Diagnosestudien, sofern es nicht um Sensitivitätsanalysen geht, um die diagnostische Güte besser zu ermitteln, nicht besonders relevant für diese Berichte.

Angela Neumeyer-Gromen: Aber Sie treffen doch eine qualitative Aussage. Sie treffen doch im Fazit Aussagen zur Testgüte. Das ist dann völlig unbeeinflusst von der Bewertung der Studien, die Sie machen?

Fülöp Scheibler: Von der Qualitätsbewertung dieser 5 Studien? Ja.

(Angela Neumeyer-Gromen: Okay!)

Die Aussage im Fazit bezieht sich auf den patientenrelevanten Nutzen der PET. Eine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen können wir aufgrund dieser 5 Studien nicht treffen.

Angela Neumeyer-Gromen: Nein, es geht um die Testgüte in Ihrer Aussage.

Fülöp Scheibler: Aber auch bei der Testgüte ist es speziell bei diesem Bericht schwierig, eine Aussage zu treffen, denn wir haben sehr wenige Studien.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Die Fragestellungen, die eingesetzten Technologien, die Cut-offs, die Patientenpopulationen sind so heterogen, dass wir eigentlich keine 2 Studien miteinander vergleichen können. Das heißt, wir müssten eigentlich für jede einzelne Primärstudie eine Aussage zur Testgüte machen. Das sind Aussagen zur Testgüte von meist explorativen Studien. Das sind keine Studien, die einen prospektiv ermittelten Cut-off validieren, sondern Studien, die im Rahmen der Diagnosestudie gerade einmal irgendwelche Cut-offs definieren etc. Das bewegt sich, was die Testgüte anbelangt, alles noch sehr stark im explorativen Bereich.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Da spielt aus meiner Sicht die Frage, ob sie auch noch verzerrt sind oder nicht, keine besonders große Rolle mehr.

Angela Neumeyer-Gromen: Sie gehen dem also nicht nach?

Fülöp Scheibler: In diesem Fall lohnt es sich nicht, dem nachzugehen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Jürgens.

Heribert Jürgens: Ich versuche, mich gerade mit dem Begriff „Verzerrungspotenzial“ auseinanderzusetzen.

(Teilweise Heiterkeit)

Das Verzerrungspotenzial ist umso relevanter, je mehr Subjektivität bei dem ist, was es zu beurteilen gilt. Jetzt kommen Informationen aus verschiedenen Welten zusammen.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Der Nuklearmediziner hat 3 Messpunkte. Dann fragen wir ihn als Kliniker: Wie hat sich das geändert? – Dann wirft er uns Zahlen an den Kopf. Dahinter steht SUV: Standardized Uptake Value. Je kleiner das ist, desto besser. Darüber sind wir froh. Das geben wir in den Computer ein. Die SUV an den verschiedenen Messpunkten hat eine gewisse Objektivität an den verschiedenen Messpunkten.

Den Pathologen fragen wir: Wie viel Prozent Tumor ist denn zum Zeitpunkt der Operation vital? – Dann sagt er: 2 %. – Wir sind glücklich. Oder er sagt: 50 %. – Dann sind wir unglücklich. Das ist auch relativ objektiv.

Wir sind leider nicht in der Situation, dass wir uns einmal im Monat zurückziehen und alle für 3 Tage zusammensitzen und diese Dinge miteinander besprechen. In der glücklichen Lage wären wir gern, aber im Alltag übertragen wir das in CRFs, in Case Report Forms. Damit wird ein Computer gefüttert, der die Dinge zusammenführt.

Ich sehe nicht so ganz, wo da Verzerrungspotenzial sein könnte, wenn man eigentlich Kriterien zusammenträgt, die eine relative Objektivität haben. Über die Subjektivität von Prozentzahlen kann man sich streiten. Aber es ist ein relativ objektives Maß. Über die Subjektivität einer SUV-Bewertung kann man sich auch streiten, aber wenn man das zusammenführt, weiß ich nicht, wie viel Verzerrungspotenzial da eigentlich besteht.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen – Stefan Sauerland: Vielleicht kann ich das klären!)

Derjenige, der verzerrt, bin ich, denn ich schiebe das alles zusammen und verfälsche das.

Stefan Sauerland: Grundsätzlich geht es hier um Verzerrungspotenzial. Wir sagen nicht, dass die Studie verzerrt ist, sondern wir sagen nur, dass die Möglichkeit besteht. Ich gebe Ihnen völlig recht, dass das Ausmaß der Möglichkeit einer Verzerrung davon abhängt, wie subjektiv oder objektiv ein Parameter ist. Wir haben natürlich bei den Therapie- und Diagnosestudien immer wieder einmal Studien, bei denen Endpunkte oder Referenzstandards verwendet werden, die einfach keinerlei Subjektivität beinhalten. Über den Endpunkt „Tod“ gibt es wenig zu diskutieren. Es gibt gerade im Bereich der technisierten Verfahren natürlich automatisierte Prozesse, bei denen nur ein einziger Blutstropfen in ein Gerät eingebracht wird und am Ende ein Ergebnis erscheint. Dabei würde ich zunächst einmal auch davon ausgehen, dass dieses Verfahren unbeeinflussbar ist.

Es gibt aber ein Spektrum, in dem sich diese gesamten Bewertungen abspielen. Man muss natürlich schauen, dass es in dem Fall, um den es jetzt geht, eben nicht um die SUV-Werte geht. Was Frau Neumeyer-Gromen angesprochen hatte, waren die pathologischen Befunde. Dabei sehe ich, wie Herr Scheibler schon ausgeführt hat, durchaus eine gewisse Subjektivität.

(Heribert Jürgens: Okay!)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Ich habe mir die 5 Studien noch einmal angesehen. Es ist in der Tat so, dass wir bei Item F7 jeweils ein Fragezeichen gemacht haben, was aber noch kein Minus ist.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Wir sagen nur, dass es keine Angaben zu dieser Verblindung gibt, und zwar wechselseitig. Es geht nicht nur um die Verblindung des Pathologen, sondern auch umgekehrt. Auch derjenige, der die PET befundet, sollte nicht wissen, was bei der Pathologie herauskommt. In der Studie gibt es zu beidem keine Angaben. Deswegen haben wir ein Fragezeichen gesetzt.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Wenn Sie sich die anderen Bewertungen dieser 5 Arbeiten anschauen – es sind insgesamt 10 Items –, würde auch schon ohne das Item F7 bei allen diesen Arbeiten ein hohes Verzerrungspotenzial resultieren. Es ist nicht so, wie Sie es vorhin dargestellt haben, dass wir aufgrund dieses einen Items diese Studien ausgeschlossen

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

oder auch nur die Qualität heruntergestuft hätten, sondern bei diesen 5 Studien wäre auch ohne die Frage, ob der Pathologe verblindet war oder nicht, ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert worden.

(Stefan Sauerland: Deswegen gab es keine Autorennachfrage!)

Selbst wenn wir bei einer Autorenanfrage bei allen 5 Studien diese Frage geklärt hätten, hätten sie trotzdem ein hohes Verzerrungspotenzial. Sie sind aber eingeschlossen worden.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn es zu diesem Teilaspekt keine Wortmeldungen mehr gibt, würde ich zum zweiten Teilaspekt kommen.

Ulrike Paschen: Der zweite Teilaspekt bezieht sich auf den Zeitraum zwischen Index- und Referenztest. Die DKG merkte in ihrer Stellungnahme an, dass – ich zitiere –

„bei fehlender Angabe zum Zeitraum zwischen Index- und Referenztest dann kein Verzerrungspotenzial besteht, wenn der Zeitraum zwischen Vergleichs- und Referenztest als gleich oder zumindest als ähnlich angenommen werden muss“.

Auch hier bitten wir Sie, die Gründe für Ihre Feststellung zu erläutern.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Özlem Acikgöz: Dazu möchte ich unser Problem anhand der Hawkins-2005-Studie darstellen. Es gibt bei Ihnen die Erklärung, dass ein Verzerrungspotenzial zum Beispiel vorliegen kann, wenn zwischen dem Indextest und dem Referenztest eine Chemotherapie stattgefunden hat. Bei dieser Studie ist es zum Beispiel so, dass man Patienten hat, bei denen ein diagnostisch gesichertes Ewingsarkom vorliegt. Diese Patienten bekommen PET, dann eine Chemotherapie, dann wieder PET und dann die Operation, bei der bioptisches Material für die Histologie gewonnen wird. Uns stellt sich die Frage: Warum stufen Sie das als ein mögliches Verzerrungspotenzial ein?

Ulrike Paschen: Das ist eine andere Frage, wenn ich das richtig verstehe. Sie fragen danach, ob ein Verzerrungspotenzial bestehen kann, wenn zwischen Index- und Referenztest eine Chemotherapie stattgefunden hat

(Özlem Acikgöz: Das war einer der Punkte, die wir angeführt haben!)

bei Studien zum Therapieansprechen.

(Özlem Acikgöz: Genau!)

Das sehen wir nicht so. Es gibt kein Verzerrungspotenzial.

Ich erinnere mich daran, dass Sie in Ihrer Stellungnahme auch bezüglich der drei Studien von Hawkins gefragt haben: Hawkins 2005, Hawkins 2002 und Hawkins 2009. Hier stellt sich das gleiche Problem. Da liegt tatsächlich ein Missverständnis vor. Wir hatten in unserem Bericht angegeben, dass wir Leitlinien von ihrer Evidenzlage her als nicht so hochwertig angesehen haben, weil sie sich auf diese Studien gestützt haben. Wir hatten in Klammern angegeben: Treatment-Paradoxon. Dieses Treatment-Paradoxon bezieht sich jedoch nicht auf die Therapie zwischen Index- und Referenztest, sondern darauf, dass ein Teil der Patienten in all diesen drei Studien nach der zweiten PET nach Chemotherapie weitere Therapien erhalten hat, aber eben nur ein Teil der Patienten.

(Zustimmung von Özlem Acikgöz)

Für einen Teil der Patienten wurde also die PET nach der Chemotherapie als Restaging-PET nach abgeschlossener Chemotherapie gemacht, für einen anderen Teil hingegen als Interims-PET nach nicht abgeschlossener Chemotherapie. Wir haben keine Vierfeldertafel entnehmen können, die zwischen diesen beiden Gruppen trennt. Für die Patienten, die nach der zweiten PET zusätzlich noch eine Chemotherapie erhalten hatten, haben wir gesagt: Hier liegt bezüglich der anderen Patienten tatsächlich ein Treatment-Paradoxon vor. Das werden wir in unserem Abschlussbericht entsprechend klarer formulieren.

(Özlem Acikgöz: Okay! Dann war das ein Missverständnis!)

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen, können Sie noch einmal sagen, worum es bei dieser konkreten Frage ging, weil wir dieses Missverständnis auch hier noch einmal erzeugt haben?

Ulrike Paschen: In der konkreten Frage geht es nicht um das Verzerrungspotenzial bezüglich Chemotherapie zwischen Index- und Referenztest, sondern um die Frage der Angabe des Zeitraums zwischen Index- und Referenztest. Ich zitiere am besten noch einmal. Sie hatten erklärt, dass

„bei fehlender Angabe zum Zeitraum zwischen Index- und Referenztest dann kein Verzerrungspotenzial besteht, wenn der Zeitraum zwischen Vergleichs- und Referenztest als gleich oder zumindest als ähnlich angenommen werden muss“.

Diesbezüglich bitten wir Sie, Ihre Gründe zu erläutern.

Angela Neumeyer-Gromen: Wir können doch von Folgendem ausgehen: Es wird eine Diagnostik gemacht. Man hat einen Verdacht auf eine maligne Erkrankung und ist dann sehr bemüht, möglichst schnell Klarheit darüber zu bekommen, was passiert.

Uns stellt sich die Frage: Ist es denn realistisch anzunehmen, dass bei malignen Erkrankungen sehr lange Zeiträume vorliegen, wenn die Autoren nicht explizit anführen, wie lange der Zeitraum zwischen Index- und Referenztest war? Es erscheint uns, klinisch und auch in Studien sehr unwahrscheinlich zu sein, dass beide so weit auseinanderliegen, dass dazwischen tatsächlich so viel passiert sein kann. Dabei muss man dann auch den Nachweis führen, dass das, was in der Zwischenzeit passiert ist, tatsächlich einen Effekt bis zum Zeitpunkt des Referenztests hat. Das erschien uns doch sehr fraglich. Das war für uns nicht nachvollziehbar – oder vielleicht liegt hier auch ein Missverständnis vor.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe eher den Eindruck, dass wir uns einig sind. Es ist, glaube ich, nachvollziehbar – Sie haben das gerade angedeutet; wir würden das wahrscheinlich genauso sehen –, dass es an dieser Stelle nicht viel Verzerrungspotenzial geben wird, wenn Index- und Referenztest dicht beieinanderliegen.

(Angela Neumeyer-Gromen: Eben!)

Je weiter das auseinandergeht – so habe ich Sie gerade verstanden –, desto größer werden die Möglichkeiten.

(Angela Neumeyer-Gromen: Genau!)

Das sehen wir ganz genauso. Insofern sagt die alleinige Angabe – das war gerade die Frage von Frau Paschen –, dass die Latenzzeiten gleich sind und man nicht weiß, wie lang sie sind, nichts über das Verzerrungspotenzial aus. Wenn sie lang sind, haben wir ein Verzerrungspotenzial. – Jetzt Herr Jürgens, dann Herr Hellwig und dann Herr Sauerland.

Heribert Jürgens: Wir müssen natürlich der Wirklichkeit unseres Daseins ein gewisses grundsätzliches Verzerrungspotenzial beimessen.

(Heiterkeit)

Moderator Jürgen Windeler: Ich stimme zu.

Heribert Jürgens: Wir haben in unseren schönen Studien Idealsituationen beschrieben. Das heißt, eigentlich wollen wir das Ausgangs-PET vor Biopsie und vor der ersten Therapie

haben, weil die Biopsie natürlich einen Eingriff in den Primärtumor darstellt, der von einer potenziellen Verzerrung gekennzeichnet ist, und eine erste Therapie irgendwann einmal greift.

Dann wollen wir die Verlaufsuntersuchungen zu einem bestimmten Zeitpunkt haben – nach der dritten oder vierten Chemotherapie –, aber auch zu einem bestimmten Zeitpunkt im Abstand zur Chemotherapie, um unmittelbare Effekte auszuschließen. Das sind die Idealsituationen.

Die Wirklichkeit beinhaltet immer im menschlichen Dasein einen Zerrfaktor. Denn es gibt immer Leute, die sagen: Bevor ich nicht bewiesen habe, dass es ein Ewingsarkom ist, mache ich kein PET wegen der Strahlenexposition. Also nur das bioptisch gesicherte Ewingsarkom bekommt ein PET. – Ich sehe dem Bild vorher an, ob es sich um ein Ewingsarkom handelt oder nicht. Ich brauche keine Biopsie. Aber darüber kann man sich lange streiten. Hier haben Sie schon eine Verzerrung. Das ixt sich alles heraus, weil wir nicht 3 Patienten beurteilen, sondern 500, 700 und 900 Patienten.

Zum Abstand zwischen der letzten Chemotherapie und dem PET: Die Kollegen aus der Nuklearmedizin tun alles für unsere Patienten, aber nicht immer sind das im Minimum 14 Tage, sondern es können auch einmal 10 Tage sein oder so etwas.

(Jörg Kotzerke: Ja! – Dirk Hellwig: Genau!)

Wir müssen uns an die Wirklichkeit anpassen. Aber das ist halt die Realität. Es gibt in der medizinischen Realität immer gewisse Unschärfen, die wir so weit wie möglich minimieren wollen, aber ganz ausschließen können wir sie nicht.

Dirk Hellwig: Ich sehe es genauso wie Prof. Jürgens, dass wir ein Verzerrungspotenzial haben. Sie haben auch gerade sozusagen im Konsens bestätigt, dass bei diesen Studien Verzerrungspotenzial vorliegt. Aber dann stellt sich wirklich die Frage: Ist das schon ein Ausschlussgrund? Denn diese Studien, die hier benannt sind, sind mitunter ausgeschlossen. Bei den Hawkins-Studien geht es um den prognostischen Vorhersagewert der PET-Diagnostik. Wir nehmen uns die Möglichkeit, diesen medizinischen Wissensstand zu studieren. Ich möchte sagen: Verzerrungspotenzial ja, Ausschlussgrund nein.

Moderator Jürgen Windeler: Es bleibt festzustellen, dass es ein Verzerrungspotenzial gibt. Das ist auch schon einmal ein Ergebnis.

(Angela Neumeyer-Gromen: Sein kann! – Gegenrufe von Thomas Mandel und Dirk Hellwig: Potenzial!)

– Potenziell, okay. – Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich glaube, auch das muss man sehr differenziert betrachten. Bei diagnostischen Studien, die die Beurteilung eines diagnostischen Befundes beinhalten, haben wir 2 Varianten. Zum einen haben wir die Histologie. Sie hatten als Beispiel genannt: Wir haben Patienten mit einem Verdacht auf einen malignen Prozess. Im Idealfall hätte man von allen Patienten die Histologie. Zum anderen sind aber durchaus auch Fälle vorstellbar, in denen die Bildgebung hinreichende Sicherheit dafür bietet, dass man tatsächlich glaubt, dass es ein benigner Prozess ist; man wartet ab. Das bedeutet, dass man für diesen Teil der Patienten tatsächlich keine Histologie bekommt, sondern die klinische Nachbeobachtung anschließen muss. Da sind natürlich Angaben zur Zeit deutlich relevanter.

Im ersten Fall würde ich Ihnen völlig recht geben, dass ein maligner Prozess in einem gewissen Zeitraum operiert gehört. Das wird hoffentlich auch in all diesen Studien passiert sein. Ich kann es mir gar nicht anders vorstellen.

Was Sie sagten, Herr Hellwig, bedeutet aber noch einmal etwas anderes: Es gibt sicherlich auch Studien, bei denen diese klinische Nachbeobachtung einfach weggelassen wird, bei denen man sagt: Wir hatten aufgrund der Bildgebung – egal, welche Kombination an Verfahren dort verwendet wurde – hinreichende Sicherheit, dass wir davon ausgehen, dass es tatsächlich kein maligner Prozess war. Das wurde nicht durch eine klinische Nachbeobachtung untersucht. – Diese Dinge würden uns tatsächlich nicht mehr ausreichen, weil ein solcher Referenzstandard von seinem Verzerrungspotenzial her gar nicht mehr valide in dem Sinne ist, wie wir uns das als machbar und sinnvoll vorstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler, Herr Wolff, Herr Hellwig.

Fülöp Scheibler: Ich möchte gerne mit einem grundsätzlichen Missverständnis aufräumen: Die Tatsache, dass wir in einzelnen Studien Verzerrungspotenziale feststellen, soll keine Kritik an dem Vorgehen von klinischen Forschern sein. Es gibt bestimmte Situationen, in denen man nicht verblinden kann, sondern Studien offen durchführen muss. Dann entsteht durch die Tatsache, dass man die Studien nicht anders durchführen kann, ein Verzerrungspotenzial. Das heißt nicht, dass wir das besser könnten oder dass man das grundsätzlich besser könnte oder dass wir diesen Klinikern ihr methodisches Know-how absprechen wollen, sondern es geht in dieser Situation nun einmal nicht besser.

Aber die Tatsache, dass es in dieser Situation nun einmal nicht besser geht, bedeutet nicht, dass wir unsere Qualitätskriterien für diagnostische Studien herunterschrauben können. Wir müssen feststellen: Es wurde nicht verblindet. Das heißt, es besteht ein Verzerrungspotenzial. Daran kann man nichts ändern. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Wenn wir ein Verzerrungspotenzial konstatieren, ist das niemals ein Ausschlussgrund. Ich glaube, dabei besteht immer noch ein Missverständnis. Wir haben Ein- und Ausschlusskriterien, die vorne im Methodenteil beschrieben werden. Studien werden nur ausgeschlossen, wenn sie diesen Kriterien nicht genügen. Aber eine Studie, die einmal

eingeschlossen und deren Verzerrungspotenzial beurteilt worden ist, kann noch so stark verzerrt sein: Wir würden diese Studie berichten und ihre Ergebnisse darstellen. Das ist mir ganz wichtig: Aufgrund eines Verzerrungspotenzials werden die Studien nicht ausgeschlossen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Wolff.

Robert Wolff: Im Prinzip kann ich nur bestätigen, was Herr Scheibler gerade gesagt hat, dass es keinen Ausschluss gibt, nur weil wir keine Angabe dazu haben, wie lang der Zeitraum zwischen Index- und Referenztest ist. Das ist klar.

Ich glaube, wir haben uns schon darauf geeinigt, dass wir davon ausgehen, dass das Potenzial für Verzerrungen relativ gering ist, wenn Index- und Referenztest am selben Tag erfolgen. Es ist vielleicht ein bisschen höher, wenn er eine Woche später erfolgt. Wenn es zwei oder drei Monate später ist, ist es vielleicht schon ein realistisches Verzerrungspotenzial. Ich glaube, darauf können wir uns einigen.

Noch einmal aus meiner Sicht, der ich an der Bewertung dieser Studien direkt beteiligt war: Bitte verstehen Sie, dass ich nicht nur methodisch an solche Probleme herangehe, sondern natürlich auch einmal als Kliniker gearbeitet habe und weiß, wie es im klinischen Alltag ist, dass es Probleme im klinischen Alltag gibt, dass auch in Studien nicht immer alle Angaben so berichtet sind, wie ich das als Methodiker heutzutage gerne hätte.

Wenn diese Angabe im Paper schlicht und ergreifend einfach nicht vorhanden ist, was bleibt uns denn eigentlich anderes übrig als zu sagen: Das ist unklar, es ist nicht berichtet? Deswegen setzen wir ein Fragezeichen hin. – Um der Frage vorzugreifen: Natürlich könnte man an der Stelle überlegen, ob man die Autoren anfragt, um dieses Detail zu klären. Aber ich glaube, es ist durch das, was Herr Windeler und Herr Scheibler sagten, deutlich geworden, dass es ohnehin nur eine Krücke ist. Das ist nicht die Art von Studien, die wir uns primär anschauen wollen. Ob es ein Fragezeichen ist oder ob uns die Angabe, die vielleicht durch eine Autorenanfrage noch produziert werden könnte, genügen würde, würde an dem Verzerrungspotenzial und vor allem an der Gesamtaussage nicht viel ändern. Das wollte ich noch einmal betonen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig und Frau Neumeyer.

Dirk Hellwig: Herr Sauerland, Sie hatten angesprochen, dass die von mir genannten Studien keine Nachbeobachtung hätten. Mir ist nicht ganz klar, was Sie damit meinten.

Stefan Sauerland: Das war ganz allgemein gemeint: Es könnte solche Studien geben.

(Dirk Hellwig: Gut!)

Das war nicht auf Sie gemünzt.

(Dirk Hellwig: Dann haben wir das klargestellt!)

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer.

Angela Neumeyer-Gromen: Sie sagen immer, es interessiert Sie eigentlich nicht. Es ist auch schön, wenn Sie sagen: Wenn es RCT gäbe, könnten wir damit bewerten. – Aber Sie bewerten es. Dann können Sie das nicht immer abtun. Wenn Sie das tun, müssen Sie uns das als Leser und User auch erklären. Dann müssen Sie bei den leistungsrechtlich relevanten Entscheidungen, die daraus folgen, auch nachfragen. Ich finde, es geht doch in die Bewertung ein. Sie begründen teilweise mit den verschiedenen Verzerrungspotenzialen, die wir hier diskutiert haben, warum Sie Aussagen in Leitlinien abschwächen oder warum das Ihrer Meinung keine richtigen oder guten Aussagen sind.

Egal, wann Sie die ausschließen – ob Sie sie in Sensitivitätsanalysen ausschließen ... Wenn Sie welche machen würden, würden Sie sie ausschließen, wenn Sie solche Verzerrungspotenziale hätten, oder nicht?

(Kopfschütteln von Fülöp Scheibler und Ulrike Paschen)

– Aber dafür macht man doch eigentlich Sensitivitätsanalysen, wenn man Meta-Analysen macht. Dabei sortiert man doch nach qualitativ guten und schlechten Studien.

(Fülöp Scheibler: Ja!)

Wie dem auch sei: Auch wenn Sie am Ende nur eine rein qualitative Bewertung vornehmen, fließt das doch ein. Es ist doch nicht egal, wie Sie die Studien bewerten. Das kann nicht sein. Sie schwächen damit Aussagen ab, die andere getroffen haben zum Beispiel bei der Leitlinienerstellung. Da sehen wir einen Erklärungsbedarf. Wie gehen denn am Ende solche Bewertungen ein? Wenn das keinen Einfluss hätte, brauchten Sie sie doch auch nicht zu machen. Sie haben eben selbst gesagt, wie wichtig Ihnen das QUADAS-Instrument ist und wie es empirisch hergeleitet wurde. Insofern fließt es irgendwo ein und bedeutet, dass bestimmte Aussagen so nicht von Ihnen getroffen werden können oder dass Sie diese Studien nur bedingt in Ihrer Bewertung oder Schlussfolgerung am Ende heranziehen können.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe die Zielrichtung nicht ganz richtig verstanden. Es ist so, dass die prioritäre Anforderung – es ist auch leicht nachvollziehbar, warum – des G-BA und des Auftrags ist, den Nutzen dieses Verfahrens für diese konkreten Behandlungen festzustellen. Man kann übrigens nach meiner persönlichen Meinung auf der Basis dieses Auftrags – er geht noch etwas weiter – sehr wohl argumentieren, wenn man den Nutzen feststellt: Die Accuracy interessiert uns überhaupt nicht. Die schauen wir uns gar nicht an. Das würde im Übrigen viel Arbeit sparen. Das IQWiG hat aus guten Gründen entschieden, diese Accuracy-Studien eben doch zu betrachten, mit dem QUADAS-Instrument zu bewerten und Verzerrungspotenzial festzustellen.

Jetzt sind wir aber doch bei 2 Schritten, die Sie monieren: Der erste Schritt ist, bei bestimmten Unklarheiten bei Autoren nachzufragen. Das machen wir – dann auch ziemlich systematisch – , wenn wir der Auffassung sind bzw. erwarten können, dass das Auswirkungen auf das Fazit und die Nutzaussage hat. Hier hat es in doppeltem Sinne keine Auswirkungen.

Erstens: Herr Scheibler hat es dargestellt: Das Verzerrungspotenzial bliebe unabhängig von der Unklarheit immer noch groß.

(Zustimmung von Robert Wolff)

Die Accuracy-Studien geben per se keine ausreichenden Informationen für die Nutzaussage. Das hilft uns hier gar nichts.

Zweitens: Natürlich interpretieren wir die Accuracy-Daten und versuchen, das Beste daraus zu machen – auch aus den verzerrten Accuracy-Daten, soweit es irgendwie geht. Wir versuchen, genau das nicht zu tun, was Sie offenbar ein wenig im Sinn haben, nämlich das Verzerrungspotenzial in den großen Papierkorb zu werfen und zu versuchen, das schon zu erlassen.

(Angela Neumeyer-Gromen: Das habe ich nicht gesagt!)

– Nein, das haben Sie nicht gesagt. Ich habe auch eine andere Formulierung benutzt.

(Angela Neumeyer-Gromen: Darauf möchte ich bestehen! Das ist auch nicht unsere Auffassung! Das ist eine Verdrehung dessen, was ich gesagt habe!)

– Nein, das ist mein Eindruck gewesen – ein Eindruck, den ich nicht persönlich auf Sie gemünzt hatte.

Der Punkt ist allerdings: Wir interpretieren jetzt Accuracy-Daten – nur nicht im Hinblick auf den Nutzen. Das wird in den üblichen Situationen, die wir alle vor uns haben, kaum gehen, um es einmal vorsichtig auszudrücken. Insofern ist mir nicht wirklich klar – das versuche ich mit meinen Worten auszudrücken –, an welchen Stellen Sie in diesem ganzen Prozess, den ich beschrieben habe, ein Problem haben. – Bitte.

Angela Neumeyer-Gromen: Dann kommen wir wieder in eine Grundsatzdiskussion: An einer anderen Stelle könnte es vielleicht fazitrelevant sein. Es geht um etwas sehr Grundsätzliches. Man kann es nicht in dem einen Bericht so und in dem anderen Bericht so machen. Insofern kommen wir natürlich immer wieder auf Grundsatzdiskussionen zurück, wie man das wertet, in welchem Zusammenhang man es stellt und wann man nachfragt und wann nicht. Es war zum Beispiel für mich eine wichtige Information, dass Sie tatsächlich nachfragen.

(Nicken von Jürgen Windeler)

Wenn das für Sie fazitrelevant gewesen wäre, hätten Sie es getan. Dann ist es gut. Es war uns nicht klar, wie das am Ende in die Bewertung einfließt und welche Auswirkungen es auf das Fazit hat. Das war für uns nicht ganz eindeutig.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Dass uns die Qualitätsbewertung von Diagnosestudien grundsätzlich nicht interessiert, haben wir so nicht gesagt. Wir haben gesagt, dass in diesem speziellen Fall die Qualitätsbewertung der Studien nicht besonders interessiert, weil es 5 kleine Studien zu 5 verschiedenen Fragestellungen bei 5 verschiedenen Patientenkollektiven sind.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Nehmen wir an, eine dieser Studien wäre klein, aber unverzerrt, dann wäre die Aussage zur diagnostischen Güte, die man aus dieser Studie ableiten könnte, immer noch relativ schwach, denn man würde mindestens eine Replikationsstudie brauchen, also eine zweite Studie, die ungefähr zu dem gleichen Ergebnis kommt.

Wenn man aber 5 kleine verzerrte Studien zu unterschiedlichen Fragestellungen hat, kann man sowieso keine Gesamtaussage aus diesen 5 Studien ableiten. In diesem speziellen Fall ist die Frage, ob sie besonders verzerrt sind oder ein Verzerrungspotenzial haben oder nicht, für mich persönlich uninteressant. Das heißt aber nicht, dass wir in anderen Berichten bei anderen Fragestellungen – möglicherweise sogar zur diagnostischen Güte ... Wenn uns das grundsätzlich nicht interessieren würde, würden wir es gar nicht machen.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

Es gibt schon Fälle. Wenn man beispielsweise Meta-Analysen rechnen kann und wenn man Sensitivitätsanalysen rechnen könnte, wird es interessant. Aber in diesem Fall, den Sie erwähnt haben, ist die Frage, ob diese Studien verzerrt sind oder nicht, tatsächlich einmal uninteressant. Das gilt aber nicht grundsätzlich.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte es noch etwas relativieren: Es ist uninteressant genug, um nicht Autorenanfragen zu initiieren.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen)

In laufenden Projekten machen wir Autorenanfragen, weil wir unvollständige Informationen zu relevanten Studien haben, deren Ergebnisse bzw. deren Informationen möglicherweise wirklich fazitrelevant sind. Da machen wir das selbstverständlich.

Dann würde ich diesen TOP ebenfalls abschließen und zum Punkt „Verschiedenes“ kommen.

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Haben wir dazu etwas?

Ulrike Paschen: Nein, dazu gibt es keine Fragen.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es Wortmeldungen aus der Runde? – Herr Jürgens.

Heribert Jürgens: Was machen Sie jetzt daraus?

(Teilweise Heiterkeit)

Moderator Jürgen Windeler: Wir nehmen diese Informationen auf – dazu dient das Gespräch – und werden uns ein Bild darüber verschaffen, was wir mit diesen Informationen anfangen. Das gilt speziell für den ersten Punkt. Wir werden sicherlich über die beiden Studien – speziell über die EWING-Studie, weil die andere noch in Planung ist – nachdenken und schauen, ob wir mit diesen Informationen zu einer anderen Bewertung kommen als bisher.

Heribert Jürgens: Denn als Botschaft für mich war Ihre initiale Bewertung im Bericht negativer als unsere Wirklichkeit.

(Zustimmung von Jürgen Windeler)

Unsere Wirklichkeit ist eine unterschiedliche bei Ewing-, Osteo- und Weichteilsarkomen, wobei wir es bei Osteosarkomen und Weichteilsarkomen nicht ganz ausschließen. Das sind spezielle Fragestellungen, über die wir hier noch nicht gesprochen haben, aber das sind spezielle Situationen.

Was Sie als Empfehlung herausgeben, hat Bedeutung.

(Zustimmung von Jürgen Windeler)

Es beeinflusst unsere Bewegungsfreiheit, unsere Wirklichkeit. Insofern würde mich interessieren, ob wir ein Verzerrungspotenzial ausgelöst haben.

(Heiterkeit)

Moderator Jürgen Windeler: Dazu kann ich schon deshalb nichts sagen, weil dieser Prozess – auch der Bewertungsprozess –, der nicht nur die jetzige Erörterung, sondern auch die schriftlichen Stellungnahmen umfasst, noch nicht abgeschlossen ist. Aus einer Reihe von Äußerungen ist heute deutlich geworden, dass wir die Situation bei dieser Form von Erkrankungen, was zum Beispiel Seltenheit und die Möglichkeiten angeht, durchaus sehen. Vielleicht betonen wir im Fazit noch einmal die Unsicherheit, die einfach in dieser Situation besteht, was die Daten angeht. Wir scheinen uns bezüglich der bestehenden Unsicherheit ganz unabhängig davon, was man daraus macht, ziemlich einig zu sein. Ich habe aus Stellungnahmen entnommen – ich glaube, das hat vielen Stellungnehmenden nicht ausgereicht –, dass man in der Bewertung und im Fazit sagt: Ja, es gibt in dieser konkreten

Situation Umgebungsvariablen und Einflüsse, bei denen man einfach sagen muss, dass die Situation unsicher ist. Wir sagen vielleicht prioritär: Die Situation ist unsicher.

Wenn ich es auf den Punkt bringen würde, ist das zentrale Problem, dass wir uns darin einig sein können, dass die Situation unsicher ist. Es gibt wenige Studien, wenige Patienten in den Studien, es sind kurze Studien – was auch immer man formulieren will. Daraus würden und müssten wir machen: kein Beleg für einen Nutzen. – Sie und andere müssten und könnten daraus machen: Wir geben trotzdem eine Empfehlung, das zu tun, in Leitlinien.

(Zustimmung von Thomas Mandel und Stefanie Thomas)

Das ist auch nicht inkompatibel. Die Grundlage, dass es unsicher ist, ist die gleiche. – Gibt es noch weitere Wortmeldungen? – Herr Kotzerke, bitte.

Jörg Kotzerke: Ich halte es für eine sehr verbindliche und versöhnliche Darstellung, dass dieselbe Datenlage von unterschiedlichen Gruppierungen mit unterschiedlichen Aufträgen und Interessen sehr wohl anders gewichtet werden kann. Es schließt sich eben nicht aus, dass der IQWiG-Bericht in eine Richtung weist und eine Leitlinie in eine andere. Dass Sie das auch so sehen, finde ich sehr schön. Ich möchte unterstreichen, dass mir das sehr positiv aufgefallen ist.

Moderator Jürgen Windeler: Was mit diesem konkreten Thema nichts zu tun hat.

(Jörg Kotzerke: Korrekt!)

Das ist leitlinienimmanent. Wenn ich Leitlinien schreibe und den Auftrag habe – die Interessen würde ich weglassen –, praktische Hinweise, wie ich in der Praxis mit einem Thema umgehen soll, zu formulieren, bin ich unter Umständen gezwungen, Hinweise zu geben, wenn die Evidenz schlecht ist. Das ist so.

Trotzdem werden wir diejenigen sein, die sagen: Die Evidenz ist schlecht. – Daran kann ich auch nichts machen.

Heribert Jürgens: Nun haben Sie in der Bezeichnung Ihres Instituts ein „Q“ und ein „W“.

(Zustimmung von Jürgen Windeler)

Das „Q“ hat etwas mit der Bewertung der Qualität und der Datenlage zu tun. Das „W“ hat auch etwas damit zu tun, was andere daraus ableiten. Wenn also irgendeiner sagt „Der Nutzen ist nicht bewiesen. Ihr könnt das noch so oft machen, wir bezahlen das nicht“, ist dem Patienten am wenigsten gedient. Dürfen die das dann ableiten, oder ist dann die Leitlinienkohärenz das höhere Gut? – Jetzt sind wir wieder in der Grundsatzdiskussion. Entschuldigung.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt sind wir wieder in der Grundsatzdiskussion. Ich versuche, eine Antwort auf Ihre Frage zu geben: Die erste Aussage ist, dass das „W“ für „Wirtschaftlichkeit“ nicht gleichbedeutend mit den Argumenten ist, mit denen der G-BA über Methoden entscheidet.

(Thomas Mandel: Ja! – Heribert Jürgens: Okay!)

Das IQWiG bewertet die Wirtschaftlichkeit in diesem Verfahren sowieso nicht. Im G-BA mögen Wirtschaftlichkeitserwägungen eine Rolle spielen, wobei man wissen muss, dass im SGB V Wirtschaftlichkeit eigentlich immer nur so verstanden wird: Wenn 2 Dinge gleich sind, nehmt bitte das billigere. – Sonst spielt die Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland so gut wie keine Rolle, möchte ich sagen.

Was der G-BA dann mit unserem Bericht macht, ist erfahrungsgemäß das Ergebnis langer Diskussionen und auch nicht gut vorhersehbar. Wenn der G-BA auf der Basis des Berichts, der Situation und der schlechten Evidenz auch unter Berücksichtigung dieser spezifischen Situation zu der Überzeugung kommt, dass man das nicht in der Versorgung lassen kann, ist das seine Entscheidung. – Ermüdetes, betretenes Schweigen? – Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: Wenn wir noch ein paar Minuten Zeit haben, würde ich gerne noch einmal ganz kurz eine konkrete Nachfrage zu TOP 1 stellen, nämlich zur EWING-2008-Studie an Sie, Herr Prof. Jürgens. Sie hatten uns freundlicherweise aus dem Studienprotokoll 2 Seiten zur Verfügung gestellt.

(Fülöp Scheibler: Wir haben das ganze Protokoll! – Heribert Jürgens: Sie haben das ganze Protokoll – vertraulich!)

– Die ganze Studie.

Darin steht, dass die Studie 2017 beendet wird. Ist das aktueller Stand?

Heribert Jürgens: Die Studie hat eine Laufzeit und eine Nachbeobachtungszeit. Die Laufzeit ist zunächst einmal eine budgetrelevante Laufzeit, die von der Krebshilfe bewilligt worden ist. Sie beinhaltet eine Rekrutierung von 6,5 Jahren und eine Nachbeobachtungszeit nach dem letzten eingeschlossenen Patienten von 2 Jahren. Das würde bedeuten: Sie trägt den Namen 2008. Wir haben am 1. Oktober 2009 mit der Rekrutierung des ersten Patienten begonnen. Dann können Sie ausrechnen, was 6,5 und was 8,5 ist.

Das für mich Wichtigste bei der Budgetzuteilung der Deutschen Krebshilfe war, dass ich zum Ende der Laufzeit in Pension bin

(Teilweise Heiterkeit)

und das dann hoffentlich schon einer guten Nachfolge übergeben habe.

Dann kam natürlich das europäische Szenario hinzu. Wir haben neue Regeln, was Studien angeht, das heißt: ein Sponsor, ganz Europa für eine Studie. – Dann kommt Frankreich und sagt: Wir nehmen an keiner Studie unter einem deutschen Sponsor teil, weil wir einen französischen Sponsor haben wollen. – Dann geht der Streit der Kosponsorschaft und der Sponsorschaft los. Das regeln Sie mal in Europa. Ich kann Angela Merkel sehr gut verstehen, dass sie Probleme mit Hollande oder mit anderen hat.

Wir haben im Bunde alles in Europa: Skandinavien, Polen, Benelux, Deutschland, Österreich, aber Frankreich noch nicht wegen der Frage: Wer ist Sponsor? Damit schleppt unsere Rekrutierung. Wir brauchen eine bestimmte Rekrutierung, um die Endpunkte zu erreichen. Es kann also sein, dass wir am Ende noch einmal zwei Jahre zulegen müssen, um die Endpunkte, um die Rekrutierung zu erreichen. Dann muss man den Förderer – zum Beispiel in diesem Fall die Deutsche Krebshilfe – davon überzeugen, dass das nicht von uns verschuldet ist, dass das Projekt wichtig ist und dass wir zum Erreichen der Endpunkte noch einmal eine zweijährige Verlängerung für die Rekrutierung haben müssen.

Aber von allen Ländern, die rekrutieren, sind wir im Plan mit den Rekrutierungszahlen, sodass ich also hoffe, irgendwo noch einmal ein bisschen die Rekrutierungen zu überziehen, weil die Compliance dann abfällt. Eigentlich ist unser Plan, im Plan zu bleiben.

Die PET-Analyse ist nicht auf den Abschluss der Studie angewiesen, weil wir, um die PET-Fragestellung zu beantworten, nicht 500 Patienten pro Arm brauchen.

(Stefan Sauerland: Klar!)

Wir können eine erste Aussage machen; die ist zurzeit in Bearbeitung. Wir laufen auf 300 Patienten zu. Wenn wir 200 Patienten haben und etwas zur PET sagen, haben wir mehr Patienten einheitlich analysiert, als jemals veröffentlicht worden ist.

Stefan Sauerland: Die PET-Analyse würde sich aber nur auf die Stratifikation der Patienten in die einzelnen Arme beziehen und nicht auf die eigentliche Wirksamkeit der Beurteilung in der Interaktion zwischen PET-Ergebnis und Chemotherapie.

Heribert Jürgens: Wir hatten initial gesagt, es gibt verschiedene Ebenen, wie wir die PET beantworten wollen. Was ich sage, bezieht sich ausschließlich auf die erste Ebene, das heißt also: Wie groß ist die Subkohorte der Patienten, die durch PET upgestagt werden? Darüber können wir etwas sagen. Die anderen Fragestellungen sind mit Studien verbunden. Das kann man erst im Anschluss nach Abschluss der Rekrutierung beantworten.

Stefan Sauerland: Eine letzte Nachfrage zur Studie hätte ich noch, weil das Studienprotokoll nicht allen vorliegt. Könnten Sie vielleicht noch einmal erklären, inwieweit die PET-Befundung zentralisiert erfolgt, inwieweit also die PET-Ergebnisse, die im Rahmen der Studie gesammelt werden, durch eine zentrale Stelle befundet werden? Ich glaube, wenn man das so multizentrisch aufzieht, könnten bei der Befundung Probleme auftreten.

Heribert Jürgens: Dieser Frage hat sich der Kollege Weckesser von der Nuklearmedizin in Münster angenommen. Er hat von allen Patienten, die bisher rekrutiert worden sind, die ganzen PET-Bilder und -befunde gesammelt. Das kann man heute alles elektronisch übermitteln. Die Auswertung erfolgt zentral.

(Stefan Sauerland: Danke!)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Für uns ist eine sehr zentrale Frage, weil Sie es gerade erwähnt hatten: Es läuft eine Zwischenauswertung. Diese Zwischenauswertung wäre für die diagnostische Fragestellung des Abschlussberichts möglicherweise relevant – insbesondere, weil wir beim Ewingsarkom überhaupt keine direkten Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren haben. Denken Sie, dass es in absehbarer Zeit Daten gibt, die uns zur Verfügung gestellt werden könnten?

Heribert Jürgens: Was heißt für Sie „absehbar“?

(Teilweise Heiterkeit)

Sind das 3 Monate, 4 Monate oder 6 Monate?

Fülöp Scheibler: Lieber 3 oder weniger.

Heribert Jürgens: Ich muss mit der Botschaft nach Hause gehen und fragen, ob das machbar ist. Ich persönlich würde es begrüßen, wenn wir nach 3 Monaten so weit wären. Wir sind jetzt kurz vor 300 Patienten. Wir haben dann eine sehr viel größere Zahl an Patienten, bei denen wir gerade diese initial ... Ich würde es begrüßen, wenn das machbar wäre. Ich muss das diskutieren. Nehmen Sie das als gute Absicht und nicht als Zusage auf. Ich sehe die Relevanz der Fragestellung, und ich würde mich auch gerne dafür verwenden. Vielleicht bekomme ich Unterstützung von den Kollegen. Die Daten sind ja auch für Sie wichtig.

(Jörg Kotzerke: Ja!)

Der Schatz ist da; wir müssen ihn heben. Wenn wir das zusammen in Angriff nehmen, können wir vielleicht sogar die Zeitschiene von 3 Monaten einhalten, aber das werden wir prüfen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Herr Mandel.

Thomas Mandel: Habe ich die Nachfrage nach dem konkreten Ende der Studie korrekt interpretiert, dass Sie eventuell wegen eines entsprechenden Aussetzungsbeschlusses des G-BA schon entsprechende Zahlen nennen?

Moderator Jürgen Windeler: Das ist nicht unsere Baustelle.

(Thomas Mandel: Klar!)

Das Einzige, was für uns wichtig wäre, ist, in unseren Bericht 2 Dinge schreiben zu können – darauf beziehen sich auch die ganzen Fragen: Es läuft eine Studie.

(Zustimmung von Thomas Mandel)

Diese Studie ist – das ist natürlich das Zentrum – geeignet, bestimmte Fragen zu beantworten.

(Zustimmung von Thomas Mandel)

Sie wird zu einem bestimmten Zeitpunkt fertig sein. Dann muss der G-BA damit machen, was ihn erfreut.

(Thomas Mandel: Ja! Danke!)

Wenn es keine weiteren Wortmeldungen mehr gibt, bedanke ich mich für diese Erörterung. Am Nachmittag führen wir eine weitere durch, damit sich die Anreise auch lohnt.

(Jörg Kotzerke: Vielen Dank!)

Ich darf Sie an dieser Stelle verabschieden und denjenigen, die heute Nachmittag nicht mehr dabei sind, schon einen guten Nachhauseweg wünschen.

(Beifall von den Anzuhörenden)

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 14
A 1.3 Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie.....	A 21

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Amthauer, Holger
Brenner, Winfried
Franzius, Christiane
Hellwig, Dirk
Kotzerke, Jörg



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

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01K
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
D06-01K					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie									

Telefon: +49 (0)551 48857
Telefax: +49 (0)551 48857
Fax: +49 (0)551 48857

office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

EINGEGANGEN

04. Juli 2012

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

gj/tf

29. Juni 2012

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des IQWiG zum Auftrag D06-01K: Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren, Version 1.0 vom 25. Mai 2012

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

für die Möglichkeit, zu oben genanntem Vorbericht vom 25. Mai 2012 Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Der vorliegende Nutzenbericht reiht sich ein in eine Serie von Nutzenberichten und Patienteninformationen, welche mit unzureichender Methodik erstellt wurden. Der selbstdefinierte methodische Rahmen ist aus grundsätzlichen statistischen Überlegungen ungeeignet, um bei den zu betrachtenden seltenen Tumorentitäten, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, den möglichen Nutzen jedwedes diagnostischen Verfahrens (unabhängig von der PET oder PET/CT) zu erfassen. Auf diese Problematik haben wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan bereits hingewiesen.

Erstaunlicherweise wurde in Ihrem Methodenpapier mit der neuen Version 4.0 der bisherige Nutzenbegriff für diagnostische Verfahren der Version 3.0 während der Projektbearbeitung gewechselt. Gerade der Abschnitt, auf den wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan hingewiesen haben, wurde zwischenzeitlich ohne Angabe von Gründen modifiziert. Nach der neuen Methodik ist nun kein patientenbezogener Nutzen mehr darin zu sehen, dass eine klinische Entscheidung verlässlicher (z. B. bei Einsatz eines Untersuchungsverfahrens mit höherer Testgüte) getroffen werden kann. Ein Wechsel der Methodik während der Bearbeitung eines Auftrages verwundert und entspricht nicht den wissenschaftlichen Gepflogenheiten. Im Besonderen beeinträchtigt diese Vorgehensweise die Transparenz von Auswahl, Analyse und getroffenen Entscheidungen.

Mit der gewählten Vorgehensweise können Sie unseres Erachtens Ihrem gesetzlich in §139a SGB V definierten und vom G-BA angeforderten Auftrag der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen Verfahren nicht entsprechen. Das Fazit des fehlenden Nutznachweises war bei der gewählten Vorgehensweise zu erwarten, ist aber nicht gerechtfertigt, nur in Teilen korrekt wissenschaftlich und bewegt sich außerhalb der in §139a SGB V definierten gesetzlichen Vorgaben.

iqwig_d06-01k_vorbericht_stellungnahme_dgn_120629.doc

Unsere Kritik bezieht sich auf

- unvollständige Recherche und fehlende Darstellung des medizinischen Wissenstands
- den intransparenten Ein- und Ausschluss von Studien und Publikationen,
- fehlende Aspekte,
- unvollständige Bearbeitung (Rolle der PET als Ausgangsbefund für weitere Untersuchungen, unzureichende Beachtung von Strahlenschutz-Aspekten) und
- formale Gestaltung des Berichts (Gliederung der Indikationsbereiche, Erstellung einer umfassenden quantitativen Informationssynthese).

Klinische Rolle der PET- und PET/CT-Diagnostik

Bei Knochen- und Weichteiltumoren haben wir es mit seltenen Erkrankungen zu tun, sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen. Das gilt bereits für die übergeordneten Gruppen der Knochen- und Weichteiltumoren wie z. B. Osteosarkome, Ewing-Sarkome und Weichteil-Sarkome, aber erst recht für besondere Subtypen mit bestimmten biologischen Eigenschaften, wie maligne periphere Nervenscheiden-Tumoren (MPNST) mit einer Inzidenz von einem Fall auf ca. 30.000 Personen. Hier sind sauber durchgeführte retrospektive Studien zur PET mit 16 Patienten die größten bisher publizierten Studien. Insbesondere retrospektive Studien mit Rekrutierung aller konsekutiven Patienten stellen die höchste Evidenzstufe dar, welche angesichts der klinischen Versorgungssituation der Betroffenen erreichbar ist.

Die Datenlage kann bei seltenen Erkrankungen nicht so gut fundiert sein wie bei sehr viel häufigeren Entitäten (z. B. Lungenkarzinomen). Im vorliegenden IQWiG-Produkt wird aber der gleiche Maßstab wie bei häufigen Erkrankungen angelegt. Die Kriterien zur Studienauswahl sind inadäquat für seltene Entitäten.

Bisher existieren nur wenige prospektive Studien zur PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren, da die Diagnostik nicht das primäre Ziel der Therapieoptimierungsstudien der GPOH und sonstiger internationaler kideronkologischer Fachgesellschaften ist.

Nur mit konsequentem Einsatz der PET bzw. PET/CT innerhalb dieser Studien, in die > 90% der Patienten mit der entsprechenden Erkrankung im Kindesalter eingeschlossen werden, lassen sich überhaupt repräsentative Daten erheben.

Es werden nur direkte Vergleichsstudien für die Berichterstellung akzeptiert. Der direkte Vergleich mehrerer nuklearmedizinischer bzw. radiologischer Methoden ist allein aus strahlenhygienischer Sicht, zu deren Wahrung wir als Nuklearmediziner gesetzlich verpflichtet sind, insbesondere bei Kindern problematisch. Wenn z. B. FDG-PET und Fluorid-PET parallel zur Skelettszintigraphie beim gleichen Kind bzw. Erwachsenen gefordert würden, wären geplante prospektive Studienkonzepte zur Evaluation ihrer Wertigkeit allein durch die Verweigerung eines positiven Votums der Ethikkommission einer jeden deutschen Universität von vornherein zum Scheitern verurteilt.

Den Blick bei o.g. Entitäten daher nur auf prospektive, qualitativ hochwertige Studien zu richten bzw. als Basis für die Nutzenbewertung heranzuziehen und zu verwenden, um Indikationen der PET bzw. PET/CT mit Potenzial zu erkennen, ist daher nicht geeignet bzw. ist unzulässig.

Beispielweise werden bei den Sarkomen im Kindesalter in den retrospektiven Studien in der Regel die gleichen Schlussfolgerungen gezogen wie bei prospektiv gewonnenen Daten. Diesbezüglich gab es keine sich widersprechenden Ergebnisse.

In der interdisziplinären Leitlinie für die PET bzw. PET/CT im Kindesalter (AWMF 031-049) werden im Konsens der DGN mit der GPOH und der Kinderradiologie Indikationen bei Sarkomen benannt.

PET bzw. PET/CT ist bei den Sarkomen Stand der Wissenschaft und Technik, siehe aktuelle Lehrbücher (z. B. Schober/Heindel 2007). Dabei basiert der medizinische Wissenstand wesentlich auf vor allem retrospektiven Studien (Daldrup-Link 2001, Eary 2002, Fletcher 1997, Franzius 2000a, Franzius 2000b, Franzius 2001, Franzius 2002a, Franzius 2002b, Franzius 2006, Furth 2006, Gerth 2007, Gyorke 2006, Hawkins 2002, Hawkins 2005, Herrmann 2012, Iagaru 2006, Jones 1996, Kleis 2009, Kneisl 2006, Lucas 1998, Nair 2000, Schulte 1999, Treglia 2012, Walter 2011, Walter 2012).

Im Folgenden tragen wir übersichtsweise die unserer Einschätzung nach bedeutendsten Anwendungsbereiche der PET bzw. PET/CT bei verschiedenen Subentitäten von Knochen- und

Weichteiltumoren zusammen, explizit bei Ewing-Sarkomen, Weichteilsarkomen (mit selteneren Subentitäten) sowie Osteosarkomen.

1. Ewing-Sarkome

Die PET bzw. PET/CT ist in die aktuelle Therapieoptimierungsstudie der Ewing-Sarkom-Studiengruppe (Leiter: Prof. Dr. Jürgens, Münster) als Standard-Diagnostik sowohl in der Primärdiagnostik als auch nach neoadjuvanter Chemotherapie integriert. Das entsprechende Studienprotokoll wird Ihnen gewiss auf Nachfrage bei der Studienleitung zur Kenntnis gegeben.

In der klinischen Realität erhalten nahezu alle Kinder mit Erkrankung an einem Ewing-Sarkom eine PET- bzw. PET/CT-Diagnostik. Die PET bzw. PET/CT ist im initialen Staging und in der Therapiekontrolle sowie bei der Frage nach Rezidiven als de-facto-Standard etabliert und wird von den behandelnden Kinderonkologen gefordert (siehe auch Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Ewing-Tumoren der GPOH, AWMF 025-006).

Retrospektive Studien kommen hier einheitlich zu den gleichen Schlussfolgerungen und lassen den Nutzen für folgende klinische Fragestellungen erkennen:

Indikationen für FDG-PET bzw. -PET/CT:

Initiales Staging, insbesondere bei der Erhebung des Ganzkörperstatus bezüglich der Beuteilung einer Fernmetastasierung in Knochen(mark) und Weichteilen:

Die FDG-PET- bzw. PET/CT-Untersuchung ist der klassischen Skelettszintigraphie in der Diagnostik von Skelettmanifestationen überlegen. Bezüglich der Lymphknotendiagnostik ist die FDG-PET- bzw. PET/CT-Untersuchung der CT überlegen. Für die Diagnostik von Lungenmetastasen ist ggf. zusätzlich eine Thorax-CT notwendig (oder im Rahmen der PET/CT integriert durchzuführen), da für die Beurteilung der Lunge FDG-PET alleine nicht ausreichend ist.

Therapiekontrolle:

Die FDG-PET bzw. PET/CT erlaubt nach neoadjuvanter Chemotherapie die Planung der Lokaltherapie in Abhängigkeit vom nicht-invasiv durch PET bzw. PET/CT ermittelten Ansprechen auf die Therapie. Dies umfasst auch das Re-Staging (im Sinne einer Ausbreitungsdiagnostik) vor ausgedehnten bzw. mutilierenden Lokaltherapien (z. B. Hemipelvektomie oder Amputationen). Es ist unbedingt eine prätherapeutische Basis-PET- bzw. PET/CT-Untersuchung notwendig, damit die PET zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann. Die initiale Staging (Basis)-PET-Untersuchung ist dabei als integraler Bestandteil der Untersuchungsmethode einer Restaging-PET bzw. -PET/CT anzusehen.

Rezidivdiagnostik:

Die FDG-PET bzw. -PET/CT ist bei der **Erkennung von Rezidiven** der morphologischen Bildgebung überlegen, da hier posttherapeutische Veränderungen über lange Zeit die Diagnostik erheblich erschweren bzw. mögliche Rezidive innerhalb von therapieassoziierten Gewebeerkrankungen verborgen bleiben können. Bei der **Ausbreitungsdiagnostik bei Rezidiven** entspricht die Situation derjenigen bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik mit den oben genannten Vorteilen in der Ganzkörperdiagnostik (insbesondere Knochen(mark) und Weichteile und Lymphknoten) und mit den Einschränkungen bei der Lunge (CT-Komponente erforderlich).

2. Weichteilsarkome

Zur PET bzw. PET/CT bei Weichteilsarkomen gibt es einige Publikationen, wenn auch nicht in dem Umfang wie bei Knochentumoren. Die grundsätzlichen Überlegungen gelten analog zu den Ewing-Sarkomen. Gerade während der letzten Jahre sind einige (retrospektive) Studien publiziert worden. Diese Studienergebnisse stammen aus kleineren Patientenkollektiven, was wegen der Seltenheit der Tumorentität zu erwarten ist. Die Studien belegen homogen den potentiellen Nutzen der FDG-PET bzw. PET/CT.

Rhabdomyosarkome

- Arush M et al. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:440-5
- Baum SH et al. JNM 2011, 52:1535-1540
- Peng F et al. Clin Nucl Med 2006, 31:394-397
- Ricard F et al. Clin Nucl Med 2011: 36:672-677

Kindliche Sarkome

- Völker T et al. JCO 2007, 25:5435-5441

Restaging bei kindlichen Sarkomen

- Arush MW et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 49:901-905

Kindliche Tumoren, einschließlich seltener Sarkome

- Kleis M et al. *EJNMMI* 2009, 36:23-36

Substitution der klassischen Skelett-Szintigraphie durch FDG-PET

- Walter F et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012, 34:131-136

Bei den Weichteilsarkomen sind die Hauptmetastasierungsorte Knochen, Lymphknoten (viel häufiger als bei den Knochensarkomen) und Lunge. Manifestationen in Knochen(mark) und Weichteilen werden von der FDG-PET bzw. -PET/CT mit hoher Treffsicherheit erfasst. Hierbei ist dieses Untersuchungsverfahren der klassischen Skelettszintigraphie bzw. der CT überlegen, zumal FDG-PET bzw. -PET/CT eine höhere Spezifität hat.

In der Leitlinie Weichteilsarkome (AWMF 025-007) der GPOH ist FDG-PET bzw. PET/CT als „im Einzelfall notwendig“ bei der Primärtumordiagnostik, beim Staging und bei der Therapiekontrolle und Rezidivdiagnostik verankert.

Die Indikationen für FDG-PET bzw. -PET/CT sind identisch mit denen, die wir für die Ewing-Sarkome benannt haben. Darüber hinaus kann aus pathophysiologischen Überlegungen (höchste FDG-Aufnahme spricht für höheres Tumorgading) die PET- bzw. PET/CT-Diagnostik im Einzelfall indiziert sein, um die Lokalisation einer Biopsie zu planen (Brenner 2006b), auch wenn es keine umfangreichen Daten für Biopsieplanung, Grading und Dignitätsbeurteilung von Weichteiltumoren gibt.

Bei malignen peripheren Nervenscheiden-Tumoren (MPNST) gibt es gute Daten zur PET- bzw. PET/CT-Diagnostik in der Dignitätsbeurteilung und Differenzierung zwischen dem (plexiformen) Neurofibrom vs. MPNST, so dass es eine Indikation im Screening von Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) und multiplen plexiformen Neurofibromen (PNF) gibt (Brenner 2006a, Mautner 2007).

In den USA ist eine Studie zur Bedeutung der FDG-PET/CT bei der Response-Beurteilung nach Chemotherapie von Weichteilsarkomen initiiert worden, basierend auf umfangreichen Daten, welche die Bedeutung der FDG-PET belegen. In der Anlage finden Sie die uns zugegangene Synopse der Studie (Herrmann Sarcoma_Response_Proposal_120510.pdf) mit Verweisen auf die relevante Literatur und den Kontaktdaten der Studienkoordinatoren.

3. Osteosarkome

Bei dieser Tumorentität unterscheidet sich die Situation von den Ewing-Sarkomen und Weichteiltumoren. Das Osteosarkom weist einen erhöhten Knochenstoffwechsel auf und produziert selbst Knochenmatrix und damit die Zielstruktur der knochenaffinen Radiopharmaka wie z. B. der Phosphonate, die bei der klassischen Skelettszintigraphie eingesetzt werden (Brenner 2003). Die klassische Skelettszintigraphie und (besser) die messtechnische Weiterentwicklung F-18-Fluorid-PET bzw. -PET/CT eignen sich gut für die Erkennung von ossären Tumormanifestationen bei Osteosarkomen (Primärtumor, Knochenmetastasen).

Theoretische Überlegungen und Analogien zu anderen Entitäten und Studien an Erwachsenen legen den Schluss nahe, dass die F-18-Fluorid-PET bzw. -PET/CT der klassischen Skelettszintigraphie deutlich überlegen ist.

Lungenmetastasen sind häufig, Weichteilmetastasen sind eher selten. Beide nicht-ossären Fernmetastasen werden durch die tumoreigene Osteoidbildung nicht selten mit der klassischen Skelettszintigraphie und methodenbedingt noch häufiger mit der F-18-Fluorid-PET bzw. PET/CT erkannt. Allerdings zeigen nicht alle dieser nicht-ossären Fernmetastasen eine vermehrte Aufnahme von knochenaffinen Tracern und entgehen so (biologisch bedingt) dem Nachweis mit der Skelettszintigraphie bzw. der F-18-Fluorid-PET bzw. PET/CT. Für die pulmonalen Filiae ist die CT hier das sensitivste Verfahren (z. B. auch in Kombination mit einer PET/CT). Für die Weichteilmetastasen ist die FDG-PET und -PET/CT das sensitivste Verfahren.

Die Indikationen für FDG-PET bzw. -PET/CT differieren etwas von denen bei den vorgenannten Sarkom-Typen:

Initiales Staging:

FDG-PET bzw. -PET/CT kann im Einzelfall nützlich sein, meist reichen allerdings die klassische Skelettszintigraphie und die CT-Untersuchung des Thorax zur Metastasendetektion. Bei

fraglichen, widersprüchlichen Ergebnissen der üblichen konventionellen Bildgebung ist die FDG-PET bzw.

-PET/CT das nicht-invasive Verfahren der Wahl zur finalen Klärung von diskordanten Befunden. Für die Erkennung von Lungenmetastasen ist zusätzlich die Thorax-CT-Komponente notwendig, da für die Beurteilung der Lunge FDG-PET alleine nicht ausreicht.

Therapiekontrolle:

Wie bei den sonstigen Tumorentitäten bereits aufgeführt, erlaubt die FDG-PET bzw. PET/CT nach neoadjuvanter Chemotherapie die Planung der Lokalthherapie in Abhängigkeit vom nicht-invasiv durch PET bzw. PET/CT ermittelten Ansprechen auf die Therapie.

In der Leitlinie über Osteosarkome der GPOH ist die PET bzw. PET/CT dazu als Methode genannt. Retrospektiv erhobene Daten (Brenner 2004) zeigen, dass hierzu FDG-PET besser geeignet ist als die klassische Skelettszintigraphie. Die Alternativmethode dynamische MRT ist im Vergleich zur PET-Methodik nur wenig standardisiert und viel wesentlicher, zum aktuellen Zeitpunkt nur als lokales Expertenwissen verfügbar. Osteosarkome zeigen ein breites Spektrum der tumoralen FDG-Aufnahme. Daher ist eine initiale FDG-PET als Ausgangsuntersuchung für eine PET-basierte Verlaufskontrolle für die Beurteilung des Ansprechens auf Induktionsbehandlungen unabdingbar und als unbedingt notwendig zu betrachten. Ohne Kenntnis des initialen Stoffwechselliveaus ist dies nicht möglich. Auch dies wird im klinischen Kontext von den zuweisenden Onkologen gefordert. Daher ist die initiale Basis-PET-Untersuchung als integraler Bestandteil der Untersuchungsmethode einer Restaging-PET bzw. -PET/CT anzusehen.

Rezidivdiagnostik:

Die FDG-PET bzw. -PET/CT ist bei der **Erkennung von Rezidiven** der morphologischen Bildgebung, aber (bei FDG-aiden Osteosarkomen) auch der klassischen Skelettszintigraphie und F-18-Fluorid-PET überlegen, da hier posttherapeutische Veränderungen und reaktive Veränderungen am Knochen (Randreaktionen neben Osteosynthese-Material, Abstützreaktionen bei mechanischer Belastung) über lange Zeit die Diagnostik erheblich erschweren bzw. erst zu spät offenkundig werden. Bei der **Ausbreitungsdiagnostik bei Rezidiven** entspricht die Situation derjenigen bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik mit den oben genannten Vorteilen in der Ganzkörperdiagnostik (insbesondere Knochen(mark) und Weichteile und Lymphknoten) und mit den Einschränkungen bei der Lunge (CT-Komponente erforderlich).

Über die Betrachtung dieser Tumorentitäten hinaus umfasst das Beratungsthema weitere Erkrankungen:

Fehlende Tumorentitäten

Die Betrachtung von gastrointestinalen Stroma-Tumoren (GIST) fehlt gänzlich. Die FDG-PET erlaubt die frühzeitige Beurteilung des Ansprechens auf die Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Unklar ist, warum das Plasmozytom als häufigster osteomyelogener Tumor (Inzidenz höher als bei Ewing-Sarkomen) oder sekundäre Knochentumoren (Knochenmetastasen) in Ihrem Bericht nicht betrachtet werden.

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

Der Zeitraum der Literatur-Recherche ist inadäquat

Die Abfragen der Literatur-Datenbanken erfolgten vor etwa zwei Jahren. Eine Aktualisierung kurz vor Abschluss der Nutzenbewertung ist nicht dokumentiert. In letzter Zeit wurden jedoch eine ganze Reihe wichtiger Arbeiten veröffentlicht. Beispielsweise sind die NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) on Bone Cancer von 2012, die Evidenzsynthese von Treglia et al. 2012, neue Primärliteratur wie Herrmann et al. 2012 zu beachten.

Die methodische Vorgehensweise der Analyse von Meta-Analysen wird abgelehnt, sie ist intransparent

Sie haben eine Reihe von Fragestellungen formuliert. Durch die Beschränkung der Literatur-Analyse auf einerseits Meta-Analysen und andererseits Primärliteratur, welche nicht in diesen Meta-Analysen enthalten ist, kommt es zu einer unzulässigen Begrenzung der eingeschlossenen Primärliteratur. Das liegt daran, dass die Meta-Analysen Dritter durchaus unter anderen Fragestellungen als bei Ihnen durchgeführt wurden. Durch Ihren grundsätzlichen Ausschluss von Primärliteratur, welche bereits in eingeschlossenen Meta-Analysen erfasst ist, nehmen Sie sich

selbst die Möglichkeit, eine Informationssynthese anhand der Daten aus der Primärliteratur im Hinblick auf Ihre Fragestellung durchzuführen. Damit werden Sie dem Auftrag des G-BA, einen themen- und fragestellungsbezogenen Nutzenbericht zu erstellen, nicht gerecht.

Fehlende Nachvollziehbarkeit der Zuordnung von Ausschlussgründen der Literatur zu Themengebieten des zu bearbeitenden Auftrages.

Da Sie auftragsgemäß mehrere Fragestellungen zu mehreren Tumorentitäten und Indikationsbereichen zu bearbeiten hatten, wäre es hilfreicher, die Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Literatur anhand mehrerer Diagramme wie Abbildung 1 Ihres Berichtes zu illustrieren und separate Auflistungen vorzunehmen. In der vorliegenden Form ist nicht nachvollziehbar, warum welche Arbeiten für welche Fragestellung akzeptiert bzw. ausgeschlossen wurden.

Wir fordern daher konkret, dass eine Aufstellung getrennt nach Tumorentitäten und Indikationsbereichen erfolgt, um die gebotene Transparenz zu gewährleisten, insbesondere im Hinblick auf die parallele Bearbeitung mehrerer Themaufträge, wie im Berichtsplan zu sehen.

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 bei der systematischen Metaanalyse der Primärliteratur.

Uns ist bewusst, dass der Einschluss retrospektiver Studien ein Verzerrungspotential aufweist und daher eine aufwendigere Sichtung der Publikationen erforderlich ist als bei Beschränkung auf wenige prospektiv gewonnene Daten. Dieses handwerklich aufwendigere Vorgehen muss allerdings gewählt werden, um fachlich korrekt zu arbeiten. Insbesondere im Hinblick auf seltenere Subentitäten des zu bearbeitenden Themas ist wegen der geringen Fallzahlen der Erkenntnisgewinn anhand retrospektiv gewonnener Daten unumgänglich.

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 und Vergleich der Ergebnisse von weiteren Untersuchungsmodalitäten (z. B. Tumormarker, CT, MRT oder invasive Diagnostik) ist für die Nutzenbewertung hilfreich. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Evidenzsynthesen kategorisch ausgeschlossen werden, die ausschließlich die Alternativverfahren wie z. B. CT oder MRT analysieren, ohne dass sie gleichzeitig Daten zur PET- oder PET/CT-Diagnostik enthalten. Die verschiedenen Verfahren müssen 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 Untersuchungsverfahren.

Strahlenschutz-Aspekte

Ihre Argumentation zu Strahlenschutzaspekten ist nicht schlüssig. Ihr fragwürdiger Nutzenbegriff führte zu einer unvollständigen Darstellung des medizinischen Wissenstandes. Strahlenschutzaspekte beziehen sich nicht nur auf große Populationen, sondern insbesondere auf den individuellen Patienten und darüber hinaus bei vorliegender Patientenpopulation auch auf die sehr kleinen und jungen Patienten.

Kriterien für akzeptable Primär-Literatur und Evidenz-Synthesen

Die Bewertung der im geplanten Nutzenbericht zu betrachtenden Evidenz-Synthesen soll anhand der QUADAS-Methodik (bzw. QUADAS-2-Methodik) erfolgen. Diese Vorgehensweise ist nicht unumstritten, insbesondere beim Einsatz für die Metaanalyse von Studien mit bildgebender Diagnostik (Weber, J Nucl Med 2011). Die Bilddaten enthalten aufgrund der räumlichen

Darstellung von Struktur und Funktion mehr an Information als nur das Vorhandensein oder Fehlen einer bestimmten Erkrankung.

Wir befürchten daher, dass der medizinische Wissenstand zur PET-Diagnostik nicht adäquat erfasst wurde und dargestellt wird. Wichtige Primärliteratur bzw. Metaanalysen sind wahrscheinlich nach den gewählten Maßstäben für die weitere Betrachtung inakzeptabel, weil es sich zumindest teilweise um eine retrospektive Rekrutierung der Patientenkollektive handelt oder Vergleiche mit weiteren Untersuchungsverfahren wie der MRT fehlen.

Parallele Prüfung von Vergleichstechnologien ?

Es wurde nur Primärliteratur akzeptiert, die Vergleichstechnologien in derselben Studie untersuchen (sogenannte direkte Vergleiche). Diese Beschränkung verhindert, den verfügbaren medizinischen Kenntnisstand, z. B. die diagnostische Testgüte der FDG-PET bei den beauftragten Tumorentitäten in den verschiedenen Indikationsfeldern, zusammenzustellen. Diese Informationen wird der G-BA jedoch bei seiner weiteren Begutachtung benötigen, z. B. um festzustellen, ob es sich um Untersuchungsverfahren mit Potential für eine Erprobung gemäß §137e SGB V handelt. Mit dem momentan geplanten Vorgehen wird diese Aussage nicht aus dem Bericht abzuleiten sein.

Unterscheidung nicht-invasiver und invasiver Verfahren

Die Betrachtung diagnostischer Verfahren muss unter dem Aspekt der Invasivität der einzelnen Methoden erfolgen. Die PET bzw. PET/CT ist nicht-invasiv und nicht ohne gleichzeitige Berücksichtigung von Komplikationsraten bzw. Ablehnungs- und Misserfolgsquoten zu vergleichen.

Kein direkter Nutznachweis wegen fehlender Studien zum Zusatznutzen

Vermutlich gibt es momentan keine Literaturdaten über den Zusatznutzen der PET bzw. PET/CT im Sinne Ihrer formalen Anforderungen (Einfluss der Durchführung einer PET auf patientenrelevante Endpunkte). Umso wichtiger ist es, dass man die Erkenntnisse aus der verfügbaren Literatur nach dem Prinzip der „linked evidence“ zusammenführt. In den USA sowie anderen europäischen Gesundheitssystemen, z. B. in Italien, ist man so aufgrund der verfügbaren Literatur zur Zulassung der FDG-PET z. B. bei der Diagnostik des M. Alzheimer gekommen.

Daher ist die Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes in einer (quantitativen) Evidenzsynthese erforderlich. Das ist die Basis für die Dokumentation des Potentials der PET- und PET/CT-Diagnostik, auch im Hinblick auf „Erprobungen“ gemäß §137e SGB V.

Wir sehen hinreichendes Potential der PET- bzw. PET/CT-Diagnostik bei Knochen- und Weichteiltumoren, weil die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Wir hoffen, dass wir Ergänzungen für die umfassende Bearbeitung des wichtigen Themas geben konnten. Zusammenfassend zeigt der Vorbericht methodische Mängel und Auslassungen. In der vorliegenden Form erscheint er wenig geeignet, als Grundlage einer Nutzenbewertung des G-BA und als Entscheidungsgrundlage über den Einsatz der PET- und PET/CT in der Krankenversorgung zu dienen.

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. Christiane Franzius
Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nuklearmedizin der DGN



Prof. Dr. med. Holger Amthauer
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg



Prof. Dr. med. Winfried Brenner
Klinik für Nuklearmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin

Literatur:

1. Arush M, Bar Shalom R, Postovsky S, et al. Assessing the use of FDG-PET in the detection of regional and metastatic nodes in alveolar Rhabdomyosarcoma of extremities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:440-5
2. Arush M, Israel O, Postovsky S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with (18)fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases in pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:901-905
3. Baum SH, Frühwald M, Rahbar K, Wessling J, Schober O, Weckesser M. Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. *J Nucl Med.* 2011;52:1535-40
4. Brenner, W., Bohuslavizki, K.H., Eary, J.F.: PET imaging of osteosarcoma. *CME-Review J. Nucl. Med.* 44, 930-942 (2003)
5. Brenner, W., Conrad, E.U., Eary, J.F.: FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31, 189-195 (2004)
6. Brenner, W., Friedrich, R.E., Gawad, K.A., Hagel, C., von Deimling, A., de Wit, M., Buchert, R., Clausen, M., Mautner, V.F.: Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33: 428-432 (2006a)
7. Brenner, W., Hwang, W., Vernon, C., Conrad, E.U., Eary, J.F. Risk assessment in liposarcoma patients based on FDG-PET imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33:1290-1295 (2006b)
8. Daldrup-Link HE, Franzius C, Rummeny EJ, et al. Whole body MRI for detection of bone marrow metastases in pediatric patients: Comparison with skeletal scintigraphy and FDG-PET. *Am J „Roentgenol* 2001;177:229-36
9. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measurement by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1149-54
10. Fletcher BD. Imaging pediatric bone sarcomas: Diagnosis and treatment-related issues. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1477-94
[Diese Quelle ist aus Gründen des Copyrights nicht als Anlage beigefügt.]
11. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18-FDG-PET compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med* 2000a;25:874-81
12. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000b;27:1305-11
13. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12:479-86
14. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. Prognostic significance of F-18-FDG and Tc-99m-Methylene Diphosphonate Uptake in Primary Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2002a;43:1012-7
15. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: Comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002b;13:157-60
16. Franzius C, Jürgens KU, Vormoor J. PET/CT with diagnostic CT in the evaluation of childhood sarcoma. *Am J Roentgenol* 2006;186:581
17. Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D, Vondran F, Plotkin M, Stöver B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28:501-12.
18. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med.* 2007 Dec;48(12):1932-9.
19. Gyorke T, Zajic T, Lange A, et al. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun* 2006;27:17-24

20. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, et al. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-Fluorodeoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography. *Cancer* 2002;94:3277-84
21. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [F-18]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8828-34
22. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Schuster T, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC. 18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1;18(7):2024-31.
23. Iagaru A, Quon A, McDougall I, et al. F-18 PET/CT evaluation of osseous and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2006;31:754-60
24. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, et al. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using Fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1996;37:1438-44
25. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, Schreck C, Chu PW, Hawkins RA, Franc BL. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jan;36(1):23-36.
26. Kneisl J, Patt J, Johnson J, et al. Is PET useful in detection occult nonpulmonary metastases in pediatric bone sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:101-4
27. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JCH, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80-B:441-7
28. Mautner, V.F., Brenner, W., Fünsterer, C., Hagel, C., Gawad, K.A., Friedrich, R.E.: Clinical relevance of positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the progression of internal plexiform neurofibroma in NF1. *Anticancer Res.* 27: 1819-1822 (2007)
29. Nair N, Ali G, Green AA, et al. Response of osteosarcoma to chemotherapy. Evaluation with F-18 FDG-PET scans. *Clin Positron Imaging* 2000;3:79-83
30. Peng F, Rabkin G, Muzik O. Use of 2-deoxy-2-[F-18]-fluoro-D-glucose positron emission tomography to monitor therapeutic response by rhabdomyosarcoma in children: Report of a retrospective case study. *Clin Nucl Med* 2006;31:394-7
31. Ricard F, Cimarelli S, Deshayes, et al. Additional Benefit of F-18 FDG PET/CT in the Staging and Follow-up of Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36:672-677
[Diese Quelle ist aus Gründen des Copyrights nicht als Anlage beigefügt.]
32. Schober O, Heindel W. PET-CT. Referenzreihe Radiologie, Thieme-Verlag ISBN-13: 9783131432216, 2007
33. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG-PET. *J Nucl Med* 1999;40:1637-43
34. Treglia G, Salsano M et al. Diagnostic accuracy of F-18-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol* (2012) 41: 249-256.
35. Völker T, Denecke T, Steffen I et al. Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients: Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5435-5441.
36. Walter F, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, Walter MA, Czernin J. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;28(7):579-87.
37. Walter F, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S, Federman N. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to F-18-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol* 2012, 34:131-136
38. Weber WA, Is There Evidence for Evidence-Based Medical Imaging? *J Nucl Med* 2011 52:745-765

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur sowie Studiensynopse Hermann_Sarcoma_Response_Proposal_120510.pdf (eingereicht in elektronischer Form mit zwei E-Mails vom 2. Juli 2012)
- 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. C. Franzius
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. H. Amthauer
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. W. Brenner

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Acikgöz, Öslem

Dippmann, Anja

Neumeyer-Gromen, Angela

Rüther, Klaus

Schlottmann, Nicole



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01K-
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Bundesverband der Krankenkassen in der Bundesrepublik Deutschland
IL					GI					
AM					Komm					
NMV					VW					
VQ					GO					
Biometrie										

Unser Zeichen

Dez. V

Telefon

Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 - [REDACTED]

Telefax

+49 (0) 30 3 98 0 [REDACTED]

Datum

02.07.2012
EINGEGANGEN
05. Juli 2012

**Stellungnahme der DKG zum Vorbericht D06-01K
"Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und
Weichteiltumoren"**

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.

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 Knochen- und Weichteiltumoren 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:

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegetystraße 3 · D-10623 Berlin

Telefon +49 (0) 30 3 98 01-0
Telefax +49 (0) 30 3 98 01-3000

dkg@mail@dkggev.de · www.dkggev.de

Rue d'Arlon 50
B-1000 Brüssel

Telefon +32 (0) 2 262-0594
Telefax +32 (0) 2 262-0598

europa@dkggev.de

Commerzbank AG
Konto-Nummer [REDACTED]

BIC (SWIFT-Code) [REDACTED]
IBAN: [REDACTED]

UST-IdNr. DE11 [REDACTED]

1. Die letzte Suche nach Primärliteratur in bibliografischen Datenbanken fand am 16.02.2010 statt. Die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt mehr als 2 Jahre später. Auch wenn es sich um ein aufwändiges Auswertungsverfahren handelt, ist dieser lange Zeitraum unverständlich und nicht akzeptabel. Die hier vorliegende Stellungnahme erfolgt damit auf Grundlage einer dargestellten Evidenzlage, die nicht mehr aktuell ist. Wir bitten Sie, diese Verzögerung zu erläutern und den Mangel zu beheben.
2. **Seite 2: ad 1.1** Definition des Krankheitsbildes: *„Der vorliegende Bericht fokussiert allein auf die Diagnostik der bösartigen Tumoren der Knochen und WeichteileKnochentumoren sind seltene Neubildungen, die vom Knochengewebe ausgehen. Dabei gibt es Überschneidungen mit der Gruppe der Weichteiltumoren. Wie die Weichteiltumoren werden sie nach dem Ursprungsgewebe klassifiziert.“* Analog zum Vorgehen bei den Weichteiltumoren sollte auch bei den Knochentumoren eine Nennung der Entitäten oder zumindest der Obergruppen nach Fletcher vorgenommen werden.
3. Bezüglich Ihrer Referenz [26] besteht Aktualisierungsbedarf: die angegebenen URL ist nicht mehr abrufbar, die Leitlinien des Tumorzentrums Freiburg existieren nicht mehr. Ebenso ist die zur Referenz [120] angegebenen URL nicht abrufbar. Da sich im Bericht keine Information findet, ob eine Aktualisierung der Hintergrundinformationen überhaupt vorgesehen ist, bitten wir Sie, Ihre Quellenangaben im gesamten Bericht zu überprüfen und aktuell verfügbare Daten zu nutzen, nicht zuletzt, um den Stellungnehmenden die Notwendigkeit aufwändiger Aktualisierungshinweise zu ersparen.
4. **Seiten 5 und 6 ad „1.5 Klassifikation“:** eine kursorische Prüfung der angegebenen TNM Klassifikation sowie Stadieneinteilung zeigt, dass hier nicht die aktuelle Version der AJCC bzw. UICC [Union for International Cancer Control; TNM classification of malignant tumors – 7th edition, slide 38ff, <http://www.uicc.org/node/7735>] für das Weichteilsarkom zugrunde gelegt wurde. Wir bitten, dieses zu aktualisieren. Gleiches gilt für die Knochentumoren.
5. **Seite 7 ad 1.6 „diagnostische Verfahren“:** Ihre Ausführungen zur Diagnostik beim Weichteil- und Osteosarkom, insbesondere die Absätze 2 bis 4 auf Seite 7, müssen um einen ergänzt werden und weisen zum anderen eine inhaltliche Diskrepanz zu Ihren Ausführungen von Seite 143-4 auf: Im Gegensatz zu Ihrer Aussage auf Seite 7, die DGHO Leitlinie (Ihre Referenz [37]) und die Leitlinien der DGKJ (Ihre Referenzen [34] und [35]) stimmten *mit der ESMO Leitlinie überein*, gehen beide genannten Leitlinien hinsichtlich ihrer Empfehlungen zur PET über die Vorschläge der ESMO hinaus: Sowohl die DGHO (beim Weichteilsarkom) als auch die GPOH (beim Weichteil- und Knochensarkom) empfehlen in Einzelfällen für die lokale als auch für die systemische Ausbreitungsdiagnostik bzw. Verlaufskontrollen die PET bzw. PET CT.
6. **Ad Kapitel 1.8 „Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Knochen- und Weichteiltumoren“:** Im Gegensatz zu Ihren Ausführungen im Absatz 4 auf Seite 8 des Vorberichts reflektiert die Leitlinie des American College of Radiology (ACR) (Ihre Referenz [38]) den Einsatz der PET zur Biopsie-Planung und Verlaufskontrolle bei Weichteiltumoren (Seite 5 ebenda). Ebenso misst das ACR der PET in der Diagnostik von Knochentumoren (Ihre Referenz [39]) nicht nur bei der Klärung malignitätsverdächtiger Röntgenbefunde [*may be appropriate*] eine Rolle bei (Seite 2 ebenda), sondern räumt ihr auch eine mögliche Bedeutung als

Alternative zum MRT bei Patientenunverträglichkeit und zur Biopsie-Planung ein (siehe Seite 4 ebenda). Ihre Ausführungen auf Seite 8 weisen ebenfalls eine inhaltliche Diskordanz zu Ihren Ausführungen von Seite 143-4 auf. Wir schlagen daher eine Richtigstellung vor.

7. Ergänzend sollten auch noch die Kriterien des ACR zum Screening auf pulmonale Metastasen in den Bericht aufgenommen werden. Diese empfehlen das Ganzkörper-PET als mögliche geeignete Maßnahme [*may be appropriate*] bei Knochen- und Weichteiltumoren [<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/ScreeningForPulmonaryMetastases.pdf>; frei zugängliches Onlinedokument].
8. **Ad Kapitel 1.6 und 6.2:** Bitte ergänzen Sie hierzu die NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Weichteiltumore [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf. kostenfreier passwortgeschützter Zugang], und – Knochentumore [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf. kostenfreier passwortgeschützter Zugang], die unter bestimmten Voraussetzungen die PET, PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren empfehlen.
9. **Seite 3; Ihre Referenz [10]:** In der angegebenen Quelle, der Publikation „*Krebs in Deutschland 2003-2004*“ des Robert Koch-Instituts, können wir keine Mortalitätsraten für Weichteilsarkome finden. Bitte nennen Sie die Seitenzahl für Ihre Zitation.
10. 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 des Gesetzes (SGB V) und der Verfahrensordnung des G-BA. Die Berücksichtigung der aktuell vorhandenen medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz wird so nur eingeschränkt vorgenommen. 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 teilen Ihr Bedauern über das Fehlen von Studien der Evidenzstufe I, weisen aber 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.
11. Bei Ihrer Bewertung diagnostischer Tests berufen Sie sich auf die „Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme“, die „Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht zieht“. Dieser Sichtweise habe sich die Verfahrensordnung des G-BA angeschlossen. Wie bereits mehrfach von uns angemerkt, ist dies nicht der Fall. Der diesbezüglich von Ihnen genannte Paragraph (§ 18) ist in der Verfahrensordnung des G-BA nicht existent. Eine Limitierung der Bewertung auf der von Ihnen genannten Grundlage findet sich in der Verfahrensordnung des G-BA nicht. Darüber hinaus bleibt nach wie vor unklar, was das IQWiG mit dem Ausdruck „westliches Gesundheitssystem“ meint.

12. Verzerrungspotenzial

In diesem Bericht wird der Thematik des Verzerrungspotenzials ein breiter Raum gewährt. Bei genauer Betrachtung finden sich jedoch Inkonsistenzen mit daraus resultierendem Korrekturbedarf. Im Folgenden werden einige Aspekte beispielhaft genannt:

Tabelle 13: Es sollte in dieser wie in nachfolgenden Tabellen zum Verzerrungspotenzial erläutert werden, wie die Einschätzung letztlich vorgenommen wurde. So wurde das Verzerrungspotenzial von Yoshida als „hoch“ eingestuft, obwohl nur 1 Kriterium nicht erfüllt wurde (F8), das von Schulte als „niedrig“, obwohl 2 Kriterien fraglich waren, und wiederum das von Aoki (2001) als hoch, da 3 Kriterien fraglich waren. Eine solche Erläuterung sollte in allen Tabellen zum Verzerrungspotenzial erfolgen.

Kapitel 5.3.2.1: Bei der Primärdiagnostik wurde in der Regel als Referenztest die Histologie herangezogen. Anders als bei der Nachbeobachtung ist bei der Histologie die Zeit zwischen Indextest und Referenztest weit weniger relevant und daher kein ausreichender Grund für eine Verzerrung. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass auch bei fehlender Angabe zum Zeitraum zwischen Index- und Referenztest dann kein Verzerrungspotenzial besteht, wenn der Zeitraum zwischen Vergleichs- und Referenztest als gleich oder zumindest als ähnlich angenommen werden muss. Letztes wird auch die maßgebliche Begründung dafür sein, dass dieser Zeitraum nicht angegeben wurde.

Auch, wenn das Verzerrungspotenzial nicht zum Ausschluss geführt haben soll, wird an vielen Stellen des Berichts deutlich, wie kategorisch und damit Praxis- und Relevanzfern der Umgang mit dem Problem der Verzerrung ist. So wird in Kap. 5.7.1.2 bemängelt, dass „bei allen 5 Studien die Angabe [fehle], ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren.“ Zuvor war jedoch in Tabelle 49 festgestellt worden, dass in diesen Studien der Referenztest aus der Histologie bestand. Die Vorstellung, dass diese durch das Wissen um das PET-Ergebnis oder das Ergebnis irgendeines vorherigen diagnostischen Tests beeinflusst worden sein könnte, ist realitätsfern.

Auch an anderer Stelle zeigt sich, dass die Problematik „Verzerrungspotenzial“ zwar nicht zu einem Ausschluss von Studien geführt haben soll, aber dass der fehlerhafte Umgang mit ihr doch erhebliche Konsequenzen für den Bericht hat. So wird die Leitlinie von DKG und GPOH aus dem Jahre 2009 u.a. mit dem Argument relativiert, dass eine für diese LL maßgebliche Studie (Hawkins, 2005) verzerrt sei („Verzerrung durch Behandlung zwischen Index- und Referenztest; Treatment Paradoxon“, S. 143). Bei konsequenter Anwendung dieser Argumentation könnte es jedoch für die Beurteilung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie zwangsläufig nur verzerrte Studien geben, was natürlich nicht sachgerecht ist. Korrekterweise wird jedoch an dieser Stelle der retrospektive Charakter der Hawkins-Studie nicht als aussage-limitierend erwähnt, da die Leitlinienautoren selbstverständlich das Ziel hatten, die beste, verfügbare Evidenz zu nutzen, was übrigens auch das Ziel des G-BA ist. Dieselbe Argumentation trifft im Übrigen auch auf die Relativierung der GPOH-Leitlinie zu Osteosarkomen aus dem Jahre 2010 (ebenfalls S. 143) zu; auch hier ist die Hawkins-Studie (2002) nicht verzerrt, wie im Bericht fälschlicherweise gemutmaßt wird.

Schließlich wird auch bei der Thematik „Verzerrungspotenzial“ deutlich, dass für bestimmte Fragestellungen zwingend medizinische Fachexpertise benötigt wird. So wird Feldman und Koautoren (2003) vorgeworfen, dass sie aggressive gutartige Läsionen nicht als falsch positiv gewertet hätten. Jedoch zielte die Studie gerade auf die Erkennung von malignen und aggressiven benignen Läsionen, beide in Abgrenzung zu nicht aggressiven benignen Veränderungen ab. Somit waren die besagten 3 Fälle „richtig positiv“. Diese medizinisch nicht sachgerechte Beurteilung hat im Bericht sogar dazu geführt, dass Sensitivität und Spezifität neu berechnet wurden (S. 135), was korrigiert werden muss.

13. **Seite 194:** Ausschluss der Metaanalyse von Bastiaannet 2004 nach dem Kriterium 8 von Seite 193: *„Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)“*. Da das Pooling in der Metaanalyse ausführlich beschrieben ist, erscheint dieser Ausschlussgrund für die Leserin und den Leser nicht nachvollziehbar. Auf Seite 142 des Vorberichts wird angemerkt, dass die *„Evidenzsynthesen Ioannidis 2002 [116] und Bastiaannet 2004 [50], [...] nach der Bewertung mit dem Index von Oxman und Guyatt [58,59] ausgeschlossen wurden. In keine der beiden Publikationen wurden prospektive Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. der PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren eingeschlossen.* Fraglich bleibt damit, ob letztzitiertes Kriterium den eigentlichen Grund für den Ausschluss darstellt. Um die Nachvollziehbarkeit der Ausschlussgründe zu gewährleisten, bitten wir Sie daher, die ausschlussbegründenden Aspekte detaillierter darzulegen. Dieser Wunsch befindet sich im Einklang mit dem Transparenzgedanken, der im *Methodenpapier des IQWiG 4.0* mehrfach erwähnt wird.

Wir erachten die Beteiligung von klinischen Sachverständigen in Bezug auf den gesamten Bericht für unerlässlich. Insbesondere die Studienauswahl und Ergebnisinterpretation sollten unter onkologischer, chirurgischer, strahlenmedizinischer und nuklearmedizinischer Fachbegleitung erfolgen. Aus dem vorliegenden Vorbericht ist leider nicht ersichtlich, ob dies der Fall war. Wir bitten Sie zukünftig bereits im Vorbericht – und nicht erst im Abschlussbericht - Informationen zu beteiligten Sachverständigen darzulegen.

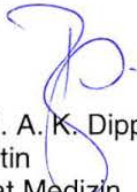
Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir mit Blick auf geltendes Urheberrecht und einer diesbezüglich noch ausstehenden endgültigen rechtlichen Prüfung in unserem Hause zunächst von der Übermittlung der von uns zitierten Volltexte absehen, die jedoch online frei verfügbar sind.

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.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin



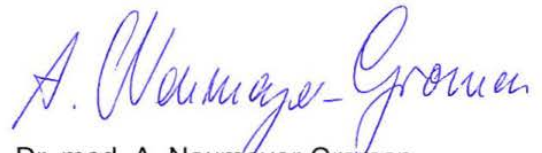
Dr. med. A. K. Dippmann
Referentin
Dezernat Medizin



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



Ö. Acikgöz, Ärztin
Referentin
Dezernat Medizin



Dr. med. A. Neumeyer-Gromen
Referentin
Dezernat Medizin

A 1.3 Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autoren:

Klingebl, Thomas

**Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie (GPOH) zum Vorbericht Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren**

Auftrag D06-01K Version: 1.0

Stand: 25.05.2012

EINGEGANGEN

03. Juli 2012

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 Positronen-Emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt.

Der vorliegende IQWiG-Bericht, der die Indikation der Knochen- und Weichteiltumore beurteilt, hatte die folgende Zielsetzung:

- 1) Ermittlung bzw. Deskription des patientenrelevanten Nutzens¹ der PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, Restaging und in der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren.
- 2) Bewertung der diagnostischen Güte von PET bzw. PET/CT.

Insbesondere sollte geprüft werden, ob der Einsatz der Methoden PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, Restaging und in der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren den sogenannten Standardverfahren „ohne PET“ überlegen sei.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wird im IQWiG-Bericht jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT verstanden, z. B. die CT-, MRT-, Röntgendiagnostik, Sonographie, Knochenszintigraphie, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Es sollten aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

¹„Nutzen“ definiert das IQWiG als „fassbare Konsequenz für die Patientinnen und Patienten“ durch Veränderungen, die kausal auf die angewandte Methode zurückzuführen sind

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte) kontrollierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten, wie verringerter Mortalität oder Morbidität berücksichtigt werden.

Nach systematischer Recherche der publizierten Literatur konnte lt. Bericht keine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz)-Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren ermöglicht hätte. Auch die erweiterte Suche in Kongressbänden und Studienregistern lieferte laut Bericht keine Hinweise auf noch laufende Studien.

Insbesondere zur Frage der diagnostischen und prognostischen Güte der PET sei für keine der vier Indikationen (Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging, Rezidivdiagnostik) eine Evidenzsynthese gefunden worden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprochen hätte. Die Autoren des Berichtes verweisen zudem auf die Heterogenität, der zu untersuchenden Tumorentitäten Knochen- und Weichteiltumoren, hin.

Aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht ist auf die Rarität dieser Tumoren hinzuweisen; die Diagnostik und insbesondere Therapie erfolgt in Therapieoptimierungsstudien.

Dementsprechend können keine Studien mit hohen Patientenzahlen in dieser Altersgruppe erwartet werden.

Insbesondere für das kindliche Sarkom hat die PET(/CT) –Diagnostik eine hohe Bedeutung als Untersuchungsmethode in der Primär- und Verlaufsdagnostik. So sollte insbesondere nach der Induktionstherapie zur Entscheidung über das weitere operative Procedere als diagnostische Option möglich sein, um ggf. mutilierende Eingriffe, die die Patientinnen und Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich einschränken, zu vermeiden.

Auch im Falle der extraossären Tumoren der Ewing-Gruppe ist die PET-CT in der aktuellen Therapieoptimierungsstudie als initiale Standard –Diagnostik vorgesehen (AWMF – Leitlinie 025/007: Weichteiltumore). Im Verlauf nach neoadjuvanter Chemotherapie ist diese Diagnostik als Therapieverlaufskontrolle und/oder ggf. notwendiger Rezidivdiagnostik in dieser Studie beschrieben.

Seltene Erkrankungen können durchaus die Berücksichtigung retrospektiver Literaturdaten erfordern, um den medizinischen Wissenstand zu diagnostischen Verfahren darzustellen und zu bewerten, auch wenn potentiell ein Verzerrungspotential bestehen mag. Die Arbeitsweise des IQWiG bedingt ausschließlich die Bewertung von prospektiven Vergleichsstudien, d.h. es

müssen in einer Studie die zu bewertenden Methoden bei den identischen Patientinnen und Patienten simultan erfolgen.

In diesem Kontext bedeutet dies für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine erhebliche Belastung durch die Doppeluntersuchungen und eine nicht unerhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Durch die Applikation von strahlenden Tracern bzw. ionisierenden Strahlen ausschließlich zu wissenschaftlichen bzw. zu Studien-Zwecken und der zusätzlichen Anwendung von Zytostatika ist eine Zunahme der Morbidität und ggf. auch der Mortalität nicht auszuschließen.

Dem G-BA ist daher aus kinder-und jugendmedizinischer bzw.- onkologischer Sicht zu empfehlen, die PET-Verfahren nicht prinzipiell auszuschließen, sondern den Beschluss mit Befristung zur Durchführung und Erprobung der PET- Verfahren in geeigneten Studien auszusetzen.

Bei dem zu wählenden Studiendesign sind insbesondere die Belange der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Strahlenbelastung durch die o.g. simultan anzuwendenden Verfahren und die eingeschränkte Lebensqualität zu bedenken. Des Weiteren ist die relativ geringe Fallzahl im Kinder-und Jugendalter zu berücksichtigen, ggf. sollten indirekte Vergleich der Untersuchungsmethoden zur Auswertung zugelassen werden. Die Erkenntnisse aus retrospektiv erhobenen Daten wären bei der Konzeption entsprechender Erprobungsstudien hilfreich, um Schätzwerte der diagnostischen Testgüte bei der Fallzahlplanung zu erhalten.