Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

(Vertragsärztliche Versorgung)

Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen

Stand: 2. August 2010

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06
10596 Berlin
Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A Tragende Gründe 1

A-1 Rechtsgrundlagen 1

A-2 Eckpunkte der Entscheidung 1

A-3 Verfahrensablauf 1

A-4 Fazit 1

A-5 Beschluss 1

A-6 Anhang 2

A-6.1 Antrag zur Beratung der Positronenemissionstomographie gemäß § 137c SGB V (u. a. bei malignen Lymphomen) 2

A-6.2 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (u. a. bei malignen Lymphomen) 5

A-6.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V 8

A-6.4 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger 8

B Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit 9

B-1 Einleitung 9

B-2 Medizinische Grundlagen 9

B-2.1 Definition des Krankheitsbildes 9

B-2.2 Epidemiologie und Krankheitslast 10

B-2.3 Ursache der Erkrankung 10

B-2.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf) 11

B-2.5 Klassifikationsschemata 11

B-2.6 Diagnostische Verfahren 13

B-2.7 Derzeit übliche Therapiepraxis 13

B-2.8 Positronenemissionstomographie 14

B-3 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position DKG) 15

B-3.1 Einleitung 15

B-3.2 Hodgkin-Lymphome 18

B-3.2.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie 18

B-3.2.2 Aussagen des IQWiG-Berichts 19

B-3.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 21

B-3.2.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums von Hodgkin-Lymphomen 21

B-3.2.3.2 Teilindikation - Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Hodgkin-Lymphomen....26
B-3.2.3.3 Teilindikation - Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Hodgkin-Lymphomen....35
B-3.3 Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome....36
B-3.3.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie....36
B-3.3.2 Aussagen des IQWiG-Berichtes....37
B-3.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA....37
B-3.3.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen....37
B-3.3.3.2 Teilindikation - Beurteilung des Behandlungsansprechens bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen....40
B-3.3.3.3 Teilindikationen - Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen....45
B-3.4 Indolente Non-Hodgkin-Lymphome....46
B-3.4.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie....46
B-3.4.2 Aussagen des IQWiG-Berichtes....47
B-3.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA....47
B-3.4.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen....47
B-3.4.3.2 Teilindikation - Bestimmung des Behandlungsansprechens bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen....50
B-3.4.3.3 Teilindikation - Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen....52
B-3.5 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen....52
B-3.5.1 Außerhalb des regulären Stellungnahmeverfahrens eingegangene Stellungnahmen zum IQWiG-Abschlussbericht....53
B-4 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position GKV-SV / KBV)....56
B-4.1 Grundlagen der Nutzenbewertung der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen....56
B-4.2 Diagnostik und Therapie der Hodgkin-Lymphome....59
B-4.2.1 Fazit des IQWiG....61
B-4.2.2 Nutzenbewertung durch den G-BA....62
B-4.3 Diagnostik und Therapie der aggressiven Lymphome....67
B-4.3.1 Fazit des IQWiG....68
B-4.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA....69
B-4.4 Diagnostik und Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome....76
B-4.4.1 Fazit des IQWiG....77
B-4.4.2 Nutzenbewertung durch den G-BA....77
B-4.5 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen....77

B-5 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position DKG) 79
B-5.1 Relevanz der medizinischen Problematik 79
B-5.2 Spontanverlauf und Behandelbarkeit 79
B-5.3 Stellenwert diagnostischer Alternativen 80
B-5.4 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität 80
B-6 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position GKV-SV / KBV) 82
B-6.1 Relevanz der medizinischen Problematik und Spontanverlauf der Erkrankung 82
B-6.2 Stellenwert diagnostischer Alternativen 83
B-6.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte zur Lebensqualität 85
B-7 Zusammenfassung 86
B-7.1 Position DKG 86
B-7.2 Position GKV-SV / KBV 88
B-8 Anhang 91
B-8.1 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT 91
B-8.2 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen 94
B-8.3 Ankündigung des Bewertungsverfahrens 95
B-8.3.1 Einleitung 95
B-8.3.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2003 gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger 95
B-8.3.3 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2003 gemäß § 137c SGB V 96
B-8.3.4 Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2006 gemäß § 135 SGB V im Bundesanzeiger 99
B-8.3.5 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2006 gemäß § 135 SGB V 100
B-8.3.6 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigungen des Bewertungsverfahrens 102
B-8.3.7 Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigungen des Bewertungsverfahrens 103

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung 106

C-1 Einleitung 106

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung 106

C-2.1 Position DKG 106

C-2.2 Position GKV-SV / KBV 106

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung 106

C-3.1 Position DKG / PatV 106

C-3.2 Position GKV-SV / KBV 107

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO 108

D-1 Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 VerfO 108

D-1.1 Position DKG 108

D-1.2 Position PatV 109

D-1.3 Position GKV-SV / KBV 109

D-2 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens 110

D-2.1 Beschlussentwurf der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position DKG) 110

D-2.2 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL (Position PatV) 115

D-2.3 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position GKV-SV / KBV) 118

D-2.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V 123

E Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung 125

E-1 Position DKG 125

E-2 Position GKV-SV / KBV 127

E-3 Position PatV 127

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
ASH	American Society of Hematology
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services
CR(u)	complete response (uncertain)
CT	1. Computertomographie 2. Controlled trial
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGPOH	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DHSG	Deutsche Hodgkin-Studiengruppe
DKG	1. Deutsche Krankenhausgesellschaft 2. Deutsche Krebsgesellschaft
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENPHL	European Network of Paediatric Hodgkin's Lymphoma
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV Spitzenverband
HL	Hodgkin-Lymphom
HTA	Health Technology Assessment
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	The Belgian Health Care Knowledge Centre
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
MRT	Magnetresonanztomographie
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PatV	Patientenvertretung im G-BA

PET	Positronenemissionstomographie
PETAL	(Studiengruppe) Positronen-Emissionstomographie gesteuerte Therapie Aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome
RCT	Randomized controlled trial
REAL	Revised European American Lymphoma (Klassifikation)
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VdAK	Verband der Angestelltenkrankenkassen
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Tragende Gründe

(GF: Tragende Gründe und Beschluss werden nach Beschlussfassung eingefügt)

A-1 Rechtsgrundlagen

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand

Anm. GF: Felder sind grau unterlegt, wenn nur ein Datum ohne Zuordnung zu einem Gremium des G-BA genannt wird (z. B. Beratungsantrag)

A-4 Fazit

A-5 Beschluss

...

A-6 Anhang

A-6.1 Antrag zur Beratung der Positronenemissionstomographie gemäß § 137c SGB V (u. a. bei malignen Lymphomen)

vdak Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V.

AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

An den
Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“
Herrn Herwig Schirmer
Geschäftsstelle "Ausschuss Krankenhaus“
ArGe Koordinierungsausschuss e.V.
Postfach 1763
53707 Siegburg

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: 0 22 41 / 108 - 0
Telefax: 0 22 41 / 108 - 248
Internet: www.vdak-aev.de

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Kraft Schmidt
Durchwahl: 374, Fax: 248
Kraft.Schmidt@vdak-aev.de

14. März 2003

Antrag zur Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Schirmer,

dieses Schreiben ergeht zugleich im Namen
des AOK-Bundesverbandes,
des Bundesverbandes der Betriebskrankenkassen,
des IKK- Bundesverbandes,
der Bundesknappschaft,
des Bundesverbandes der landwirtschaftlichen Krankenkassen.

Wie in der 2. Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 05. November 2001 bereits auf einer Themenliste der Spitzenverbände der Krankenkassen angekündigt, stellen wir den Antrag zu beraten, ob die PET bei den im Folgenden genannten Indikationen im stationären Bereich für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Krankenversicherung im vertragsärztlichen Bereich.

Zur Methode
PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als Tracer zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert.

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, 1994 17 PET-Standorte und 1998 waren es 48. Derzeit gibt es in Deutschland ca. 70 PET-Standorte. Im Vergleich dazu gibt es in Belgien derzeit 15 PET-Standorte, in Holland 2, in Großbritannien 14, in der Schweiz 7 und in Frankreich 4 (Angaben des Wissenschaftsrates 2002).

Indikationen
Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie. Die Beratung der folgenden Indikationen wird beantragt:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
- Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas
- **Zur Diagnose:**
  - Charakterisierung von einzelnen Lungenrundherden,
  - metastatische zervikale Adenopathie (durch Tumorabsiedlung bedingte Halslymphknotenschwellung) unbekannten Ursprungs.
- **Bestimmung des Tumorstadiums:**
  - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge) einschließlich Detektion von Lungenfernmetastasen (Tochtergeschwülste),
  - Kopf- und Halstumor, einschließlich Unterstützung bei einer gezielten Biopsie (Entnahme einer Gewebeprobe zur Untersuchung),
  - rezidivierendes Kolonkarzinom (wiederkehrende bösartige Geschwülste im Dickdarm),
  - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung),
  - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut)
- **Beurteilung des Behandlungsansprechens:**
  - Kopf- und Halskarzinom,
  - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung).
- **Nachweis eines Rezidivs (Rückfalls) bei begründetem Verdacht:**
  - Kopf- und Halskarzinom,
  - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge),
  - Kolonkarzinom (bösartige Geschwülste im Dickdarm),
  - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrösserung),
  - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut).

Ausreichende und zweckmäßige Versorgung
Bei den neurologischen und onkologischen Indikationen, bei denen PET eingesetzt wird, handelt es sich um schwere Erkrankungen, bei denen die vorhandenen diagnostischen Optionen nicht immer ausreichen, um angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Auf Grund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität besteht die Möglich-

keit, dass durch PET andere therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Einsatz der PET. Diese veränderten Therapiekonzepte können einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität, die Mortalität und Morbidität haben.

Wirtschaftlichkeit
PET ist mit Kosten von derzeit 750 bis 1.500 EUR pro Untersuchung erheblich teurer als die bisherigen Bild gebenden Verfahren. Die Kostenwirkungen der PET müssen allerdings im Gesamtzusammenhang von Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen gesehen werden. Vorliegende Kosten-Nutzen-Analysen gehen zumindest bei einem Teil der Indikationen von einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis aus als bei bisher üblichen diagnostischen Verfahren. Diese Aussagen bedürfen jedoch einer detaillierten Überprüfung.

Bewertung der PET im Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen
Der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat die Positronen-Emissions-Tomographie beraten und überprüft. Die Beratungen des Bundesausschusses ergaben laut Bericht vom 23.05.2002: „Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET– auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung."

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus" sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Positronen-Emissions-Tomographie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich angewandt werden kann.

Der HTA-Bericht ‚Positronen-Emissions-Tomographie' des Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen vom 23.05.2002 ist im Internet öffentlich zugänglich (http://www.kbv.de/hta/1942.htm). Dieser Bericht wurde auf CD-ROM dem Antrag beigefügt und kann als Arbeitsunterlage für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Kraft Schmidt

Anlage

3

A-6.2 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (u. a. bei malignen Lymphomen)

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 17 63

53707 Siegburg

Dezernat 1
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen
Dr. Paul Rheinberger
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1105 / 1106
Fax: 030 / 40 05 – 1190
www.kbv.de/hta

Dr.R. / Ge-Lei / AZ P 50
24. Januar 2006

Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V einen Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT.

Hintergrund

Auf Grund einer Beschlussfassung des GBA vom 20. Dezember 2005 in der Besetzung des „Ausschusses Krankenhaus" wurde die PET bei bestimmten Teilindikationen in ihrem Nutzen bestätigt und kann als Leistung der GKV weiterhin im stationären Sektor erbracht werden. Für den ambulanten Sektor ist eine identische Anerkennung beantragt. Auch die CT-Diagnostik ist sowohl ambulant als auch stationär als GKV-Leistung anerkannt. Das Kombinationsverfahren PET-CT verbindet beide Technologien und soll zu erheblichen diagnostischen Verbesserungen führen.
Bundesweit sind derzeit 24 Kombinationsgeräte PET-CT an Krankenhäusern installiert.

Methodenbeschreibung, zu prüfende Indikationen

Mit der PET werden maligne Prozesse auf Grund der Akkumulation der radioaktiven Tracer-Substanzen im Tumorgewebe dargestellt. Auf Grund des funktionellen Ansatzes der Methode erhält man jedoch keine detailgenaue anatomische Orientierung, sodass die genaue anatomische Zuordnung der Tracer-Akkumulationen oft schwierig ist. Seit der Einführung von kombinierten PET-CT-Scannern steht eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, die diese bisherigen Nachteile vermeidet, da die funktionelle Information der PET mit der anatomischen Information des CTs in einem Untersuchungsgang kombiniert wird.
Nach Ansicht der Befürworter des neuen Verfahrens werden durch die Kombination beider Verfahren sowohl die Sensitivität also auch die Genauigkeit der Darstellung verschiedener maligner Erkrankungen erheblich verbessert.

Die kombinierte PET-CT kann ohne Probleme ambulant angewendet werden.

Als mögliche Indikationen für PET-CT werden beispielsweise genannt:

- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Malignes Lymphom
- Solitärer Lungenrundherd
- Kolorektales Karzinom
- Mammkarzinom
- Malignes Melanom
- Kopf-/Halstumore
- Ösophaguskarzinom
- Schilddrüsenkarzinom
- Pankreaskarzinom
- Ovarialkarzinom
- Knochen- und Weichteiltumore
- Unbekannter Primärtumor

sowie

- Alzheimer Demenz
- Myokardvitalität

Neben diesen Indikationen sollten in die Überprüfung auch einbezogen werden alle weiteren Anwendungsbereiche, die in den einzuholenden Stellungnahmen befürwortet werden oder für die in der wissenschaftlichen Literatur Nutzennachweise geführt werden.

Fragestellungen

Im Mittelpunkt stehen folgende Fragen:

1. Für welche Anwendungsbereiche (Indikationen) stehen arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer zur Verfügung?

2. Für welche dieser Indikationen sind mit der kombiniert durchgeführten PET-CT im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden - insbesondere zur alleinigen PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bessere diagnostische Sensitivität und Spezifität und in deren Folge bessere therapeutische Entscheidungen valide belegt ?

3. Für welche dieser Indikationen ist mit der kombiniert durchgeführten PET-CT im Vergleich zu bereits etablierten Untersuchungsmethoden- insbesondere zur singulären PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ein additiver oder substitutiver patientenrelevanter Nutzen (gemessen an Outcomes wie Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) valide belegt?

4. Für welche dieser Indikationen ist nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die medizinische Notwendigkeit für einen additiven oder substitutiven Einsatz der kombiniert durchgeführten PET-CT valide belegt?

5. Für welche dieser Indikationen ist der Einsatz der kombiniert durchgeführten PET-CT unter Berücksichtigung des patientenrelevanten Nutzens wirtschaftlicher als der anderer diagnostischer Verfahren – insbesondere der alleinigen PET?

Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit

Bei den o. g. Indikationen handelt es sich um sehr schwerwiegende Erkrankungen, so dass innovative diagnostische Verfahren zügig eingeführt werden sollten, sofern mit ihnen eine Verbesserung patientenrelevanter Outcomes erreicht wird. Sollten sich die bisher sehr positiven Einschätzungen zu dieser neuen Untersuchungstechnik in der Überprüfung des Bundesausschusses bestätigen, so könnte es sich um ein Verfahren handeln, dass im Sinne einer Schritt-Innovation die Ablösung möglicherweise veralteter bisheriger isolierter PET-Untersuchungen nahe legt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger
- Dezernent -

Anlagen
Wissenschaftliche Publikationen und andere Veröffentlichungen zur PET-CT

A-6.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

…

A-6.4 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

…

B Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung

Der G-BA beauftragte mit Beschluss vom 19.12.2006, Auftrag versandt am 21.12.2006, das IQWiG die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum Einsatz der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen zu folgenden Indikationen vorzunehmen (s. Kapitel B-8.1: Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT):

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

Die AG nutzt den IQWiG-Abschlussbericht (s. Kapitel B-8.2: Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen) als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO.

Die Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichungen des Beratungsthemas wurden bei den Beratungen berücksichtigt (s. dazu auch Kapitel B-8.3: Ankündigung des Bewertungsverfahrens). Die von den Stellungnehmern benannten Quellen wurden dem IQWiG zur Auswertung vorgelegt.

B-2 Medizinische Grundlagen[1]

B-2.1 Definition des Krankheitsbildes

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

[1] Quellenangaben [in eckigen Klammern], s. IQWiG-Bericht zum Auftrag N06 01A, Version 1.0, Stand: 31. März 2009, S. 143ff

Lymphknoten beschränkt ist, wie z. B. das kleinzellige lymphozytische NHL als noduläres Stadium der CLL (chronische lymphatische Leukämie).

B-2.2 Epidemiologie und Krankheitslast

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

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

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

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

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

B-2.3 Ursache der Erkrankung

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

B-2.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)

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

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

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

B-2.5 Klassifikationsschemata

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

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

Die Ann-Arbor-Klassifikation ist Bestandteil des International Prognostic Index (IPI) zur Prognosebeurteilung von malignen Lymphomen. Der IPI wurde primär für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom entwickelt und kennt 5 klinische Risikofaktoren: Alte≥ 60 Jahre, LDH (Lactatdehydrogenase) über Normwert, ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes, s. Tabelle 3)≥

2 entspricht oder Karnofsky-Index ≤ 70, Ann-Arbor-Stadium III oder IV, Zahl der betroffenen extranodalen Krankheitsherde > 1 [6]. Auch im Rahmen eines Rezidivs erlaubt das Staging mit dem IPI eine Einschätzung der Prognose. Inzwischen wurde der IPI auch für andere maligne Lymphome, z. B. als FLIPI für follikuläre Lymphome, adaptiert.

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

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

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

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

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

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

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

B-2.6 Diagnostische Verfahren

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

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

B-2.7 Derzeit übliche Therapiepraxis

Für die Behandlung der Lymphome steht ein weites Spektrum an Therapien zur Verfügung, das von der einfachen Eradikationstherapie für Helicobacter pylori bei sehr frühen Stadien des MALToms bis zu komplexen Therapieschemata wie dem gesteigerten BEACOPP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin-Hydrochlorid, Etoposid, Procarbazin, Bleomycin, Vincristin, Prednisolon, G-CSF), der Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion und Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern (B-Zell-Antikörpern) reicht. Maligne Lymphome sind sehr strahlensensibel, sodass die Bestrahlung ein Bestandteil vieler Therapieschemata ist [2,11].

Je nach Tumorart und Stadium bzw. Klinik wird die Therapie angepasst bzw. werden eventuell verschiedene Therapien miteinander kombiniert, wobei sich die Therapieziele im

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

B-2.8 Positronenemissionstomographie

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

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

B-3 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position DKG)

B-3.1 Einleitung

Als eine Grundlage der Nutzenbewertung im G-BA lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen vor. Aus Sicht des Instituts kann der Nachweis eines Nutzens nur sicher erbracht werden, wenn in möglichst randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) ein Einfluss der PET bzw. PET/CT auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) nachgewiesen sei (Stufe 5 nach *Fryback und Thornbury*).[2,3] Zu dieser Fragestellung konnte ursprünglich keine, nach Erweiterung der Einschlusskriterien lediglich eine Arbeit gefunden werden (*Picardi et al. 2007*), die den Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphomen betrifft. Bei dieser Arbeit stellte das Institut jedoch methodische Schwächen fest, welche die Aussagekraft wesentlich einschränkten. Das Institut fordert aufgrund der unbefriedigenden Datenlage eine Untersuchung der Anwendung der PET bzw. PET/CT im Zusammenhang der „diagnostisch-therapeutischen Einheit“ in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs), auch um die konstatierte Problematik des fehlenden validen Referenzstandards zu umgehen: Für den Vergleich zweier Methoden (z. B. PET versus CT) müsse ein unabhängiger Referenzstandard vorliegen, um konkordante und v. a. diskordante Befunde abzuklären. Die Biopsie mit nachfolgender histologischer Untersuchung des Gewebes stellt einen solchen Standard dar.

Aufgrund der Tatsache, dass eine Nutzenbewertung auf Basis der vorliegenden Studie allein nicht möglich war, untersuchte das Institut zusätzlich die diagnostische Güte des Verfahrens PET bzw. PET/CT im Vergleich zu anderen, vornehmlich bildgebenden Verfahren. Aus Sicht des IQWiG handelt es sich bei der diagnostischen Güte jedoch um einen Surrogatparameter. Die Beurteilung der diagnostischen Güte erfolgte auf der Basis von systematischen Reviews, ergänzt durch weitere Recherchen des IQWiG.

Ein Nutzennachweis auf Stufe 5 nach *Fryback und Thornbury* erscheint zwar grundsätzlich wünschenswert, bei der Untersuchung diagnostischer Methoden sind Studien, die den Einfluss des Verfahrens auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität nachweisen, jedoch selten. Dies wurde auch bei vorangegangenen Bewertungen des G-BA beim Lungenkarzinom deutlich. Lediglich bei einer Teilindikation (Bestimmung des initialen Tumorstadiums bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [NSCLC]) lag eine derartige Studie vor.[4] Grundlage der vorangegangenen Bewertungen des G-BA stellten Studien auf Stufe 2 und 4 (diagnostische Güte/Managementänderungen) dar. Insofern erscheint es v. a. vor dem Hintergrund, dass es sich bei den malignen Lymphomen ebenfalls um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt, auch hier angemessen, eine Bewertung des diagnostischen Verfahrens PET bzw. PET/CT auf dieser Basis vorzunehmen.

Andere Institutionen, wie beispielsweise die *Cochrane Collaboration* konstatieren, dass das methodische Vorgehen bei der Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren gegenwärtig noch in Entwicklung befindlich ist. Von der *Diagnostic Test Accuracy Working Group* dieser

[2] Fryback DG, Thornbury JR. The Efficacy of Diagnostic Imaging. Med Decis Making 1991; 11:88-94.

[3] Das IQWIG beschreibt im Abschlussbericht (Tabelle S. 14) die Stufe 4 nach *Fryback und Thornbury*, ebenfalls als patientenrelevante Zielgröße.

[4] van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M and Teule GJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359 (9315): 1388-93.

Institution wird derzeit ein entsprechendes Methodenpapier erstellt, in dem sich keine Beschränkung auf RCTs findet.[5] Das *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* geht in seinem Methodenpapier *(„Guide to the methods of technology appraisal")* ebenfalls auf die Problematik ein:

> *„As for other technologies, RCTs have the potential to capture the pathway of care involving diagnostic technologies, but their feasibility and availability may be limited. Other study designs should be assessed on the basis of their fitness for purpose, taking into consideration the aim of the study (for example, to evaluate outcomes, or to evaluate sensitivity and specificity) and the purpose of the diagnostic technology." [6]*

Eine Forderung nach RCTs (Stufe 5 nach *Fryback und Thornbury*) bzw. Studien auf Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA als maßgebliche Basis der Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren ist somit kritisch zu hinterfragen.

Auch die amerikanischen *Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)* haben eine differenzierte Bewertung vorgenommen und auf der Grundlage der Daten eines breit angelegten Registers *(National Oncologic PET Registry – NOPR)*[7] den Einfluss der PET bzw. PET/CT auf Managementänderungen betrachtet (es ergaben sich diagnoseübergreifend nach 38% der PET-Untersuchungen Managementänderungen). Auf dieser Basis wurde 2009 ein weitgehender Einschluss der PET bzw. PET/CT in den Leistungskatalog der US-amerikanischen staatlichen Gesundheitsversorgung beschlossen.[8] Die Indikation „Maligne Lymphome" war von dieser Entscheidung jedoch nicht betroffen, da die CMS bereits 1999 bzw. 2001 die Voraussetzungen für eine leistungsrechtliche Zulassung der PET als gegeben ansahen.

Zu bedenken ist darüber hinaus, dass die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens nicht zwangsläufig zu Managementänderungen führen muss. Eine höhere Diagnosesicherheit kann ggf. sicherere Aussagen bzgl. des Verlaufs und der Prognose ermöglichen; dies allein kann bereits einen Einfluss auf die Lebensqualität und Krankheitsbewältigung der betroffenen Patientinnen und Patienten haben.

Dass die PET bzw. PET/CT sich in der Beurteilung des Therapieansprechens bereits etabliert hat, wird darin deutlich, dass die sog. *International Working Group* diese 2007 in ihre „Revised response criteria for malignant lymphoma" aufgenommen hat. Diese betont, dass dadurch insbesondere Unsicherheiten in Bezug auf das Vorliegen einer kompletten Remission (Stadium *CRu*) ausgeräumt werden konnten.[9]

In diesem Bericht erfolgt eine Betrachtung der malignen Lymphome anhand der klinisch relevanten Gruppierung in Hodgkin-Lymphome sowie aggressive und indolente Non-

---

[5] Bossuyt PM, Leeflang MM. Chapter 6: Developing Criteria for Including Studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.4 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008.URL: http://srdta.cochrane.org/Files/Website/Handbook/Chapter06-Including-Studies%20(September-2008).pdf

[6] National Institut of Health and Clinical Excellence. Updated guide to the methods of technology appraisal - June 2008. URL: http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf

[7] National Oncologic PET Registry. URL: http://www.cancerpetregistry.org/index.htm

[8] Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, Stine SH, Coleman RE. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2155-61. Epub 2008 Mar 24.

[9] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

Hodgkin-Lymphome, wie sie auch von der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* befürwortet wird.[10] Soweit möglich werden dabei Ergebnisse aus Studien und Evidenzsynthesen dargestellt, die sich explizit auf diese Einteilung abbilden lassen. Hinzuweisen ist jedoch auf Unschärfen hinsichtlich der Zuordnung der einzelnen Non-Hodgkin-Lymphome zu den aggressiven bzw. indolenten Formen. Dies wird auch durch das Vorhandensein diverser Klassifikationen (WHO, REAL, Kiel) deutlich, zudem ist die Zuordnung in den diesem Bericht zugrundeliegenden Arbeiten nicht stets erkennbar. Aufgrund der erwähnten Heterogenität der malignen Lymphome sind zudem Analogschlüsse nötig, da nicht erwartet werden kann, dass für jeden der vielen histologischen Subtypen spezifische Studien vorliegen. Im klinischen Einsatz ist vielmehr die FDG-Avidität relevant, d.h. das Ausmaß der Anreicherung des verwendeten Tracers FDG im Tumorgewebe. Hierbei kann grob gelten, dass aggressivere Tumore eine höhere FDG-Avidität besitzen, d.h. den Tracer vermehrt anreichern.[11] Eine hohe FDG-Avidität kann für das Hodgkin-Lymphom und die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome als gegeben angesehen werden. Bei den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen besteht diesbezüglich eine höhere Variabilität.[12] Beim Übergang eines indolenten NHL in eine aggressive Form (Transformation) ist eine hohe FDG-Avidität anzunehmen.[13]

Darüber hinaus erfolgt in diesem Bericht die Bewertung der Anwendung der PET bzw. PET/CT zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf, d.h. zur Bestimmung des Tumorstadiums (Primär-Staging), zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging, Nachweis von Restgewebe/Restaging) und zum Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht. Dabei besitzt allerdings das primäre Staging allein schon für den intraindividuellen Vergleich im weiteren Behandlungsverlauf Bedeutung, so dass bei der Anwendung der PET bzw. PET/CT die Untersuchungen nicht gänzlich unabhängig voneinander betrachtet werden können.

Bei der Bewertung der diagnostischen Güte ist wie vom IQWiG ausgeführt prinzipiell zu fordern, dass neue Verfahren in einem direkten Vergleich zu etablierten Methoden untersucht werden. Die Abklärung diskordanter Befunde mithilfe eines Referenzstandards (Biopsie/Histologie) ist jedoch aus praktischen und ethischen Gründen oft nicht möglich. Die Biopsie als invasiver Eingriff geht z.T. mit erheblichen Zusatzbelastungen und Risiken einher und kann aus einer rein studienbedingten Notwendigkeit heraus einem schwer erkrankten Patientenkollektiv nicht zugemutet werden. Diese Problematik kann aber dadurch adressiert werden, dass der klinische Verlauf und die Konkordanz/Diskordanz der Befunde in den verschiedenen diagnostischen Verfahren herangezogen werden. Ein solches Vorgehen wird die Reliabilität der gemessenen Parameter der diagnostischen Güte naturgemäß beeinflussen. In Anbetracht des erheblichen Aufwandes der Durchführung der vom IQWiG

[10] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie/ DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online] 2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

[11] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

[12] Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer. 2006 Jul 1;107(1):175-83.

[13] Noy A, Schöder H, Gönen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, Portlock C, Hamlin P, Yeung HW. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Ann Oncol. 2009 Mar;20(3):508-12.

geforderten Studien erscheint ein solches, bereits in Studien[14] praktiziertes Vorgehen jedoch zulässig und wird in der methodischen Literatur entsprechend diskutiert.[15] [16]

Strahlenschutzerwägungen werden im Abschlussbericht des IQWiG kurz dargestellt, aber konstatiert, dass aufgrund des Fehlens relevanter Studien keine Aussagen hinsichtlich eines Vorteils der im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie niedrigeren Strahlenexposition durch PET bzw. PET/CT gemacht werden können. Hierzu ist zu bemerken, dass in der Strahlenschutzgesetzgebung kein Nachweis des Nutzens einer niedrigeren Dosis gefordert wird, sondern generell angestrebt wird, diese so niedrig wie möglich zu halten („As low as reasonably possible“ – ALARA-Prinzip, siehe § 6 StrSchV - Vermeidung unnötiger Strahlenexposition und Dosisreduzierung). Bei Vorliegen eines diagnostischen Verfahrens mit einer niedrigeren Strahlenexposition ist dieses demnach zwingend anzuwenden. In Hinblick auf die relativ gute Prognose der malignen Lymphome bei adäquater Therapie gewinnt die Vermeidung von Sekundärmalignomen nach einer Strahlentherapie an Bedeutung. Hierbei ist auch die mehr als additive Toxizität bei gleichzeitig durchgeführter Chemotherapie zu beachten. Die Internationale Atomenergieorganisation (IAEA) hat bezüglich der Bestrahlungsplanung festgestellt, dass der derzeit beste verfügbare Ansatz die PET/CT einschließt.[17]

Eine Nutzenbewertung allein auf Grundlage des IQWiG-Berichtes kann nicht erfolgen, da das Institut eine eingeschränkte Darstellung der Evidenzlage vorgenommen hat. Um der hohen klinischen Relevanz der malignen Lymphome, den klinisch bedeutenden Abwägungsprozessen und nicht zuletzt auch den Erfordernissen der Verfahrensordnung des G-BA gerecht zu werden, ist daher eine breitere Evidenzdarstellung erforderlich und ein Abgleich mit den Aussagen und Empfehlungen der Autoren anderer Evidenzsynthesen bzw. Leitlinien vorzunehmen.

Mittels der Evidenzstufen, wie sie die Verfahrensordnung des G-BA für diagnostische Verfahren vorgibt, kann nur ungenügend zwischen Arbeiten unterschieden werden, die allein die diagnostische Güte untersuchen (Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*) und solchen, die auch Einflüsse auf das Denken der Behandler und Managementänderungen darstellen (Stufen 3 und 4 nach *Fryback und Thornbury*). Dies gilt insbesondere für die Zuordnung von Studien der Stufe 4 nach Fryback und Thornbury zur Evidenzstufe Ic der Verfahrensordnung. Folglich wird in diesem Bericht bei der Benennung der vorliegenden Evidenz auch die differenziertere Einteilung nach *Fryback* und *Thornbury* verwendet.

B-3.2 Hodgkin-Lymphome

B-3.2.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Die Diagnose des Hodgkin-Lymphoms kann nur durch eine histologische Untersuchung gesichert werden. Dazu wird in der Regel ein klinisch suspekter Lymphknoten entnommen, der vergrößert, von derber Konsistenz, häufig auch schlecht verschieblich und in der Regel

[14] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2006 Apr;91(4):482-9.

[15] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ. 2003 January 4; 326(7379): 41–44.

[16] Knotnerus A, van Weel C, Muris JWM. Evaluation of diagnostic procedures. BMJ 2002;324:477–80.

[17] MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, Danna M, Inoue T, Deniaud-Alexandre E, Schipani S, Watanabe N, Dondi M, Jeremic B. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. Radiother Oncol. 2009 Apr;91(1):85-94.

nicht druckschmerzhaft ist. Der Nachweis von Sternberg-Reed-Zellen ist das wichtigste histologische Kriterium für die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms in Abgrenzung zu anderen malignen Lymphomen. Nach histologischer Diagnosesicherung folgt eine Staging-Untersuchung (Ausbreitungsdiagnostik), um das Tumorstadium zu bestimmen. Dazu dienen klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT, ggf. auch MRT, eventuell Leber- und Knochenmarkbiopsie sowie hämatologische und biochemisch-immunologische Laborparameter.

Die gebräuchliche Stadieneinteilung nach dem Ann-Arbor-Schema mit der Unterteilung in Stadien I bis IV je nach anatomischer Ausbreitung des Tumors und Zusatz A und B je nach Vorhandensein von „B"-Symptomen wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsabnahme, wurde von der DHSG (Deutsche Hodgkin-Studiengruppe) durch die therapierelevantere Unterteilung nach anatomischer Tumorausbreitung und Vorliegen von prognoseentscheidenden Risikofaktoren ergänzt:

- frühes Stadium: IA, IB und IIA ohne Risikofaktoren, als Risikofaktoren werden bewertet > 3 befallene Lymphknotenareale, hohe BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit; > 50 mm ohne B-Symptome bzw. > 30 mm/h bei Vorliegen von B-Symptomen), großer Mediastinaltumor (> 1/3 des maximalen Thoraxdurchmessers), Extranodalbefall
- intermediäres Stadium: IA, IB und IIA mit mindestens einem der 4 Risikofaktoren, IIB wenn kein Risikofaktor oder als Risikofaktoren nur > 3 befallene Lymphknotenareale und/oder hohe BSG
- fortgeschrittenes Stadium: IIB mit Risikofaktor großer Mediastinaltumor und/oder extranodaler Befall, Stadium III und IV

In Deutschland wird die Entwicklung der therapeutischen Standards beim Hodgkin-Lymphom maßgeblich durch die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) geprägt. Seit 1978 werden die Therapiekonzepte von der DHSG durch bundesweite multizentrische Studien ständig fortentwickelt. Zurzeit wird die 6. Studiengeneration aktiviert (HD16 bis HD18). Unbefriedigend waren bis in die 90er-Jahre vor allem die Behandlungsergebnisse im fortgeschrittenen Stadium. Mit dem damals als Standard verfügbaren COPP/ABVD-Protokoll konnte nur bei ca. 60 % der Patienten eine dauerhafte Remission erreicht werden. Den „Durchbruch" brachte die HD9-Studie durch Einführung des BEACOPP-Protokolls in zwei verschiedenen Dosierungsstufen. Die besten Ergebnisse wurden mit der höheren Dosierungsstufe ($BEACOP_{eskaliert}$) erzielt. Die Rate für rückfallfreies Überleben nach mehr als drei Jahren lag über 90 %.[18]

Angesichts der inzwischen exzellenten Langzeitprognose der Hodgkin-Patienten kommt der Rate an radiochemotherapieinduzierten Zweitmalignomen eine immer größere Bedeutung zu.

B-3.2.2 Aussagen des IQWiG-Berichts

Die Gliederung der Ergebnisdarstellung des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte nicht primär – wie hier in Kapitel B – nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schlussfolgerungen werden hier differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten.

[18] Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. Dt. Ärztebl. 2002; 99: A1760-A1768.

Bestimmung des Tumorstadiums

Das IQWiG konnte keine Studien auf Stufe 5 nach *Fryback* und *Thornbury* identifizieren, der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen/primären Staging wurde daher auf der Grundlage von Erkenntnissen zur diagnostischen und prognostischen Güte bewertet. Auf dieser Grundlage kommt der IQWiG-Abschlussbericht zu dem Ergebnis, dass die PET insgesamt eine höhere diagnostische Güte bei Staging und Restaging zeigt, verglichen mit dem Einsatz der CT und der Gallium-Szintigraphie (S. 113 f., Abschnitt 5.3.2). Einschränkend wird jedoch vermerkt, dass angesichts der inhärenten methodischen Probleme keine Aussage über einen etwaigen Vorteil gegenüber konventionellen Stagingverfahren möglich sei (S. 114, Abschnitt 5.3.2). Ein gesondertes Fazit zum Staging bei Hodgkin-Lymphomen ist dem Abschlussbericht nicht zu entnehmen. Im Rahmen der Subgruppenanalyse nach Krankheitsentitäten wird berichtet, dass in eine in den Abschlussbericht eingeschlossene Übersichtsarbeit das Ergebnis einer kleinen Studie zu Staging-Ergebnissen differenziert nach den Entitäten Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome einbezogen wurde, wobei diese Studie eine erhebliche Ergebnisunsicherheit aufwies (S. 75, Abschnitt 5.2.3.1.1).

Beurteilung des Behandlungsansprechens

Interim-Staging

Das IQWiG berichtet, dass es hierzu keine Studien auf Stufe 5 nach *Fryback* und *Thornbury* identifizieren konnte. Der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT während einer laufenden Therapie (Interim-Staging) wurde auf der Grundlage der Erkenntnisse der diagnostischen und prognostischen Güte bewertet. Auf dieser Grundlage kommt der IQWiG-Abschlussbericht zu dem Ergebnis, dass die PET geeignet ist, um bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern zu unterscheiden und dass die Trennschärfe der PET größer als die der Gallium-Szintigraphie sei. Ob sich dies in einen therapeutischen Nutzen für die Patienten niederschlägt, wurde bisher nicht in Studien untersucht (S. 114, Abschnitt 5.3.3.). Differenziert nach den Entitäten Hodgkin Lymphome und Non-Hodgkin Lymphome werden Ergebnisse aus einer der im Abschlussbericht eingeschlossenen Übersichtsarbeiten berichtet (S. 83 bzw. S. 84, Abschnitt 5.2.3.1). Eine im Rahmen der Subgruppenanalyse nach diesen Krankheitsentitäten differenzierte Schlussfolgerung wird nicht gezogen.

Nachweis von Restgewebe; Restaging

Zu dieser Fragestellung wurde vom IQWiG eine Studie identifiziert, die bei 160 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Restgewebe in der CT nach Chemotherapie sowie negativem PET-Befund das Outcome „Rezidivfreiheit“ vergleichend mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie untersuchte (*Picardi et al. 2007*). Diese Studie zeigte einen Vorteil für die Patienten, die trotz eines negativen PET-Befundes Strahlentherapie erhielten. Aufgrund methodischer Schwächen, der geringen Patientenzahl und der wenigen vorliegenden Ergebnisse wird die Aussagekraft dieser Studie jedoch als erheblich eingeschränkt bewertet (S. 113, Abschnitt 5.3.1).

Zudem wurden Erkenntnisse zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Restaging dargestellt, die zeigten, dass die PET der Gallium-Szintigraphie und insbesondere der CT überlegen ist (S. 114, Abschnitt 5.3.4). Differenziert nach den Entitäten Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome werden Ergebnisse aus einer Reihe von im Abschlussbericht eingeschlossenen Publikationen berichtet. In Bezug auf das Therapieansprechen werden heterogene Ergebnisse berichtet, wobei bei Hodgkin-Patienten eine etwas höhere Sensitivität der PET sowie eine möglicherweise etwas geringere Spezifität gegenüber Non-Hodgkin-Patienten gegeben ist (S. 98, Abschnitt 5.2.3.3.1.). In Bezug auf die Restgewebe-Bestimmung wurden insgesamt heterogene Ergebnisse berichtet (S. 100) und in Bezug auf die prognostische Güte wurde über eine kleine Studie in einer der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten berichtet, die einen hohen prädiktiven Wert für einen

negativen PET-Befund auswies, während der positive prädiktive Wert als nicht relevant betrachtet wurde (S. 101).

Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht)

Der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven wurde ebenfalls auf der Grundlage von Erkenntnissen zur diagnostischen und prognostischen Güte bewertet, wobei keine Studie den Einschlusskriterien entsprach. Im Diskussionsteil wurde eine einzelne Studie mit teilweise retrospektiven Daten herangezogen, in der sich im Vergleich von PET und CT keine Unterschiede zeigten (S. 114, Abschnitt 5.3.5).

B-3.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

B-3.2.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums von Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von HTA-Berichten. Das Institut konnte aufgrund der konstatierten heterogenen Datenlage und der inhärenten methodischen Probleme (u. a. Fehlen eines Referenzstandards) keine zuverlässigen Aussagen zum Nutzen der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging von Hodgkin-Lymphomen treffen. Eine höhere diagnostische Güte im Vergleich zur CT bzw. Gallium-Szintigraphie wird jedoch konstatiert. Studien, die einen Einfluss des Einsatzes der PET bzw. PET/CT auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität untersuchen, liegen laut IQWiG nicht vor.

- Dargestellt wurden jedoch zusätzlich die Ergebnisse einer Studie mit 30 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, bei denen „virtuell“ der hypothetische Einfluss einer durchgeführten PET/CT-Untersuchung auf die Bestrahlungsplanung untersucht wurde, ohne dass die Ergebnisse der PET-Komponente Einfluss auf die tatsächliche Bestrahlung gehabt haben (*Hutchings et al 2007*).[19] Es wurde festgestellt, dass die Integration der PET-Informationen in die Bestrahlungsplanung in 8 von 30 Fällen zu einem erweiterten Bestrahlungsfeld geführt hätte. Dies hätte aber aufgrund der beobachteten kompletten Remission nach dem Median von 24 Monaten in 28 von 30 Fällen trotz tatsächlich weniger ausgiebig durchgeführter Bestrahlung de facto zu einer Übertherapie geführt. Die Autoren empfehlen eine Anwendung der PET/CT im Dienste einer *„Targeted therapy“* mit dem Ziel einer Reduktion des Bestrahlungsfeldes. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie muss jedoch auch vor dem Hintergrund der kleinen Patientenzahl gesehen werden. Zur generellen Beurteilung der Wertigkeit des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Rahmen des initialen Stagings ist sie nicht geeignet.
- In einer vom IQWiG nicht eingeschlossen Studie von *Hutchings et al. (2006)* wurde die diagnostische Güte vom CT, PET und PET/CT an 99 prospektiv untersuchten Patienten mit Hodgkin-Lymphom regionenbezogen bestimmt. Die Problematik des nicht immer vorhandenen Referenzstandards der Biopsie/Histologie wurde dadurch adressiert, dass der klinische Verlauf und die Konkordanz/Diskordanz der Befunde in den verschiedenen diagnostischen Verfahren herangezogen wurden. Die Autoren betonen, dass ein solches Vorgehen die Reliabilität der gemessenen Parameter der diagnostischen Güte beeinflussen kann, weisen aber auch auf die praktischen und ethischen Probleme der bioptischen Sicherung aller diskordanten Befunde hin. Die PET hätte in 9% und die PET/CT in 17% aufgrund eines veränderten Stagings zu

[19] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol. 2007 Mar;78(3):206-12.

Managementänderungen geführt. Auf Basis dieser Daten kommen die Autoren zu dem Schluss, dass PET und PET/CT ein substanzielles Potenzial in Bezug auf Staging und daraus resultierende Therapieentscheidungen besitzen.[20]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut angeführten, qualitativ hochwertigen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging untersucht. Das Institut hat hierbei die Angaben zur prognostischen Güte extrahiert, ohne jedoch auf die Schlussfolgerungen der Autoren einzugehen, welche im Folgenden dargestellt werden:

- Der HTA-Bericht des australischen *MSAC* beinhaltet eine klare Methodenbeschreibung (Literatursuche, Qualitätsbewertung der Studien, Datensynthese und Einteilung der Studien in 4-stufige Evidenzlevel). Darüber hinaus wurde im Review-Prozess ein Expertengremium einbezogen. Die Ergebnisse zu HD und NHL werden nicht getrennt berichtet, gleichwohl diese Krankheitsentitäten bei den Empfehlungen explizit genannt werden. Die Empfehlungen für HD gelten ebenso für NHL. In diesem HTA-Bericht wird die PET als nicht-invasives, sicheres Diagnostikverfahren beschrieben, für das aus groß angelegten Studien keine Nebenwirkungen bekannt seien. Dies gelte insbesondere für den Aspekt der radiopharmazeutischen Sicherheit. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die Evidenz für die klinische Effektivität und Kosten-Effektivität zwar noch unzureichend sei, es sich aber um ein sicheres Verfahren mit guter Testgenauigkeit und potentieller klinischer Wirksamkeit handelt. So empfehlen die Autoren PET für das Staging neu diagnostizierter und kürzlich nicht behandelter Hodgkin-Lymphome.[21]
- *Facey et al. (2007)* bewerteten den Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging auf Basis des MSAC-HTA-Berichtes von 2001 sowie der Auswertung sieben weiterer Studien. Es handelt sich um einen hochwertigen HTA-Bericht, der die Testgenauigkeit, Effektivität und Kosteneffektivität von PET über verschiedene Krebsentitäten hinweg zusammenfasst. Es erfolgt eine klare Beschreibung der Literatursuche und der Qualitätsbewertung der eingehenden Studien. Aufgrund von Heterogenität wird eine *qualitative* Datensynthese vorgenommen, die auf eine *quantitative* Meta-Analyse verzichtet. Eine stringente Trennung der Berichterstattung nach HD und NHL erfolgt nicht. Die Autoren kommen zu der Aussage, dass die PET im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie eine höhere Sensitivität besitzt und der Einsatz der PET beim initialen Staging bei 10-20% der Patienten zu einer Änderung des Managements führen kann, wobei diese Therapieänderungen in den Studien nicht gut dokumentiert sind.[22]
- Im hochwertigen HTA-Bericht des belgischen *KCE* mit klarer Methodenbeschreibung (Literatursuche, Qualitätsbewertung der Studien und Datensynthese samt Empfehlung mit Evidenzleveln von 1-6 mit Level 6 auf höchster Stufe)[23] wird der Einsatz der PET bei diversen onkologischen und nicht-onkologischen Indikationen

[20] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2006 Apr;91(4):482-9.

[21] Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii [Online] 05/2001. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf

[22] Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of po-sitron emission tomography imaging in selected cancers. Health Technol Assess 2007;11(44). [Online] 2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1144.pdf

[23] (Level 1: technische Umsetzbarkeit, 2: Testgenauigkeit, 3: Testgenauigkeit mit Einfluss auf diagnostisches Denken und mögliche Management-Änderung, 4: mit Impact auf Therapie und Management-Änderung, 5: Outcome-Verbesserung, 6: Kosteneffektivität auf Populationsebene)

untersucht. In Bezug auf die malignen Lymphome erfolgt eine separate Darstellung nach HD und NHL nur teilweise. Es wird auf die höhere diagnostische Güte der PET gegenüber der CT hingewiesen. Darüber hinaus könne eine PET-Untersuchung im Staging eine relevante Untersuchung als Basis für ein im weiteren Verlauf durchgeführtes PET darstellen (Level-2-Evidenz, wobei auf die große Heterogenität der Ergebnisse in den untersuchten Arbeiten hingewiesen wird).[24]

- Dem HTA-Bericht des polnischen *AOTM* liegen 2 Studien mit 87 Patienten zugrunde, wovon 60 Patienten der HD und 27 der NHL-Gruppe zuzuordnen sind. Eine getrennte Darstellung nach HD und NHL erfolgt nicht. Dem HTA-Bericht zufolge ist PET/CT beim Staging und Re-Staging von Lymphomen beider Entitäten durch höhere Genauigkeit im Vergleich zur alleinigen CT gekennzeichnet. Dies gilt für lymphatische und extra-lymphatische Manifestationen.[25]
- *Pakos et al. (2005)* untersuchten den Einsatz der PET bei der Bestimmung der Knochenmarkbeteiligung im Rahmen des initialen Stagings in einer Metaanalyse und stellten eine höhere Sensitivität beim Hodgkin-Lymphom als bei NHL fest. Bei letzterem unterschied sich diese auch je nach Lymphom-Entität. Die Autoren stellen fest, dass die PET bisher noch nicht geeignet sei, die Knochenmarkbiopsie zu ersetzen, sehen aber einen komplementären Einsatz, der ggf. eine gezielte Biopsie ermöglichen könnte. Es handelt sich um einen hochwertigen systematischen Review mit genauer Methodenbeschreibung (Literatursuche, Studienauswahl, Qualitätsbewertung der Studien und Ergebnissynthese).[26]
- In einem weiteren qualitativ hochwertigen systematischen Review mit genauer Methodenbeschreibung (Literatursuche, Studienauswahl, Qualitätsbewertung der Studien und Ergebnissynthese) von *Kwee et al. (2008)* wird die diagnostische Genauigkeit der PET bzw. PET/CT dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei HD sowohl die PET/CT für das Re-Staging als auch die PET für das initiale Staging eine höhere Testgenauigkeit als das CT allein aufweist. Im Vergleich zur alleinigen PET scheint die PET/CT beim initialen und Restaging bei malignen Lymphomen insgesamt überlegen zu sein. Die Autoren verweisen diesbezüglich jedoch auf die Limitationen der vorliegenden Evidenz.[27]
- In den übrigen HTA-Berichten und systematischen Reviews, die vom IQWiG eingeschlossen wurden, wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging nicht thematisiert oder es handelt sich um nicht deutsch- oder englischsprachige Publikationen ohne Übersetzung.

Die Ergebnisse aus weiteren hochwertigen Evidenzsynthesen, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, aber anderen HTA-Berichten bzw. Leitlinien zugrunde liegen, werden nachfolgend dargestellt:

- *Isasi et al. (2005)* untersuchten in einer vom IQWiG nicht herangezogenen Metaanalyse den Einsatz der PET beim Staging von malignen Lymphomen. Die Autoren kommen aufgrund der höheren diagnostischen Güte der PET im Vergleich

[24] Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium (KCE-Reports; Band 22B). [Online] 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762.

[25] Nowacki M, Bartnik W, Bidzinski M, Kawecki A, Ruka W, Walewski J et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland [Online]. 2006. Zugriff am 20.08.2009. URL: http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/PET-CT_clinical_full_ENG.pdf

[26] Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med. 2005 Jun;46(6):958-63.

[27] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood. 2008 Jan 15;111(2):504-16.

zur CT zu der Einschätzung, dass Kliniker den Einsatz der PET im diagnostischen Workup bei Lymphomen (keine strikte Trennung der Ergebnisdarstellung nach Lymphom-Entitäten) erwägen sollten. Der Einsatz der PET habe in ca. 30% der Fälle zu einer Änderung des therapeutischen Managements geführt. Sie betonen jedoch die Probleme bei der Durchführung einer Metaanalyse aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studienpopulationen und der unterschiedlichen Referenzstandards.[28]

- Die *International Working Group* ist ein Zusammenschluss führender Wissenschaftler, die sich eine Harmonisierung der Beurteilung des Therapieansprechens bei malignen Lymphomen zum Ziel gesetzt haben. Im Jahr 2007 wurde die PET bzw. PET/CT in die entsprechenden „Revised response criteria for malignant lymphoma“ aufgenommen. Die Autoren nehmen auch Stellung zum Einsatz der PET bzw. PET/CT im Rahmen des primären Stagings und merken an, dass dies von der FDG-Avidität der untersuchten Lymphomentität abhängig sei. Für FDG-avide Tumoren wie das Hodgkin-Lymphom wird der Einsatz der PET zum Staging empfohlen.[29]
- *Fletcher et al. (2008)* publizierten Empfehlungen zum Einsatz der PET in der Onkologie. Basis dieser Arbeit waren die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche nach Evidenzsynthesen und darauf aufbauende Empfehlungen eines Expertenpanels. Das IQWiG hat diese Arbeit aus formalen Gründen nicht bewertet. Auf Basis des auch vom IQWiG bewerteten systematischen Reviews von Facey et al. (2007) und weiterer Publikationen (ICES Ontario 2004, Isasi et al. 2005, Hutchings et al. 2004) kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die PET beim primären Staging routinemäßig zum Einsatz kommen sollte.[30]

Leitlinienempfehlungen:

- Die *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* stellt in ihrer S1-Leitlinie von 2006 bzgl. der Anwendung der PET beim initialen Staging von Hodgkin-Lymphomen fest, dass eine PET erwogen werden kann, wenn grenzwertig vergrößerte Lymphknoten im CT gesehen werden und ein Befall dieser Lymphknotenstation die Therapiestrategie ändern würde. Ein routinemäßiger Einsatz von PET im Rahmen des initialen Stagings wird nicht empfohlen, da laut Autoren keine Daten für ein verbessertes Outcome vorliegen.[31]
- Die *Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)* und die *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (DGPOH)* empfehlen in ihrer AWMF S1-Leitlinie von 2006 die Anwendung der PET bzw. PET/CT zum initialen Staging und als Basis für die Responsebeurteilung bei kindlichem Hodgkin-Lymphom.[32]

[28] Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005; 104(5): 1066-1074.

[29] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

[30] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):480-508.

[31] Krause SW, Schmitz S, Engert A (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Morbus Hodgkin [Online]. 10/2006. Zugriff am 18.07.2007. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_177.pdf.

[32] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. [Online] 10/2007. [Internet] Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/025-012.htm

- Die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft *EANM* empfiehlt in ihrer pädiatrischen S1-Leitlinie zu malignen Lymphomen die Anwendung der PET bei Staging, Restaging, der Bewertung des Therapieansprechens, der Beurteilung von Resttumoren und der Bestrahlungsplanung.[33]
- In der auf Expertenkonsens beruhenden Leitlinie der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie *(ESMO)* zum Hodgkin-Lymphom von 2008 wird die PET bzw. PET/CT für das initiale Staging nicht erwähnt.[34]
- Das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* empfiehlt in ihren S2-Leitlinien entsprechenden Guidelines[35] den Einsatz der PET bzw. des PET/CT im diagnostischen Workup, insbesondere bei Lokalisationen, die nicht für die Erkrankung des Hodgkin-Lymphoms typisch sind oder bei sonstigen untypischen klinischen Präsentationen (z. B. im Rahmen einer HIV-Infektion).[36]
- Das *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* untersuchte den Einsatz der PET 2003 in Hinblick auf eine Implementierungs-Strategie in England. Auf Basis der Methoden zur Nutzenbewertung nach den "NHS Executive Clinical Guidelines" werden mit Angabe von Evidenzstärken (A: RCT, Meta-Analysen und SR; B: „Robust experimental or observational studies"; C: „Expert opinion and endorsement of respected authorities") Empfehlungen bzgl. des Einsatzes gegeben. Die PET wird für das Staging bei Lymphomen mit dem Evidenzgrad „B" empfohlen.[37]
- Das *American College of Radiology (ACR)* hat 2005 den Einsatz der verschiedenen diagnostischen Maßnahmen beim Staging des Hodgkin-Lymphoms bewertet. Methodisch wurde eine Literatursuche in Fachzeitschriften mit Peer-review vorgenommen und Evidenztabellen durch ein oder zwei Verantwortliche des Panels erstellt. Anschließend wurde die Delphi-Methode zur Konsensfindung angewendet, da die vorliegende Literatur oftmals nicht ausreichende Antworten auf die verschiedenen klinischen Fragestellungen lieferte. Für das Staging wird die FDG-PET über alle Altersgruppen hinweg auf höchstem Empfehlungsgrad als probate Diagnostik nahegelegt (Rating 8-9 von 9). Dies insbesondere bezogen auf das initiale Staging mit Überlegenheit gegenüber der Gallium-Szintigraphie oder alleiniger CT. [38]

[33] Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J, Kluge R, Amthauer H, Voelker T, Højgaard L, Barrington S, Hain S, Lynch T, Hahn K; European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Aug;35(8):1581-8.

[34] Engert A, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii65–ii66.

[35] NCCN: EBM-Leitlinie auf Basis der verfügbaren Evidenz und konsentierten Expertenempfehlungen, die auch eine Vielzahl klinischer Situationen abbilden, die nicht allein auf Basis vorliegender Studien gefasst werden können.

[36] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Disease/Lymphoma [Online] 2009. [Internet] Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

[37] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission tomography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, [Online] 01/2003. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

[38] American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: Staging evaluation: Hodgkin's Lymphoma [Online]. 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyHodgkinsWorkGroup/StagingEvaluationHodgkinsDiseaseDoc7.aspx

- In den aktuellen Studienprotokollen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (*DHSG*) ist eine regelhafte Anwendung der PET bzw. PET/CT im Rahmen des initialen Staging nicht vorgesehen.

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten und weiteren Evidenzsynthesen lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT aufgrund der höheren diagnostischen Güte eine präzisere und sicherere Bestimmung des Tumorstadiums beim Hodgkin-Lymphom erlaubt (Evidenzstufe IIa der Verfahrensordnung des G-BA, Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*)
- Aus den vorliegenden Evidenzsynthesen kann abgeleitet werden, dass der Einsatz der PET bzw. PET/CT beim primären Staging in 10-30% der Fälle zu Managementänderungen führen kann. Inwieweit sich dies auf das maßgeblich von der Therapie bestimmte Outcome auswirkt, wurde in den zugrunde liegen Arbeiten nicht untersucht (Stufe 4 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Es finden sich Hinweise auf einen Nutzen der PET bzw. PET/CT in bestimmten Behandlungssituationen, z.B. bei unklarer klinischer Präsentation des Hodgkin-Lymphoms (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung des G-BA).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums von Hodgkin-Lymphomen (initiales Staging) ein Nutzennachweis auf mindestens[39] Evidenzstufe IIa und IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 und 4 nach *Fryback* und *Thornbury.*

B-3.2.3.2 Teilindikation - Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Hodgkin-Lymphomen

Die Bezeichnung einer Untersuchung mittels PET bzw. PET/CT während und nach der Therapie ist nicht stringent definiert und beinhaltet die Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging) sowie die Beurteilung von Restgewebe auf Lymphom-Residuen nach Therapieabschluss (Restaging). Hierbei ist zu bemerken, dass zudem keine Standardisierung hinsichtlich der Zeitpunkte besteht, zu denen eine PET bzw. PET/CT-Untersuchung durchgeführt wird, dies erschwert eine vergleichende Beurteilung der Ergebnisse in Studien.

Interim-Staging (während der Behandlung):

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Interim-Staging vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von HTA-Berichten und 6 Primärstudien. Auf dieser Grundlage wird der PET bzw. PET/CT bei der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern nach Therapie eine größere Trennschärfe als der Gallium-Szintigraphie attestiert.

Zusätzlich zu den vom IQWiG aufgeführten Arbeiten erscheinen die Ergebnisse weiterer Studien relevant:

- *Hutchings et al. (2006)* untersuchten den Einsatz der PET beim Interim-Staging von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen an 77 Patienten. Hierbei zeigte sich, dass die Ergebnisse einer PET-Untersuchung nach zwei Zyklen Chemotherapie stark mit dem

[39] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

progressionsfreiem Überleben und dem Gesamtüberleben korrelierten und dass die PET diesbezüglich akkurater als die CT ist.[40]

- *Kostakoglu et al. (2006)* untersuchten bei 47 Patienten mit NHL (diffuse large cell lymphoma) und HL das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit des PET-Befundes nach einem Zyklus Chemotherapie. Sie stellen dar, dass die PET diesbezüglich einen hohen prädiktiven Wert besitzt.[41]
- In einer Studie von *Dann et al. (2007)* wurde die in Deutschland beim Hodgkin-Lymphom übliche BEACOPP-Chemotherapie angewendet. Die Autoren verwendeten die Ergebnisse der funktionellen Untersuchung mit Gallium-Szintigraphie bzw. PET/CT zur Stratifizierung der nachfolgenden Chemotherapie, die bei positivem Befund intensiviert wurde. Leider erfolgte in dieser Arbeit keine stringente Trennung in Bezug auf das eingesetzte funktionelle bildgebende Verfahren. Die Autoren berichten jedoch von einer signifikant höheren Rate an Rezidiven bei Patienten mit einem PET-positivem Befund, die auf eine hohe Trennschärfe der PET bei der Therapiestratifizierung hinweist; zudem war der negativ prädiktive Wert der PET signifikant höher als der der Gallium-Szintigraphie.[42]

Welche Bedeutung die PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens während der Chemotherapie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom hat, wird in der HD-16-Studie (frühe Stadien) und der HD-18-Studie (fortgeschrittene Stadien) der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) untersucht. So ist derzeit noch unklar, wie stark die Chemotherapie reduziert werden kann, wenn in der Interim-PET ein Therapieansprechen deutlich wird. In der HD-16 Studie wird randomisiert geprüft, ob bei negativem PET-Befund auf eine Nachbestrahlung nach zwei Kursen ABVD verzichtet werden kann. In der HD-18 Studie wird nach zwei Kursen BEACOPP geprüft, ob bei negativer PET (ca. 50% der Patienten) die Chemotherapie von acht Kursen BEACOPP auf vier Kurse reduziert werden kann.[43] [44]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT beim Interim-Staging ebenfalls untersucht. Das Institut hat hierbei die Angaben zur prognostischen Güte extrahiert, ohne jedoch auf die Schlussfolgerungen der Autoren einzugehen, welche im Folgenden dargestellt werden:

- Im HTA-Bericht des *NIHR* wird dargestellt, dass es Hinweise darauf gibt, dass die PET das Therapieansprechen bestimmen kann, aber noch nicht geklärt sei, wie sich dies auf nachfolgende Therapieentscheidungen auswirkt.[45]

[40] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107(1):52-9.

[41] Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. Cancer. 2006 Dec 1;107(11):2678-87.

[42] Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I, Zuckerman T, Kirschbaum M, Goor O, Libster D, Rowe JM, Epelbaum R. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. Blood. 2007 Feb 1;109(3):905-9.

[43] HD16 for Early Stage Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00736320.

[44] HD18 for Advanced Stages in Hodgkins Lymphoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00515554

[45] Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers. Health Technol Assess 2007; 11(44): iii-267.

- Das belgische *KCE* empfiehlt den Einsatz der PET zur Beurteilung des Therapieansprechens auf Level 2 (Testgenauigkeit).[46]
- In den übrigen HTA-Berichten und systematischen Reviews, die vom IQWiG eingeschlossen wurden, wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging nicht thematisiert oder es handelt sich um nicht deutsch- oder englischsprachige Publikationen ohne Übersetzung.

Die Ergebnisse aus weiteren hochwertigen Evidenzsynthesen und Empfehlungen, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, werden nachfolgend dargestellt:

- Die *International Working Group* stellt fest, dass die Fähigkeit der PET, das Therapieansprechen korrekt zu bestimmen, in diversen Studien bestätigt wurde. Es sei jedoch noch nicht klar, wie sich Therapieentscheidungen, die auf diesen Ergebnissen beruhen, auf die Outcomeparameter auswirken.[47]

Leitlinienempfehlungen:

- In der Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Therapieanprechens im Sinne eines Interim-Stagings nicht benannt.[48]
- Die *Deutsche Krebsgesellschaft* (DKG) und die *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (DGPOH) empfehlen in ihrer AWMF S1-Leitlinie von 2006 die Anwendung der PET bzw. PET/CT zum initialen Staging und als Basis für die Responsebeurteilung bei kindlichem Hodgkin-Lymphom.[49]
- Die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft *EANM* empfiehlt in ihrer pädiatrischen S1-Leitlinie zu malignen Lymphomen die Anwendung der PET beim Staging und Restaging, bei der Bewertung des Therapieansprechens, der Beurteilung von Resttumoren und der Bestrahlungsplanung.[50]
- In der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie *(ESMO)* von 2008 zum Hodgkin-Lymphom wird der potenzielle Nutzen der PET zur Unterscheidung von Niedrig- und Hochrisiko-Patienten angesprochen, der aber weiter prospektiv untersucht werden müsste.[51]

---

[46] Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium [Online]. 06/2006 (KCE-Reports; Band 22B). Internet [Zugriff am 16.07.2007]: URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762.

[47] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

[48] Krause SW, Schmitz S, Engert A (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Morbus Hodgkin [Online]. 02.10.2006 [Zugriff am 18.07.2007]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_177.pdf.

[49] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. [Online] 10/2007. [Internet] Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/025-012.htm

[50] Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J, Kluge R, Amthauer H, Voelker T, Højgaard L, Barrington S, Hain S, Lynch T, Hahn K; European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Aug;35(8):1581-8.

[51] Engert A, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical recommendations. Annals of Oncology 2008, 19 (Supplement 2): ii65–ii66.

- Das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* empfiehlt den Einsatz der PET bzw. PET/CT für die Responsebeurteilung nach Chemotherapie, um die Fortführung der weiteren Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie) danach auszurichten.[52]
- In der Arbeit des *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* wird der Einsatz der PET zur Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie mit Evidenzlevel-C (Expertenmeinung und Empfehlung relevanter Institutionen) befürwortet.[53]
- In den aktuellen Studienprotokollen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (*DHSG*) ist eine regelhafte Anwendung der PET bzw. PET/CT im Rahmen der Beurteilung des Therapieansprechens vorgesehen.

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten und weiteren Evidenzsynthesen sowie zusätzlich relevanten Primärstudien lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT im Vergleich zur CT und Gallium-Szintigraphie eine höhere Trennschärfe zur Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern nach Chemotherapie besitzt (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach Fryback und Thornbury).
- Hieraus können sich Änderungen hinsichtlich der weiteren Stratifizierung der Therapie ergeben, die aufgrund eines adaptiveren Vorgehens potenziell zu einer reduzierten Intensität der nachfolgenden Radio- und/oder Chemotherapie führen können. Inwieweit sich dies auf das maßgeblich von der Therapie bestimmte Outcome auswirkt, wurde in den zugrunde liegen Arbeiten nicht untersucht (Stufe 3 bzw. 4 nach Fryback und Thornbury).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens während der Therapie (Interim-Staging) ein Nutzennachweis von mindestens Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA[54] bzw. Stufe 2-4 nach Fryback und Thornbury. In Bezug auf die PET-stratifizierte Therapieoptimierung ist zudem in naher Zukunft ein weiterer Erkenntnisgewinn zu erwarten. Hieraus wird im Übrigen auch deutlich, dass der Einsatz der PET bzw. PET/CT speziell bei dieser Teilindikation in einem dynamischen klinisch-wissenschaftlichen Kontext steht.

Nachweis von Restgewebe (nach Abschluss der Behandlung):

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie bei malignen Lymphomen vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von Evidenzsynthesen und einer Primärstudie. Auf dieser Grundlage wird der PET bzw. PET/CT attestiert, zur Beurteilung von Restgewebe der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT überlegen zu sein.

[52] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Disease/Lymphoma [Online] 2009. [Internet] Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

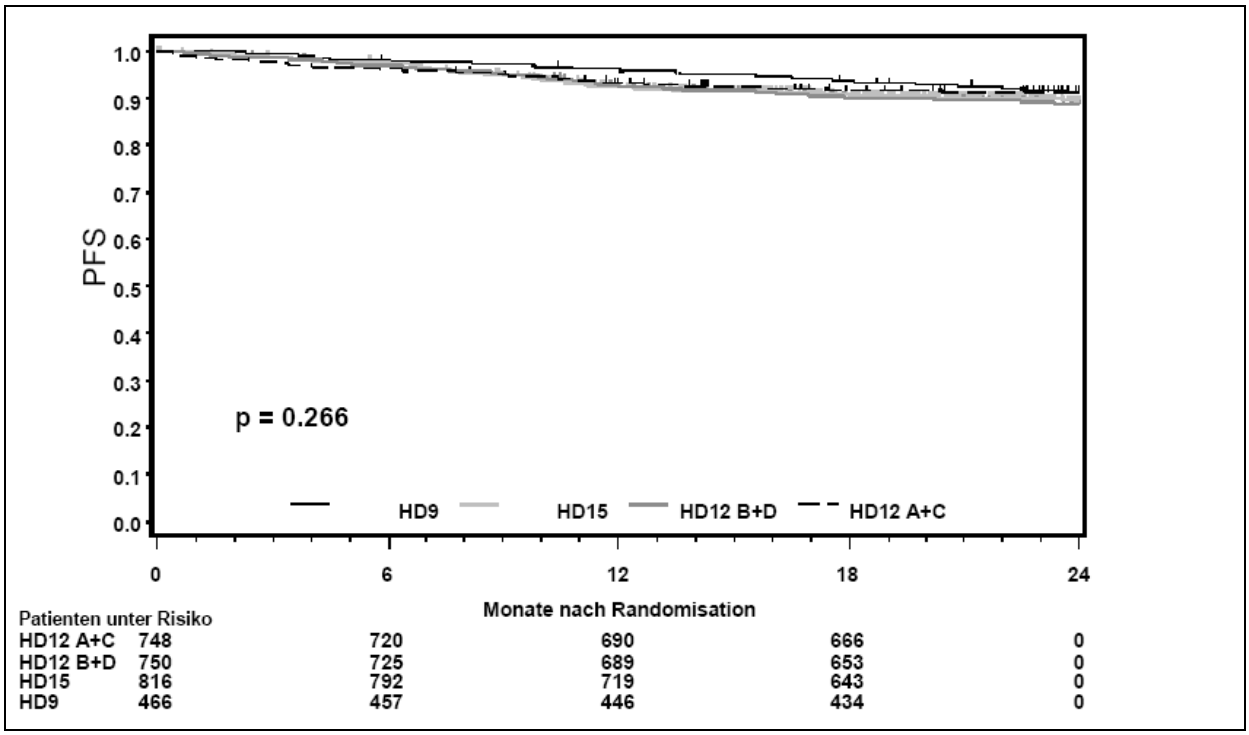
[53] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission to-mography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, January 2003. [Online] 01/2003. Internet [Zugriff am 16.07.09] URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

[54] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

- Bei der Primärstudie handelte es sich um eine Auswertung der HD-15 Studie der DHSG durch *Kobe et al. (2008)*, deren Fragestellung aufgrund der grundlegenden Relevanz näher dargestellt wird:[55] Bei Patienten mit großen Mediastinaltumoren war es üblich, im Anschluss an die Chemotherapie eine Bestrahlung durchzuführen, insbesondere wenn im CT nach Abschluss der Chemotherapie noch Restgewebe nachweisbar war. In der HD-15-Studie war vorgesehen, bei allen Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie eine partielle Remission erreicht hatten eine PET-Untersuchung durchzuführen, sofern noch suspektes Restgewebe mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm nachweisbar war. Nur bei Patienten mit positiver PET wurde eine *„Involved-Field"*-Nachbestrahlung durchgeführt. Bei Patienten mit einem Restgewebedurchmesser < 2,5 cm (79% der Patienten) wurde ohne PET-Untersuchung auf eine Nachbestrahlung verzichtet. Der Anteil der bestrahlten Patienten betrug im Gesamtkollektiv der HD-15-Studie nur noch 12% (bei der HD-9-Studie waren es noch 70%). Für die PET konnte ein hoher negativ prädiktiver Wert von 94% (95% CI, 91%-97%) errechnet werden. Somit kann mittels PET sicher zwischen Patienten unterschieden werden, bei denen eine Nachbestrahlung notwendig ist und solchen, für die eine Nachbestrahlung eine Übertherapie darstellen würde. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dieser Studie um eine Interim-Auswertung handelt, wurde vom IQWiG eine zurückhaltende Bewertung der Ergebnisse vorgenommen.
- Von der DHSG wurde dem G-BA eine weitere Auswertung zur Verfügung gestellt, in der das Behandlungsergebnis der Patienten der HD-15 Studie mit dem der Vorläuferstudien für fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom verglichen wurde. Diese Daten lagen dem IQWiG bei seiner Bewertung noch nicht vor. Zusammenfassend ergibt sich, dass nach Auswertung der HD-15-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom und Abschluss der Chemotherapie auf eine Nachbestrahlung von Restgewebe verzichtet werden kann, wenn dieses keine erhöhte Glukoseaufnahme in der PET-Untersuchung zeigt, ohne dass bislang erkennbar ist, dass durch Verzicht auf Nachbestrahlung das Rezidivrisiko im Vergleich zur Gruppe der CR-Patienten in der HD-15 Studie oder im Vergleich zu den in den Vorläuferstudien behandelten Patienten zunimmt. Auch ohne besondere Analysen kann vorausgesetzt werden, dass der Verzicht auf Nachbestrahlung bei ca. 90% der Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom deren Lebensqualität verbessert und das Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen senkt.

[55] Kobe C et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 112: 3989-3994.

Abbildung 1: Historischer Vergleich HD-15 mit Vorstudien HD-12 und HD-9 – alle für fortgeschrittenes Stadium (aus Picardi 2007)



- Die Daten der im IQWIG-Bericht zitierten Studie von *Picardi et al. (2007)* stellen das Ergebnis der HD-15 Studie der DHSG nicht in Frage. Diese Studie schloss Patienten mit Hodgkin-Lymphom und *„Bulk-Tumor"* (≥ 5 cm) ein. Alle Patienten wurden nach Abschluss der Chemotherapie mit PET untersucht. 160 Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie (Größenreduktion > 75 %), aber Restbefund im CT, der sich bei der PET-Untersuchung negativ darstellte, wurden nach Randomisation entweder mit 32 Gray im Bereich des „Bulk-Tumor" nachbestrahlt oder nur beobachtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten betrug die Rezidivrate im Arm ohne Nachbestrahlung 14% und im Arm mit Nachbestrahlung nur 2,5% (p = 0,01). Nach den Kriterien der DHSG müssen fast alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zugerechnet werden (Stadium I n = 6, Stadium II n = 99, Stadium III n = 35, Stadium IV n = 20). Da alle Patienten einen „Bulk-Tumor" aufwiesen, muss ein großer Teil der Patienten im Stadium II ebenfalls dem fortgeschrittenen Stadium zugerechnet werden; wie hoch dieser Anteil ist, kann nicht exakt berechnet werden, da in Tabelle 1 der Publikation nicht zwischen Stadium IIA und IIB differenziert wurde. Insgesamt wiesen 89 der 160 Patienten B-Symptome auf. Nach den aktuellen Erkenntnissen der DHSG wäre für diese Patienten eine Chemotherapie mit acht Kursen $BEACOPP_{eskaliert}$ Standard gewesen. Tatsächlich erhielten die Patienten aber nur sechs Kurse einer deutlich weniger dosisintensiven Chemotherapie, bei der zudem auf die Gabe von Procarbazin und Cyclophosphamid verzichtet wurde. Die Wirkung der Strahlentherapie kann zudem nicht unabhängig von der zuvor durchgeführten Chemotherapie betrachtet werden. Bei reduzierter Chemotherapie muss möglicherweise deren unzureichende Wirkung durch anschließende Bestrahlung kompensiert werden. Schließlich wurde im Abschnitt zur Methodik nicht mitgeteilt, ob der PET-Befund mit dem CT-Befund verglichen wurde (was bei der zentralen Auswertung der PET-Befunde der DHSG-Studien der Fall ist) und wann ein PET-Befund als „negativ" eingeordnet wurde. Trotz weniger wirksamer Chemotherapie war die Rate PET-positiver Befunde mit 16% geringer als in der HD-15-Studie, wo sie 21% betrug. In der HD-15-Studie wurde bei der zentralen PET-Befundung jedes Restgewebe im PET als „positiv" eingeordnet, welches eine höhere Glukoseaufnahme als das Mediastinum aufwies. Bei der Picardi-Studie lag möglicherweise die Schwelle höher, so dass dort bei einem relevanten Anteil von

Patienten ein negativer PET-Befund erhoben wurde, der in der HD-15 Studie als positiv bewertet worden wäre. Diese nach HD-15-Maßstäben falsch negativen Befunde könnten zur erhöhten Rezidivrate in der Kontrollgruppe beigetragen haben.

Die Studie von *Picardi et al. (2007)* zeigte, dass nur bis zu ca. 40 Monaten nach Ende der Chemotherapie bei den nicht nachbestrahlten Patienten Rezidive auftraten. Die mediane Nachbeobachtung in der HD-15-Studie betrug 47 Monate, so dass auch nicht mehr zu befürchten ist, dass die Rezidivrate durch den Verzicht auf Nachbestrahlung bei längerer Nachbeobachtung der HD-15-Patienten noch unerwartet deutlich zunimmt.

Einschätzungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT beim Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Therapie untersucht. Das Institut hat hierbei die Angaben zur prognostischen Güte extrahiert, ohne jedoch auf die Schlussfolgerungen der Autoren einzugehen, welche im Folgenden dargestellt werden:

- Das australische *MSAC* sieht einen möglichen Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung von Residuen von Lymphomen, da Spezifität und prädiktiver Wert höher als bei der konventionellen Diagnostik zu sein scheinen.[56]
- Das *NIHR* bewertet den Einsatz der PET bzw. PET/CT getrennt für die Prognose und die Bewertung von Restgewebe. Hinsichtlich der Prognose wird festgestellt, dass die PET diesbezüglich valider als die CT ist und in Bezug auf die Beurteilung von Restgewebe eine höhere diagnostische Güte als CT und die Gallium-Szintigraphie hat.[57]
- Im HTA-Bericht des belgischen *KCE* wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung von Residuen von Lymphomen auf Level 3 empfohlen (entspricht Level 4 nach Fryback und Thornbury).[58]
- *Kwee et al. (2008)* stellen fest, dass die PET bzw. PET/CT für das initiale und Re-Staging der alleinigen PET bei malignen Lymphomen insgesamt überlegen zu sein scheint, betonen aber die Limitationen der zugrundeliegenden Evidenz.[59]
- *Terasawa et al. (2008)* betonen die hohe diagnostische Güte der PET, stellen jedoch fest, dass die vorliegende Evidenz noch nicht robust genug ist, um einen routinemäßigen Einsatz der PET zur Beurteilung von Restgewebe zu empfehlen.[60]
- *Zijlstra et al. (2006)* sehen die PET als die hilfsreichste nicht-invasive Modalität zur Differenzierung zwischen tumorösem Restgewebe und Fibrose. Sie stellen fest, dass

[56] Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii. [Online] 05/2001. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf

[57] Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of po-sitron emission tomography imaging in selected cancers. Health Technol Assess 2007;11(44). [Online] 2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1144.pdf

[58] Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium (KCE-Reports; Band 22B). [Online] 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762.

[59] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood. 2008 Jan 15;111(2):504-16.

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

eine positive PET zu einer weiteren Abklärung führen müsse und dies bei einer negativen Untersuchung in der Regel unterbleiben könne. Jedoch könne auch bei negativem Befund eine minimale Resterkrankung und ein späteres Rezidiv nicht vollständig ausgeschlossen werden.[61]

- In den übrigen HTA-Berichten und systematischen Reviews, die vom IQWiG eingeschlossen wurden, wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Therapie nicht adressiert oder es handelt sich um nicht deutsch- oder englischsprachige Publikationen ohne Übersetzung.

Die Ergebnisse aus weiteren hochwertigen Evidenzsynthesen und Empfehlungen, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, werden nachfolgend dargestellt:

- *Isasi et al. (2005)* kommen aufgrund der höheren diagnostischen Güte der PET im Vergleich zur CT zur Einschätzung, dass Kliniker den Einsatz der PET beim Restaging von Lymphomen (keine strikte Trennung der Ergebnisdarstellung nach Lymphom-Entitäten) erwägen sollten.[62]
- Die *International Working Group* sieht die PET bzw. PET/CT als einen essentiellen Bestandteil der Evaluation nach Abschluss der Therapie beim Hodgkin-Lymphom. Es wird betont, dass durch den Einsatz der PET die Response-Beurteilung sicherer geworden sei und so das Stadium CRu („uncertain complete response") obsolet geworden sei.[63]
- *Fletcher et al.* (2008) empfehlen den Einsatz der PET bei HD beim Restaging nach Abschluss einer kurativen Therapie. [64]

Leitlinienempfehlungen:

- Die *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* stellt in ihrer S1-Leitlinie von 2006 bzgl. der Anwendung der PET beim Nachweis von Restgewebe fest, dass diese bei größeren Resttumoren (≥ 2.5 cm Restlymphome) nach Abschluss der Chemotherapie derzeit in klinischen Studien der Stellenwert der PET-Untersuchung überprüft werde. Hierbei würden PET-positive Tumoren obligat nachbestrahlt; PET-negative Reste dagegen engmaschig nachbeobachtet
- Die *Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)* und die *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (DGPOH)* empfehlen in ihrer AWMF S1-Leitlinie von 2006 die Anwendung der PET bzw. PET/CT als Basis für die Responsebeurteilung bei kindlichem Hodgkin-Lymphom.[65]

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

[62] Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose po-sitron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005; 104(5): 1066-1074.

[63] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

[64] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):480-508.

[65] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. [Online] 10/2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/025-012.htm

- Die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft *EANM* empfiehlt in ihrer pädiatrischen S1-Leitlinie zu malignen Lymphomen die Anwendung der PET beim Restaging und bei der Beurteilung von Resttumoren.[66]
- In der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie *(ESMO)* von 2008 wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT als Entscheidungshilfe bei der Bestrahlung von Resttumoren > 2,5cm genannt, aber betont, dass die Validität der PET-Ergebnisse in der Unterscheidung von aktivem und nicht-aktivem Gewebe noch in weiteren Studien geprüft werden müsse.[67]
- Das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* nimmt in seiner Leitlinie Bezug auf die „*Revised Response Criteria*" der *International Working Group* und hat die PET bzw. PET/CT als festen Bestandteil des Restagings nach Abschluss der Primärtherapie in den Behandlungspfaden integriert.[68]
- Das *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* empfiehlt den Einsatz der PET zur Beurteilung von Residuen auf Level B: („Robust experimental or observational studies").[69]
- Das *American College of Radiology* thematisiert die Problematik der Beurteilung von Residuen und sieht eine höhere Sensitivität der PET im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie. Es wird empfohlen, dass eine negative PET-Untersuchung das Prozedere nicht ändern solle, eine positive PET jedoch eine weitere Diagnostik notwendig macht.[70]

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten und weiteren Evidenzsynthesen lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT im Vergleich zur CT und Gallium-Szintigraphie eine höhere Trennschärfe bei der Bewertung von Restgewebe besitzt. (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach Fryback und Thornbury).
- Auf Basis einer Primärstudie, deren Autoren dem G-BA zusätzliche Daten zur Verfügung gestellt haben (HD-15 Studie der DHSG) lässt sich nachweisen, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium eines Hodgkin-Lymphoms und Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie ohne Anstieg der Rezidivrate auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden kann, wenn sich in der PET-Untersuchung keine Mehranreicherung zeigt (Evidenzstufe Ic nach Verfahrensordnung des G-BA, Stufe 5 nach Fryback und Thornbury).

[66] Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J, Kluge R, Amthauer H, Voelker T, Højgaard L, Barrington S, Hain S, Lynch T, Hahn K; European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Aug;35(8):1581-8.

[67] Engert A, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical recommendations. Annals of Oncology 2008, 19 (Supplement 2): ii65–ii66.

[68] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Disease/Lymphoma [Online] 2009. Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

[69] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission to-mography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, [Online] 01/2003. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

[70] American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: Staging evaluation: Hodgkin's Lymphoma [Online]. 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyHodgkins-WorkGroup/StagingEvaluationHodgkinsDiseaseDoc7.aspx

- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Abschluss der Therapie (Nachweis von Restgewebe, Restaging) ein Nutzennachweis auf Evidenzstufe Ic und IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 und 5 nach Fryback und Thornbury.

B-3.2.3.3 Teilindikation - Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage:

Vom IQWiG konnten zu dieser Fragestellung keine Primärstudien identifiziert werden, laut Institut fanden sich auch in den bewerteten Evidenzsynthesen keine Hinweise auf relevante Arbeiten. Im Diskussionsteil des Berichtes werden die Ergebnisse einer Arbeit von *Dittmann et al. (2001)* genannt, in der sich kein Unterschied hinsichtlich der Sensitivität und des positiv prädiktiven Wertes zwischen PET und CT bei der Beurteilung rezidivverdächtiger Befunde fand.[71] In einer aktuellen Übersichtsarbeit[72] wurde auf eine Studie von *Jerusalem et al. (2003)* verwiesen, in der 36 Patienten für 2-3 Jahre alle 4-6 Monate mittels PET untersucht wurden. Es zeigte sich, dass die PET in der Lage war, alle Rezidive zuverlässig vor dem Auftreten von klinischen Symptomen zu erkennen, wobei es jedoch auch zu einer Reihe falsch positiver Befunde kam.[73] Diese Arbeit kann jedoch nur indirekt zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden, da die PET im Kontext einer allgemeinen Nachsorge und nicht für den gezielten Nachweis bei begründetem Verdacht eingesetzt wurde.

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

- Das australische *MSAC* empfiehlt den Einsatz der PET für das Restaging bei Verdacht auf ein Rezidiv, es wird jedoch nicht klar, auf welcher Evidenzgrundlage diese Empfehlung ergeht.[74]
- Im Bericht der belgischen *KCE* wird der Einsatz der PET bei der Rezidivdiagnostik auf Level 2 (Testgenauigkeit) empfohlen und dabei auf Basis der Aussagen des HTA-Berichtes der französischen Institution *FNCLCC* festgestellt, dass sich initiales Staging und die Rezidivdiagnostik nicht unterscheiden.[75]
- In den übrigen HTA-Berichten und systematischen Reviews, die vom IQWiG eingeschlossen wurden, wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Rezidivdiagnostik nicht thematisiert oder es handelt sich um nicht deutsch- oder englischsprachige Publikationen ohne Übersetzung.

[71] Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen D, Kanz L, Bokemeyer C. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. Oncol Rep. 2001 Nov-Dec;8(6):1393-9.

[72] Juweid ME, Utility of Positron Emission Tomography (PET) Scanning in Managing Patients with Hodgkin Lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:259-65, 510-1.

[73] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2003;14:123-130.

[74] Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii. [Online] 05/2001. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf

[75] Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium (KCE-Reports; Band 22B). [Online] 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762.

- In einer vom IQWiG nicht eingeschlossenen Evidenzsynthese von *Fletcher et al.* (2008) wird der routinemäßige Einsatz der PET bei NHL zum Nachweis eines Rezidivs nicht empfohlen.[76]

Leitlinienempfehlungen:

- In der Leitlinie der *DGHO* zum Hodgkin-Lymphom wird eine erweiterte Bildgebung nur bei konkretem Verdacht sowie einmalig zum Dreimonatszeitpunkt bei kompletter Remission (CR) mit residualen Auffälligkeiten empfohlen; zudem sollten PET-negative Befunde nach Abschluss der Therapie engmaschig nachkontrolliert werden.[77]
- Laut AWMF-Leitlinie der *DKG/GPOH* ist bei dringendem Rezidivverdacht eine PET empfehlenswert.[78]
- In der Leitlinie der *ESMO* findet die PET bzw. PET/CT für die Rezidivdiagnostik keine Erwähnung.[79]
- Die *NCCN*-Guideline thematisiert die Anwendung der PET bzw. PET/CT nur allgemein zur Nachbeobachtung („Surveillance"), hierbei wird ein zurückhaltender Einsatz angeraten. Zur konkreten Fragestellung des Nachweises von Rezidiven bei begründetem Verdacht werden keine Aussagen gemacht.[80]

Zusammenfassung:

- Zum Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht finden sich kaum Primärstudien; dennoch weisen Evidenzsynthesen im Analogschluss zum initialen Staging und Restaging auf einen Stellenwert der PET bzw. PET/CT auch in der Rezidivdiagnostik hin (Die Zuordnung zu einer Evidenzstufe ist problematisch. Bei Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des initialen Stagings lägen Hinweise von mindestens Evidenzstufe IIa der Verfahrensordnung des G-BA[81] bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury* vor).

B-3.3 Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

B-3.3.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) stellen einen Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von malignen Lymphomen dar, die nicht die Diagnosekriterien des Morbus Hodgkin erfüllen. Aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden Zelllinien und einer z. T.

[76] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):480-508.

[77] Krause SW, Schmitz S, Engert A. Morbus Hodgkin [Online]. 10/2006. Zugriff am 18.07.2007. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_177.pdf.

[78] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Hodgkin-Lymphom. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Stand der letzten Aktualisierung: 10/2007

[79] Engert A, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii65–ii66, 2008

[80] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Disease/Lymphoma [Online] 2009. Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

[81] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

grundverschiedenen Ätiologie der Entstehung (z.B. Helicobacter pylori beim MALT-Lymphom, EBV beim Burkitt-Lymphom) unterscheiden sich die NHL untereinander erheblich hinsichtlich Lokalisierung, Ausbreitung, Symptomatik, Prognose und Therapie.

In der klinischen Praxis lassen sich jedoch v. a. hinsichtlich prognostischer Faktoren die aggressiven und indolenten NHL unterscheiden. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass letztere eine Transformation hin zu einer aggressiven Verlaufsform zeigen können und generell eine einheitliche Einteilung aufgrund diverser Klassifikationen nicht gegeben ist (siehe Kapitel B-3.1: Einleitung).

Die Therapiestrategie bei Non-Hodgkin-Lymphomen hängt entscheidend von der histologischen Diagnose ab. Aggressive Lymphome (hoch maligne oder *high-grade* Lymphome) haben einen ungünstigen Spontanverlauf und können bei einem zunehmend größeren Anteil von Patienten mit Chemo(-immun)-therapie geheilt werden. Die Strahlentherapie wird bei Patienten mit aggressiven NHL nur noch selten eingesetzt. Aktuelle Studienergebnisse sprechen eher gegen einen Nutzen der Strahlentherapie als Konsolidierung nach Chemo(-immun)-therapie). Das therapeutische Vorgehen ist dem von Patienten mit Hodgkin-Lymphom ähnlich, so dass sich auch für den Stellenwert der PET bzw. PET/CT ähnliche Fragestellungen ergeben.

B-3.3.2 Aussagen des IQWiG-Berichtes

Wie in Kapitel B-3.2.2 erläutert, erfolgte die Gliederung der Ergebnisdarstellung im IQWiG-Abschlussbericht nicht primär nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schlussfolgerungen wurden in Kapitel B-3.2.2 differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten. Differenzierungen innerhalb der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, hier bezogen auf aggressive Lymphome, wurden im IQWiG-Bericht nicht vorgenommen bzw. nicht berichtet.

B-3.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

B-3.3.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von HTA-Berichten. Das Institut konnte aufgrund der konstatierten heterogenen Datenlage und der inhärenten methodischen Probleme (u. a. Fehlen eines Referenzstandards) keine zuverlässigen Aussagen zum Nutzen der PET bzw. PET/CT beim initialen Staging treffen. Eine höhere diagnostische Güte im Vergleich zur CT bzw. Gallium-Szintigraphie wird jedoch konstatiert. Studien, die einen Einfluss des Einsatzes der PET bzw. PET/CT auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität untersuchen, liegen laut IQWiG nicht vor. Die vom Institut in diesem Zusammenhang bewertete Arbeit von *Hutchings et al. (2007)* bezog sich auf Hodgkin-Lymphome.

- Nach Ende des IQWiG-Recherchezeitraumes erschien eine Arbeit, die sich auf den Einsatz der PET/CT beim Staging aggressiver Lymphome bezog. An 122 prospektiv untersuchten Patienten mit HL und aggressivem NHL konnten *Ngeow et al. (2009)* zeigen, dass die PET/CT in 17% zu einem Upstaging führt und eine okkulte Milzbeteiligung detektieren kann. Zusätzlich wird die Rolle des „Standard Uptake Value“ (SUV), einer Methode der Quantifizierung der Nuklidanreicherung im Gewebe diskutiert

und festgestellt, dass ein Wert von > 10 eine aggressive Histologie sehr wahrscheinlich macht.[82]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom IQWiG eingeschlossenen hochwertigen Evidenzsynthesen beinhalten Empfehlungen, die sich sowohl auf Patienten mit Hodgkin-Lymphom, als auch mit NHL beziehen. Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse konnte nicht stets erfolgen. Um Redundanzen zu vermeiden wird hier auf das Kapitel B-3.2.3.1 verwiesen. Die dort dargestellten Empfehlungen und Aussagen hinsichtlich des initialen Stagings und daraus folgender Managementänderungen durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT gelten auch für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome. An dieser Stelle werden lediglich die für aggressive NHL wesentlichen Besonderheiten ergänzend dargestellt:

- In der Evidenzsynthese von *Kwee et al. (2008)* werden die Parameter der diagnostischen Güte für die HD und NHL getrennt berichtet. Hier fand sich für das Staging eine leicht verminderte Sensitivität bei NHL (83,3% vs. 87,5% bei HD), die Spezifität wird in beiden Fällen mit 100% angegeben.[83]
- Im systematischen Review von *Pakos et al. (2005)* zeigte sich eine bessere Sensitivität für HD als für NHL bei der Bestimmung der Knochenmarksbeteiligung. Innerhalb der Gruppe der NHL ist die Testgenauigkeit der PET wiederum besser für großzellige lymphozytische B-Zell-Lymphome, Burkitt-Lymphome, und zentroblastische lymphozytische Lymphome im Vergleich zu weniger aggressiven histologischen Typen (follikuläres Lymphom, Mantel-Zell-Lymphom, Marginal-Zonen-Lymphom, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom und mukosa-assoziierte lymphoide Manifestationen). Insgesamt habe die PET eine gute, aber nicht exzellente Genauigkeit für alle Lymphome. Dies sei für die zukünftige diagnostische Weiterentwicklung bedeutsam, da die PET vergleichsweise schonender sei, während Biopsien schmerzhafte Eingriffe darstellen.[84]

Leitlinienempfehlungen:

- Die *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* empfiehlt in ihrer S1-Leitlinie von 2007 bzgl. der Anwendung der PET beim initialen Staging von malignen Lymphomen die PET bei der Erstuntersuchung nur bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und wenn klinische Konsequenzen folgen. Bei positivem Befund wird eine histologische Sicherung gefordert.[85]
    - Für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom wird die PET von der europäischen onkologischen Fachgesellschaft *ESMO* beim Staging zur Feststellung des Ausmaßes

[82] Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC, Tan YH, Lim ST. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. Ann Oncol. 2009 May 27.

[83] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood. 2008 Jan 15;111(2):504-16.

[84] Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2005; 46(6): 958-963.

[85] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie/ DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online] 2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

der Erkrankung und zur Evaluierung des zukünftigen Therapieansprechens empfohlen.[86]

- Die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft *EANM* empfiehlt in ihrer pädiatrischen S1-Leitlinie zu malignen Lymphomen die Anwendung der PET beim Staging und differenziert hierbei nicht zwischen HD und NHL.[87]
- Das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* empfiehlt in ihren Guidelines den Einsatz der PET bzw. des PET/CT im diagnostischen Workup, wobei betont wird, dass Läsionen kleiner als 1 cm nicht zuverlässig dargestellt werden können. Die PET sei demnach als zusätzliche Diagnostik zum CT zu sehen. Demgegenüber habe die integrierte Technik PET-CT Vorteile beim Staging und Restaging im Vergleich zur alleinigen PET. Beim initialen Staging bestehe allerdings noch Forschungsbedarf. Besondere Bedeutung komme der PET bei den aggressiven Tumoren wie dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zu. Hier wird der Einfluss auf das initiale Staging mit veränderten Therapieoptionen (Management-Änderungen) betont.[88]
- In Bezug auf Non-Hodgkin-Lymphome wird durch das *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* eine Empfehlung zum Staging auf B-Level (Ergebnisse aus robusten experimentellen Studien und Beobachtungsstudien) gegeben. Darüber hinaus wird PET für die Beurteilung des Knochenmarks auf C-Level (Expertenmeinung) empfohlen, um die Biopsie zu steuern.[89]

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten Evidenzsynthesen lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT aufgrund der höheren diagnostischen Güte eine präzisere und sicherere Bestimmung des Tumorstadiums bei den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen erlaubt (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Diesbezüglich gleichgerichtete Ergebnisse zeigten sich in einer prospektiv vergleichenden Studie, die nach Abschluss des Recherchezeitraumes des IQWiG-Berichtes erschienen ist (Evidenzstufe IIb nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 3 nach Fryback und Thornbury).
- Es finden sich Hinweise auf eine im Vergleich zum Hodgkin-Lymphom leicht verminderte diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Aus den vorliegenden Evidenzsynthesen kann abgeleitet werden, dass der Einsatz der PET bzw. PET/CT beim primären Staging in 10-30% der Fälle zu Managementänderungen führen kann. Inwieweit sich dies auf das maßgeblich von der

[86] Tilly H, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii67–ii69

[87] European Association of Nuclear Medicine: Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology (2008). https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_paed_fdg_pet.pdf

[88] National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Non-Hodgkins Lymphoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology.[Online] 2008. Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

[89] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission tomography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, [Online] 01/2003. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

Therapie bestimmte Outcome auswirkt, wurde in den zugrunde liegen Arbeiten nicht untersucht (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 4 nach *Fryback* und *Thornbury*).

- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (initiales Staging) ein Nutzennachweis von mindestens Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA[90] bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury*.

B-3.3.3.2 Teilindikation - Beurteilung des Behandlungsansprechens bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Interim-Staging (während der Behandlung):

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Interim-Staging von malignen Lymphomen vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von HTA-Berichten und 6 Primärstudien. Auf dieser Grundlage wird der PET bzw. PET/CT bei der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern während der Therapie eine größere Trennschärfe als der Gallium-Szintigraphie attestiert.

Eine dezidierte Trennung der Ergebnisse nach Lymphom-Entitäten erfolgt nicht. In drei der vom IQWiG betrachteten Evidenzsynthesen (*AETSA, KCE und NIHR*) und drei Primärstudien (*Haioun et al. 2005, Fruchart et al. 2006 und Schot et al. 2007*) wurden Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eingeschlossen.

In weiteren Arbeiten, die anderen Evidenzsynthesen zugrunde liegen, finden sich Hinweise auf den Stellenwert der PET im Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen:

- *Kostakoglu et al. (2006)* untersuchten bei 47 Patienten mit NHL (diffuse large cell lymphoma) und HD das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit des PET-Befundes nach einem Zyklus Chemotherapie. Sie stellen dar, dass die PET diesbezüglich einen hohen prädiktiven Wert besitzt.[91]
- *Cremerius et al. (2002)* untersuchten den Einsatz der PET bei 24 NHL-Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie und nachfolgende autologe Stammzelltransplantation vorgesehen waren. Sie fanden einen hohen prädiktiven Wert der PET für das progressionsfreie Überleben und sehen ein Potenzial dafür, dass sequenzielle PET-Untersuchungen zur Therapiestratifizierung eingesetzt werden können.[92]
- *Spaepen et al. (2002)* untersuchten die Korrelation zwischen dem PET-Befund nach 3-4 Zyklen Chemotherapie und dem Remissionsstatus bei 70 Patienten mit aggressivem NHL. Von 37 Patienten mit einer negativen PET-Untersuchung verblieben 33 in kompletter Remission (CR), während keiner der 33 Patienten mit positivem PET eine CR

[90] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

[91] Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. Cancer 2006 Dec 1;107(11):2678-87.

[92] Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B, et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2002;30:103–11.

erhalten konnte. Die Autoren sehen eine mögliche zukünftige Rolle der PET darin, die weitere Therapie entsprechend zu adaptieren.[93]

- *Zijlstra et al. (2003)* verglichen den prognostischen Wert von PET und Gallium-Szintigraphie nach zwei Zyklen Chemotherapie (CHOP) bei 26 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom. Die Ergebnisse der PET, nicht jedoch der Gallium-Szintigraphie, korrelierten mit der progressionsfreien Zeit. Zudem fand sich eine höhere diagnostische Güte der PET im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie.[94]
- *Schot et al. (2007)* untersuchten, ob die PET eine sinnvolle Ergänzung zum altersadjustierten internationalen prognostischen Index (sAA-IPI) darstellen könnte, um das Outcome bei Patienten mit rezidivierenden Lymphomen nach Versagen der First-Line Chemotherapie zu bestimmen. Es zeigte sich, dass die ergänzenden Informationen der PET zusammen mit dem sAA-IPI bei NHL eine akkuratere Bestimmung des Outcomes erlaubten (für HD konnte diese Aussage aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht verifiziert werden).[95]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT beim Interim-Staging untersucht. Da in den Evidenzsynthesen nicht stets zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden wurde, wird hier auf das Kapitel B-3.2.3.2 (Interims-Staging beim Hodgkin-Lymphom) verwiesen und an dieser Stelle lediglich die für aggressive NHL wesentlichen Ergänzungen dargestellt.

- Das *NIHR* kam auf Basis der Auswertung von 3 Arbeiten, die sich mit der Anwendung der PET zum Interim-Staging bei aggressivem NHL beschäftigten, zu der Aussage, dass die PET während der Behandlung das Outcome vorhersagen könnte.[96]
- Das belgische *KCE* wertete die Ergebnisse aus zwei HTAs und zwei Studien zum Interim-Staging bei NHL aus und empfiehlt auf dieser Grundlage den Einsatz der PET auf Level 2 (Testgenauigkeit).[97]

Leitlinienempfehlungen:

- In der S1-Leitlinie der *DGHO* wird die PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens beim NHL im Sinne eines Interim-Staging nicht erwähnt.[98]

[93] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1356–63.

[94] Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, van der Hoeven JJ, Teule GJ, et al. 18FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2003;123:454–62.

[95] Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W, Vellenga E. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. Blood. 2007;109(2):486-91

[96] Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography (FDG-PET) imaging in selected cancers. Health Tech-nol Assess 2007; 11(44): iii-267.

[97] Cleemput I, Dargent G, Poelmans J, Camberlin C, Van den Bruel A, Ramaekers D. Positron Emission Tomography in Belgium (KCE-Reports; Band 22B). [Online] 2005. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=762.

[98] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie - DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online]. 02.2007. Internet [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

- Für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom wird die PET von der *ESMO* zur Bewertung des Therapieerfolges befürwortet, allerdings nur mit anschließender histologischer Überprüfung. Die PET könne außerdem nach ein bis vier Therapiezyklen das Outcome vorhersagen, dies solle allerdings nur in klinischen Studien Anwendung erfahren und damit überprüft werden.[99]
- Das *NCCN* sieht einen Einsatz der PET bei mangelnder Therapieantwort für das Interim-Staging bei NHL, bemerkt aber, dass dies im Rahmen klinischer Studien mit Bestätigung durch Biopsien erfolgen sollte, da falsch-positive Residuen nicht ausgeschlossen werden können.[100]

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten Evidenzsynthesen und Primärstudien lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT im Vergleich zur CT und Gallium-Szintigraphie eine höhere Trennschärfe zur Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern nach Chemotherapie besitzt (Evidenzstufe IIa nach Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Hieraus können sich Änderungen hinsichtlich der weiteren Stratifizierung der Therapie ergeben, die aufgrund eines adaptiveren Vorgehens potenziell zu einer reduzierten Intensität der nachfolgenden Radio- und/oder Chemotherapie führen können. Inwieweit sich dies auf das maßgeblich von der Therapie bestimmte Outcome auswirkt, wurde in den zugrunde liegen Arbeiten nicht untersucht (Stufe 3 bzw. 4 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens während der Therapie (Interim-Staging) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ein Nutzennachweis von mindestens Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA[101] bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury*.

Nachweis von Restgewebe (nach Abschluss der Behandlung):

Evidenzgrundlage:

Das IQWiG beurteilte den Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie bei malignen Lymphomen vornehmlich auf Basis der diagnostischen Güte unter Verwendung von HTA-Berichten und einer Primärstudie. Auf dieser Grundlage wird der PET bzw. PET/CT attestiert, zur Beurteilung von Restgewebe der Gallium-Szintigraphie und mehr noch der CT überlegen zu sein. Die genannte Primärstudie (*Kobe et al. 2008*) bezog sich auf Patienten mit Hodgkin-Lymphom.

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Beurteilung von Restgewebe (Restaging) untersucht. Da in den Evidenzsynthesen nicht stets zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen

[99] Tilly H, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii67–ii69.

[100] National Comprehensive Cancer Network/ NCCN: Hodgkin Disease/ Lymphoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2009. Internet [Zugriff: 19.08.09]: http://www.nccn.org, Anmeldung erforderlich.

[101] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

unterschieden wurde, wird hier auf das Kapitel B-3.2.3.2 verwiesen. Die dort – auch bzgl. der nicht vom IQWiG eingeschlossenen Evidenzsynthesen – dargestellten Empfehlungen und Aussagen gelten auch für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome. An dieser Stelle werden nur ergänzende Informationen dargestellt, die sich explizit auf aggressive Non-Hodgkin-Lymphome beziehen:

- Der systematischen Übersichtsarbeit von *Terasawa et al. (2008)* kann entnommen werden, dass der negative prädiktive Wert der PET-Diagnostik bei aggressiven Lymphomen tendenziell geringer zu sein scheint als bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom.[102]
- *Zijlstra et al. (2006)* bescheinigen der PET zur Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Durchführung der First-Line-Therapie auf Grundlage von Studien mit 350 NHL-Patienten eine gute diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 72% mit 95%-KI [61-82%], Spezifität 100% [97-100%]). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die PET solide Ergebnisse für die Sensitivität und eine hohe Spezifität bei HD und NHL erbringt. Zur flächendeckenden klinischen Implementierung bedürfe es allerdings zuvor einer Standardisierung der diagnostischen Prozeduren.[103]
- *Kwee et al. (2008)* konnten für die Bestimmung der Testgenauigkeit der PET 636 Patienten mit NHL oder gemischten Diagnosen von HD und NHL einschließen. Für die Genauigkeit der PET/CT konnten 168 Patienten mit gemischten Diagnosen von HD und NHL eingeschlossen werden. Der PET wird eine essentielle Bedeutung beim Restaging nach Behandlung zugesprochen. Erste Studienresultate zeigten, dass die PET/CT gegenüber alleinigem CT und PET überlegen ist. Darüber hinaus seien mit zunehmend besserer Prognose dieser Erkrankungsentitäten die Strahlenbelastung und strahlenbedingte Sekundärtumore zu bedenken, wobei die Strahlenbelastung bei der CT höher sei. Beim Einsatz der PET sei grundsätzlich die Aufnahme von FDG zu berücksichtigen, die in niedriggradigen, indolenten Tumoren gering sei und zu Fehlinterpretationen führen könne. Für aggressive Tumore wie z.B. dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom wird die Bedeutung für das Restaging besonders hervorgehoben. Bei Tumoren mit variabler FDG-Aufnahme wird die PET vor und nach Behandlung empfohlen.[104]

Leitlinienempfehlungen:

- Die *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* stellt in ihrer S1-Leitlinie von 2006 bzgl. der Anwendung der PET fest, dass diese nur bei klinischen Konsequenzen bzw. in klinischen Studien durchgeführt werden sollte und dass bei positivem Befund eine histologische Sicherung obligat sei.[105]

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

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

[104] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood. 2008 Jan 15;111(2):504-16.

[105] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie/ DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online]. 02.2007. Internet [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

- Die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft *EANM* führt in ihrer pädiatrischen S1-Leitlinie zu malignen Lymphomen die Anwendung der PET beim Restaging und der Beurteilung von Resttumoren an.[106]
- In der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie *(ESMO)* für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom wird die PET zur Bewertung des Therapieerfolges befürwortet – letzteres allerdings nur mit anschließender histologischer Überprüfung. Für das Therapieansprechen nach Rezidivbehandlung wird die PET ebenfalls empfohlen. Diese Aussagen zur PET beruhen auf einem Expertenkonsens.[107]
- In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* wird betont, dass der Einsatz der PET von der FDG-Avidität beeinflusst wird. Es wird der Einsatz beim Staging und Restaging befürwortet, wobei dargelegt wird, dass Läsionen kleiner als 1 cm nicht zuverlässig dargestellt werden können. Die PET sei demnach als zusätzliche Diagnostik zum CT zu sehen, demgegenüber habe die integrierte Technik PET/CT Vorteile beim Staging und Restaging im Vergleich zur alleinigen PET. Besondere Bedeutung komme der PET bei den aggressiven Tumoren wie dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zu. [108]
- Das *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* empfiehlt die PET zur Beurteilung von Residuen für alle Lymphome auf Evidenzstufe C (Expertenmeinung).[109]

Zusammenfassung:

- Auf Basis der vom IQWiG genannten Evidenzsynthesen und Primärstudien lässt sich feststellen, dass die PET bzw. PET/CT im Vergleich zur CT und Gallium-Szintigraphie eine höhere diagnostische Güte zur Beurteilung von Restgewebe nach Therapie (Restaging) besitzt (Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Hieraus können sich Änderungen hinsichtlich der weiteren Stratifizierung der Therapie ergeben, die aufgrund eines adaptiveren Vorgehens potenziell zu einer reduzierten Intensität der nachfolgenden Radio- und/oder Chemotherapie führen können. Inwieweit sich dies auf das maßgeblich von der Therapie bestimmte Outcome auswirkt, wurde in den zugrunde liegen Arbeiten nicht untersucht (Stufe 3 bzw. 4 nach Fryback und Thornbury).
- Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien, die das Hodgkin-Lymphom betreffen (HD-15, *Kobe et al. 2008*) kann aufgrund der vergleichbaren FDG-Avidität beider Tumor-Entitäten angenommen werden. Demnach läge die Evidenzstufe Ic gemäß Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 5 nach *Fryback* und *Thornbury* vor.

[106] Stauss J, Franzius C, Pfluger T, et al. Guidelines for 18F-FDG PET and PET/CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:1581-8.

[107] Tilly H, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii67–ii69.

[108] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Disease/Lymphoma [Online] 2009. Zugriff am 16.07.09. URL: www.nccn.org (Anmeldung erforderlich).

[109] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission tomography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, [Online] 01/2003. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Abschluss der Therapie (Restaging) ein Nutzennachweis von mindestens Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA[110] (bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury*) und bei Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der PET bzw. PET/CT beim Restaging von Hodgkin-Lymphomen auf Evidenzstufe Ic (bzw. Stufe 5 nach *Fryback* und *Thornbury*).

B-3.3.3.3 Teilindikationen - Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage:

Vom IQWiG konnten zu dieser Fragestellung keine Primärstudien identifiziert werden, laut Institut fanden sich auch in den bewerteten Evidenzsynthesen keine Hinweise auf relevante Arbeiten. Im Diskussionsteil des Berichtes werden die Ergebnisse einer Arbeit genannt, die sich jedoch auf Patienten mit Hodgkin-Lymphom bezog.

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Die vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Evidenzsynthesen haben den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik teilweise untersucht. Da in den Evidenzsynthesen nicht stets zwischen Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden wurde, wird hier auf das Kapitel B-3.2.3.3 verwiesen. Die dort – auch bzgl. der nicht vom IQWiG eingeschlossenen Evidenzsynthesen – dargestellten Empfehlungen und Aussagen gelten daher auch für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome.

- *Terasawa et al. (2008)* berechneten die Sensitivität und Spezifität der PET zur Vorhersage von Rückfällen bei NHL mit 33–77% und 82–100%.[111]
- *Pakos et al. (2005)* untersuchten den Einsatz der PET bei der Bestimmung des Knochenmarkbefalls beim inititalen Staging und bei Verdacht auf ein Rezidiv. Sie stellen fest, dass innerhalb der Gruppe der NHL = 74) die Testgenauigkeit der PET besser für großzellige lymphozytische B-Zell-Lymphome, Burkitt-Lymphome und zentroblastische lymphozytische Lymphome im Vergleich zu weniger aggressiven histologischen Typen (follikuläre Lymphome, Mantel-Zell-Lymphome, Marginal-Zonen-Lymphome, kleinzellige lymphozytische Lymphome und mukosa-assoziierte lymphoide Manifestationen) sei. Insgesamt habe die PET eine gute, aber nicht exzellente Genauigkeit für alle Lymphome.

Leitlinienempfehlungen:

- In der Leitlinie der *DGHO* wird zur konkreten Fragestellung des Nachweises von Rezidiven bei begründetem Verdacht keine Aussage getroffen.[112]
- In der Leitlinie der *ESMO* wird zur konkreten Fragestellung des Nachweises von Rezidiven bei begründetem Verdacht keine Aussage getroffen.[113]

[110] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

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

[112] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie/ DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online]. 02.2007. Internet [Zugriff am 17.06.2008]. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

- In den *NCCN*-Guidelines zu NHL wird zur konkreten Fragestellung des Nachweises von Rezidiven bei begründetem Verdacht keine Aussage getroffen.[114]
- Bei klinischem Verdacht auf Rückfallerkrankungen empfiehlt das *Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine* zur Bestimmung des Ausmaßes des Rezidivs wiederum für alle Lymphome, die PET einzusetzen (Evidenzstufe C, Expertenmeinung).[115]

Zusammenfassung:

- Zum Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht finden sich kaum Primärstudien; dennoch weisen Evidenzsynthesen im Analogschluss zum initialen Staging und Restaging auf einen Stellenwert der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik hin (Die Zuordnung zu einer Evidenzstufe ist problematisch. Bei Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des initialen Stagings lägen Hinweise von mindestens Evidenzstufe IIa der Verfahrensordnung des G-BA[116] bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury* vor).

B-3.4 Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

B-3.4.1 Spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Die Rationale bzw. biologische Plausibilität eines Einsatzes der PET bzw. PET/CT hängt maßgeblich von der Stoffwechselaktivität des Lymphoms ab, die mit der Avidität des Gewebes für den Tracer FDG korreliert. Indolente NHL zeigen im Vergleich zu Hodgkin oder aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen eine geringere Stoffwechselaktivität. Im Falle einer Transformation eines indolenten NHL in eine aggressive Verlaufsform ist in der Regel von einer höheren FDG-Avidität auszugehen.[117]

Die Therapiestrategie bei Non-Hodgkin-Lymphomen hängt entscheidend von der histologischen Diagnose ab. Prognose und Therapiestrategie von niedrig malignen bzw. indolenten Lymphomen unterscheiden sich grundlegend von aggressiven Lymphomen. Der Spontanverlauf dieser Erkrankungen ist bei der Mehrzahl der Patienten deutlich günstiger. Bei den häufigsten histologischen Unterformen, der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und der follikulären Lymphome, werden bei sonst günstigen Prognosefaktoren regelhaft mediane Überlebenszeiten von mehr als 10 Jahren erreicht. Da diese Erkrankungen typischerweise in höherem Lebensalter auftreten, führen sie bei einem Teil der Patienten zu keiner relevanten Verminderung der Lebenserwartung. Selten auftretende, früh lokalisierte Stadien indolenter Lymphome können durch Bestrahlung geheilt werden. Bei fortgeschrittenen Stadien, die bei der großen Mehrheit der Patienten vorliegen, wird in vielen

[113] Tilly H, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii67–ii69

[114] National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Non-Hodgkins Lymphoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2008). Online abrufbar unter www.nccn.org, Anmeldung erforderlich.

[115] Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine. Positron emission tomography. A strategy for the provision in the UK. A report for the Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, [Online] 01/2003. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6dbefc58-0f7b-4f16-8341-a307de45e338.pdf

[116] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

[117] Noy A, Schöder H, Gönen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, Portlock C, Hamlin P, Yeung HW. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Ann Oncol. 2009 Mar;20(3):508-12.

Fällen zunächst auf eine tumorspezifische Therapie verzichtet und erst bei symptomatischem Tumorprogress eine Chemo(-immun)-therapie eingeleitet. Diese wird mit möglichst nebenwirkungsarmen Protokollen begonnen, die im Krankheitsverlauf zu dosisintensiveren Behandlungen gesteigert werden. Ergänzend kommt in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (z. B. bei Skelettbefall) auch Strahlentherapie in Betracht. Chemotherapie hat bei indolenten Lymphomen eine rein palliative Wirkung, da regelhaft ein Rückfall des Lymphoms eintritt. Behandlungsziele sind die Besserung krankheitsbedingter Symptome und die Lebensverlängerung.

B-3.4.2 Aussagen des IQWiG-Berichtes

Wie in Kapitel B-3.2.2 erläutert, erfolgte die Gliederung der Ergebnisdarstellung im IQWiG-Abschlussbericht nicht primär nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schlussfolgerungen wurden in Kapitel B-3.2.2 differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten. Differenzierungen innerhalb der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, hier bezogen auf indolente Lymphome, wurden im IQWiG-Bericht nicht vorgenommen bzw. nicht berichtet.

B-3.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

B-3.4.3.1 Teilindikation - Bestimmung des Tumorstadiums bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage:

Da im IQWiG-Bericht keine getrennte Darstellung für aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen wurde, können auf dieser Grundlage keine Aussagen getroffen werden. Nachfolgend wird die Evidenz aus Evidenzsynthesen und Studien zum indolenten NHL (niedrig maligne Lymphome, *low-grade lymphoma*) dargestellt. Dabei ist zu bedenken, dass indolente Formen auch Übergänge zu aggressiven Formen zeigen können. In diesem Zusammenhang sind auch die Darstellungen in Kapitel B-3.3.3.1 zu berücksichtigen.

- *Karam et al. (2006)* untersuchten in einer retrospektiven Studie die Anwendung der PET zum primären Staging bei niedrig malignen Lymphomen (follikuläres Lymphom, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, Mantelzell-Lymphom) und fanden hier Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte:

Primäres Staging	**PET**		**CT**	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
Follikuläres Lymphom	94%	100%	94%	100%
Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	47%	100%	93%	100%
Mantelzell-Lymphom	71%	100%	57%	87%

Die Autoren folgern, dass der Einsatz der PET von der Histologie des Lymphoms abhängt und dass das Auftreten von Foci mit intensivem Uptake den Verdacht auf eine Transformation in eine aggressivere Form der Erkrankung lenken sollte.[118]

- *Tsukamoto et al. (2007)* untersuchten ebenfalls verschiedene Lymphomentitäten und verglichen hierbei die PET mit der Gallium-Szintigraphie. Die Autoren attestieren der PET

[118] Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cander. 2006 Jul 1;107(1):175-83.

eine hohe Sensitivität auch bei einigen indolenten Lymphom-Entitäten. Die Gallium-Szintigraphie wies laut Autoren eine ähnliche Sensitivität auf, bei den Entitäten follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom und nasales NK-T-Zell-Lymphom war die PET jedoch deutlich sensitiver. Diese Arbeit liefert Hinweise darauf, dass bei den indolenten NHL eine differenzierte Abwägung des Einsatzes der PET in Abhängigkeit der FDG-Avidität vorzunehmen ist. Bei einzelnen Subtypen (insbesondere dem follikulären Lymphom) scheint jedoch eine den aggressiven Lymphomen ähnliche Sensitivität der PET vorzuliegen.[119]

- Nach Abschluss des Recherchezeitraums des IQWiG-Berichtes erschien eine Arbeit von *Scott et al. (2009).* Die Autoren konnten in einer prospektiven Untersuchung bei 74 Patienten mit low-grade NHL zeigen, dass der Einsatz der PET/CT in 50% zur Detektion zusätzlicher Läsionen führte, woraufhin bei 32% der Patienten eine andere Stadienzuordnung erfolgte. Bei einem relevanten Anteil der Patienten (34%) führte dies zu Managementänderungen. Die Stagingänderungen korrelierten mit dem krankheitsfreien Überleben. In einer Subgruppe von 16 Patienten, die zusätzlich eine Gallium-Szintigraphie erhielten, zeigte sich in einem prospektiven, verblindeten Vergleich eine diagnostische Überlegenheit der PET/CT. Die Autoren folgern, dass die PET/CT neben dem akzeptierten Stellenwert beim aggressiven NHL auch eine wichtige Rolle bei den niedrigmalignen NHL spielt.[120]
- *Janikowa et al. (2008)* verglichen die PET mit der CT zum Staging und Restaging bei 82 Patienten mit follikulärem Lymphom (FL). Die PET führte bei 18% zu einem Upstaging und einer Änderung der nachfolgenden Therapie. In Bezug auf den prädiktiven Wert der PET-Untersuchung im Restaging fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate bei Patienten mit positivem bzw. negativem PET-Befund. Die Autoren folgern, dass der Einsatz der PET beim follikulärem Lymphom zu substanziellen Managementänderungen führen kann und ein positives PET nach Abschluss der Therapie helfen kann, Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren.[121]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

- Das *MSAC* konnte in seinem HTA-Bericht von 2001 keine Studien identifizieren, welche die Thematik der Transformation von low-grade zu aggressiven NHL adressieren, diskutiert jedoch die Möglichkeit, dass die PET besser in der Lage sein könnte, das Grading zu bestimmen und dadurch die dementsprechend adäquateste Therapie einzuleiten.[122]

[119] Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, Saitoh T, Handa H, Endo K, Murakami H. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer. 2007 Aug 1;110(3):652-9.

[120] Scott AM, Gunawardana DH, Wong J, Kirkwood I, Hicks RJ, Ho Shon I, Ramshaw JE, Robins P. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Mar;36(3):347-53.

[121] Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Oct;8(5):287-93.

[122] Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: part 2ii. [Online] 05/2001. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202ii%20-%20PET%20Report.pdf

- *Kwee et al. (2008)* empfehlen, beim Einsatz von PET grundsätzlich die Avidität der Lymphome zu FDG zu bedenken, die in niedriggradigen, indolenten Tumoren gering sein und zu Fehlinterpretationen führen kann.[123]
- *Pakos et al. (2005)* untersuchten den Einsatz der PET bei der Bestimmung der Knochenmarksbeteiligung bei verschiedenen NHL-Entitäten und geben Hinweise auf Unterschiede in Bezug auf die Testgenauigkeit: Innerhalb der Gruppe der NHL (n = 74) war die Testgenauigkeit der PET besser für großzellige lymphozytische B-Zell-Lymphome, Burkitt-Lymphome, und zentroblastische lymphozytische Lymphome im Vergleich zu weniger aggressiven histologischen Typen (follikuläre Lymphome, Mantel-Zell-Lymphome, Marginal-Zonen-Lymphome, kleinzellige lymphozytische Lymphome und mukosa-assoziierte lymphoide Manifestationen).[124]

Leitlinienempfehlungen:

- Die in Kapitel B-3.3.3.1 dargestellten Leitlinienempfehlungen zu dieser Fragestellung unterscheiden in der Regel nicht zwischen aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. In einer Leitlinie wird der Einfluss der FDG-Avidität auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT diskutiert, in einer weiteren wird zu einer indolenten NHL-Entität eine therapeutische Empfehlung abgegeben:
- Das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* betont in der Guideline zu NHL, dass der Einsatz der PET von der FDG-Avidität beeinflusst wird.[125]
- Die Therapieempfehlungen der *DGHO* unterscheiden sich bzgl. des häufigsten indolenten NHL, des follikulären Lymphoms, zwischen Stadium I/II und Stadium III/IV deutlich. Während in den beiden frühen Stadien eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung empfohlen wird, kann diese in den ausgedehnteren Stadien III/IV unterbleiben. Dies unterstreicht die Rolle der Diagnostik in der Therapiestratifizierung.[126]

Zusammenfassung:

- Allein auf Grundlage des IQWiG-Berichtes können zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums (primäres Staging) bei indolenten NHL keine Aussagen getroffen werden.
- Aus Einzelstudien und Evidenzsynthesen wird deutlich, dass die Avidität des Lymphoms für den Tracer FDG ein wesentliches Kriterium für den Einsatz der PET bzw. PET/CT darstellt und die diagnostische Güte beeinflusst (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung des G-BA, Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Aus den vorliegenden Studien ergeben sich Hinweise auf indolente Lymphom-Entitäten, bei denen eine ausreichende FDG-Avidität des Gewebes vorliegt und somit eine Rationale für den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) vorliegt. Einige Studien konnten zudem zeigen,

[123] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516.

[124] Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2005; 46(6): 958-963.

[125] National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Non-Hodgkins Lymphoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008. Online abrufbar unter www.nccn.org, Anmeldung erforderlich

[126] Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onlologie/ DGHO). Leitlinien maligne Lymphome [Online] 2007. Zugriff am 16.07.09. URL: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_201.pdf.

dass der Einsatz der PET/CT bei dieser Fragestellung zu Managementänderungen führen kann. Es finden sich somit Hinweise auf einen Nutzen auf Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 4 nach *Fryback* und *Thornbury*.

- Es finden sich Hinweise auf einen Stellenwert der PET bzw. PET/CT bei Verdacht auf eine Transformation eines indolenten NHL in eine aggressive Form (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung des G-BA).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Bestimmung des Krankheitsstadiums (primäres Staging) Hinweise auf einen Nutzen von mindestens Evidenzstufe IIb-IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA[127] (bzw. Stufe 2-4 nach *Fryback* und *Thornbury*). Die vorliegende Evidenz ist jedoch quantitativ deutlich geringer als bei der Entität der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome, so dass eine zurückhaltende Bewertung vorzunehmen ist.

B-3.4.3.2 Teilindikation - Bestimmung des Behandlungsansprechens bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen

Interim-Staging (während der Behandlung):

Evidenzgrundlage, Empfehlungen aus Evidenzsynthesen, Leitlinienempfehlungen:

Im IQWiG-Bericht, in den Evidenzsynthesen und den Leitlinienempfehlungen wurde diesbezüglich keine getrennte Darstellung für aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen. Es ist zu bedenken, dass indolente Formen auch Übergänge zu aggressiven Formen zeigen können. In diesem Zusammenhang sind auch die Darstellungen in Kapitel B-3.3.3.2 für die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome zu berücksichtigen.

Zusammenfassung:

- Allein auf Grundlage des IQWiG-Berichtes können zur Bestimmung des Behandlungsansprechens während der Therapie (Interim-Staging) bei indolenten NHL keine Aussagen getroffen werden.
- Es konnten aus den vorliegenden Evidenzsynthesen keine Aussagen zur Fragestellung der Bestimmung des Behandlungsansprechens während der Therapie (Interims-Staging) bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen extrahiert werden, Hinweise auf entsprechende Primärstudien fanden sich nicht.

Nachweis von Restgewebe (nach Abschluss der Behandlung):

Evidenzgrundlage:

Da im IQWiG-Bericht keine getrennte Darstellung für aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen wurde, können auf dieser Grundlage keine Aussagen getroffen werden. Nachfolgend wird die Evidenz aus zwei Studien zum indolenten NHL (niedrig maligne Lymphome, *low-grade lymphoma*) dargestellt. Dabei ist zu bedenken, dass indolente Formen auch Übergänge zu aggressiven Formen zeigen können. In diesem Zusammenhang sind auch die Darstellungen in Kapitel B-3.3.3.2 zu berücksichtigen.

- *Karam et al. (2006)* untersuchten in einer retrospektiven Studie die Anwendung der PET zum Restaging bei niedrig malignen Lymphomen (follikuläres Lymphom, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, Mantelzell-Lymphom) und fanden hier Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte:

[127] Siehe Ausführungen in Kapitel 3.1 in Bezug auf die Zuordnung von Studien zu den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA.

Restaging	**PET**		**CT**	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
Follikuläres Lymphom	100%	91%	91%	50%
Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	57%	100%	100%	33%
Mantelzell-Lymphom	89%	92%	74%	82%

Die Autoren folgern, dass der Einsatz der PET von der Histologie des Lymphoms abhängt und dass das Auftreten von Foci mit intensivem Uptake den Verdacht auf eine Transformation in eine aggressivere Form der Erkrankung lenken sollte.[128]

- *Janikowa et al. (2008)* verglichen die PET mit der CT zum Staging und Restaging bei 82 Patienten mit follikulärem Lymphom (FL). Die PET führte bei 18% zu einem Upstaging und einer Änderung der nachfolgenden Therapie. In Bezug auf den prädiktiven Wert der PET-Untersuchung im Restaging fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate bei Patienten mit positivem bzw. negativem PET-Befund. Die Autoren folgern, dass der Einsatz der PET beim follikulärem Lymphom zu substanziellen Managementänderungen führen kann und ein positives PET nach Abschluss der Therapie helfen kann, Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren.[129]

Empfehlungen aus Evidenzsynthesen, Leitlinienempfehlungen:

Auch in Evidenzsynthesen und Leitlinien wird nicht stets zwischen aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden. Die Einschätzungen bzgl. der Übertragbarkeit der in Kapitel B-3.3.3.2 dargestellten Evidenz zu den aggressiven NHL ist in Abhängigkeit der FDG-Avidität zu prüfen.

Zusammenfassung:

- Allein auf Grundlage des IQWiG-Berichtes können zum Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Behandlung (Restaging) bei indolenten NHL keine Aussagen getroffen werden.
- Aus zwei retrospektiven Studien ergeben sich Hinweise auf indolente Lymphom-Entitäten, bei denen eine ausreichende FDG-Avidität des Gewebes vorliegt und somit eine Rationale für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Behandlung (Restaging) vorliegt. (Evidenzstufe III laut Verfahrensordnung des G-BA bzw. Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- In einer Studie finden sich zudem Hinweise, dass die PET beim Restaging des follikulären Lymphoms eine prognostische Aussage in Bezug auf die Rezidivrate erlaubt (Evidenzstufe III der Verfahrensordnung des G-BA, Stufe 4 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Restgewebe (Restaging) Hinweise auf einen Nutzen auf Evidenzstufe III gemäß Verfahrensordnung des G-BA (bzw. Stufe 2 und 4 nach *Fryback* und *Thornbury*). Die vorliegende Evidenz ist jedoch quantitativ deutlich geringer als bei der Entität der

[128] Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer. 2006 Jul 1;107(1):175-83.

[129] Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Oct;8(5):287-93.

aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome, so dass eine zurückhaltende Bewertung vorzunehmen ist.

B-3.4.3.3 Teilindikation - Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen

Evidenzgrundlage, Empfehlungen aus Evidenzsynthesen, Leitlinienempfehlungen:

Da im IQWiG-Bericht keine getrennte Darstellung für aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen wurde, können auf dieser Grundlage keine Aussagen getroffen werden. Nachfolgend wird die Evidenz aus einer Evidenzsynthese zum indolenten NHL (niedrig maligne Lymphome, *low-grade lymphoma*) dargestellt. Dabei ist zu bedenken, dass indolente Formen auch Übergänge zu aggressiven Formen zeigen können. In diesem Zusammenhang sind auch die Darstellungen in Kapitel B-3.3.3.3 zu berücksichtigen.

- *Pakos et al. (2005)* untersuchten den Einsatz der PET bei der Bestimmung des Knochenmarkbefalls beim inititalen Staging und bei Verdacht auf ein Rezidiv. Sie stellen fest, dass innerhalb der Gruppe der NHL (n = 74) die Testgenauigkeit der PET besser für großzellige lymphozytische B-Zell-Lymphome, Burkitt-Lymphome, und zentroblastische lymphozytische Lymphome im Vergleich zu weniger aggressiven histologischen Typen (follikuläre Lymphome, Mantel-Zell-Lymphome, Marginal-Zonen-Lymphome, kleinzellige lymphozytische Lymphome und mukosa-assoziierte lymphoide Manifestationen) sei. Insgesamt habe die PET eine gute, aber nicht exzellente Genauigkeit für alle Lymphome.[130]

Zusammenfassung:

- Allein auf Grundlage des IQWiG-Berichtes können zum Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht bei indolenten NHL keine Aussagen getroffen werden.
- Zum Nutzen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen liegen nur in einem sehr geringen Umfang Erkenntnisse vor. So wurde in einer Subgruppenanalyse einer Evidenzsynthese die Bestimmung der Knochenmarkbeteiligung im Rahmen der Rezidivdiagnostik behandelt (Evidenzstufe IIa der Verfahrensordnung des G-BA, Stufe 2 nach *Fryback* und *Thornbury*).
- Zusammenfassend findet sich für den Einsatz der PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven Hinweise auf einen Nutzen auf Evidenzstufe IIa gemäß Verfahrensordnung des G-BA (bzw. Stufe 2 nach Fryback und Thornbury). Die vorliegende Evidenz ist jedoch quantitativ geringer als bei der Entität der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome, so dass eine zurückhaltende Bewertung vorzunehmen ist.

B-3.5 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Nach Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger vom 29.04.2003 (zum Antrag des VdAK zur PET) und vom 17.06.2006 (zum Antrag der KBV zur PET und PET/CT) sind Stellungnahmen einer Reihe von Instituten und Personen eingegangen (Kapitel B-8.3: Ankündigung des Bewertungsverfahrens). Lediglich in zwei Stellungnahmen wird ausdrücklich auf die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen eingegangen. Nur die Aussagen dieser zwei Stellungnahmen werden daher hier berichtet:

- In der Stellungnahme von Prof. Felix (Charité) von 2003 wird zum primären Staging angegeben, das mittels PET eine sensitivere Detektion von Läsionen als mit der CT

[130] Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2005; 46(6): 958-963.

möglich sei, wobei dies in 25% zu einer Änderung des Therapieansatzes führe. Als wesentlicher Vorteil der PET wird die Möglichkeit einer Ganzkörperuntersuchung benannt. Ein etwa 10% besseres Lymphknotenstaging als mit CT/MRT und eine bessere Sensitivität der PET bei der Detektion extranodaler Läsionen (einschließlich Knochenmarksbefall) wird genannt. In Bezug auf die Beurteilung des Therapieansprechens wird für Patienten mit HL und NHL angegeben, dass die im PET darstellbare posttherapeutische Abnahme des Tumorglukosestoffwechsels einen signifikanten Indikator für das progressionsfreie Überleben darstelle. Die MRT-Untersuchung wird beim Einsatz zur Untersuchung residueller Raumforderungen beim Restaging als vielversprechendes Verfahren genannt, es wird aber auf die Aufwändigkeit der Untersuchung und die Einschränkung auf bestimmte Körperregionen hingewiesen. Die PET erlaube in diesem Zusammenhang eine zuverlässige Beurteilung posttherapeutisch verbliebener residueller Raumforderungen. Zusammenfassend wird der PET beim klinischen Management von malignen Lymphomen ein großer Stellenwert in der Routinediagnostik eingeräumt und auf die technische Verbesserung, die das Verfahren durch die Kombination mit CT (PET/CT) erfahren hat, hingewiesen. In Bezug auf den Einsatz der PET zur Optimierung der Bestrahlungsplanung in der Strahlentherapie wird betont, dass die PET hier relevante Informationen zur Tumorzelldichte im Zielvolumen liefern könne und dies aufgrund möglicher Radioresistenzen Einfluss auf die Strahlendosisverteilung habe.

- In der Stellungnahme von Herrn Schäfer (Vivantes, Berlin) von 2003 wird angemerkt, die PET eigne sich aufgrund des sehr intensiven Glukose-Stoffwechsels der malignen Lymphome sowohl bei HL als auch bei NHL zum Primärstaging sowie zur Therapiekontrolle. Beim Primärstaging sei die Sensitivität und Spezifität der PET mit denen der CT/Sonographie vergleichbar, während die PET bei der Erkennung residualer Erkrankungsaktivität überlegen sei. Zur Therapiekontrolle des hochmalignen NHL seien andere diagnostische Methoden überflüssig, der Wert einer PET-Untersuchung steige allgemein mit dem Grad der Malignität der einzelnen Subtypen der malignen Lymphome. Eine Änderung im Initialen Staging durch den Einsatz der PET mit nachfolgenden Therapieänderungen wird in 8% der Fälle gesehen. In weiteren Absätzen werden die prognostische Bedeutung der PET Befunde bei Patienten mit malignen Lymphomen, technische und organisatorische Aspekte der Durchführung der Untersuchung sowie Fragen zur medizinischen Notwendigkeit thematisiert. Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit wird bei höheren Kosten der PET-Untersuchung selbst das Sparpotenzial in einer gezielten/sinnvollen Therapie gesehen.

B-3.5.1 Außerhalb des regulären Stellungnahmeverfahrens eingegangene Stellungnahmen zum IQWiG-Abschlussbericht

Außerhalb des regulären Stellungnahmeverfahrens des G-BA haben sich einige Verbände, Fachgesellschaften und Studiengruppen nach Vorliegen des IQWiG-Abschlussberichtes zum Beratungsthema geäußert und ihre Stellungnahmen auch dem IQWiG zugänglich gemacht:

- Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner (BDN, Prof. Dr. Mahlstedt)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN, Prof. Dr. Bockisch, Prof. Dr. Grünwald)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG, Dr. Bruns)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG, Prof. Dr. Adam)
- European Association of Nuclear Medicine (EANM, Prof. Dr. Knapp)
- European Network of Paediatric Hodgkin's Lymphoma (ENPHL, Prof. Dr. Körholz, Prof. Dr. Kluge)
- German Hodgkin Study Group (GHSG, Prof. Dr. Engert, Prof. Dr. Dietlein)

- Studiengruppe Positronen-Emissionstomographie gesteuerte Therapie Aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL, Prof. Dr. Dührsen, PD Dr. Hüttmann)

In diesen Stellungnahmen werden in Bezug auf den IQWiG-Abschlussbericht prozedurale und methodische Einwände geltend gemacht, die nachfolgend zusammenfassend dargestellt werden:

- Es wird die lange Bearbeitungsdauer durch das IQWiG beanstandet und bemerkt, dass die Erörterung zum Vorbericht mit dem Termin eines wichtigen hämato-onkologischen Kongresses zusammenfiel, worauf das IQWiG hingewiesen worden sei.
- Die Methodik der Literaturanalyse wird bemängelt, das IQWiG habe sich auf nur eine Metaanalyse ohne Würdigung der Primärstudien beschränkt, bzw. sei die Würdigung der Primärstudien nicht nachvollziehbar dargestellt. Zudem haben die Ein- und Ausschlusskriterien bei der Literaturauswahl zu einer unvollständigen Erfassung der Literatur geführt.
- Einige Stellungnehmende äußern sich kritisch zu einer Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) und thematisieren ethische Aspekte, welche der Durchführung von RCTs entgegen stehen könnten.
- Es wurde auf Studien verwiesen, die nicht berücksichtigt worden seien und angeregt, die Ergebnisse wichtiger laufender Studien abzuwarten (z. B. HD-15, EORTC). Außerdem sei eine Studie (Pakos 2005) falsch zitiert bzw. falsch wiedergegeben worden.
- Bei der Studienauswertung bzw. Nutzenbewertung sei keine (ausreichende) Beteiligung von fachärztlichen Sachverstand bzw. kompetenten Klinikern gewährleistet gewesen.
- Die vom IQWiG verwandte Methodik sei für die Bewertung eines diagnostischen Verfahrens nicht geeignet, so könne z. B. der Endpunkt Überlebensdauer zur Bewertung nicht herangezogen werden.
- Es wird angemerkt, dass diagnostische Klassifikationen, die auf konventioneller Diagnostik beruhen, auch bei PET ihre Gültigkeit besitzen. Eine verbesserte Diagnostik führe dabei zu einem sichereren Staging und zu einer verbesserten Möglichkeit, das Therapieansprechen zu erfassen.
- Die Methodik trage den Bemühungen einer individualisierten Medizin nicht genügend Rechnung. So könne über den individuell richtigen Einsatz der PET nur der behandelnde Spezialist bzw. eine Tumorkonferenz entscheiden.
- Hinsichtlich des Strahlenschutzes wird auf die im Vergleich zur PET höhere Strahlenexposition durch eine Gallium-Szintigraphie hingewiesen. Dies sei gerade bei Kindern relevant. Auch aufgrund der schlechteren Bildqualität sei diese Methode in Deutschland weitgehend verlassen worden.
- Es wird betont, dass der Stellenwert der PET noch nicht endgültig geklärt sei (dies sei nach den wenigen Jahren des bisherigen Einsatzes der PET auch nicht zu erwarten), die PET jedoch von internationalen Expertenpanels empfohlen werde. Auch gehe der Abschlussbericht an der Versorgungsrealität vorbei, da die PET bzw. PET/CT (häufig) bereits medizinischer Standard sei und (in vielen Fällen) bereits erbracht werde. Bei einem Ausschluss der PET bzw. PET/CT fiele Deutschland hinter dem internationalen Standard zurück.

Das IQWiG nahm in Schreiben vom 18.06.2009 und 22.07.2009 gegenüber dem G-BA zu den Ausführungen der DGN, EANM und ENPHL Stellung und stellte hierin die Sicht des Instituts in Bezug auf die prozeduralen und methodischen Einwände dar. Die Gründe für den Ausschluss verschiedener Studien werden dargelegt. Das IQWiG betont, dass die genannten Punkte im Wesentlichen bereits in den Stellungnahmen zum Vorbericht eingebracht wurden. Bezüglich deren Würdigung wird auf das Wortprotokoll der Erörterung

und den Diskussionsteil des Abschlussberichtes verwiesen. Aus Sicht des Instituts ergibt sich aus den nach dem Erscheinen des Abschlussberichtes eingegangenen Stellungnahmen keine Notwendigkeit, Aussagen des Berichtes zu ändern oder zu revidieren.

Der G-BA hat die genannten Stellungnahmen und die Erwiderungen des IQWiG in seine Beratungen mit einbezogen.

B-4 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position GKV-SV / KBV)

B-4.1 Grundlagen der Nutzenbewertung der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen

Die Grundlage der Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bildet die Frage, ob ein gesundheitlicher Nutzen des Verfahrens für die Patienten nachgewiesen werden kann, wobei auch die Risiken berücksichtigt werden (Fyback & Thornbury 1991[131]; Lord et al. 2006[132]; Schünemann et al. 2008[133]). Die G-BA-Verfahrensordnung (2. Kapitel § 11 Abs. 2) sieht hierzu vor, die verfügbaren wissenschaftlichen Unterlagen entsprechend Evidenzstufen zu klassifizieren. Demnach gilt auch für diagnostische Methoden, dass Erkenntnissicherheit insbesondere durch randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien gewonnen werden kann. Mit Hilfe solcher Studien kann sichergestellt werden, dass die beobachteten Effekte tatsächlich auf die Anwendung der jeweiligen Methode zurückzuführen sind. Dies gilt, sofern diese Studien ohne erhebliche methodische Mängel sind und patientenrelevante Zielgrößen untersucht wurden. Für die Durchführung solcher Studien im Bereich diagnostischer bzw. prognostischer Verfahren ist die Anwendung unterschiedlicher Studiendesigns möglich (Lijmer & Bossuyt 2009[134]).

Die Verfahrensordnung erlaubt es jedoch, auch Ergebnisse wissenschaftlicher Studien, die diesbezüglich einer geringeren Ergebnissicherheit zuzuordnen sind, in die Bewertung einzubeziehen. Ein solches Vorgehen ist jedoch jeweils zu begründen (2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO). Das in der Verfahrensordnung vorgesehene und hier praktizierte Herangehen verwirklicht somit Prinzipien der evidenzbasierten Medizin. Durch das Anlegen dieser Maßstäbe soll so weit als möglich sichergestellt werden, dass in der Versorgung nur solche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden angewandt werden, für die ein Nutzennachweis geführt wurde. Somit reicht für die Bewertung diagnostischer Verfahren eine alleine auf diagnostisch-informationelle Kenngrößen gestützte Nutzenbewertung nicht aus. Solche Kenngrößen (Sensitivität, Spezifität, positiver- und negativer prädiktiver Wert und aus diesen abgeleitete Größen) zeigen lediglich an, in welchem Ausmaß es diagnostischen Verfahren gelingt, einen Patienten einer bestimmten definierten Gruppe, z. B. in Bezug auf ein Krankheitsstadium, korrekt zuzuordnen. Weist ein bestimmtes Verfahren hier eine höhere Zuordnungsgenauigkeit auf als eine anderes, so ist damit noch kein Nutzen für den Patienten verbunden. In einem nächsten Schritt muss zunächst gezeigt werden, dass diese veränderte Zuordnung auch zu einer tatsächlichen Therapieänderung führt. Erst die darauf folgende Erkenntnis ob und welche Veränderungen der gesundheitlichen Effekte diese Therapieänderungen ggf. haben, erlaubt eine Bewertung basierend auf dem Nutzen für die Patienten. Dasselbe gilt auch für die Bewertung des Nutzens von Untersuchungen, die nicht als Alternative zu bestehenden Untersuchungen sondern zusätzlich durchgeführt werden.

Die Notwendigkeit einer Ermittlung des für den Patienten relevanten Nutzens bedeutet jedoch nicht, dass Studien zur diagnostischen Genauigkeit oder zur prognostischen Güte für die Nutzenbewertung keine Relevanz besitzen. Diese sind vielmehr von Bedeutung, da eine adäquate diagnostische- bzw. prognostische Güte in der Regel die Voraussetzung ist, dass Studien zur Therapierelevanz und schließlich zur Relevanz für die gesundheitlichen Folgen

131 Fryback D. G., Thornbury J. R. The Efficacy of Diagnostic Imaging. Med Decis Making 1991; 11: 88-94.

132 Lord SJ, Irwig L, Simes R J. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a Diagnostic Test, and When Do We Need Randomized Trials? Ann Intern Med. 2006;144:850-855.

133 Schünemann H J, Oxman A D, Brozek J et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008;336;1106-1110

134 Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiology 62;364-373

für die Patienten durchgeführt werden können. Das Vorliegen entsprechender Ergebnisse ist damit häufig als notwendige, wenn auch nicht hinreichende, Voraussetzung für die Nutzenbewertung anzusehen. Daher werden die Ergebnisse der diagnostischen Studien im Folgenden ggf. auch in die Bewertung einbezogen und entsprechend diskutiert.

Bei der Bewertung des Nutzens und Stellenwertes der PET bzw. PET/CT ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den malignen Lymphomen um eine Systemerkrankung handelt. Die Identifikation aller Lokalisationen des Krankheitsgeschehens besitzt hier häufig keine die Therapie leitende Relevanz. Die Entdeckung nicht therapierelevanter Aspekte des Erkrankungsgeschehens ist nicht als relevanter Nutzenaspekt zu betrachten. Wenn sich durch die Anwendung der PET die Zuordnung der Patienten zu anderen Klassen innerhalb eines Klassifikationsschemas ergibt, so konstituiert dies noch keinen Nutzen. Es ist in einer solchen Situation zunächst zusätzlich notwendig, dass dies zu Veränderungen der Therapie führt. Ist dies nicht der Fall, so ergeben sich auch keine für die Patienten relevanten, gesundheitlichen Verbesserungen aufgrund der Durchführung der PET in solchen Fällen.

Führt eine veränderte Klassifikation zu einer veränderten Therapie für einige Patienten, so ist damit noch nicht gezeigt, dass diese aus der Therapieänderung auch einen Nutzen ziehen. Eine nur auf Ergebnisse diagnostischer Genauigkeitsergebnissen gestützte Anwendung kann sowohl zu Vorteilen, zu Nachteilen oder zu keiner Veränderung des Nutzens für die Patienten führen. Dies kann durch folgende Überlegung verdeutlicht werden: Die verwendeten Klassifikationen, wurden in der Regel vor der Verfügbarkeit des neueren Verfahrens entwickelt. Sie repräsentieren ein entsprechendes Patientenspektrum. Dies ist von Bedeutung, da die Kenntnis des Nutzens von therapeutischen Effekten eben auf diesem Patientenspektrum basiert. Ist nun ein neues diagnostisches Verfahren z. B. sensitiver bei der Entdeckung von Krankheitszeichen, so wird Patienten hiermit unter Umständen einer höheren Krankheitsschwere zugeschrieben, als dies bei der Verwendung der bisherigen Verfahren der Fall gewesen wäre. Es ist dann zunächst unsicher, ob die Erwartungen der therapeutischen Effekte auch für die so erweiterte Patientengruppe gelten – hier kann sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung vermutet werden. So kann z. B. die Höherklassifizierung zu einer intensiveren Therapie führen, die eine bessere Wirksamkeit als die bei diesen Patienten bisher angewandte Therapie haben kann – Dies ist jedoch keineswegs sicher und muss ggf. gegen das Risiko durch ein höheres Maß an unerwünschten Wirkungen abgewogen werden. Entscheidend ist, dass eine Patientengruppe mit einer Therapie behandelt wird, die diese Therapie bisher nicht erhalten hat. Der Nutzen der Therapie für diese Gruppe muss folglich untersucht werden.

In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die definitorische Neufassung von Kriterien z. B. für bestimmte Krankheitsstadien unter Einbeziehung der neueren diagnostischen Verfahren alleine dieses Problem nicht zu beheben vermag. Auch hier ist es zunächst notwendig, dass die Therapieergebnisse auf der Grundlage solcher Neuklassifikationen zuverlässig der Wirkung der Veränderung zugeordnet werden können. Auch eine schnelle Abfolge der Weiterentwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten, die einen künftigen patientenrelevanten Nutzen der diagnostischen Methode möglich machen könnten, rechtfertigt keine Beschränkung auf Studien zur diagnostischen Zuordnungsgenauigkeit. In einer solchen Situation sind zeitnahe Studien zum Zusammenwirken von Diagnostik und Therapie in besonderem Maße gefordert.

Auch das Aufzeigen von möglicherweise die Prognose beeinflussenden Aspekten des Erkrankungsgeschehens, die aber keine therapeutischen Konsequenzen bedingen, konstituiert keinen für die vorliegende Bewertung relevanten Nutzenaspekt. Aus einer Patientenperspektive kann der Wert solcher Informationen allenfalls mit großer Unsicherheit bewertet werden, wobei selbst die Zuordnung zu Nutzens- oder Schadensaspekten solcher Art von Informationen ungewiss ist. Eine auf die Patienten gerichtete Zuschreibung des Wertes solcher Informationen als einen Nutzen konstituierend bliebe Spekulation.

Der Verpflichtung, bei der medizinischen Anwendung eine unnötige Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen zu vermeiden, wird in der vorliegenden Nutzen- bzw. Nutzen-Risiko-Bewertung entsprochen. Diese Verpflichtung ist in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)

formuliert. Damit die medizinische Anwendung solcher Verfahren gerechtfertigt ist, muss der gesundheitliche Nutzen das Strahlenrisiko überwiegen. Dabei sind ggf. vorhandene, alternative Vorgehensweisen ohne oder mit geringerer Strahlenexposition in die Abwägung einzubeziehen (insbesondere § 80 StrlSchV). Die vorliegenden medizinischen Erkenntnisse bilden den Maßstab, der hierbei heranzuziehen ist (§ 80 Abs. 2). Ein Ziel unbedingter Minimierung der Strahlenexposition, unabhängig von der medizinischen Nutzenbewertung, ist nicht gegeben. Da die medizinische Bewertung ebenfalls die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet, ist somit der Strahlenschutzaspekt berücksichtigt.

Da sowohl aus der Bewertung der PET bzw. PET/CT bei der Behandlung maligner Lymphome durch das IQWiG als auch aus der wissenschaftlichen Literatur insgesamt hervorgeht, dass randomisierte Studien bis auf wenige, hier berücksichtigte, Ausnahmen nicht vorliegen, kann die Einbeziehung von wissenschaftlichen Unterlagen geringerer Ergebnissicherheit entsprechend der Verfahrensordnung geprüft werden. Ein bloßes Fehlen von Studien höherer Ergebnissicherheit als Grundlage dafür, auch Studien geringerer Ergebnissicherheit einzubeziehen, ist hier als alleinige Begründung nicht ausreichend. Die Verfahrensordnung sieht hier vielmehr eine Begründung im Ergebnis der Berücksichtigung unterschiedlicher, möglicherweise in einem gegebenen Fall relevanter, Aspekte vor. Diese Abwägung erfolgt hier, angemessen differenziert, auf der Ebene der einzelnen Behandlungsphasen (initiales Staging, Interim-Staging, Staging nach Therapieabschluss, Erkennung von Rezidiven bei begründetem Verdacht) sowie einer Gliederung nach Sub-Indikationen im Bereich der malignen Lymphome in den folgenden Abschnitten. Hierzu werden die Gruppe der Hodgkin-Lymphome sowie der aggressiven bzw. indolenten Non-Hodgkin-Lymphome unterschieden. Diese Gliederung basiert auf der klinischen Behandlungsperspektive und ist im Versorgungskontext als etabliert und relevant zu betrachten (DGHO 2007[135], NCI 2009[136]).

An der Zielsetzung der Bewertung, den gesundheitlichen Nutzen für die Patienten bzw. eine überwiegend günstige Nutzen-Schadensbilanz zu ermitteln, wird in jedem Falle festgehalten. Dies gilt auch für die Einbeziehung von Studien geringerer Erkenntnissicherheit. Diesem Leitgedanken folgend ist die Grundlage der Abwägung in Bezug auf die Berücksichtigung weiterer Studien immer der erwartete Patientennutzen bzw. eine erwartete günstige Nutzen-Risiko-Bilanz aus Patientensicht. Diese kann z. B. darin bestehen, dass durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT-Untersuchung im Rahmen einer Therapiestudie eine Managementveränderung resultiert. Eine solche Studie sollte zeigen, dass diese Therapieänderung zur Verbesserung mindestens einer patientenrelevanten Zielgröße geführt hat, ohne zu einer Verschlechterung im Bezug auf andere relevante Zielgrößen zu führen. Dabei ist es zusätzlich von wesentlicher Bedeutung, dass die Ergebnisse im Vergleich zu Studien mit sehr ähnlichen Patientenpopulationen und therapeutischen Interventionen bewertet werden können. Auch kommen Studien in Betracht, die therapeutische Konsequenzen aufzeigen, die bereits selbst als patientenrelevante Zielgrößen zu betrachten sind. Dies wäre z. B. dann der Fall, wenn in einem solchen Zusammenhang gezeigt werden könnte, dass eine unmittelbar mit hohem Schadensrisiko behaftete Intervention auf Grund der Ergebnisse einer PET bzw. PET/CT-Untersuchung unterbleiben kann – wobei in einem solchen Fall jedoch ebenso erkennbar sein muss, dass das Unterlassen einer solchen Intervention nicht seinerseits mindestens ebenso gravierende negative gesundheitliche Konsequenzen für den Patienten nach sich zieht. Lediglich hypothetische Therapieänderungen, die in prognostischen Studien mitunter auf der Grundlage zusätzlicher Ergebnisse von PET-Untersuchungen postuliert werden, stellen noch keine für die Nutzenbewertung wesentliche Erkenntnis dar. Dies ist allenfalls dann möglich, wenn diese in den jeweiligen Studien tatsächlich zu Therapieänderungen geführt haben und deren Auswirkungen bezogen auf für den Patienten

[135] DGHO. Leitlinien Maligne Lymphome. Stand Februar 2007 (http://www.dgho.de/informationen/leitlinien/lymphome; Zugriff: 07.10.2009)

[136] NCI (National Cancer Institute). Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version; Last Modified: 08/28/2009 (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/allpages/print"; Zugriff: 07.10.2009)

relevante Gesundheitseffekte beobachtet wurden oder, in besonderen Fällen wie oben beschreiben, bereits selbst einen erheblichen gesundheitlichen Nutzen (oder Vorteil) für den Patienten bedeuten.

Der Versorgungssituation und -praxis in Deutschland wird bei der Bewertung des Nutzens Rechnung getragen. Dies betrifft insbesondere die in Deutschland in der Regel heute auf dem BEACOPP-Chemotherapieprotokoll basierende, sehr intensive Therapiestrategie beim Hodgkin-Lymphom. Diese könnte für bestimmte Patientengruppen eine Übertherapie darstellen, sodass Verbesserungen für die Patienten vor allem von einer gezielt reduzierten Therapie erwartet werden können. Der Wert der PET/CT im Rahmen dieser Situation wird hier untersucht.

Zur Bewertung werden neben bereits vorliegenden bzw. publizierten Studienergebnissen ggf. auch geplante oder laufende Studien berücksichtigt. So kann bewertet werden, ob die Chance zur Veränderung der gegenwärtigen Bewertungssituation in absehbarer Zeit besteht. Zudem können laufende oder geplante Studien, die Ergebnisse zum gesundheitlichen Nutzen erwarten lassen, auch als Hinweis auf eine bestehende Unsicherheit in der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung der Methode aufgefasst werden.

Die Analyse nimmt den Bericht des IQWiG und die dort betrachteten Studien bzw. Übersichtsarbeiten und weiteren Publikationen als eine Grundlage der Nutzenbewertung auf. Zusätzlich werden neuere Übersichtsarbeiten bzw. wissenschaftliche Daten, die dem IQWiG zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht vorliegen konnten bzw. noch nicht vorlagen, einbezogen. Diese werden kritisch gewürdigt, im Bezug auf ihren Beitrag zur Erkenntnisgewinnung zum Nutzen im oben umschriebenen Sinne.

B-4.2 Diagnostik und Therapie der Hodgkin-Lymphome

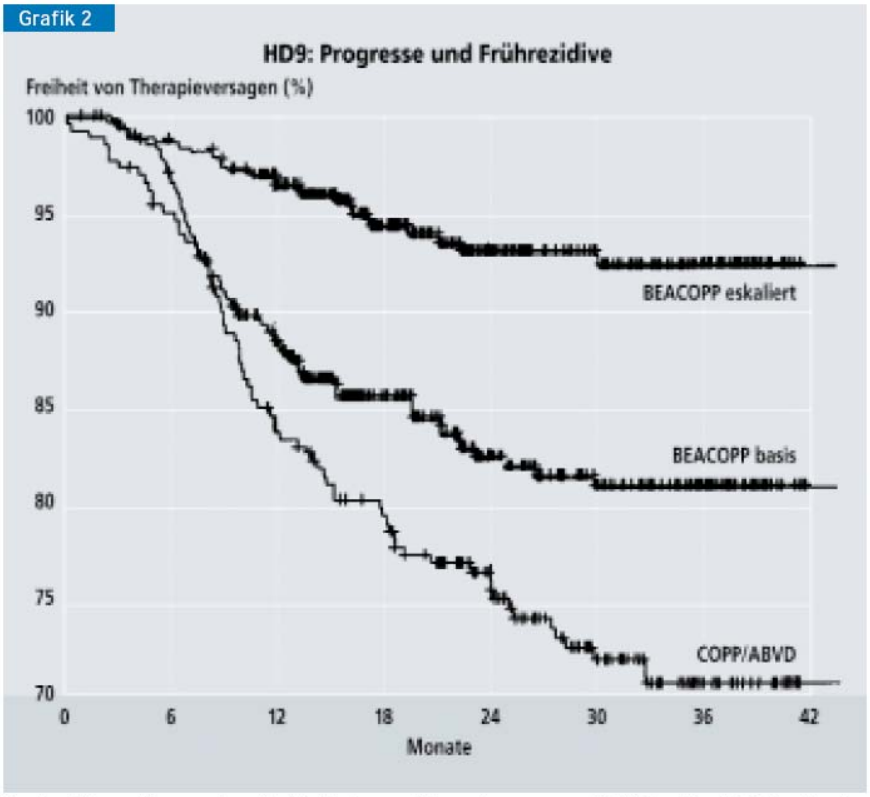
Die Diagnose des Hodgkin-Lymphoms kann nur durch eine histologische Untersuchung gesichert werden. Dazu wird in der Regel ein klinisch suspekter Lymphknoten entnommen, der vergrößert, von derber Konsistenz, häufig auch schlecht verschieblich und in der Regel nicht druckschmerzhaft ist. Der Nachweis von Sternberg-Reed-Zellen ist das wichtigste histologische Kriterium für die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms in Abgrenzung zu anderen malignen Lymphomen. Nach histologischer Diagnosesicherung folgt eine Staging-Untersuchung (Ausbreitungsdiagnostik), um das Tumorstadium zu bestimmen. Dazu dienen klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT, ggf. auch MRT, eventuell Leber- und Knochenmarkbiopsie sowie hämatologische und biochemisch-immunologische Laborparameter.

Die früher gebräuchliche Stadieneinteilung nach dem Ann-Arbor-Schema mit der Unterteilung in Stadien I bis IV je nach anatomischer Ausbreitung des Tumors und Zusatz A und B je nach Vorhandensein von „B“-Symptomen wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsabnahme, wurde von der DHSG (Deutsche Hodgkin-Studiengruppe) durch die für die Therapie relevantere Unterteilung nach anatomischer Tumorausbreitung und Vorliegen von für die Prognose entscheidenden Risikofaktoren ersetzt:

- frühes Stadium: IA, IB und IIA ohne Risikofaktoren, als Risikofaktoren werden bewertet > 3 befallene Lymphknotenareale, hohe BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit; > 50 mm ohne B-Symptome bzw. > 30 mm/h bei Vorliegen von B-Symptomen), großer Mediastinaltumor (> 1/3 des maximalen Thoraxdurchmessers), Extranodalbefall
- intermediäres Stadium: IA, IB und IIA mit mindestens einem der 4 Risikofaktoren, IIB wenn kein Risikofaktor oder als Risikofaktoren nur > 3 befallene Lymphknotenareale und/oder hohe BSG
- fortgeschrittenes Stadium: IIB mit Risikofaktor großer Mediastinaltumor und/oder extranodaler Befall, Stadium III und IV

In Deutschland wird die Entwicklung der therapeutischen Standards beim Hodgkin-Lymphom maßgeblich durch die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) geprägt. Seit 1978 werden die Therapiekonzepte von der DHSG durch bundesweite multizentrische Studien ständig fortentwickelt. Zurzeit wird die 6. Studiengeneration aktiviert (HD16 bis HD18). Unbefriedigend waren bis in die 90er-Jahre vor allem die Behandlungsergebnisse im fortgeschrittenen Stadium. Mit dem damals als Standard verfügbaren COPP/ABVD-Protokoll konnte nur bei ca. 60 % der Patienten eine dauerhafte Remission erreicht werden. Den „Durchbruch“ brachte die HD9-Studie durch Einführung des BEACOPP-Protokolls in zwei verschiedenen Dosierungsstufen. Die besten Ergebnisse wurden mit der höheren Dosierungsstufe (BEACOPP eskaliert) erzielt. Die Rate für rückfallfreies Überleben nach mehr als drei Jahren lag über 90 % (vgl. Abbildung 2; aus Diehl 2002[137]).

Abbildung 2: Therapieerfolge unterschiedlicher Therapieregime bei Hodgkin-Lymphomen, Quelle: Diehl (2002)



Kaplan-Meyer-Kurven für die Freiheit von Therapieversagen (FFTF) in der HD9-Studie der DHSG, fortgeschrittene Stadien

Diese hohe Rate von Langzeitremissionen wird vermutlich nur schwer zu steigern sein. Eher ist wahrscheinlich, dass ein relevanter Anteil der Patienten übertherapiert wurde, d. h., dass auch mit einer weniger intensiven Radiochemotherapie eine dauerhafte Remission erreicht worden wäre. Angesichts der inzwischen exzellenten Langzeitprognose der Hodgkin-Patienten kommt der Rate an radiochemotherapieinduzierten Zweitmalignomen eine immer größere Bedeutung zu. Ziel der nachfolgenden Studiengenerationen der DHSG war es deshalb, zu untersuchen, ob auch bei Dosisreduktion das gleiche Behandlungsergebnis erreicht werden kann. Da insbesondere die Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie als kanzerogen gilt – ein großer Teil der soliden Zweitmalignome liegt im Bestrahlungsfeld – bestand die Strategie der DHSG darin, bei Patienten mit

[137] Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. Dt. Ärztebl. 2002; 99: A1760-A1768.

fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom neben einer Dosisreduktion der Chemotherapie auf eine Radiatio – wenn es vertretbar erscheint – komplett zu verzichten. Welche Bedeutung der PET bzw. PET/CT dabei zukommt und in welchen Situationen ein patientenrelevanter Nutzen der PET bzw. PET/CT erkennbar ist, wird in Abschnitt 3.2.3 diskutiert.

B-4.2.1 Fazit des IQWiG

Die Gliederung der Ergebnisdarstellung des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte nicht primär – wie hier in Abschnitt B – nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schlussfolgerungen werden hier differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten.

Initiales/primäres Staging

Der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT beim initialen/primären Staging wurde auf der Grundlage der Erkenntnisse der diagnostischen und prognostischen Güte bewertet, da keine Studien identifiziert wurden, die eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erlaubt hätten. Auf dieser Grundlage kommt der IQWiG-Abschlussbericht zum dem Ergebnis, dass die PET insgesamt eine hohe diagnostische Güte bei Staging und Restaging zeigt, verglichen mit dem Einsatz der CT und der Gallium-Szintigraphie (S. 113 f., Abschnitt 5.3.2). Einschränkend wird jedoch vermerkt, dass angesichts der inhärenten methodischen Probleme keine Aussage über einen etwaigen Vorteil gegenüber konventionellen Stagingverfahren möglich sei (S. 114, Abschnitt 5.3.2). Ein gesondertes Fazit zum Staging bei Hodgkin-Lymphomen ist dem Abschlussbericht nicht zu entnehmen. Im Rahmen der Subgruppenanalyse nach Krankheitsentitäten wird berichtet, dass in eine in den Abschlussbericht eingeschlossene Übersichtsarbeit das Ergebnis einer kleinen Studie zu Staging-Ergebnissen differenziert nach den Entitäten Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome einbezogen wurde, wobei diese Studie eine erhebliche Ergebnisunsicherheit aufwies (S. 75, Abschnitt 5.2.3.1.1).

Interims-PET

Der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT während einer laufenden Therapie (Interims-PET) wurde auf der Grundlage der Erkenntnisse der diagnostischen und prognostischen Güte bewertet, da keine Studien identifiziert wurden, die eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erlaubt hätten. Auf dieser Grundlage kommt der IQWiG-Abschlussbericht zum dem Ergebnis, dass die PET geeignet ist, um bereits nach wenigen Zyklen Chemotherapie Responder von Non-Respondern zu unterscheiden und dass die Trennschärfe der PET größer als die der Gallium-Szintigraphie ist. Ob sich dies in einen therapeutischen Nutzen für die Patienten niederschlägt, wurde bisher nicht in Studien untersucht (S. 114, Abschnitt 5.3.3.). Differenziert nach den Entitäten Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome werden Ergebnisse aus einer der im Abschlussbericht eingeschlossenen Übersichtsarbeiten berichtet (S. 83 bzw. S. 84, Abschnitt 5.2.3.1). Eine im Rahmen der Subgruppenanalyse nach diesen Krankheitsentitäten differenzierte Schlussfolgerung wird nicht gezogen.

Nachweis von Restgewebe; Restaging

Im Rahmen der primären Fragestellung des IQWiG-Berichtes nach dem patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Lymphomen wurde eine Studie identifiziert, die bei 160 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Restgewebe in der CT nach Chemotherapie und negativen PET-Befund den Outcome „Rezidivfreiheit“ vergleichend mit gegenüber ohne konsolidierende Strahlentherapie untersuchte (Picardi et al. 2007). Diese zeigte einen Vorteil für die Patienten, die trotz eines negativen PET-Befundes Strahlentherapie erhielten. Aufgrund methodischer Schwächen, der geringen Patientenzahl und der wenigen vorliegenden Ergebnisse wird die Aussagekraft dieser Studie jedoch als erheblich eingeschränkt bewertet (S. 113, Abschnitt 5.3.1).

Im Rahmen der Fragestellung zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Restaging scheint die PET der Gallium-Szintigraphie und insbesondere der CT überlegen zu sein (S. 114, Abschnitt 5.3.4). Differenziert nach den Entitäten Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome werden Ergebnisse aus einer Reihe von im Abschlussbericht eingeschlossenen Publikationen berichtet. In Bezug auf das Therapieansprechen werden heterogene Ergebnisse berichtet, wobei bei Hodgkin-Patienten eine etwas höhere Sensitivität der PET sowie eine möglicherweise etwas geringere Spezifität gegenüber Non-Hodgkin-Patienten gegeben ist (S. 98, Abschnitt 5.2.3.3.1.). In Bezug auf die Restgewebe-Bestimmung wurden insgesamt heterogene Ergebnisse berichtet (S. 100) und in Bezug auf die prognostische Güte wurde über eine kleine Studie in einer der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten berichtet, die einen hohen prädiktiven Wert für einen negativen PET-Befund auswies, während der positive prädiktive Wert als nicht relevant betrachtet wurde (S. 101).

Rezidivdiagnostik

Der mögliche Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Rezidiv-Identifikation wurde auf der Grundlage der Erkenntnisse der diagnostischen und prognostischen Güte bewertet, da keine Studien identifiziert wurden, die eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erlaubt hätten. Auch zur diagnostischen Güte lag lediglich eine einzelne, kleine Studie mit teilweise retrospektiven Daten vor, in der sich im Vergleich von PET und CT keine Unterschiede zeigten (S. 114, Abschnitt 5.3.5).

B-4.2.2 Nutzenbewertung durch den G-BA

Initiales/primäres Staging

Es wurde bislang nicht untersucht, ob PET bzw. PET/CT in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik eine Möglichkeit ist, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Hodgkin-Lymphom zu verbessern. Diese Fragestellung ist in klinischen Studien zu untersuchen. PET bzw. PET/CT gehört nicht zu den Standarduntersuchungen der DHSG bei Erstdiagnose.

Eine noch zu untersuchende Forschungshypothese ist, ob Patienten, wenn PET bzw. PET/CT in das Standardprogramm bei Erstdiagnose integriert wird, einem höheren Tumorstadium (also intermediäres statt frühes Tumorstadium bzw. fortgeschrittenes statt intermediäres Tumorstadium) zugeordnet werden können und ob diese veränderte Zuordnung einen patientenrelevanten Nutzen hat, d. h. ob die Behandlungsergebnisse verbessert werden, wenn diese Patienten einem höheren Tumorstadium zugeordnet werden und deshalb eine intensivere Radiochemotherapie erhalten. Ohne dies in einer prospektiven klinischen Studie zu prüfen, kann nicht bewertet werden, ob es für die Patienten von Nutzen ist, PET bzw. PET/CT in die Primärdiagnostik zu integrieren. Derzeit ist der Nutzen des primären Staging mittels PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nicht belegt.

Interims-PET; PET bzw. PET/CT als „Zwischen"-Staging

Welche Bedeutung PET bzw. PET/CT im Verlauf der Chemotherapie von Hodgkin-Lymphom-Patienten hat, wird derzeit in der HD-16-Studie (frühe Stadien) und HD-18-Studie (fortgeschrittene Stadien) der DHSG untersucht. So ist derzeit z. B. unklar, wie stark die Chemotherapie reduziert werden kann, wenn in der Zwischen-PET ein Therapieansprechen deutlich wird bzw. ob eine Chemotherapieintensivierung nützlich ist, wenn sich kein Ansprechen im PET zeigt. In HD-16 wird randomisiert geprüft, ob bei negativem PET-Befund auf eine Nachbestrahlung nach zwei Kursen ABVD verzichtet werden kann. In HD-18 wird nach zwei Kursen BEACOPP randomisiert geprüft, ob bei negativer PET (ca. 50 % der Patienten) die Chemotherapie von acht Kursen BEACOPP auf vier Kurse reduziert werden kann und ob bei positiver PET die Zugabe von Rituximab zur Chemotherapie zu besseren Behandlungsergebnissen führt.

Erst nach Auswertung und Publikation dieser Studien wird es möglich sein, den Nutzen einer PET-Untersuchung als Zwischen-Staging zur Therapiestratifikation nach zwei Kursen Chemotherapie bewerten zu können. Andere „Phase III“ Studien mit durch Randomisation zugeordneter Vergleichsgruppe, die PET-unabhängig die Standardtherapie erhielten, wurden bislang nicht publiziert.

Belegt ist durch Studien, dass PET, welches nach zwei bis drei Kursen Chemotherapie durchgeführt wird, einen hohen negativen prädiktiven Wert besitzt, d. h., dass die Rezidivrate bei negativem PET-Befund signifikant niedriger ist als bei positivem PET-Befund (u. a. Hutchings et al. 2006). Eine erste Studie, die ein ähnliches Konzept verfolgte, wie es in den HD16- bzw. HD-18-Studien untersucht wird, war die von Dann et al. (2007). Allerdings ist die Studie für eine definitive Nutzenbewertung der Therapiestratifikation nach Zwischen-Staging-PET nicht geeignet. Die Zahl von 112 Patienten ist nicht ausreichend, um eine erhöhte Rezidivrate durch Dosisreduktion bei negativem PET sicher ausschließen zu können. Methodisch bedenklich ist, dass einige Patienten nicht mit PET, sondern Ga^{47}-Szintigraphie untersucht wurden. Es fehlt eine Vergleichsgruppe. Schließlich entsprachen die Einteilung der Krankheitsstadien und die angewandten Behandlungen nicht dem aktuellen Erkenntnisstand der DHSG.

Da die HD-16- und HD-18-Studienergebnisse bislang nicht ausgewertet und publiziert wurden, ist derzeit nicht geklärt, ob ein „Zwischen“-PET beim Hodgkin-Lymphom einen patientenrelevanten Nutzen hat oder nicht. Dies wird erst nach Vorliegen der Ergebnisse dieser Studien bewertbar sein. Zusätzlich können dann ggf. die Ergebnisse weiterer, international laufender Studien (IQWiG-Abschlussbericht, Abschnitt 6.7; Hutchings & Barrington 2009[138]) die ebenfalls das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphom untersuchen, in die Bewertung einbezogen werden.

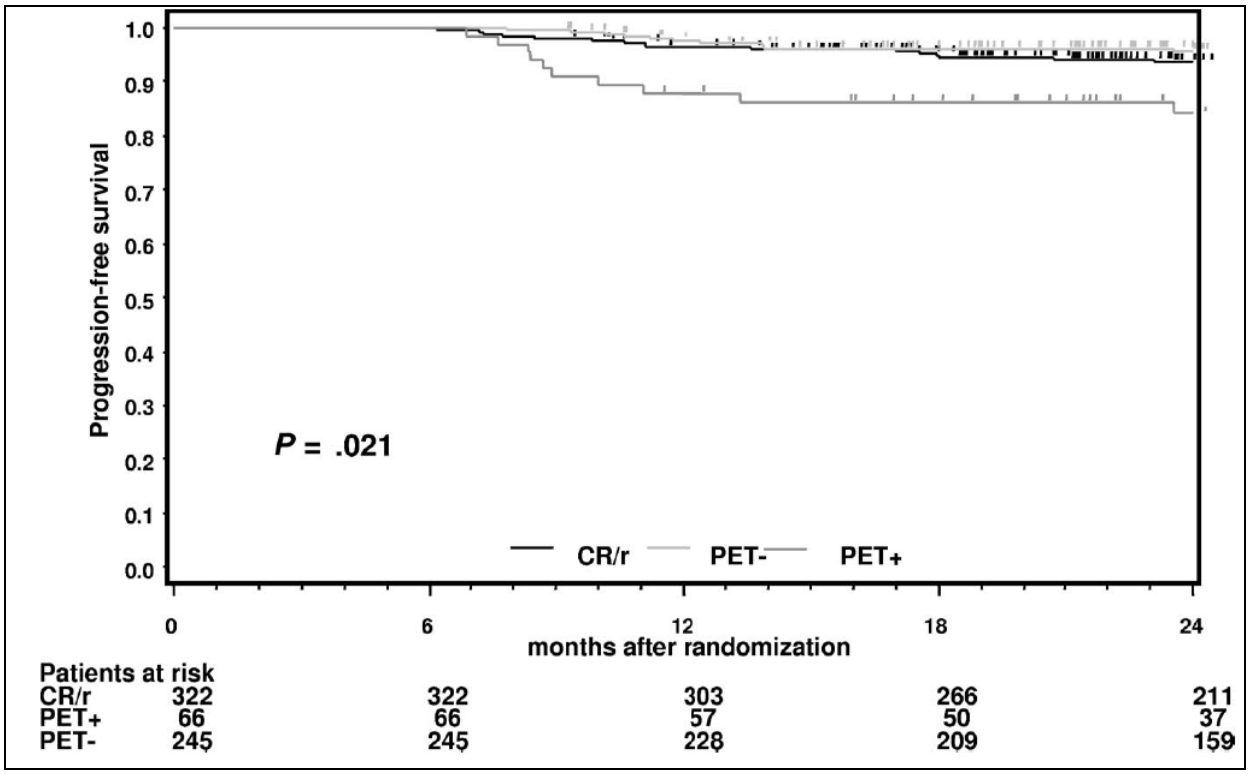
Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie

Bei Patienten mit großen Mediastinaltumoren war es üblich, im Anschluss an die Chemotherapie eine Bestrahlung durchzuführen, insbesondere wenn im CT nach Abschluss der Chemotherapie noch Restgewebe nachweisbar war. In der HD-15-Studie war vorgesehen, bei allen Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie eine partielle Remission erreicht hatten, bei denen aber noch Restgewebe mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm nachweisbar war, eine PET-Untersuchung durchzuführen und nur bei den Patienten eine „involved field“-Nachbestrahlung durchzuführen, bei denen die PET-Untersuchung eine Mehranreicherung im Restgewebe zeigte (bei Patienten mit Restgewebedurchmesser ≤ 2,5 cm wurde ohne PET-Untersuchung auf eine Nachbestrahlung verzichtet). Da die PET-Untersuchung bei 79% der Patienten keine Mehranreicherung zeigte, wurde auch bei dem größten Teil der Patienten mit Restgewebe auf eine Nachbestrahlung verzichtet. Der Anteil der bestrahlten Patienten betrug im Gesamtkollektiv der HD-15-Studie nur noch 12 % (bei der HD-9-Studie waren es noch 70 %). In der Publikation der DHSG (Kobe et al. 2008[139]) wurde das Behandlungsergebnis der Patienten mit PET-negativem und PET-positivem Restgewebe mit dem der Patienten verglichen, die eine CR (vollständige Remission) erreicht hatten (siehe Grafik).

[138] Hutchings M & Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. J Nucl Med (2009) 50 Suppl 1: p. 21S-30S

[139] Kobe et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 112: 3989-3994.

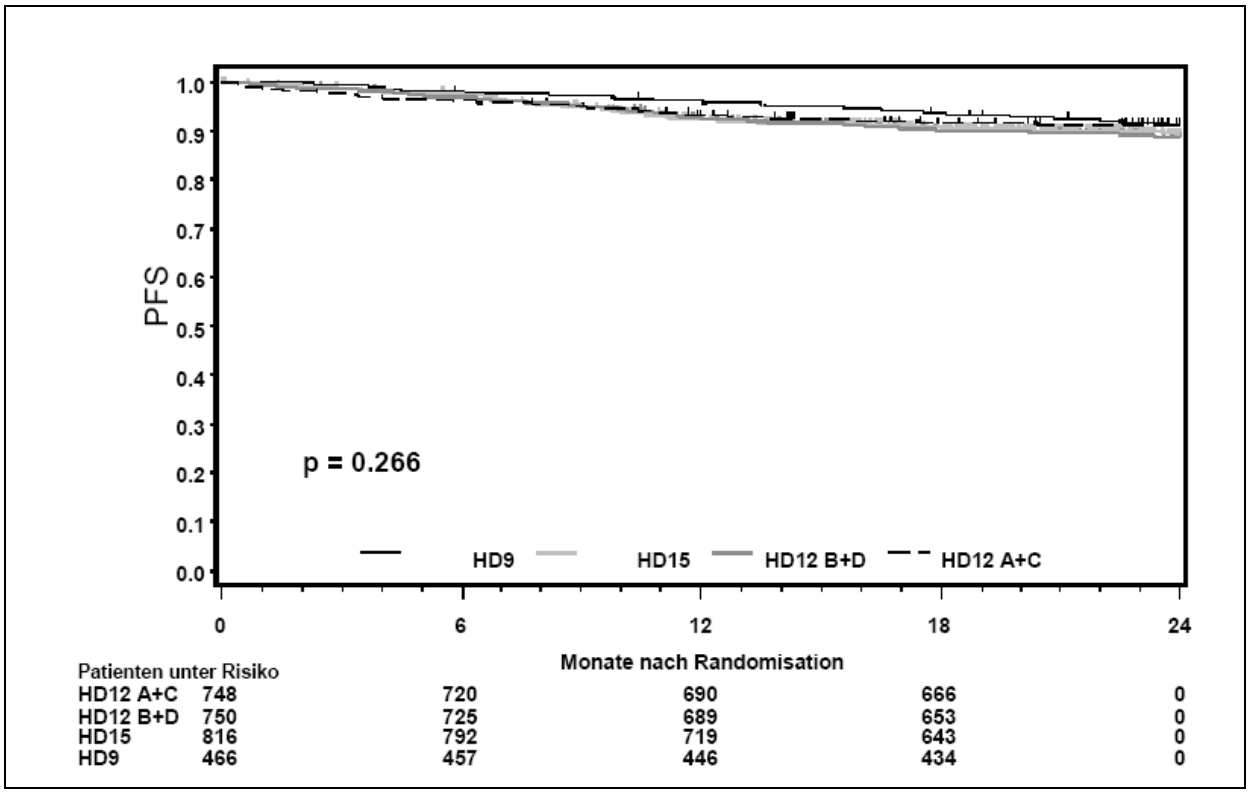
Abbildung 3 Progressionsfreies Überleben der Patienten in der HD-15 Studie, Quelle: Kobe et al. 2008



Progressionsfreies Überleben der Patienten der HD15-Studie (gerechnet vom Zeitpunkt der Randomisation): CR = komplette Remission, PET- = PET-negatives Restgewebe, PET+ = PET-positives Restgewebe

Von der DHSG wurde dem G-BA die hier gezeigte weitere Auswertung zur Verfügung gestellt, in der das Behandlungsergebnis der Patienten der HD-15-Studie mit dem der Vorläuferstudien für fortgeschrittene Hodgkin-Lymphome verglichen wurde (vgl. Abbildung 4). Diese Daten lagen dem IQWiG bei seiner Bewertung noch nicht vor.

Abbildung 4 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien HD 9, HD 12 und HD 15 (alle fortgeschrittene Stadien), Quelle: DHSG



Zusammenfassend ergibt sich, dass nach Auswertung der HD-15-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom nach Abschluss der Chemotherapie auf eine Nachbestrahlung von Restgewebe verzichtet werden kann, wenn dieses keine erhöhte Glukoseaufnahme in der PET-Untersuchung zeigt, ohne dass bislang erkennbar ist, dass durch Verzicht auf Nachbestrahlung das Rezidivrisiko im Vergleich zur Gruppe der CR-Patienten in der HD-15-Studie oder im Vergleich zu den in den Vorläuferstudien behandelten Patienten zunimmt. Auch ohne besondere Analysen kann vorausgesetzt werden, dass der Verzicht auf Nachbestrahlung bei ca. 90 % der Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom deren Lebensqualität verbessert und das Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen senkt.

Die Daten der im IQWIG-Bericht zitierten Studie von Picardi et al. (2007) stellen das Ergebnis der HD-15-Studie der DHSG nicht in Frage. Diese Studie schloss Patienten mit Hodgkin-Lymphom und „bulk“ (Tumor $\geq$ 5 cm) ein. Alle Patienten wurden mit PET nach Abschluss der Chemotherapie untersucht. 160 Patienten mit gutem Ansprechen auf Chemotherapie (Größenreduktion > 75 %), aber Restbefund im CT, der sich bei der PET-Untersuchung negativ darstellte, wurden nach Randomisation entweder mit 32 Gy im Bereich des „bulk“ nachbestrahlt oder nur beobachtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten betrug die Hodgkin-Rezidivrate im Arm ohne Nachbestrahlung 14 % und im Arm mit Nachbestrahlung nur 2,5 % (p = 0,01). Nach den Kriterien der DHSG müssen fast alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zugerechnet werden (Stadium I n = 6, Stadium II n = 99, Stadium III n = 35, Stadium IV n = 20). Da alle Patienten einen „bulk“ aufwiesen muss ein großer Teil der Patienten im Stadium II ebenfalls dem fortgeschrittenen Stadium zugerechnet werden; wie hoch der Anteil ist, kann nicht exakt berechnet werden, da nicht zwischen Stadium IIA und IIB in Tabelle 1 der Publikation differenziert wurde, insgesamt wiesen 89 der 160 Patienten B-Symptome auf. Nach den aktuellen Erkenntnissen der DHSG wäre für diese Patienten eine Chemotherapie mit acht Kursen BEACOPP eskaliert Standard gewesen. Tatsächlich erhielten die Patienten aber nur sechs Kurse einer deutlich weniger

dosisintensiven Chemotherapie, bei der zudem auf die Gabe von Procarbazin und Cyclophosphamid verzichtet wurde. Die Wirkung der Strahlentherapie kann nicht unabhängig von der zuvor durchgeführten Chemotherapie betrachtet werden. Bei reduzierter Chemotherapie muss möglicherweise deren unzureichende Wirkung durch anschließende Bestrahlung kompensiert werden. Schließlich wurde im Abschnitt zur Methodik nicht mitgeteilt, ob der PET-Befund mit dem CT-Befund verglichen wurde (was bei der zentralen Auswertung der PET-Befunde der DHSG-Studien der Fall ist) und wann ein PET-Befund als „negativ" eingeordnet wurde. Trotz weniger wirksamer Chemotherapie war die Rate PET-positiver Befunde (bei 30 von 260 Patienten, entsprechend rund 11,5 %) geringer als bei HD-15, wo sie 21 % betrug. Bei HD-15 wurde bei der zentralen PET-Befundung jedes Restgewebe im PET als „positiv" eingeordnet, welches eine höhere Glukoseaufnahme als das Mediastinum aufwies. Bei der Picardi-Studie lag möglicherweise die Schwelle höher, so dass dort bei einem relevanten Anteil von Patienten ein negativer PET-Befund erhoben wurde, der in der HD-15-Studie als positiv bewertet worden wäre. Diese nach HD-15-Maßstäben falsch negativen Befunde könnten zur erhöhten Rezidivrate in der Kontrollgruppe beigetragen haben. Hierin zeigt sich deutlich die Bedeutung der Auswahl des verwendeten Schwellenwertes sowie die Notwendigkeit, dass die PET bzw. PET/CT vergleichbar der Verfahrensweise in der HD-15 durchgeführt werden sollte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der HD-15-Studie belegen, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium eines Hodgkin-Lymphoms (IIb und fortgeschrittener) und Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm ohne Anstieg der Rezidivrate auf Nachbestrahlung verzichtet werden kann, wenn PET keine Mehranreicherung zeigt (bei kleineren Resttumoren kann in der Regel ohne PET auf Nachbestrahlung verzichtet werden). Für diese Fragestellung kann der patientenrelevante Nutzen als belegt angesehen werden, da ein negativer PET-Befund dazu führt, dass auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden kann und damit das Risiko für die Patienten gesenkt wird, an Zweitmalignomen zu erkranken.

Rezidivdiagnostik

PET-Untersuchungen gehören bislang nicht zum Nachsorgeprogramm der DHSG. Selbst CT-Diagnostik wird auch im fortgeschrittenen Stadium nur empfohlen, wenn im Abschluss-Staging keine CR bestätigt werden konnte. Bei Patienten, die eine vollständige Remission (CR) erreichen, wird von der DHSG in der Nachsorge nicht einmal die CT-Diagnostik empfohlen. Bei Rezidivverdacht ist in der Regel eine histologische Abklärung erforderlich (u. a. um ein Zweitmalignom im Sinne eines NHL auszuschließen), die durch PET nicht ersetzt werden könnte.

Lediglich eine erste Fallserie, in der Patienten 6,12,18 und 24 Monate nach vollständiger Remission eine PET-Untersuchung erhielten, um ggf. ein Rezidiv erkennen zu können, wurde jüngst publiziert (Zizani et al. 2009[140]). Hier waren auch Hodgkin-Patienten eingeschlossen. Bei positiven oder unklaren PET-Befunden wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um zu ermitteln, ob es sich tatsächlich um ein Rezidiv handelte. In einigen Fällen wurden Rezidive auf diese Weise entdeckt, falsch positive Ergebnisse waren jedoch ebenfalls nicht selten. Es ist hervorzuheben, dass es sich nicht um eine vergleichende Studie handelt und etwaige therapeutische Konsequenzen nicht untersucht wurden. Die Autoren folgern, dass weitere Studien notwendig sind, um einen möglichen Einfluss auf Managemententscheidungen zu untersuchen.

Um einen Nutzen für PET-Diagnostik im Rahmen der Nachsorge belegen zu können, müsste nachgewiesen werden, dass durch PET Rezidive früher erkannt werden können und dass dieser Zeitgewinn zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse der Rezidivtherapie führt. Erkenntnisse aus prospektiv randomisierten Studien, die diese Fragen beantworten

[140] Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G et al. (2009) Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 27: 1781-1787

könnten, liegen nicht vor. Nach derzeitigem Kenntnisstand hat PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik beim Hodkin-Lymphom keinen patientenrelevanten Nutzen.

B-4.3 Diagnostik und Therapie der aggressiven Lymphome

Zur Diagnosesicherung der (Non-Hodgkin-)Lymphome ist eine histologische Befundung mit Hilfe einer Lymphknotenbiopsie erforderlich. Dazu sollte eine komplette operative Entfernung eines betroffenen Lymphknotens angestrebt werden, da dies für die genaue Beurteilung der Erkrankung von großer Bedeutung ist. Auch eine immunohistochemische Untersuchung ist erforderlich. Um das Erkrankungsstadium zu bestimmen (Staging) sind eine CT sowie eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Hinzu kommen weitere Untersuchungsverfahren (Blutbild, Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie ggf. eine MRT-Untersuchung). Abhängig von der Betroffenheit bestimmter Körperregionen sind ggf. zusätzliche Untersuchungen, z. B. Endoskopie, Liquorpunktion, u. a. notwendig. Die Stadieneinteilung nach der "Ann-Arbor"-Klassifikation (vgl. Abschnitt 2.5 Klassifikationsschemata) bildet eine Grundlage der für Prognose und Therapie relevanten Einschätzung der Krankheitsausbreitung. Die Ann-Arbor-Klassifikation ist Bestandteil des International Prognostic Index (IPI) zur Prognosebeurteilung von malignen Lymphomen. Der IPI wurde primär für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom entwickelt, wird aber auch darüber hinaus angewandt. Auf Grund der Differenziertheit unterschiedlicher Krankheitsentitäten, die unter dem Begriff der (aggressiven) NHL zusammengefasst werden, wird im Folgenden die unter epidemiologischen Gesichtspunkten besonders relevante Erkrankungsgruppe der B-Zell-Lymhome in Bezug auf das Staging und die Therapie beschrieben.

Der IPI berücksichtigt die folgenden Risikofaktoren: LDH über Normwert, Stadium III/IV nach Ann-Arbor-Klassifikation, Schlechter Allgemeinzustand nach ECOG (performance status >1), mehr als ein Extranodalbefall, Alter > 60 Jahre.

Für Patienten unter 60 Jahren wurde der altersadaptierte IPI (aa IPI) entwickelt, der nur die 3 Risikofaktoren LDH über Normwert, Ann Arbor Stadium III /IV und AZ nach ECOG > 1 berücksichtigt. Für jedes erfüllte Kriterium wird ein Punkt vergeben. Die Punktsumme entspricht dann dem aaIPI-Score. Unter Beachtung des zusätzlichen Kriteriums des Vorliegens (oder Fehlens) großer Lymphknotenmassen (>7,5 cm, "bulky disease") lassen sich unter dem Gesichtspunkt der Prognose und Therapierelevanz folgende Gruppen unterscheiden (DGHO 2007, Zwick & Pfreundschuh 2009[141]):

- Niedriges Risiko: (aa)IPI-Score 0, kein "bulky disease", Alter < 60 Jahre
- Mittleres Risiko: (aa)IPI-Score 0 mit "bulky disease", IPI Score 1, Alter < 60 Jahre
- Hohes Risiko: (aa)IPI-Score 2 oder 3, Alter < 60 Jahre

Für ältere Patienten ist, nach Zwick & Pfreundschuh, eine Risikodifferenzierung nicht sinnvoll, da eine Intensivierung der Therapie, aufgrund eine höheren Risikos, in dieser Altersgruppe nicht möglich erscheint.

Die Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL, Zwick & Pfreundschuh 2009) im Rahmen des Kompetenznetzes "Maligne Lymphome" hat in den letzten 20 Jahren in Deutschland konsekutive Therapieoptimierungsstudien durchgeführt und damit wesentlichen Anteil an der Gewinnung von Erkenntnissen zur Weiterentwicklung der Standards für Diagnostik und Therapie der aggressiven NHL. Demnach basiert die aktuelle Standardtherapie der aggressiven NHL wesentlich auf dem Chemotherapie-Regime CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison), bei CD20-positiven NHL ergänzt

[141] Zwick, C. und Pfreundschuh, M. Diagnostik und Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome. in: DLH (Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe) Info 39, 01.09.2009, 14. Jg., S. 15-17

um den Antikörper Rituximab (R-CHOP). Alle B-Zell-Lymphomen (ca. 90% aller NHL) weisen das CD20-Oberflächenmolekül auf.

Die Therapie erfolgt angepasst an die genannten Risikoklassen. Bei jüngeren Patienten (Alter < 60) mit niedrigem Risiko (aaIPI 0, kein "bulky disease",) wird eine Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP im Abstand von 21 Tagen durchgeführt. Hierbei werden Heilungsraten von annähernd 100 % erreicht. Gegenwärtig wird geprüft, ob eine Reduktion der Intensität dieses Therapieregimes möglich ist. Bei Patienten in der mittleren Risikogruppe (aaIPI-Score 0 mit "bulky disease", IPI Score 1) werden Ergebnisse der gegenwärtigen Standardtherapie (ebenfalls 6 x R-CHOP-21tägig) mit einem Gesamtüberleben von rund 82% nach 2 Jahren als noch nicht zufriedenstellend bewertet (Zwick & Pfreundschuh). Daher wird gegenwärtig von der DSHNHL in einer Studie geprüft, ob eine Verkürzung des Dosisintervalls (von 21 auf 14 Tage) bessere Ergebnisse erbringt. Für Patienten mit hohem Risiko (aaIPI-Score 2 oder 3, Alter < 60 Jahre) ist eine Therapie 8 x R-CHOP-14tägig unter Hinzunahme des Wirkstoffes Etoposid (CHOEP-Regime) Standard. Diese wurde prospektiv randomisiert verglichen mit einem dosisintensivierten Protokoll, welches 3 autologe Stammzelltransplantationen vorsah (Mega-CHOEP). Das Ergebnis der Studie wird auf dem US-amerikanischen Hämatologen-kongress (ASH) im Dezember 2009 vorgestellt. Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) wird generell von einer ungünstigeren Prognose ausgegangen. Sie erhalten in der Regel 6 x R-CHOP 14-tägig sowie zusätzlich 2 weitere Gaben Rituximab. Ob eine Intensivierung der Rituximab-Gabe am Therapiebeginn bessere Ergebnisse in dieser Patientengruppe ermöglicht, wird gegenwärtig untersucht.

Der Nutzen einer konsolidierenden Strahlentherapie ist nach Verbesserung der Chemo-therapieprotokolle selbst bei "bulky disease“ nicht gesichert. Nur bei Restgewebe (CRu, vollständige Remission, unbestätigt) konnte ein Überlebensvorteil durch „involved field“ Bestrahlung gesichert werden (Aviles et al. 2005[142]) Eine Abklärung mit einer PET empfiehlt die DGHO nur bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und nur dann, wenn klinische Konsequenzen abgeleitet werden können. Bei positivem PET-Befund ist nach Bewertung der DGHO eine histologische Sicherung obligat [2]. Retrospektive Vergleiche zeigen, dass durch PET-CT sowohl primär als auch bei Verlaufskontrollen Lymphommanifes-tationen erkannt werden, die sich im konventionellen CT nicht darstellen. [9, 10]. Lymphome mit höherem Malignitätsgrad haben einen deutlicher gesteigerten Stoffwechsel mit Fluor-Deoxy-Glukose (FDG) als niedriger maligne NHL [10]. 7, 2005). Standardprotokolle bei Rezidiv sind ICE und DHAP (mit Zugabe von Rituximab bei CD20+ NHL) mit nachfolgender Hochdosistherapie (z. B. CVB oder BEAM) und autologer Stammzelltransplantation (DGHO 2007, Zwick & Pfreundschuh).

B-4.3.1 Fazit des IQWiG

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, erfolgte die Gliederung der Ergebnisdarstellung im IQWiG-Abschlussbericht nicht primär nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schluss-folgerungen wurden in Abschnitt 3.2.1 differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten. Differenzierungen innerhalb der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, hier bezogen auf aggressive Lymphome, wurde im IQWiG-Bericht nicht vorgenommen bzw. nicht berichtet.

[142] Aviles A et al. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma. Med Oncol 22 (2005): 383 - 38

B-4.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA

Initiales Staging

Die Einstufung des Krankheitsstadiums vor Beginn einer Therapie ist Grundlage der Auswahl der adäquaten Therapie entsprechend oben beschriebener Standards. In dem Maße, wie es gelingt zwischen unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen diejenige zu identifizieren, die gegenüber anderen zu besseren Behandlungsergebnissen führt, können patientenrelevante Ergebnisse resultieren.

Aufgrund der aktuellen Erkenntnisse erscheint es möglich, dass bei Ergänzung der konventionellen Diagnostik durch PET bzw. PET/CT beim initialen Staging bei einigen Patienten zusätzliche Lymphomherde nachgewiesen werden können, die ggf. zu einer Höhergruppierung im Tumorstadium führen können. Entscheidend für die Nutzenbewertung sind Studien, die belegen, dass die durch PET veränderte Zuordnung zu den einzelnen Tumorstadien zu besseren Behandlungsergebnissen führt.

Wie in Kapitel 2 und Abschnitt 3.3 oben dargelegt, ist eine Einteilung insbesondere basierend auf dem IPI (International prognostic index) bzw. dessen altersadjustierter Variante relevant für die Therapieentscheidung. Unterschiede in der Therapie nach Risikogruppen ergeben sich hier im Hinblick auf die Anzahl und das Dosisintervall des (R-)CHOP-Chemotherapieregimes, das als Standardtherapie anzusehen ist sowie ggf. den Einsatz zusätzlicher Wirkstoffe.

Weder für diese Klassifizierung noch für die nach anderen Gesichtspunkten gegliederten Therapieempfehlungen (NCI 2009, DGHO 2007) liegen jedoch im Bezug auf die Resultate von PET bzw. PET/CT-Untersuchungen, nach der aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Kwee et al. (2008)[143], differenzierte Erkenntnisse vor. Eine lediglich auf die diagnostische Genauigkeit (in der Regel werden Sensitivität und Spezifität angegeben) bezogene Auswertung der diese Kenngrößen berichtenden Studien ist nicht ausreichend, wenn mögliche Veränderung der Therapie und deren erwartete Folgen das Ziel der Analyse darstellen. Hier ist es vielmehr notwendig, konkret zu benennen, welche Stadieneinteilungen tatsächlich vorgenommen bzw. auf Grund von PET-Ergebnissen verändert wurden. Dieser Punkt wird von Kwee et al. auch, mit Verweis auf die damit verbundene Limitierung der Aussagen zur therapeutischen Relevanz, vermerkt. In keiner der 19 eingeschlossenen Studien die die Leistungsfähigkeit von PET bzw. PET/CT untersuchten, fanden sich Angaben zu den Stadien nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Kwee et al. sehen keine Indikation für die PET beim primären Staging.

Auch die neuere Publikationen zu den Studien von Elstrom et al. (2008)[144] sowie von Ngeow et al. (2009)[145] beschreiben keine für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse. Die Studie von Elstrom et al. untersuchte retrospektiv auf der Grundlage von Behandlungsdokumentationen bei 73 Patienten, ob und ggf. welche relevanten neuen Erkenntnisse die Durchführung einer PET/CT-Untersuchung zusätzlich zu einer CT-Untersuchung erbrachte. Hier kam es bei zwei Patienten aufgrund der PET/CT-Untersuchung zu einer Therapieänderung, wobei unklar bleibt ob es sich dabei um HL- oder NHL-Patienten handelte. Die Natur der Therapieänderung ist, ebenso wenig wie deren Ergebnisse, dargelegt. Bei fehlender Kontrollgruppe wäre eine gesicherte Nutzenbewertung der Therapieänderung ohnehin nicht möglich. Die Studie von Ngeow et al. untersuchte bei

[143] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008; 111(2): 504-516.

[144] Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RKJ (2008) Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. Ann Oncol 19: 1770-1773

[145] Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC, Tan YH, Lim ST. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. Ann Oncol 2009; May 27, Epub ahead of print

122 Patienten (darunter 101 NHL-Patienten) u. a. die veränderte Stadieneinteilung im Vergleich von PET/CT zu alleiniger CT. Auch dieser Studie, die ein "Upstaging" für einen Teil der Patientenpopulation ausweist, ist nicht zu entnehmen, welche ursprüngliche Stadienzuweisung hier jeweils in welche höhere Stadienzuweisung verändert wurde. Lediglich in der Diskussion wird therapeutische Relevanz solcher Veränderungen anhand eines Beispiels in Anspruch genommen, wobei nicht klar wird, ob es sich um tatsächlich vorgenommene Veränderungen der Therapie oder lediglich um Vorschläge zu solchen Veränderungen handelt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bislang nicht gesichert ist, bei welchem Anteil von Patienten in welchem Tumorstadium die Ergänzung der konventionellen initialen Staging-Diagnostik durch PET zu einer Höhergruppierung führt. Darüber hinaus erlauben diese Studien auch keine Aussagen zu evidenz-basierten Therapie- bzw. Managementänderungen aufgrund von PET-Ergebnissen und folgerichtig auch keine Aussagen zu den für Patienten entscheidenden Endpunkten. Daher ist für die PET bzw. PET/CT beim initialen Staging der aggressiven NHL kein Nutzen erkennbar. Auch die DSHNHL (Zwick & Pfreundschuh 2009) sieht die PET im Rahmen des initialen Staging nicht vor.

Interims-PET; PET bzw. PET/CT als „Zwischen"-Staging

Die mögliche Bedeutung einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung für den Patienten während bzw. nach Beginn einer initialen Chemotherapie liegt in der durch die Bewertung des Therapieansprechens ggf. angezeigten Therapieveränderung, einer möglichen Deeskalation bei gutem Ansprechen auf Chemotherapie (angezeigt durch einen negativem Ausfall der PET-Untersuchung), Intensivierung bei schlechtem Ansprechen (positivem PET-Befund) oder anderen Veränderung der Therapie. Diese könnte im Ergebnis zu einer besseren Nutzen-Risiko-Bilanz aus Patientensicht führen. Bei gutem Ansprechen bzw. negativem PET-Befund könnte möglicherweise die Chemotherapie verkürzt werden. Ist hingegen bei positivem PET-Befund zuverlässig ein ungünstiges Therapieergebnis vorherzusehen, so kann womöglich eine Therapieintensivierung bzw. -änderung eine Verbesserung bewirken. Um hier den Nutzen für den Patienten bewerten zu können, bedarf es adäquater Studien, die sowohl die ggf. auf Grund der PET vorgenommenen Therapieveränderungen als auch deren Einfluss auf das Therapieergebnis im Vergleich zum Vorgehen ohne Therapieänderungen dokumentieren.

Die hierfür notwendige Voraussetzung einer guten prognostischen Leistungsfähigkeit der PET- bzw. PET/CT-Untersuchung während bzw. nach Beginn der Chemotherapie scheint gegeben. Die Bewertung durch das IQWiG (vgl. Abschnitte 3.3.1 bzw. 3.2.1) kommt zu dem Schluss, dass die PET während der Therapie eine gute Vorhersage des weiteren klinischen Verlaufs ermöglicht (u. a. ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben) und zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden vermag, auch wenn eine erhebliche Streuung der Ergebnisse und methodische Probleme ebenfalls konstatiert werden. Sowohl das IQWiG als auch die aktuelle Übersichtsarbeit von Hutchings & Barrington (2009)[146] stellen jedoch fest, dass bisher keine Studien zu Therapie-Ergebnissen von Patienten vorliegen, die sich auf die Wirkung von Therapieänderungen aufgrund von PET-Untersuchungen nach Therapiebeginn zurückführen ließen.

Ergebnisse einer NCI- Studie der "Phase II" wurden von Kasamon et al. (2009)[147] veröffentlicht. Eingeschlossen wurden von Februar 2004 bis April 2007 59 nicht vorbehandelte Patienten, von denen 56 an einem hoch malignen B-NHL, 2 an einem follikulären NHL und 1 Patient an einem peripheren T-NHL erkrankt waren. Alle Patienten erhielten zunächst (R)-

[146] Hutchings M & Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. J Nucl Med (2009) 50 Suppl 1: p. 21S-30S

[147] Kasamon YL et al.: Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. Biol Blood Marrow Transplant: 15: 242-248, 2009

CHOP. Nach 2 oder 3 Zyklen wurde eine PET durchgeführt. Von 33 Patienten mit positivem PET erhielten 28 wie im Protokoll vorgesehen nach 2 Zyklen Platin-haltiger konventioneller Chemotherapie und Sammlung autologer Stammzellen Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 34 Monaten betrug die 3-Jahresrate für ereignisfreies Überleben (EFS) 65 %. Bei den 26 PET-negativen Patienten wurde die R-CHOP-Therapie bis zu maximal 6 Zyklen fortgesetzt. Innerhalb der Nachbeobachtung erlitten nur 4 Patienten ein Rezidiv bei einer 3-Jahresrate für rezidivfreies Überleben von ca. 82 %. Es bestand keine enge Korrelation zwischen dem Ausfall des Interim-PET und dem IPI (internationaler Prognoseindex), so dass das Interim-PET ein unabhängiger prognostischer Faktor zu sein scheint. Die Autoren konstatieren, ein „ermutigendes“ Behandlungsergebnis und fordern weitere klinische Studien der Phase 3, um den Nutzen dieser Therapiestrategie zu ermitteln.

Die Erwartung einer für therapeutische Entscheidungen nutzbaren, guten prognostischen Qualität der Interim-PET bzw. PET/CT-Untersuchung hat, folgerichtig, dazu geführt dass sich gegenwärtig eine Reihe von Studien in der Durchführung befinden, die die therapeutischen Konsequenzen und deren Wirkungen auf die Therapieergebnisse untersuchen. Eine Übersicht über diesbezügliche Studien gibt Tabelle 4. Die Zusammenstellung erfolgte aufgrund von Angaben aus dem IQWiG-Bericht sowie des neueren Review von Hutchings & Barrington (2009).

Tabelle 4 Laufende Studien zur Interim-PET bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Quelle: IQWiG-Bericht; Hutchings & Barrington 2009

Bezeichnung	**Kurzbeschreibung**	**Anmerkungen**	**Voraussichtlicher Studienabschluss**
PET CHOP[148]	Diff. Großzelliges B-Zell-Karzinom. Nach 2 Zyklen R-CHOP wird (PET-) die Therapie fortgeführt, oder (PET+) intensiviert und eine mit autologe Stammzelltransplantation durchgeführt	"Phase II"-Studie	Keine Angaben (Studienbeginn 2007; 3 Zentren in Kanda; geplante Teilnehmerzahl N = 0; Rekrutierung läuft)
LNH2007-3B[149]	Diff. Großzelliges B-Zell-Karzinom). Nach 2 bzw. 4 Zyklen Chemotherapie werden jeweils PET-Untersuchungen durchgeführt und die Therapie somit in zwei Schritten, abhängig vom PET-Ergebnis, angepasst.	"Phase II/III"-Studie (Die Patienten werden zu 2 Strategien randomisiert. Die jeweiligen Therapien vor der 1. nach der 1. und nach der 2. PET-Untersuchung unterscheiden sich (teilweise) zwischen den Strategien.	Keine Angaben (Studienbeginn 2007; geplante Teilnehmerzahl N = 222; Rekrutierung läuft)

[148] FDG-PET-stratified R-DICEP and R-beam/ASCT for diffuse large B-cell lymphoma (PET Chop). ClinicalTrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530179. [Zugriff: 21.10.2009]

[149] A study of two associations of rituximab and chemotherapy, with a PET-driven strategy, in lymphoma (LNH2007-3B). ClinicalTrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498043. [Zugriff 21.10.2009]

Bezeichnung	Kurzbeschreibung	Anmerkungen	Voraussichtlicher Studienabschluss
British Columbia Study[150]	Fortgeschrittenes B-Zell-Karzinom. Nach 4 Zyklen R-CHOP wird die Therapie (6 Zyklen) fortgesetzt (PET-) oder auf ein intensiviertes Regime (R-ICE) gewechselt (PET+)	"Phase II"-Studie	Keine Angaben (Studienbeginn 2006; geplante Teilnehmerzahl N = 150; Rekrutierung läuft)
PETAL-Studie[151]	Aggressives NHL. Nach 2 Zyklen Chemotherapie ((R)-CHOP) wird die Therapie fortgesetzt (PET-) oder (PET+) die Patienten werden zu entweder 6 Zyklen (R-)CHOP oder B-ALL randomisiert.	"Phase III"-Studie (in Deutschland)	Dezember 2014 (Studienbeginn 2007, geplante Teilnehmerzahl N = 696; Rekrutierung läuft)
ECOG-Study[152]	Diff. Großzelliges B-Zell-Karzinom. Nach drei Zyklen Chemotherapie (R-CHOP) wird die Therapie (PET-) fortgesetzt oder (PET+) oder intensiviert.	"Phase II"-Studie	Januar 2011 (Final data collection date for primary outcome measure)

In der Mehrzahl der laufenden Studien wird eine initiale Chemotherapie (meist entsprechend dem R(CHOP)-Regime) nach zwei bis vier Zyklen mit Hilfe einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung überprüft. Zeigt sich ein Therapieansprechen im Sinne eines PET-negativen Ergebnisses, so wird die Therapie in der Regel fortgeführt, d. h. es werden eine Reihe weiterer Zyklen mit dem initialen Regime durchlaufen. Ein PET-negatives Ergebnis, das einen ungünstigen Verlauf auch unter der Fortsetzung der Therapie vermuten lässt, führt zu einer Veränderung oder Intensivierung der Therapie. In einigen Studien schließt dies ggf. auch die Anwendung einer Stammzelltransplantation ein. Die Studien schließen entweder Patienten unterschiedlicher Histologien im Bereich der aggressiven NHL oder nur Patienten mit diffusem, großzelligem B-Zell-Lymphom ein.

Bei den Studien handelt es sich, bis auf eine Ausnahme (deutsche PETAL-Studie. s. im Folgenden), um "Phase II"-Studien (unkontrollierte, prospektive Studien), so dass ein Vergleich unterschiedlicher Vorgehensweisen im Bezug auf Therapieergebnisse im Rahmen der Studie selbst nicht möglich ist.

In diesem Zusammenhang ist zu erwägen, welchen Einfluss die Ergebnisse der dargestellten Studien auf die Nutzenbewertung haben können, wenn diese Ergebnisse vorliegen. Im Abschlussbericht des IQWiG (S. 138) wird dazu angemerkt, dass das Risiko bestehe, dass diese Studien wichtige Versorgungsfragen nicht beantworten könnten. Diese Problematik wird wesentlich in der Tatsache begründet gesehen, dass es sich nicht um Studien handelt, die eine Randomisierung zwischen einer Modifikation der Therapie in Abhängigkeit vom

[150] Tailoring treatment for B cell non-Hodgkin's lymphoma based on PET scan results mid treatment. ClinicalTrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324467. [Zugriff: 22.10.2009]

[151] Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas (PETAL). ClinicalTrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00554164. [Zugriff: 22.10.2009]

[152] Swinnen LJ. Rituximab and combination chemotherapy in treating patients with stage II, stage III or stage IV diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma [Online]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274924. [Zugriff: 22.10.2009]

Ergebnis der PET / PET/CT und einem Standardarm, in dem die Therapie nicht durch das PET-Ergebnis beeinflusst wird, beinhalten. Wie oben in Bezug auf die Bewertung der PET bzw. PET/CT bei der Behandlung der Hodgkin-Lymphome (dort insbesondere betreffend des Restaging nach Abschluss einer initialen Therapie, vgl. Abschnitt 3.2.3) diskutiert, kommen für die Nutzenbewertung jedoch ggf. auch andere Konstellationen von Studien bzw. Studienergebnissen in Frage. Ob ein Vergleich mit "historischen" Ergebnissen bei Patientengruppen mit der gleichen Indikation, die ohne Anwendung der PET bzw. PET/CT erzielt wurden, ausreichend ist, erscheint fragwürdig. Auch aktuelle Hinweise darauf, dass die prognostischen Leistungsfähigkeit der PET bzw. PET/CT bei Therapiestrategien unter Einschluss von Rituximab (in den laufenden Studien ist eine solche Therapie die Regel) möglicherweise kompromittiert ist (Han et al. 2009[153]), müssen hierbei dann berücksichtigt werden. Auch angesichts der ausreichenden Patientenzahlen sind deshalb für eine gesicherte Nutzenbewertung klinische Studien der "Phase III" zu fordern.

Die deutsche PETAL-Studie erfüllt diese Anforderungen. Sie sieht eine Randomisierung der nach zwei Zyklen Chemotherapie (R-CHOP) PET-positiven Patienten zu entweder 6 Zyklen R-CHOP oder einem B-ALL-Therapieregime vor. Damit ist diese Studie in besonderem Maße geeignet, eine Nutzenbewertung zu informieren, wenn deren Ergebnisse vorliegen. Es erscheint dann möglich, zu bewerten, ob eine Therapieintensivierung (B-ALL-Regime) aufgrund eines positiven, frühen PET-Befundes zu besseren Ergebnissen führt als die Fortführung der R-CHOP-Therapie, die gegenwärtig dem evidenz-basierten Therapiestandard entspricht.

Die Tatsache, dass eine Reihe von Studien gegenwärtig durchgeführt werden, insbesondere die PETAL-Studie, führt unter den genannten Aspekten der Nutzenbewertung zu dem Fazit, dass eine nicht unerhebliche Chance besteht, zu einer belastbaren Nutzenbewertung basierend auf für Patienten relevanten Ergebnissen zu gelangen, wenn die Ergebnisse der laufenden Studien vorliegen.

Nachweis von Restgewebe nach Abschluss der Chemotherapie; Restaging

Vergleichbar zur Frage des möglichen Nutzens einer PET bzw. PET/CT-Untersuchung vor oder während einer (initialen) Therapie für den Patienten, stellt sich auch die Frage nach dem Nutzen einer solchen Untersuchung nach Abschluss der initialen Therapie. Die Notwendigkeit einer weiteren Therapie hängt vom Rezidivrisiko ab. Bei allen Patienten mit hochmalignen NHL wird entsprechend dem aktuellen evidenzbasierten Standard die Chemotherapie nach maximal 8 Zyklen (R)-CHO(E)P abgebrochen, wenn im abschließenden Staging eine CR (komplette Remission) dokumentiert wird. Der Nutzen einer PET bzw. PET/CT-Untersuchung für den Patienten könnte entweder darin bestehen, dass bei Patienten mit Restgewebe (CRu, komplette Remission, unbestätigt) – in Analogie zur HD15-Studie beim Hodgkin-Lymphom - auf die sonst übliche Nachbestrahlung oder bei Patienten mit PR (partieller Remission) auf die Fortführung der Chemotherapie mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bei einem negativen PET bzw. PET/CT-Befund verzichtet werden kann, ohne dass dem Patienten dadurch Nachteile entstehen. Bei Patienten mit CR und positivem PET bzw. PET/CT-Befund, wäre hingegen zu prüfen, ob sie von einer Fortführung der Chemotherapie z. B. im Sinne einer Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation profitieren.

Eine gute Prognosekraft der PET bzw. PET/CT in Bezug auf die Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit nach Abschluss der initialen Therapie, insbesondere auch die Beurteilung, ob es sich bei ggf. verbliebenem Gewebe um fibröses oder Narbengewebe oder um noch aktives Tumorgewebe handelt, ist eine Voraussetzung ihrer Anwendbarkeit im Rahmen des Restaging in der klinischen Praxis. Die Meta-Analysen bzw. systematischen

[153] Han HS, Escalon MP, Hsiao B, Serafini A & Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. Ann Oncol (2009) 20: pp. 309-318

Übersichtsarbeiten von Zijlstra et al. (2006)[154] sowie von Terasawa et al. (2008)[155] haben die hierzu vorliegenden Studien analysiert. In den Ergebnissen von Zijilstra et al. wird deutlich, dass die PET bzw. PET/CT-Untersuchung zwar einen guten Vorhersagewert in Bezug auf einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung bei positivem Resultat zu ermöglichen scheinen (Nachtestwahrscheinlichkeit 97%), einen solchen Verlauf aber bei einem negativen Ergebnis nicht sehr präzise ausschließen können (22% Nachtestwahrscheinlichkeit für einen ungünstigen Verlauf, trotz eines negativen PET-Resultates). Terasawa et al. betonen, dass durch PET bei NHL im Vergleich zum Hodgkin-Lymphom residuelle Tumorherde nach Abschluss der Chemotherapie deutlich unzuverlässiger detektiert werden können. Die Datenlage wird als unzureichend angesehen, um für die Routineversorgung PET als Ergänzung zum abschließenden Staging zu empfehlen und es wird davon abgeraten, allein aus dem Ergebnis der PET-Untersuchung nach Abschluss der Chemotherapie therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Problematisch ist auch die uneinheitliche Durchführung der PET-Diagnostik nach Abschluss der Chemotherapie sowohl im Hinblick auf den Zeitpunkt als auch auf die Auswertung der Befunde. Um dafür einheitlich Standards zu etablieren, wurden Empfehlungen des "Imaging Subcomittee of International Harmonization Project in Lymphoma" veröffentlicht (Juweid et al. 2007[156]).

[154] Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica 2006; 91(4): 522-529. Erratum: Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. Erratum: „18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review" (Haematologica 2006; 91(4): 522-529) Haematologica 2007; 92(1): 136.

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

[156] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 571-578. Es sind auch andere Qualitätssicherungsansätze ggf. zu berücksichtigen, z. B. die des US-amerikanischen staatlichen Krebsinstituts (NCI) (Shankar LK et al.: Consensus recommendations fort the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in national cancer institute trials. J Nucl Med 47: 1059-1066, 2006).

Abbildung 5 Konkordanz/Diskordanz von Restaging-Ergebnissen beim aggressiven NHL (Quelle: Juweid et al. 2005)

Table 3. Concordance of Response Designations Between IWC and IWC+PET (n = 54)

Response Designation	IWC+PET					
	CR	CRu	PR	SD	PD	Total
IWC						
CR	17	0	0	0	0	17
CRu	5	0	2	0	0	7
PR	10	0	9	0	0	19
SD	2	0	1	6	0	9
PD	1	0	0	0	1	2
Total	35	0	12	6	1	54

Abbreviations: IWC, International Workshop Criteria; IWC+PET, IWC plus positron emission tomography; CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Um die Notwendigkeit der Gewinnung weiterer Erkenntnisse in diesem Zusammenhang zu illustrieren, können die Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 54 Patienten betrachtet werden (Abbildung 5). Diese wurde im Rahmen des Versuchs des "International Harmonization Project" neue Kriterien für den Therapieerfolg der initialen Therapie unter Einschluss von PET-Resultaten zu finden, publiziert (Juweid et al. 2005[157]). Die Anwendung der veränderten Kriterien (IWC + PET) hätte in einigen Fällen zur veränderten Einschätzung des Erfolges der initialen Therapie geführt. In der Mehrzahl der Fälle hätte dies zu einem "Downstaging" geführt. Bevor Studien zur Ermittlung klinischer Konsequenzen durchgeführt werden können, ist es hierzu notwendig einheitliche Kriterien für Durchführung und Auswertung der PET-Diagnostik festzulegen.

Hutchings & Barrington et al. (2009) drücken die Hoffnung aus, dass es bei Verwendung von PET bzw. PET/CT-Ergebnissen im Rahmen der Beurteilung des weiteren Behandlungsbedarfs zukünftig möglich sein wird, die Anzahl der falsch-negativen Befunde (die zu einem fälschlichen Unterlassen weiterer Therapie führen könnten) so gering zu halten, dass ein Vorteil gegenüber den bisher verwendeten Restaging-Verfahren (mit einer zu hohen Zahl falsch positiver Befunde, insbesondere verbleibendes Gewebe, von dem aber keine Gefahr ausgeht) zu erreichen ist.

Allerdings wurden keine laufenden Studien identifiziert, in denen ein Vorgehen prospektiv untersucht wird, das in Abhängigkeit einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der initialen Therapie zu therapeutischen Konsequenzen führt. Es liegen keine Studien vor, die etwa, wie die oben genannten gegenwärtig durchgeführten Studien, die PET bzw. PET/CT bei der Beurteilung des Behandlungsansprechens nach Therapiebeginn untersuchen, oder das Restaging beim NHL (vgl. Abschnitt 3.2.3 über das Restaging beim HL) betrachten. Auch werden keine solchen Studien gegenwärtig erkennbar durchgeführt. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Voraussetzung zur Durchführung solcher Studien nicht gegeben ist, da ein negativer PET-Befund nicht hinreichend sicher ist, um eine weitere Therapie zu erübrigen.

[157] Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4652-4661.

Es ist somit festzuhalten, dass ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis im Sinne patientenrelevanter Ergebnisse nicht gezeigt ist und auch nicht absehbar ist, ob Studien, die hierzu geeignet wären, in Zukunft durchgeführt werden.

Rezidivdiagnostik

Der mögliche Nutzen für die Patienten bei der Anwendung der PET bzw. PET/CT in der Nachsorge nach primär erfolgreich abgeschlossener Behandlung, könnte in einer frühzeitigeren oder zuverlässigeren Entdeckung eines Rezidivs und einem daraus resultierenden besseren Behandlungsergebnis der Rezidiv-Therapie liegen.

Dies setzt voraus, dass Erkenntnisse zumindest für die diagnostische Leistungsfähigkeit der PET bzw. PET/CT bezüglich der Früherkennung von Rezidiven vorliegen, die über die Leistungsfähigkeit bisheriger Nachsorgeprogramme hinausgehen. Der Abschlussbericht des IQWiG kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass dies nicht der Fall ist. Auch andere Autoren (Cheson et al. 2007[158]; Hutchings & Barrington 2009) sehen gegenwärtig kein Einsatzgebiet für die PET bei der Rezidivdiagnostik.

Eine erste Fallserie in der Patienten 6,12,18 und 24 Monate nach vollständiger Remission eine PET-Untersuchung erhielten, um ggf. ein Rezidiv erkennen zu können, wurde jüngst publiziert (Zizani et al. 2009). Bei positiven oder unklaren PET-Befunden wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um zu ermitteln, ob es sich tatsächlich um ein Rezidiv handelte. In einigen Fällen wurden Rezidive auf diese Weise entdeckt, falsch positive Ergebnisse waren jedoch ebenfalls nicht selten. Es ist hervorzuheben, dass es sich nicht um eine vergleichende Studie handelt und etwaige therapeutische Konsequenzen nicht untersucht wurden. Die Autoren folgern, dass weitere Studien notwendig sind, um einen möglichen Einfluss auf Managemententscheidungen zu untersuchen.

PET-Untersuchungen zur Erkennung von Rezidiven erscheinen gegenwärtig ausschließlich im Rahmen klinischer Studien sinnvoll. Ein Nutzen für den Patienten ist nicht gezeigt.

B-4.4 Diagnostik und Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome

Die Gruppe der indolenten, oder niedrig-malignen, NHL umfasst eine histologisch heterogene Gruppe von malignen Lymphomen (Follikuläre Lymphome, Immunozytom/Morbus Waldenström, MALT-Lymphom u. a.), deren Gemeinsamkeit in einem vergleichsweise langsam progredienten Erkrankungsverlauf liegt. Für die Diagnostik und Therapie sind jeweils unterschiedliche Standards bzw. Empfehlungen zu beachten (DGHO 2007). Bei nodalem Befall erfolgt eine Bestimmung des Erkrankungsstadiums nach der "Ann-Arbor"-Klassifikation, für die chronische lymphatische Leukämie (CLL), die definitionsgemäß immer leukämisch verläuft wurden eigene Klassifikationssysteme nach RAI oder BINET entwickelt.

Generell gelten die indolenten NHL zwar als gut behandelbar, im Unterschied zu den hoch malignen NHL kann jedoch durch Chemotherapie keine Heilung erreicht werden. Häufig wird die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Die Behandlung erfolgt dann ggf. entsprechend der Symptomatik. In frühen Stadien kann eine Strahlentherapie, z. B. beim follikulären Lymphom, angemessen sein. In fortgeschrittenen Stadien ist häufig auch ein aufmerksames Zuwarten ("watchful waiting") eine sinnvolle Option (DGHO 2007).

[158] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22.

B-4.4.1 Fazit des IQWiG

Wie in Kapitel 3.1.1 erläutert, erfolgte die Gliederung der Ergebnisdarstellung im IQWiG-Abschlussbericht nicht primär nach unterschiedlichen Krankheitsentitäten (diese wurden als Subgruppen analysiert, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 30, Abschnitt 4.5.5). Die Schlussfolgerungen wurden in Kapitel 3.1.1 differenziert nach Einsatzfeldern bzw. Indikationen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT im Behandlungsverlauf wiedergeben, ggf. ergänzt um die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Krankheitsentitäten. Differenzierungen innerhalb der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, hier bezogen auf indolente Lymphome, wurde im IQWiG-Abschlussbericht nicht vorgenommen bzw. nicht berichtet.

B-4.4.2 Nutzenbewertung durch den G-BA

Es gibt keine relevanten Erkenntnisse, wie durch die Ergebnisse aus PET-Untersuchungen die Behandlungsresultate von Patienten mit indolenten Lymphomen verbessert werden könnten. Relevante Daten aus klinischen Studien der „Phase II“ sind nicht verfügbar, so dass weder Spezifität noch Sensitivität bzw. positiver oder negativer prädiktiver Wert von PET bzw. PET/CT bei indolenten Lymphomen sicher bewertet werden können. Allerdings scheinen – im Gegensatz zu Hodgkin-Lymphomen oder aggressiven Lymphomen – PET-Untersuchungen bei einem relevanten Anteil von Patienten mit indolenten Lymphomen keine Mehranreicherung aufzuweisen (vgl. Ngeow et al. 2009[159]), so dass erhebliche Zweifel bestehen, ob PET bzw. PET/CT für indolente Non-Hodgkin-Lymphome überhaupt ein geeignetes diagnostisches Verfahren ist. Von der Mehrzahl der Experten wird der potenzielle Nutzen von PET bzw. PET/CT bei indolenten Lymphomen äußerst zurückhaltend bewertet, auch von Vertretern der deutschen Fachgesellschaften (Reske & Kotzerke 2000[160]). Aufgrund des wahrscheinlich nicht vorhandenen Nutzens werden bei Patienten mit indolenten Lymphomen aktuell in Deutschland keine multizentrischen klinischen Studien durchgeführt, um den Stellenwert von PET bzw. PET/CT bei dieser Indikation zu sichern. Zusammenfassend ergibt sich, dass ein Nutzen der PET-Diagnostik bei Patienten mit indolenten Lymphomen nicht erkennbar ist.

Auf Grund dieser Sachlage ist eine differenzierte Beschreibung des Erkenntnisstandes nach einzelnen Behandlungsphasen nicht angebracht.

B-4.5 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Nach Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger vom 29.04.2003 (zum Antrag des VdAK zur PET) und vom 17.06.2006 (zum Antrag der KBV zur PET und PET/CT) sind Stellungnahmen einer Reihe von Instituten und Personen eingegangen (s. Kapitel B-8.3: Ankündigung des Bewertungsverfahrens). Lediglich in zwei Stellungnahmen wird ausdrücklich auf die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen eingegangen. Nur die Aussagen dieser zwei Stellungnahmen werden daher hier berichtet (weitere Informationen zu den Stellungnahmen sind in Kapitel B-8.3.7: Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigungen des Bewertungsverfahrens wiedergegeben).

In der Stellungnahme von Prof. Felix (Charité) von 2003 wird zum primären Staging angegeben, das mittels PET eine sensitivere Detektion von Läsionen als mit der CT möglich sei,

[159] Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC, Tan YH, Lim ST. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. Ann Oncol 2009; May 27, Epub ahead of print.

[160] Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1707-1723.

wobei dies in 25% zu einer Änderung des Therapieansatzes führe. Als wesentlicher Vorteil der PET wird die Möglichkeit einer Ganzkörperuntersuchung benannt. Ein etwa 10% besseres Lymphknotenstaging als mit CT/MRT und eine bessere Sensitivität der PET bei der Detektion extranodaler Läsionen (einschließlich Knochenmarksbefall) wird genannt. In Bezug auf die Beurteilung des Therapieansprechens wird für Patienten mit HL und NHL angegeben, dass die im PET darstellbare posttherapeutische Abnahme des Tumorglukosestoffwechsels einen signifikanten Indikator für das progressionsfreie Überleben darstelle. Die MRT-Untersuchung wird beim Einsatz zur Untersuchung residueller Raumforderungen beim Restaging als vielversprechendes Verfahren genannt, es wird aber auf die Aufwändigkeit der Untersuchung und die Einschränkung auf bestimmte Körperregionen hingewiesen. Die PET erlaube in diesem Zusammenhang eine zuverlässige Beurteilung posttherapeutisch verbliebener residueller Raumforderungen. Zusammenfassend wird der PET beim klinischen Management von malignen Lymphomen ein großer Stellenwert in der Routinediagnostik eingeräumt und auf die technische Verbesserung, die das Verfahren durch die Kombination mit CT (PET/CT) erfahren hat, hingewiesen. In Bezug auf den Einsatz der PET zur Optimierung der Bestrahlungsplanung in der Strahlentherapie wird betont, dass die PET hier relevante Informationen zur Tumorzelldichte im Zielvolumen liefern könne und dies aufgrund möglicher Radioresistenzen Einfluss auf die Strahlendosisverteilung habe.

In der Stellungnahme von Herrn Schäfer (Vivantes, Berlin) von 2003 wird angemerkt, die PET eigne sich aufgrund des sehr intensiven Glukose-Stoffwechsels der malignen Lymphome sowohl bei HL als auch bei NHL zum Primärstaging sowie zur Therapiekontrolle. Beim Primärstaging sei die Sensitivität und Spezifität der PET mit denen der CT/Sonographie vergleichbar, während die PET bei der Erkennung residualer Erkrankungsaktivität überlegen sei. Zur Therapiekontrolle des hochmalignen NHL seien andere diagnostische Methoden überflüssig, der Wert einer PET-Untersuchung steige allgemein mit dem Grad der Malignität der einzelnen Subtypen der malignen Lymphome. Eine Änderung im Initialen Staging durch den Einsatz der PET mit nachfolgenden Therapieänderungen wird in 8% der Fälle gesehen. In weiteren Absätzen werden die prognostische Bedeutung der PET Befunde bei Patienten mit malignen Lymphomen, technische und organisatorische Aspekte der Durchführung der Untersuchung sowie Fragen zur medizinischen Notwendigkeit thematisiert. Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit wird bei höheren Kosten der PET-Untersuchung selbst das Sparpotenzial in einer gezielten/sinnvollen Therapie gesehen.

Außerhalb des regulären Stellungnahmeverfahrens des G-BA haben sich einige Verbände, Fachgesellschaften und Studiengruppen nach Erscheinen des IQWiG-Abschlussberichtes zu diesem Bericht geäußert. Das IQWiG nahm in Schreiben vom 18.06.2009 und 22.07.2009 gegenüber dem G-BA zu den Ausführungen Stellung. Der G-BA hat die genannten Äußerungen und die Erwiderungen des IQWiG in seine Beratungen mit einbezogen.

B-5 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position DKG)

B-5.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Die malignen Lymphome stellen eine heterogene Gruppe lebensbedrohlicher Krebserkrankungen des lymphatischen Systems dar, die zunächst aufgrund ihrer Histologie in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt werden können. Nach der aktuell gültigen WHO-Klassifikation gliedert sich die Gruppe der NHL wiederum in mehr als 20 histologische Subtypen auf. Auch beim Hodgkin-Lymphom kann eine weitere Unterteilung in vier Typen vorgenommen werden. Maligne Lymphome sind relativ selten, im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland am Hodgkin-Lymphom schätzungsweise 1.700 Menschen (0,4% aller Krebsneuerkrankungen), an den häufigeren NHL etwa 12.000 Menschen (ca. 2,85% aller Krebsneuerkrankungen).

In der derzeitigen Anwendung der PET bzw. PET/CT stellen die malignen Lymphome eine der häufigeren Indikationen dar. Aus Stellungnahmen zum IQWiG-Vorbericht wird zudem ersichtlich, dass die malignen Lymphome von Nuklearmedizinern und Onkologen als etablierte PET-Indikation angesehen werden, dies betrifft insbesondere den pädiatrischen Bereich.

B-5.2 Spontanverlauf und Behandelbarkeit

Die Beschwerden und Symptome bei malignen Lymphomen sind oft unspezifisch.[161] Bei der Erstdiagnose präsentieren sich die Patienten mit HL zumeist mit vergrößerten, kaum schmerzhaften oberflächlichen Lymphknoten in der Zervikal-, Supraklavikular- oder Axillarregion.[1,162] Maligne Lymphome können sich mit retroperitonealen, mesenterialen und inguinalen Lymphknotenvergrößerungen präsentieren. Follikuläre Lymphome sind zum Zeitpunkt der Diagnose oft schon disseminiert und haben bereits häufig das Knochenmark befallen.

Husten, Dyspnoe oder retrosternale Schmerzen können bei intrathorakalen Lymphomen auftreten, aber selbst große mediastinale Lymphommassen können asymptomatisch sein.[2] Das typische undulierende Pel-Epstein-Fieber wird gelegentlich in den Endstadien gesehen und Nachtschweiß weist auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Pruritus wird häufiger beim HL beobachtet. Alkoholschmerz mit ziehenden Schmerzen in befallenen Regionen nach Alkoholkonsum tritt in weniger als 5% der Fälle auf und ist nicht auf das HL beschränkt.[1] Häufig befallene extranodale Regionen sind Gastrointestinaltrakt (einschließlich Magen), ZNS, Hoden, Skelett und viszerale Organe wie Lunge und Leber.[1] Patienten mit Burkitt-Lymphom haben oft Bauchschmerzen oder ein abdominales Völlegefühl, da der Tumor häufig den Bauchraum befällt.

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

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

[162] Hiddemann W, Dreyling M, Stein H. Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2005.

Ziel des Einsatzes der PET bzw. PET/CT ist eine verbesserte Diagnostik in Hinblick auf ein verbessertes Staging, eine Beurteilung des Therapieansprechens, die Beurteilung von residuellen Tumoren nach Abschluss der initialen Therapie und eine Beurteilung suspekter Raumforderungen bei Verdacht auf ein Rezidiv. Mittelbar kann dies u. a. Einfluss auf die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität haben.

B-5.3 Stellenwert diagnostischer Alternativen

Die PET erlaubt als funktionelle Untersuchung eine Bestimmung der Stoffwechselaktivität des Gewebes, die bei Tumoren gemeinhin höher ist, so dass eine Abgrenzung des tumorösen Gewebes im Vergleich zur Umgebung möglich ist. Hierzu wird ein radioaktiver Tracer (das Glukoseanalogon FDG) injiziert, der sich bevorzugt in stoffwechselaktivem Gewebe anreichert. In Kombination mit der CT werden die funktionellen Informationen der PET mit den anatomischen Bildinformationen der CT fusioniert (PET/CT), wobei der Einsatz der PET aus technischen Gründen faktisch nur noch in der Geräte-Kombination als PET/CT vorkommt. Von Expertenseite wird die erwiesene Sicherheit, die hohe räumliche Auflösung, die geringe Strahlenbelastung und die Robustheit hinsichtlich der Befundung der PET betont.

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes der malignen Lymphome existieren in Bezug auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums, der Bestimmung des Behandlungsansprechens und zum Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht diverse differenzierte Leitlinien, deren indikationsspezifische Empfehlungen in Kapitel 3 dargestellt werden.

Als Alternativen zur PET bzw. PET/CT sind vornehmlich die Computertomographie (CT) und die Gallium-Szintigraphie zu bewerten, die auch im IQWIG-Bericht als Vergleichsinterventionen genannt werden. Dabei kann die CT naturgemäß nur anatomische Bildinformationen liefern, die eine Aussage bzgl. der Stoffwechselaktivität des Tumors nicht zulassen. Demgegenüber erlaubt die Gallium-Szintigraphie eine Aussage zur Stoffwechselaktivität im Sinne einer funktionellen Bildgebung. Aufgrund der höheren Strahlenbelastung, der schlechteren räumlichen Auflösung und der längeren Untersuchungsdauer ist die Gallium-Szintigraphie in Deutschland bereits seit längerem fast vollständig von der PET bzw. PET/CT abgelöst worden. Somit existiert zur PET bzw. PET/CT im Bereich der funktionellen Bildgebung letztlich keine Alternative. Sofern generell die Notwendigkeit für eine funktionelle Bildgebung akzeptiert wird, begründet sich bereits hierdurch eine medizinische Notwendigkeit der Anwendung der PET bzw. PET/CT.

Zu bemerken ist, dass die PET derzeit zumeist als Zusatzdiagnostik in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik durchgeführt wird, wenn sich in letzterer unklare Befunde oder weitergehende Fragestellungen ergeben sollten. Die Kombination von PET und CT in einem Untersuchungsverfahren (PET/CT) ermöglicht jedoch eine zeitsparende und effiziente Diagnostik, so dass zunehmend auch ein routinemäßiger Einsatz propagiert wird: Das Studienprotokoll der EuroNet-PHL-C1 Studie, in der die Erst- und Rezidivbehandlung für Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin-Lymphom bis zum vollendeten 18. Lebensjahr untersucht werden, sieht z. B. bereits einen routinemäßigen Einsatz der PET für das Staging und Restaging vor. In der HD-18 Studie der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) wird das Interim-PET ebenfalls regelhaft zur Therapiestratifizierung eingesetzt.

B-5.4 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

Aufgrund der Seltenheit einzelner Entitäten des heterogenen Krankheitsbildes der malignen Lymphome wird eine Abwägung im Kontext der *„Orphan diseases“* notwendig.[163] Bei diesen

[163] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=DE

seltenen und sehr seltenen Erkrankungen müssen oftmals individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden, da studienbasierte Behandlungsempfehlungen nicht immer vorliegen. Nach Maßgabe der wissenschaftlichen Plausibilität sind ggf. auch Analogschlüsse notwendig. So ist zu prüfen, ob die Ergebnisse des Einsatzes der PET bzw. PET/CT zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung aus bereits untersuchten Indikationen auf weniger gut untersuchte übertragbar sind. Aufgrund der Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung ist zudem eine besonders sorgfältige Abwägung notwendig.

Die Therapieprotokolle befinden sich in ständiger Entwicklung, was seinen Ausdruck in der Vielzahl der bereits vorliegenden und aktuell durchgeführten Studien findet. Die PET bzw. PET/CT kann hierbei z. B. dazu dienen, Patientengruppen zu identifizieren, die von einer geänderten Therapie (z. B. Reduzierung oder Intensivierung der Chemotherapie) profitieren. Diese Stratifizierung der Therapie mittels PET bzw. PET/CT ist bei den einzelnen Lymphom-Entitäten unterschiedlich weit etabliert und wird derzeit weiter in Studien untersucht.

Aufgrund der Erwägungen in Bezug auf den individuellen Charakter der Diagnostik und Therapie in der Onkologie allgemein und speziell bei den malignen Lymphomen wird deutlich, dass spezifische Patientengruppen nur schwer zu benennen sind. Dennoch sind insbesondere zwei wichtige Gruppen zu nennen, die einer näheren Darstellung bedürfen:

- Pädiatrische Patienten:

Strahlenschutzaspekte haben besonders im pädiatrischen Kontext eine Bedeutung. So darf bei Verfügbarkeit der PET bzw. PET/CT aus strahlenschutzrechtlichen Erwägungen die strahlenintensivere Gallium-Szintigraphie nicht mehr eingesetzt werden.[164] Im Bereich der funktionellen Bildgebung ist die PET bzw. PET/CT somit faktisch ohne Alternative. Die PET bzw. PET/CT kann eine Therapiestratifizierung sowie eine genauere Bestrahlungsplanung ermöglichen und somit ggf. dazu beitragen, die Toxizität einer Radio- und Chemotherapie zu minimieren. Der Aspekt der Vermeidung von therapieassoziierten Zweitkarzinomen ist in diesem Zusammenhang bei Kindern und Jugendlichen besonders relevant.

- Patienten mit inkonklusiven Befunden in der konventionellen Diagnostik:

Bei unklaren Befunden in der konventionellen Bildgebung (CT/MRT) bzw. weitergehenden Fragestellungen kann die PET bzw. PET/CT die maßgebliche Untersuchung darstellen, die bei klinischem Entscheidungsbedarf in Bezug auf die nachfolgende Therapie zu einer verbesserten Befundsicherheit führen kann. Dies gilt insbesondere für Raumforderungen, die lokalisationsbedingt nicht oder nur unter hohem Risiko einer bioptischen Klärung zugeführt werden können.

Die PET kann aufgrund der höheren diagnostischen und prognostischen Güte die Diagnosesicherheit erhöhen und ggf. eine genauere Prognose ermöglichen. Dies kann einen wichtigen Aspekt der Lebensqualität und Krankheitsbewältigung der betroffenen Patientinnen und Patienten darstellen. Auf Basis der Ergebnisse des IQWiG-Berichtes können hierzu jedoch keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

Hinweise auf die Notwendigkeit einer geschlechterspezifischen Bewertung liegen nicht vor.

[164] Strahlenschutzkommission, „Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosissparendes Diagnoseverfahren“, 31.03./01.04.2003. http://www.ssk.de/werke/volltext/2003/ssk0304.pdf

B-6 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Position GKV-SV / KBV)

Bei der Bewertung der Notwendigkeit einer diagnostischen oder therapeutischen Methode sind verschiedene Aspekte der Krankheitslast von Bedeutung, auf deren Verhinderung, Reduzierung und Bewältigung diese Methode abzielt. Zunächst ist hierbei die Frage zu klären, ob eine Behandlungsbedürftigkeit für die Erkrankung besteht, die den Einsatz der fraglichen Methode notwendig macht. Dem wird in der Verfahrensordnung des G-BA Rechnung getragen, indem die Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik sowie des Spontanverlaufs der Erkrankung gefordert wird (2. Kapitel § 10 Abs. 2 Nr. 2 lit a) und b)). Gleichzeitig kann eine Methode nur dann für einen Patienten notwendig sein, wenn der Verlauf der vorliegenden Erkrankung dadurch für ihn spürbar verbessert wird, insbesondere auch gegenüber einer Situation ohne den Einsatz der Methode. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht hierzu vor, dass auch die vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Alternativen in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (2. Kapitel § 10 Abs. 2 Nr. 2. lit. c) VerfO). Zur Bewertung der Notwendigkeit der Anwendung der Methode im Versorgungskontext ist zudem, insofern für die Versorgung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung relevant, zu berücksichtigen, welche Einschränkungen der Lebensqualität mit der Erkrankung verbunden sind und welche spezifischen Versorgungsaspekte besonderer Patientengruppen ggf. zu berücksichtigen sind (2. Kapitel § 13 Abs. 3 VerfO).

B-6.1 Relevanz der medizinischen Problematik und Spontanverlauf der Erkrankung

Hämatoonkologische Erkrankungen stellen in der Regel eine hohe Krankheitslast mit der Notwendigkeit der Behandlung dar, da sie unbehandelt zumeist zum Tode führen.

Zur Krankheitslast der malignen Lymphome sind bereits im Kapitel zu den medizinischen Grundlagen wichtige Kennzahlen genannt. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2004 machen maligne Lymphome gut 3% aller malignen Neuerkrankungen (insgesamt 436.500) in Deutschland aus. Bei Frauen liegen maligne Lymphome mit 2,7% aller Krebssterbefälle achter Stelle der malignen Todesursachen, bei Männern mit 2,4% an elfter Stelle. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien und Formen beträgt bei Non-Hodgkin-Lymphomen 62% (Männer) bzw. 66% (Frauen). Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Variationsbreite sehr groß ist, da unter dem Begriff der malignen Lymphome eine Reihe von verschiedenen Neoplasien des lymphatischen Systems zusammengefasst werden, die sich in ihrem klinischen Bild und Verlauf sehr voneinander unterscheiden. Insofern kann grundsätzlich die Dringlichkeit einer Verbesserung der Versorgung von betroffenen Patienten für die einzelnen Entitäten unterschiedlich sein. Bei den Hodgkin-Lymphomen liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer und Frauen zwischen 87% und 97%. Bei Kindern (unter 15 Jahren) liegt die Inzidenz bei 0,8/100.000/Jahr und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 87% für NHL und 97% für HL (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI Krebs in Deutschland 2003-2004, Häufigkeiten und Trends, 6. Auflage, 2008)

Aus der klinischen Erfahrung heraus werden als wesentliche einzelne Entitäten die Hodgkin-Lymphome, sowie die aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphome unterschieden.

Diese Zuordnung, die wesentliche Aussagen über Prognose und Verlauf beinhaltet, erfolgt ausschließlich histologisch und nicht durch bildgebende Verfahren. Diese haben ihre Bedeutung bei der Zuordnung zu unterschiedlichen Krankheitsstadien, die im Kapitel zu den medizinischen Grundlagen erläutert sind.

Indolente maligne Lymphome zeigen einen in unterschiedlichem Maße chronischen Verlauf und können durch Chemotherapie nicht kurativ behandelt werden. Hier steht in der Regel die palliativ symptomatische Behandlung im Vordergrund. Entscheidende medizinische Versorgungsaspekte sind also hier die Beobachtung des Krankheitsverlaufs mit Identifikation des richtigen Behandlungszeitpunktes, der sich an der Symptomatik oder an den lokalen und systemischen Auswirkungen der Erkrankung orientiert, sowie die Wahl der angemessenen Therapie, deren Auswirkung auf die Lebensqualität wegen des fehlenden kurativen Ansatzes eine besondere Relevanz hat. Grundsätzlich kann also die Notwendigkeit einer diagnostischen Maßnahme bei dieser Entität nicht dem Erreichen einer Heilung dienen, die etwa ohne diese Maßnahme nicht möglich wäre.

Hodgkin-Lymphome und aggressive Non-Hodgkin-Lymphome zeigen dagegen zumeist einen raschen Wachstumsverlauf und führen unbehandelt oft innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode. Entsprechend intensive Therapieregime können hier potenziell eine definitive Heilung bringen. Ob überhaupt eine Therapie durchgeführt wird oder nicht, ist hier also ebenso wenig fraglich wie der richtige Zeitpunkt für die Einleitung einer Therapie, der möglichst zeitnah zur Diagnose liegen soll. Die Bedeutung einer diagnostischen Maßnahme besteht bei diesen Lymphomen vor allem in der Bestimmung der Ausdehnung der Erkrankung und der anschließenden Anpassung des therapeutischen Vorgehens. Das Ziel der diagnostischen Bemühungen besteht also in der möglichst exakten Anpassung der Therapie an die Ausprägung der Erkrankung und damit die Vermeidung von Über- Unter- und Fehltherapie. Die Diagnostik wird hier zum Feststellen der Ausbreitung des malignen Lymphoms vor der ersten Therapie (Staging) und gegebenenfalls nach Abschluss eines therapeutischen Regimes (Re- bzw. Abschluss-Staging) benötigt. Zusätzlich ist ein Einsatz der Diagnostik bereits während der Behandlungsphase zur Kontrolle des Therapieansprechens denkbar, um die Therapie anpassen zu können (Interims-Untersuchung). Auch die rechtzeitige Erkennung möglicher Rezidive in der Nachsorge mit der Konsequenz einer frühzeitigeren und wirksameren Behandlung kann als wichtiges Ziel neuer diagnostischer Methoden angesehen werden.

B-6.2 Stellenwert diagnostischer Alternativen

Die PET und auch die Kombination von PET und CT (PET/CT) werden nicht als Ersatz für die bisher im Rahmen der Versorgung eingesetzten diagnostischen Verfahren betrachtet und auch in Studien nicht als Ersatzverfahren untersucht. Dies liegt zum einen daran, dass PET und PET/CT in erster Linie eine funktionelle Bildinformation enthalten, während aber die rein morphologische Information, etwa durch CT oder MRT, ebenso unerlässlich bleibt wie die histologische Information.

PET und PET/CT werden also ggf. ergänzend eingesetzt, um zusätzliche diagnostische Informationen zu erhalten. Eine medizinische Notwendigkeit zum Einsatz dieser diagnostischen Maßnahme würde also insbesondere in solchen Situationen bestehen, in denen mit der bisher eingesetzten Diagnostik eine für das weitere Vorgehen entscheidende Frage unbeantwortet bleibt, und gleichzeitig die Hoffnung besteht, dass PET bzw. PET/CT diese Frage auf eine Weise beantworten kann, die eine Verbesserung der Situation des Patienten beinhaltet.

Die bisher eingesetzten diagnostischen Methoden gewährleisten über die stadienadaptierte Therapie die oben genannten 5-Jahres-Überlebensraten für Erkrankte, deren Verbesserung als wünschenswert angesehen werden muss. Die Dringlichkeit einer Verbesserung wird hier jedoch sowohl von der Aussicht auf absehbar mögliche therapeutische Verbesserungen sowie als auch von den bereits gegenwärtig erreichten Ergebnisse abhängen. Hinzu kommt, dass eine Senkung von kurzfristigen und langfristigen Therapienebenwirkungen wie die Entstehung von Sekundärmalignomen immer anzustreben ist. Wenn man prüfen möchte, ob der Einsatz von PET bzw. PET/CT notwendig ist, muss also erwogen werden, in welchem Ausmaß die bisherige Situation insgesamt oder für einzelne Patientengruppen durch diesen Einsatz von PET bzw. PET/CT verbessert werden kann. Dies bedeutet, dass das Ineinander-

greifen von diagnostischen Maßnahmen und therapeutischen Konsequenzen bei der Bewertung der diagnostischen Methode berücksichtigt werden muss, wie in der Nutzenbewertung bereits ausgeführt. Aufgrund der Auswirkungen, die Therapien im hämatoonkologischen Bereich haben können, und auch aufgrund von bereits gemachten negativen Erfahrungen, ist man international und auch in Deutschland dazu übergegangen, jede Veränderung des Behandlungsablaufes im Rahmen prospektiver klinischer Studien zu überprüfen, um einen reproduzierbaren Erkenntnisgewinn und damit eine für den Patienten größtmögliche Sicherheit zu erhalten. Den wesentlichen Untersuchungsschwerpunkt bildet dabei die Frage nach einer für den Patienten relevanten Verbesserung seiner Erkrankungssituation, insbesondere durch Verbesserung der Überlebenszeit. Für eine Methode, die nicht in diesem Sinne ihren Nutzen unter Beweis gestellt hat, kann insofern auch keine Notwendigkeit im Rahmen der Patientenbehandlung gesehen werden.

Eine Notwendigkeit für den Einsatz der PET bzw. PET/CT nach diesen Kriterien liegt ausschließlich beim Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium und Nachweis von Restgewebe $\geq$ 2,5 cm beim Restaging nach abgeschlossener Chemotherapie mit 8 Kursen BEACOPP vor, wenn entschieden werden soll, ob eine Radiatio folgen soll oder nicht, was vor allem einer Übertherapie mit der Gefahr von Sekundärmalignomen entgegenwirken soll. Die Studienlage hierzu ist im Kapitel zur Nutzenbewertung dargestellt. Ein entsprechender Einsatz bei Non-Hodgkin-Lymphomen wurde nicht untersucht, hat aber möglicherweise in der klinischen Praxis als Fragestellung eine geringere Relevanz, da bei den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen Resttumore nach Chemotherapie seltener sind.

Da für kein weiteres der oben erwähnten, theoretisch möglichen Einsatzfelder der PET bzw. PET/CT bisher der Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens erbracht werden konnte, wie im Kapitel zur Nutzenbewertung dargestellt, kann eine Notwendigkeit für den Einsatz der PET in diesem Bereich bisher nicht festgestellt werden. Es sind allerdings Ergebnisse aus laufenden Studien zu erwarten, die sich mit dem Einsatz von PET bzw. PET/CT in der folgenden Situation befassen:

Überprüft wird die PET bzw. PET/CT in der Interimsdiagnostik bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie, mit der patientenrelevanten Fragestellung, ob die Einleitung einer intensiveren Therapie (PET-positive Patienten) bzw. weniger intensiven Therapie (PET-negative Patienten) vom Ergebnis der PET-Diagnostik abhängig gemacht werden kann und zu besseren Behandlungsergebnissen führt bzw. trotz Verzicht auf Chemotherapie gleiche Überlebensraten erreicht werden können. Ebenso wird derzeit dieser Einsatzbereich für die Hodgkin-Lymphome in Studien untersucht.

Zusammenfassend kann also eine medizinische Notwendigkeit nur für die Durchführung einer PET bzw. PET/CT im Restaging beim Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium mit Restgewebe $\geq$ 2,5 cm nach 8 Kursen BEACOPP gesehen werden, die nachgewiesenermaßen einen Vorteil für den Patienten mit sich bringt.

Ob eine medizinische Notwendigkeit auch für den Einsatz der PET bzw. PET/CT in der Interimsdiagnostik während der chemotherapeutischen Behandlung von Hodgkin-Lymphomen oder aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen besteht, wird derzeit in Studien untersucht.

Für den Einsatz der PET bzw. PET/CT in der Nachsorge zur Rezidivdiagnostik maligner Lymphome allgemein kann ebenso wenig eine medizinische Notwendigkeit gesehen werden wie für den Einsatz der PET bzw. PET/CT an irgendeiner Stelle des Krankheitsverlaufs bei den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, denn es gibt keinen Anhalt dafür, dass durch die PET bzw. PET/CT in diesen Einsatzbereichen eine Verbesserung für den Patienten erreicht werden kann.

B-6.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte zur Lebensqualität

In Bezug auf die Folgen maligner Lymphomerkrankungen liegen begrenzte Erkenntnisse zur Behandlung bestimmter Patientengruppen vor. Für die Behandlung älterer (über 60-Jährige) Patienten, die an einer wichtigen Teilgruppe der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome leiden, kann zusätzliche supportive Therapie angezeigt sein und die risikoadaptierte Therapie sollte bei dieser Gruppe nach speziellen Gesichtspunkten erfolgen (Zwick & Pfreundschuh 2009). Wird bei Schwangeren eine maligne Lymphomerkrankung diagnostiziert, so sind differenzierte Abwägungen bei Diagnostik und Therapie notwendig, die auch den Einfluss der Maßnahmen auf das Ungeborene berücksichtigen (NCI 2009).

Die Schwere einer malignen Lymphomerkrankung, dokumentiert durch einen manifesten Einfluss auf die Lebenserwartung, eine teilweise gravierende Symptomatik sowie die nicht seltenen und erheblichen Folgen einer wirksamen Radio- und/oder Chemotherapie in Verbindung mit den Befürchtungen der Patienten aufgrund einer solch ernsten Diagnose lassen einen starken Einfluss auf die gesundheitliche Lebensqualität erwarten. Eine jüngst publizierte Studie, der eine repräsentative Stichprobe der dänischen Patientenpopulation u. a. der malignen Lymphomerkrankten zugrunde liegt, unterstreicht dies (Johnsen et al. 2009[165]). Die häufigsten genannten Symptome waren hier Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit und Schmerzerleben jeweils in einem erheblichen Anteil der Patienten auch in gravierender Form. Auch in Bezug auf die Lebensqualität sind ältere Patienten in der Regel stärker betroffen. Darüber hinaus waren Frauen in stärkerem Maße als Männer vom Verlust körperlicher Leistungsfähigkeit betroffen und litten in stärkerem Maße an Schlaflosigkeit. Die Lebensqualitätseinbußen können unter Umständen durch verschiedene Aktivitäten auch des Patienten begrenzt bzw. (teilweise) kompensiert werden (Rick[166], DLH[167]).

Erzielte therapeutische Fortschritte im Zeitverlauf haben zu einer erhöhten Bedeutung der Berücksichtigung der Lebensqualität geführt. Die in Bezug auf die Reduktion der Sterblichkeit erzielten Erfolge rücken die Frage der Morbidität und Lebensqualität stärker in den Mittelpunkt (Johnsen et al.). Insbesondere bei Hodgkin-Patienten stellt sich die Frage, wie die auch durch eine intensive Therapie mit verursachten Lebensqualitätseinbußen durch eine Therapiereduktion vermindert werden könnten, ohne das primäre Therapieziel der Tumorbekämpfung bzw. Heilung zu gefährden, wie auch im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt (vgl. auch Radford 2008[168]). Hier hat sich die PET bzw. PET/CT beim Restaging nach initialer Therapie als nützlich erwiesen. Für andere experimentelle Anwendungen der PET bzw. PET/CT gilt dies jedoch nicht und aus den zusätzlichen Erwägungen zur Lebensqualität und dem ggf. besonderen Bedarf bestimmter Patientengruppen sind hier keine Aspekte erkennbar, die eine Notwendigkeit der PET bzw. PET/CT darüber hinaus begründen könnten.

[165] Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L & Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. Eur J Haematol (2009) 83: pp. 139-148

[166] www.klinik-reinhardshoehe.de/documents/Lebensqualitaet.pdf [Zugriff: 29.10.2009]

[167] http://www.leukaemie-hilfe.de/lebensqualitt.html [Zugriff: 29.10.2009]

[168] Radford J. Limited-stage disease: optimal use of chemotherapy and radiation treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2008) : pp. 321-325

B-7 Zusammenfassung

B-7.1 Position DKG

Die malignen Lymphome stellen eine heterogene Gruppe lebensbedrohlicher Krebserkrankungen des lymphatischen Systems dar, die zunächst aufgrund ihrer Histologie in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt werden können. Maligne Lymphome sind relativ selten; im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland am Hodgkin-Lymphom schätzungsweise 1.700 Menschen (0,4% aller Krebsneuerkrankungen), an den häufigeren NHL etwa 12.000 Menschen (ca. 2,85% aller Krebsneuerkrankungen).

Die PET bzw. PET/CT erlaubt als funktionelle bzw. metabolische Untersuchung eine Bestimmung der Stoffwechselaktivität, die bei Tumoren gemeinhin höher ist, so dass eine Abgrenzung des tumorösen Gewebes im Vergleich zur Umgebung möglich ist. Hierzu wird ein radioaktiver Tracer (bei dieser Indikation das Glukoseanalogon FDG) injiziert, der sich bevorzugt in stoffwechselaktivem Gewebe anreichert (Gewebe mit hoher sog. *FDG-Avidität*). In der derzeitigen Anwendung der PET bzw. PET/CT stellen die malignen Lymphome eine häufigere Indikation dar. Zu bemerken ist, dass die PET derzeit zumeist eine Ergänzung der konventionellen Diagnostik darstellt, wenn sich in letzterer unklare Befunde oder weitergehende Fragestellungen ergeben sollten.

Die PET bzw. PET/CT ist aufgrund von Strahlenschutzaspekten gerade im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie unter Berücksichtigung der Strahlenschutzgesetzgebung als ein vorrangig anzuwendendes Verfahren anzusehen. Die gilt insbesondere in der Behandlung von pädiatrischen Patienten. Darüber hinaus erlaubt die alleinige Computertomographie keine Aussagen über funktionelle Prozesse, sondern kann lediglich anatomisch-morphologische Informationen liefern. Die PET bzw. PET/CT stellt somit im Bereich der funktionellen Bildgebung bei malignen Lymphomen faktisch ein alternativloses Verfahren dar.

Bei der Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit wurde eine differenzierte Betrachtung der Hodgkin-Lymphome (HL), der aggressiven (in der Regel hoch-malignen) Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und der indolenten (in der Regel niedrig-malignen) Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen. Darüber hinaus wurden antragsbedingt drei Teilindikationen unterschieden, welche die relevanten Anwendungsbereiche der PET bzw. PET/CT bei der zu beratenden Indikation widerspiegeln. Dies sind die Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging), die Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging während der Therapie und Restaging nach Abschluss der Therapie) sowie der Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht.

Als eine Grundlage der Bewertung lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. Das Institut fordert darin, dass für die Feststellung eines Nutzens der PET bzw. PET/CT eine Veränderung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) durch den Einsatz dieses diagnostischen Verfahrens nachzuweisen ist. Hierbei wird auf eine Einteilung von *Fryback und Thornbury* von 1991 rekurriert, auf der diese Forderung als Stufe 5 benannt ist. Hierzu ist anzumerken, dass das Behandlungsergebnis nur indirekt durch die Diagnostik beeinflusst werden kann. Vielmehr bestimmt die anschließende Therapie das Behandlungsergebnis, so dass eine Zuordnung der Behandlungsergebnisse schwierig ist. Zu einzelnen Fragestellungen liegen zwar Studien vor, die eine solche Zuordnung ermöglichen (z. B. Vermeidung einer operativen Exploration des Tumorstadiums durch den Einsatz der PET beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom). Dies jedoch als generelle Bedingung für den Nachweis eines Nutzens zu fordern, erscheint in Anbetracht der Vielzahl der Fragestellungen gerade bei heterogenen Indikationen wie den malignen Lymphomen nicht sachgerecht. Vielmehr erscheint eine Bewertung von diagnostischen Verfahren aufgrund der Erkenntnisse zur diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) und zu

Änderungen im klinischen Management (z. B. Dauer und Umfang einer Chemo- oder Strahlentherapie), die sich durch die Diagnostik ergeben, angemessener (Stufen 2-4 nach Fryback und Thornbury). Dies reflektiert auch Akzeptanzkriterien, wie sie z. B. Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften und leistungsrechtlichen Bewertungen in anderen Gesundheitssystemen zugrunde liegen.

Mit der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch die Anwendung der PET werden wichtige Aspekte der Lebensqualität der lebensbedrohlich erkrankten Patientinnen und Patienten in Bezug auf ihre Prognose und damit verbundener Krankheitsbewältigung berührt. Darüber hinaus können Managementänderungen, die sich durch die Anwendung der PET bzw. PET/CT ergeben, über eine Reduktion der Intensität und Dauer der Chemo- und Strahlentherapie zu einer Verringerung der Rate des Auftretens von therapieinduzierten Zweitmalignomen führen, dies ist gerade bei jüngeren Patientinnen und Patienten von hoher Relevanz. Auch kann durch die PET bzw. PET/CT ggf. eine gezieltere und selektivere Durchführung von invasiven und belastenden Biopsien erfolgen.

Da durch das IQWiG eine restriktive Darstellung der Evidenzlage erfolgte, wurde es notwendig, die Ergebnisse weiterer Arbeiten heranzuziehen und einen Abgleich mit den Aussagen und Empfehlungen der Autoren anderer Evidenzsynthesen vorzunehmen. Erschwert wurde die Bewertung dadurch, dass in den Evidenzsynthesen selbst als auch in den zugrundeliegenden Primärstudien nicht immer zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen differenziert wurde. Eine differenzierte Betrachtung der Non-Hodgkin-Lymphome in Abhängigkeit des Vorliegens eines aggressiven oder indolenten NHL erfolgte noch seltener:

- Sowohl beim Hodgkin-Lymphom als auch bei den aggressiven NHL liegen ausreichende Hinweise auf einen Nutzen zur Beurteilung des Tumorstadiums (initiales Staging) und zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging) vor. Die dabei zugrunde liegende Evidenz ist gemäß Verfahrensordnung auf Evidenzstufe IIa einzuordnen, wonach durch systematische Übersichtsarbeiten die gute diagnostische Testgenauigkeit der PET als erwiesen gilt. In den Evidenzsynthesen finden sich zudem Hinweise auf durch die PET bzw. PET/CT induzierte Managementänderungen in erheblichem Ausmaß (Stufe 4 nach Fryback und Thornbury).
- Der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Restaging) beim Hodgkin-Lymphom lag eine Arbeit der Evidenzstufe Ic zugrunde (ergänzt um weitere Auswertungen der Studiengruppe), in welcher gezeigt werden konnte, dass die PET eine Therapiestratifizierung erlaubt, die in der Folge zu einer drastischen Reduzierung der Anzahl der Bestrahlungen bei den betroffenen Patienten führte, ohne dass es zu einer höheren Rezidivrate oder einem verminderten progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Patientenkollektiven mit regelhafter Strahlentherapie kam. Aufgrund eines vergleichbaren Verhaltens der Hodgkin-Lymphome und der aggressiven NHL in Bezug auf die Anreicherung des Tracers im Gewebe (FDG-Avidität) kann in einem Analogschluss eine Übertragbarkeit der für das Hodgkin-Lymphom gefundenen Ergebnisse angenommen werden. Solche Analogschlüsse sind nicht zuletzt aufgrund der diversen histologischen Subtypen der malignen Lymphome notwendig. Es ist nicht zu erwarten, dass für alle Subtypen zu allen Fragestellungen klinische Studien angestrebt werden oder diese aufgrund der Seltenheit einzelner Entitäten realistischerweise durchführbar sind.
- Bezüglich der Anwendung der PET bzw. PET/CT zum Rezidivnachweis bei begründetem Verdacht liegen für alle untersuchten Lymphomentitäten kaum Studien vor. Beim Rezidivnachweis ist allerdings von ähnlichen klinischen Fragestellungen wie beim Staging, Interim-Staging und Restaging auszugehen. Der Einsatz der PET in der Rezidivdiagnostik von malignen Lymphomen ist dann zu erwägen, wenn bei begründetem Verdacht in der konventionellen Diagnostik unklare, schwer interpretierbare Befunde auftreten, die einer weiteren Abklärung bedürfen.

- Zur Bewertung der Anwendung der PET bzw. PET/CT bei den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen liegen ebenfalls kaum Studien vor. Indolente NHL sind in der Regel niedrigmaligne und zumeist langsam progredient, wodurch sich bei einigen Entitäten eine geringere Anreicherung des bei der PET bzw. PET/CT verwendeten Tracers (FDG) mit den daraus resultierenden Problemen hinsichtlich der Beurteilung der PET- bzw. PET/CT-Untersuchung ergibt. Es liegen nur einige Arbeiten vor, die eine Unterscheidung der Subgruppen der indolenten NHL dahingehend erlauben, ob diese aussichtsreich mit der PET untersuchbar sind. Inwieweit eine Übertragbarkeit der Ergebnisse bei den aggressiven NHL gegeben ist, bleibt daher unklar. Im Falle der Transformation eines indolenten in ein aggressives NHL hingegen scheint die Anwendung der PET bzw. PET/CT aufgrund von Hinweisen aus Einzelstudien begründet zu sein.

Entscheidend ist, dass das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung begründen kann.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Bewertung:

- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Restaging) ergeben sich ausreichende Hinweise auf einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit.
- Die PET bzw. PET/CT weist bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen in Abhängigkeit von der FDG-Avidität der Subtypen eine unterschiedliche diagnostische Güte auf. Es liegen derzeit eingeschränkte Hinweise für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Restaging) bei einzelnen indolenten NHL-Entitäten vor. Bei Verdacht auf die Transformation eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms in eine aggressive Verlaufsform sind ein Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums anzunehmen.
- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (aggressive und indolente) beim Nachweis eines Rezidives (bei begründetem Verdacht) finden sich kaum Primärstudien; dennoch weisen Evidenzsynthesen im Analogschluss zum initialen Staging und Restaging auf einen Stellenwert der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik hin. Eine Anwendung in Fällen, in denen mittels konventioneller Diagnostik keine konklusive Diagnose gestellt werden konnte, sollte daher möglich sein.

B-7.2 Position GKV-SV / KBV

Die Bewertung des Nutzens der PET bzw. PET/CT in der Behandlung der malignen Lymphome wurde, basierend auf der Verfahrensordnung und in Übereinstimmung mit wesentlichen, international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin vorgenommen Diese beziehen auch die folgende Besonderheit diagnostischer Methoden ein: Die reine Kenntnis eines Befundes, wie sie etwa durch eine höhere Sensitivität einer neuen Methode erreicht werden kann, würde ohne eine daraus erwachsende Konsequenz für den Patienten keinen Nutzen und möglicherweise eine unnötige Belastung darstellen. Daher waren die Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten, die der PET bzw. PET/CT methodisch verlässlich zugeschrieben werden können, das entscheidende Bewertungskriterium.

Methodische Grundlage der Bewertung war eine differenzierte Vorgehensweise, die den Besonderheiten der Erkrankung, dem Versorgungskontext und den Möglichkeiten der Erkenntnisgewinnung Rechnung trägt. Die Bewertung wurde dabei auf der Grundlage der klinisch relevanten und in Leitlinien abgebildeten Unterscheidung der malignen Lymphome in

Hodgkin-Lymphome, aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome differenziert vorgenommen. Zudem wurden unterschiedliche potenzielle Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT jeweils gesondert betrachtet: Die Einstufung des Erkrankungsgeschehens vor Therapiebeginn (initiales Staging), die Einstufung des Behandlungsansprechens während einer ersten Therapie (Interim-Staging) sowie die Einstufung des Therapieerfolges nach Therapieabschluss (Restaging) und die mögliche Rolle der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung.

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgte anhand der Fragen nach dem Erkrankungsverlauf, der Behandlungsbedürftigkeit und den Behandlungsmöglichkeiten, sowie anhand der Verfügbarkeit diagnostischer Alternativen, sowie dem Bedarf besonderer Patientengruppen und des Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2004 machen maligne Lymphome gut 3% aller malignen Neuerkrankungen (insgesamt 436.500) in Deutschland aus. Bei Frauen liegen maligne Lymphome mit 2,7% aller Krebssterbefälle an achter Stelle der malignen Todesursachen, bei Männern mit 2,4% an elfter Stelle. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien und Formen beträgt bei Non-Hodgkin-Lymphomen 62% (Männer) bzw. 66% (Frauen). Bei den Hodgkin-Lymphomen liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer und Frauen zwischen 87% und 97%. Hodgkin-Lymphome und aggressive Non-Hodgkin-Lymphome zeigen zumeist einen raschen Wachstumsverlauf und führen unbehandelt oft innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode. Entsprechend intensive Therapieregime können hier potenziell eine definitive Heilung bringen. Indolente maligne Lymphome zeigen einen in unterschiedlichem Maße chronischen Verlauf und können durch Chemotherapie nicht kurativ behandelt werden. Hier steht in der Regel die palliativ symptomatische Behandlung im Vordergrund.

Bei Patienten, die an einer malignen Lymphomerkrankung leiden ist von einem erheblichen Einfluss auf die gesundheitliche Lebensqualität durch die Erkrankung auszugehen. Dies betrifft sowohl die Erkrankung selbst als auch die mitunter stark belastende Therapie. Erzielte therapeutische Fortschritte im Zeitverlauf haben zu einer erhöhten Bedeutung der Berücksichtigung der Lebensqualität geführt. Insbesondere bei Hodgkin-Patienten stellt sich die Frage, wie die auch durch eine intensive Therapie mit verursachten Lebensqualitätseinbußen durch eine Therapiereduktion vermindert werden könnten, ohne das primäre Therapieziel der Tumorbekämpfung bzw. Heilung zu gefährden.

Die Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT führt zu dem Ergebnis (Tabelle 5), dass ein Nutzen für die Hodgkin-Patienten im fortgeschrittenen Stadium beim Restaging und Nachweis von Restgewebe $\geq$ 2,5 cm nach abgeschlossener Chemotherapie mit 8 Kursen BEACOPP vorliegt, wenn entschieden werden soll, ob eine Strahlentherapie folgen soll oder nicht, was vor allem einer Übertherapie mit der Gefahr von Sekundärmalignomen entgegenwirken soll (bei Restgewebe < 2,5 cm kann auf eine Strahlentherapie ohnehin verzichtet werden). Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien zum Hodgkin Lymphom weisen deutlich auf die hohe Bedeutung des Schwellenwertes bei der PET-Bewertung hin, sowie darauf, dass die PET bzw. PET/CT in vergleichbarer Weise wie in den der Bewertung zugrunde liegenden Studien durchgeführt werden sollte.

Ob die Anpassung der Therapie auf der Grundlage von PET- bzw. PET/CT-Ergebnissen nach zwei bis vier Kursen Chemotherapie / Chemoimmuntherapie zu für die Patienten verbesserten Behandlungsergebnissen führt, wird gegenwärtig in Studien untersucht. Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei der Erkennung von Rezidiven, bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen sowie zum initialen Staging und zum Restaging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen kann ein Nutzen für den Patienten nicht erkannt werden, so dass die PET bzw. PET/CT hier faktisch einer unnötigen Belastung des Patienten entsprechen würde.

Tabelle 5: Ergebnisse der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

	HL	aggressive NHL	indolente NHL
Initiales Staging / Tumorstadium	Nicht gegeben	Nicht gegeben	Nicht gegeben
Interim/Therapieansprechen	Laufende Studien	Laufende Studien	Nicht gegeben
Restaging/Restgewebe nach Therapie	gegeben	Nicht gegeben	Nicht gegeben
Erkennung von Rezidiven	Nicht gegeben	Nicht gegeben	Nicht gegeben

Betreffend der Verfügbarkeit alternativer Verfahren in Bezug auf die genannten, möglichen Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT ist zu berücksichtigen, dass diese nicht als Ersatz für die bisher im Rahmen der Versorgung eingesetzten diagnostischen Verfahren anzusehen sind. Für die untersuchten, möglichen Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT stehen Standardverfahren der Diagnostik zur Verfügung, insbesondere auch für die Gewinnung derjenigen diagnostischen Informationen, die für die Therapieentscheidung erforderlich sind. Für manche Patienten können PET bzw. PET/CT, wie in Tabelle 5 angegeben, eine zusätzliche, für die Therapieentscheidung und die Therapieergebnisse relevante Information liefern.

Zur Frage der Berücksichtigung von Strahlenschutzaspekten wurden die jüngsten Empfehlungen der Strahlenschutzkommission aus dem Jahr 2008 herangezogen ("Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen"). Ältere, aus den Jahren 2003 bzw. 2005 stammende Äußerungen der Strahlenschutzkommission, die teilweise in den Stellungnahmen angesprochen wurden, sind als nicht mehr aktuell anzusehen. In der Orientierungshilfe 2008 werden Hinweise für verschiedene bildgebende Verfahren spezifisch für die Anwendung bei Lymphomen gegeben (S. 69). An keiner Stelle dieser Empfehlungen wird die PET bzw. PET/CT gegenüber anderen Verfahren als vorrangig ausgezeichnet, sodass sich auf der Grundlage der Empfehlungen der Strahlenschutzkommission keine Hinweise auf die Notwendigkeit der Durchführung von PET-Untersuchungen aus Strahlenschutzgesichtspunkten ergibt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Nutzen und medizinische Notwendigkeit für das Restaging nach initialer Chemotherapie bei Hodgkin-Patienten, wie dargelegt, gegeben sind. Die Klärung der Frage durch die PET bzw. PET/CT, ob eine anschließende Bestrahlung durchgeführt werden muss, oder nicht, ist für den Patienten sowohl kurzfristig bedeutsam, da die die Strahlentherapie belastend ist, als auch langfristig, da Sekundärmalignome ohne eine Bestrahlung sehr viel seltener auftreten. In Studien wird gegenwärtig der Nutzen des Interim-Staging beim Hodgkin-Lymphom und bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen untersucht, sodass Nutzen und Notwendigkeit bei Vorliegen der Ergebnisse erneut geprüft werden können. Auch hier wäre ein Nutzen für den Patienten denkbar, für den Fall, dass der Einsatz von PET bzw. PET/CT differenziertere Therapiestrategien ermöglicht, die entweder die Heilungschancen verbessert oder Nebenwirkungen vermindert, ohne dass das angestrebte Therapieergebnis verschlechtert wird. Für die verbleibenden, hier untersuchten, Indikationen sind Nutzen und medizinische Notwendigkeit nicht gegeben. Es werden gegenwärtig auch keine Studien durchgeführt, die in absehbarer Zeit eine Veränderung der Erkenntnislage erwarten lassen.

B-8 Anhang

B-8.1 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT

Beschluss

über die Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

vom 19. Dezember 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2006 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wie folgt zu beauftragen:

Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Mit Datum vom 14.03.2003 wurde durch die Spitzenverbände der Krankenkassen im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V die Überprüfung der Positronenemissionstomographie (PET) beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wird die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V (Krankenhausbehandlung) fortgesetzt. Die Überprüfung der PET bzw. PET/CT gemäß § 135 SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 SGB V wurde durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung mit Schreiben jeweils vom 24.01.2006 beantragt und ebenfalls in der Folgezeit aufgenommen.

I. Auftragsgegenstand:

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT bei folgenden Indikationen und in der angegebenen Reihenfolge durchführen:

- 1 -

Reihenfolge	Indikationen
1.	Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Lymphomen
2.	Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Kopf- und Halskarzinomen Bestimmung des Tumorstadiums von Kopf- und Halstumoren, einschließlich der Unterstützung bei einer gezielten Biopsie Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kopf- und Halskarzinomen Unbekannter Primärtumor, insbesondere Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekannten Ursprungs
3.	Bestimmung des Tumorstadiums von rezidivierenden Kolorektalen Karzinomen Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kolorektalen Karzinomen
4.	Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
5.	Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas
6.	Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Melanomen Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Melanomen
7.	Schilddrüsenkarzinom
8.	Ösophaguskarzinom
9.	Ovarialkarzinom
10.	Mammakarzinom
11.	Knochen- und Weichteiltumore
12.	Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
13.	Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
14.	Alzheimer Demenz

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die weitere Konkretisierung der Fragestellung wird zeitnah zur jeweiligen Bearbeitung gemeinsam mit dem IQWiG durchgeführt. Sind innerhalb einer Entität mehrere Teilindikationen zu bearbeiten, soll dies zeitlich parallel geschehen und in einem Bericht münden. Werden bei der Recherche zu einzelnen Indikationen Studien zu PET und PET/CT identifiziert, so soll das Institut hierzu auch eine vergleichende Bewertung vornehmen. Die jeweils bearbeiteten Berichte zu den Indikationen sollen dem Gemeinsamen Bundesausschuss umgehend zur Verfügung gestellt werden.

- 2 -

II. Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet,

a) die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss zu beachten,

b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und

d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Anlagen zum Auftrag an das IQWiG:

Antrag auf Überprüfung der Methode PET vom 14.03.2003

Antrag auf Überprüfung der Methode PET vom 24.01.2006

Antrag auf Überprüfung der Methode PET/CT vom 24.01.2006

Fragenkatalog zur Einholung von Stellungnahmen (Stellungnahmeverfahren 2003)

Fragenkatalog zur Einholung von Stellungnahmen (Stellungnahmeverfahren 2006)

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangene Stellungnahmen

Düsseldorf, 19. Dezember 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

- 3 -

B-8.2 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen (Auftrag N06 01A, Version 1.0, Stand: 31. März 2009) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: http://iqwig.de/index.554.html, abgerufen am 3. November 2009.

B-8.3 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-8.3.1 Einleitung

Die Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO dient der Einholung von Stellungnahmen insbesondere zu den Bewertungsaspekten des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen.

Das Bewertungsverfahren wurde zweimal angekündigt. 2003 zur PET vom damaligen Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V, das vom VdAK beantragt wurde und 2006 zur PET bzw. PET/CT vom vormaligen G-BA mit Zuständigkeit für die vertragsärztliche Versorgung gemäß § 91 Abs. 5 SGB V, das von der KBV beantragt wurde.

B-8.3.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2003 gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger

BAnz Nr. 80, S. 9237 vom 29.04.2003

[62 248]

Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V

Bekanntmachung der aktuellen Beratungsthemen des Ausschusses Krankenhaus gemäß § 137 c Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 26. März 2003

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V" veröffentlicht der Ausschuss Krankenhaus diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 137 c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 26. März 2003 wird in den nächsten Monaten folgendes neues Thema indikationsbezogen beraten:

1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 30. 06. 2003 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erklärungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus
Postfach 17 63
53707 Siegburg
Tel.: 0 22 41 - 93 88-20

Siegburg, den 26. März 2003

B-8.3.3 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2003 gemäß § 137c SGB V

Ausschuss Krankenhaus nach § 137c SGB V

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Gemäß § 137 c SGB V überprüfen die Bundesärztekammer, die Bundesverbände der Krankenkassen, die Bundesknappschaft, die Verbände der Ersatzkassen und die Deutsche Krankenhausgesellschaft im Ausschuss Krankenhaus Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, darauf hin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode diesen Kriterien nicht entspricht, darf sie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zu Lasten der Krankenkassen nicht erbracht werden.

Da die Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie indikationsbezogen erfolgt, ist es erforderlich, dass Sie die Einzelindikation benennen, zu der Sie Ihre Stellungnahme abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie diesen Fragenkatalog für jede Indikation einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer weiteren Indikation Stellung nehmen, so benennen Sie auch diese. Bitte fokussieren Sie Ihre Stellungnahme insbesondere auf das spezielle, krankenhausspezifische Patientenklientel und machen Sie weiterhin Angaben über die für die Methode notwendige Strukturqualität.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Ausschuss Krankenhaus sind die wissenschaftlichen Belege (Studien, wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Folgende Indikationen für eine Diagnostik mittels PET werden beraten:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
- Bestimmung des Tumorstadiums von primären Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen
- Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären Lungenkarzinomen
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas
- Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekannten Ursprungs

- Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Kopf- und Halskarzinomen
- Bestimmung des Tumorstadiums von Kopf- und Halstumoren, einschließlich der Unterstützung bei einer gezielten Biopsie
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kopf- und Halskarzinomen
- Bestimmung des Tumorstadiums von rezidivierenden Kolonkarzinomen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kolonkarzinomen
- Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen
- Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Lymphomen
- Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Melanomen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Melanomen

Fragenkatalog zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Wie ist die PET hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei dieser Indikation zu bewerten?
2. In welchem Stadium kann die Erkrankung diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlussdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?
3. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der PET (u. a. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei der o.g. Erkrankung?
4. Werden andere diagnostische Methoden überflüssig?
5. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen (z.B. Alter)?
6. Wie ist der Spontanverlauf dieser Erkrankung?
7. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o.g. Erkrankung
8. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der PET gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz? Wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?

Weitergehende Stellungnahmemöglichkeit

9. Gibt es weitere Aspekte der PET, zu denen Sie Stellung nehmen möchten und die nicht im Fragebogen explizit abgefragt werden?
10. Welche unmittelbaren und mittelbaren Risiken (u. a. durch falsch positive Befunde) sind mit der Anwendung der PET verbunden?
11. Wie sind pathologische PE-Tomographien bei den o. g. Erkrankungen definiert? Wie ist die Bewertung im Sinne einer Standardisierung operrationalisiert und wie ist diese bezgl. ihrer Validität belegt? Ab welchen „Schwellenwerten“ ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

12. Gibt es verschiedene Verfahren / Geräte und welches ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
14. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie bei dieser Indikation erforderlich?
15. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

16. Welche Methoden stehen zur Diagnostik und Behandlung der o. g. Erkrankung zur Verfügung?
17. Ist angesichts der diagnostischen Alternativen die PET erforderlich und wenn ja warum?
18. Ist die Diagnostik der o. g. Erkrankung mittels PET stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

19. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?
20. Wie hoch sind die Kosten der Diagnostik eines Patienten mit der PET, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung des PET-Gerätes? (je Anwendung / je Therapiebegleitung / je Kalenderjahr)
21. Wie sind die Kosten der PET im Vergleich zu etablierten Methoden?
22. Welche zusätzlichen Kosten entstehen bzw. welche Kosten werden durch eine auf der Basis der PE-Tomographien eingeleitete Therapie im Vergleich zum bisherigen Vorgehen vermieden?

Weitergehende Stellungnahmemöglichkeit

Gibt es weitere Aspekte der PET, zu denen Sie Stellung nehmen möchten und die nicht im Fragebogen explizit abgefragt werden?

B-8.3.4 Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2006 gemäß § 135 SGB V im Bundesanzeiger

BAnz Nr. 111, S. 4466 vom 17.06.2006

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1447 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Vom 24. Mai 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankversicherung verordnet werden darf.

Der Gemeinsame Bundesausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April 2006 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten:

„Positronenemissionstomographie (PET)“

„Kombinationsverfahren PET-CT“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adressen zu senden:

für PET PET@g-ba.de

für PET-CT PET-CT@g-ba.de

Stellungnahmen zu den Beratungsthemen PET und PET-CT können ggf. zusammen eingereicht werden. Stellungnahmen zu diesen Beratungsthemen, die bereits zum Beratungsverfahren im stationären Sektor eingereicht wurden, werden berücksichtigt und brauchen daher nicht erneut eingereicht zu werden.

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Anfrage:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 24. Mai 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. H e s s

B-8.3.5 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens von 2006 gemäß § 135 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung „Kombinationsverfahren PET-CT“.

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Das **„Kombinationsverfahren PET-CT“** wird bei unterschiedlichen Indikationen angewendet.

Da die Beratungen methoden- und indikationsbezogen erfolgen, ist es erforderlich, dass Sie Ihre Stellungnahme für jede Indikation und jede Methode einzeln abgeben und diese jeweils konkret benennen, sodass für den Gemeinsamen Bundesausschuss ein eindeutiger Bezug Ihrer Aussage zur jeweiligen Indikation und Methode ersichtlich ist. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung für das „Kombinationsverfahren PET-CT“ in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z.B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail (E-Mail-Adresse: **PET-CT@g-ba.de**) zu übersenden.

Selbstverständlich ist auch weiterhin eine Stellungnahme in Papierform möglich.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Abschlussbericht wiedergegeben wird, der mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss zu jedem Thema erstellt wird und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich ist.

Fragenkatalog zum „Kombinationsverfahren PET-CT“

Fragen zur Methode

1. Für welche Anwendungsbereiche (Indikationen) stehen arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer zur Verfügung?
2. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

- die folgenden Fragen sind je Indikation zu beantworten -

Fragen zum diagnostischen Nutzen

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

3. Wie ist der Spontanverlauf dieser Erkrankung?
4. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o.g. Erkrankung.
5. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der PET-CT (u. a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden – insbesondere auch zur singulären PET - bei der o.g. Erkrankung?
6. Ist für diese Indikation belegt, dass mit der PET-CT im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden – insbesondere auch zur singulären PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse eine bessere diagnostische Sensitivität und Spezifität erreicht wird und in deren Folge bessere therapeutische Entscheidungen getroffen werden?
7. Werden andere diagnostische Methoden hierdurch überflüssig?
8. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen (z.B. Alter)?
9. Für welche der o.g. Ziele hat die mit der PET-CT gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz? Wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?
10. Ist für diese Indikationen mit der PET-CT im Vergleich zu bereits etablierten Untersuchungsmethoden – insbesondere auch zur singulären PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ein additiver oder substituier patientenrelevanter Nutzen (gemessen an den Outcomes Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) valide belegt?
11. Gibt es Studien, die belegen, dass die PET-CT bei bestimmten Therapien ein sicheres Instrument zur prospektiven Beurteilung des angestrebten klinischen Therapieerfolges (z.B. Überlebenszeitverlängerung) ist (i. S. e. validen Surrogatparameters)?
12. Welche unmittelbaren und mittelbaren Risiken (u. a. durch falsch-positive Befunde) sind mit der Anwendung der PET-CT verbunden?
13. Wie sind pathologische PET-Computertomographien bei den o.g. Erkrankungen definiert? Wie ist die Bewertung im Sinne einer Standardisierung operationalisiert und wie ist diese bezgl. ihrer Validität belegt? Ab welchen „Schwellenwerten“ ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

14. Gibt es verschiedene Verfahren / Geräte und welches ist als optimal anzusehen?
15. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
16. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie bei dieser Indikation erforderlich?
17. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

18. Welche Methoden stehen zur Diagnostik und Behandlung der o.g. Erkrankung zur Verfügung?
19. Ist angesichts der diagnostischen Alternativen die PET-CT erforderlich und wenn ja warum?
20. Ist für diese Indikation unter Berücksichtigung der bisher bereits zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die medizinische Notwendigkeit für einen additiven oder substitutiven

Einsatz der PET-CT valide belegt?

21. Ist die Diagnostik der o.g. Erkrankung mittels PET-CT stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

22. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?

23. Wie hoch sind die Kosten der Diagnostik eines Patienten mit der PET-CT, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung des PET-CT-Gerätes (je Anwendung / je Therapiebegleitung / je Kalenderjahr)?

24. Wie sind die Kosten der PET-CT im Vergleich zu etablierten Methoden?

25. Welche zusätzlichen Kosten entstehen bzw. welche Kosten werden durch eine auf der Basis der PET-Computertomographien eingeleitete Therapie im Vergleich zum bisherigen Vorgehen vermieden?

26. Ist für diese Indikation der Einsatz der PET-CT unter Berücksichtigung des patientenrelevanten Nutzens wirtschaftlicher als der anderer diagnostischer Verfahren – insbesondere der singulären PET -?

27. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch-positiver Befunde?

Offenlegung Ihrer Interessen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu Interessen Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

B-8.3.6 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigungen des Bewertungsverfahrens

Organisation	Autor	Veröffentlichung 2003	Veröffentlichung 2006
Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner	Mahlstedt	Beantwortung der Fragen: 4, 10,12/13,15,18,20,23 mit Literaturangaben	Allgemeine Stellungnahme mit Hinweis auf Fehlen des Tumorstagings in der Indikationsliste sowie Verweis auf PET/CT Atlas zur Beantwortung des Fragenkataloges; umfangreiche Literatur, keine Beantwortung des Fragenkatalogs.
Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten	Westphal	Keine Beantwortung Fragenkatalog; Antragstellung unter Hinzufügung eines Gutachtens zur „Wertigkeit der PET mit F-18 FDG (FDG-PET) zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und Rezidivdiagnostik/Reststaging des kolorektalen Karzinoms“	

Organisation	Autor	Veröffentlichung 2003	Veröffentlichung 2006
Charité	Felix	Allgemeine Stellungnahme zum Thema mit Literaturangaben, keine Beantwortung des Fragenkatalogs	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Knapp	Allgemeine Stellungnahme zum Thema mit Literaturangaben, keine Beantwortung des Fragenkatalogs	Allgemeine Stellungnahme zum Thema mit Literaturangaben; Information für PET Zertifizierung, keine Beantwortung des Fragenkatalogs.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Zamboglou	Übernimmt in vollem Umfang die Position der DGN	
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Diener	Allgemeine Stellungnahme, keine Beantwortung des Fragenkatalogs	
Vivantes	Schäfer	Beantwortung Fragenkatalog mit Literaturangaben	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie	Schröder	Beantwortung der Frage 0 und 23	Keine detaillierte Stellungnahme zu den medizinisch klinischen Fragestellungen, sondern Hinweis auf getrennte Begutachtung von PET und PET/CT, keine Beantwortung des Fragenkatalogs.
University of California	Engel	Allgemeine Aussagen mit Bezug auf Epilepsiechirurgie, keine Beantwortung des Fragenkatalogs	

B-8.3.7 Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigungen des Bewertungsverfahrens

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner 2003 und 2006

- keine expliziten Aussagen zum Einsatz der PET bei malignen Lymphomen
- allgemeine politische Aussagen
- PET ist internationaler Standard
- Zulassung des Einsatzes der PET(/CT) für den ambulanten (auch klinischen) Bereich weniger an bestimmte Indikationen, als vielmehr an therapeutische Fragestellungen knüpfen
- PET soll zum Tumorstaging eingesetzt werden
- Begrenzung auf ausgewählte Indikationen nicht sinnvoll
- bei wichtigen Fragestellungen ist die Aussagefähigkeit der PET (Sensitivität und Spezifität) höher und die Strahlenexposition des Patienten (eff. Dosis) geringer ist als bei anderen anerkannten Verfahren
- Überlegungen zu methodischen und ökonomischen Aspekten (Krankheiten beginnen mit Sicherheit auf molekularer Ebene lange bevor sie morphologisch nachweisbar werden, sodass die konsequente Etablierung und Förderung einer molekular orientierten Diagnostik wie der PET zielführend sein muss; die rigide Restriktion auf wenige vermeintliche „Goldstandards“ ist kurzfristig sicher preisgünstig, langfristig

verhindert sie Fortschritt, reale Preisfindung schwierig)

- ausschließliche Anwendung des Vollringscanners, gleichzeitig strikte Qualitätskontrolle nach definierten Kriterien sowie Datenaquisition und ggf. – konversation in DICOM-Format zur Kombination und Fusion der Ergebnisse mit anderen Schnittbildverfahren (MR, CT, SPECT).
- Der Anwender muss Arzt für Nuklearmedizin sein.
- Die PET kann und sollte immer möglichst ambulant durchgeführt werden, denn alle Strategien der Versorgung von Tumorkranken laufen darauf hinaus, den Patienten möglichst lange in seiner vertrauten Umgebung zu halten, die prästationäre Diagnostik ist äußerst patientenfreundlich
- fordert parallele Beratung von amb. und stat. Sektor im G-BA
- Durchführung von Modellvorhaben für relevante Fragestellungen

Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten 2003

- Nur Aussagen zum Einsatz der PET beim NSCLC und kolorektalen Karzinom

Charité 2003

- PET ist Standarddiagnostik bei onkologischen Indikationen
- PET beantwortet Fragestellungen, die mittels konventionellen radiologischen Verfahren nicht beantwortet werden kann
- PET bei der Diagnostik von malignen Lymphomen (Dignitätsbeurteilung suspekter Prozesse, Primärtumorsuche bei Metastasennachweis, Feststellung der Tumorausweitung, Rezidiverfassung, Ansprechen auf Therapie, Prognoseeinschätzung)
- Verweise und Zitate auf ausgewählte Publikationen
- allgemeine technische Überlegungen
- PET ist sensitiver als Szintigraphie
- PET ist sensitiver als CT

Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2003

- nur Aussagen zu Epilepsie

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2003 (von Deutscher Gesellschaft für Radioonkologie bestätigt) und 2006

- keine spezifischen Aussagen zu malignen Lymphomen
- allgemeine technische Betrachtungen
- Verweise und Zitate auf ausgewählte Publikationen und Zulassungsunterlagen
- indikationsspezifische Beratungen problematisch (da die PET ein diagnostisches Verfahren ist, das auf molekularen bzw. metabolischen Mechanismen beruht, ist die Frage des individuellen Differenzierungsgrads eines Tumors für die Sinnhaftigkeit einer PET-Untersuchung oft entscheidender als der Tumorausgangsort)
- allgemeine methodische Betrachtungen (Surrogatparameter, die den Therapieerfolg berücksichtigen, sind für diagnostische Verfahren in der Onkologie außerordentlich aufwendig und verlangen zum Teil sehr lange Beobachtungszeiträume)

- individuelle Indikationsstellung durch ein Tumorboard, das mit entsprechenden Experten besetzt ist,
- Leistungserbringung in qualitätszertifizierten PET-Zentrum, Facharzt für Nuklearmedizin
- Einführung via Modellvorhaben

University of California

- nur Aussagen für Epilepsiechirurgie

Vivantes 2003

- Die PET eignet sich aufgrund des sehr intensiven Glukose-Stoffwechsels der malignen Lymphome sowohl bei HL als auch bei NHL zum Primärstaging sowie zur Therapiekontrolle
- beim Primärstaging ist die Sensitivität und Spezifität der PET mit denen der CT/Sonographie vergleichbar, während die PET bei der Erkennung residualer Erkrankungsaktivität überlegen ist
- zur Therapiekontrolle des hochmalignen NHL sind andere diagnostische Methoden überflüssig, der Wert einer PET-Untersuchung steige allgemein mit dem Grad der Malignität der einzelnen Subtypen der malignen Lymphome
- eine Änderung im Initialen Staging durch den Einsatz der PET mit nachfolgenden Therapieänderungen wird in 8% der Fälle gesehen
- PET Befunde sind bei Patienten mit malignen Lymphomen von prognostischer Bedeutung
- technische und organisatorische Aspekte der Durchführung der Untersuchung werden konkretisiert
- alle PET Untersuchungen können ambulant erfolgen
- Kosten sind sehr variabel, ca. € 850 bis € 1600, sinken erfahrensgemäß, wenn Methode in Versorgung etabliert ist
- hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit wird bei höheren Kosten der PET-Untersuchung selbst das Sparpotenzial in einer gezielten/sinnvollen Therapie gesehen

Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie 2003 und 2006

- keine expliziten Aussagen zum Einsatz der PET bei malignen Lymphomen
- PET international etabliert
- Einsparpotenziale werden postuliert
- unnötige Operationen können vermieden werden, schnellerer Einsatz wirkungsvollerer Behandlungsstrategien möglich

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Kapitel B: Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-2.1 Position DKG

Ob die PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen im konkreten Fall im Krankenhaus- oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz findet, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und der Einbindung der Untersuchung im Kontext weiterer diagnostischer Abklärungen ab. Die prinzipielle Frage der Anwendbarkeit dieses diagnostischen Verfahrens in beiden Sektoren bleibt davon jedoch unberührt. Eine grundsätzlich sektorspezifisch differenzierte Abwägung des Einsatzes der Methode durch den G-BA muss daher nicht erfolgen.

C-2.2 Position GKV-SV / KBV

Die Behandlung des malignen Lymphoms erfolgt - soweit möglich - überwiegend ambulant und wird daher häufig im vertragsärztlichen Bereich erbracht. Auch die herkömmliche Diagnostik, vor allem mittels Computertomographie wird zumeist im Rahmen der ambulanten Betreuung der Patienten erbracht. Die Ergänzung dieser Diagnostik, insbesondere durch die Verbindung zur PET / CT-Diagnostik ist ebenfalls ambulant erbringbar. Für Patienten, die ambulant behandelt werden können, ist diese Diagnostik im Falle eines nachgewiesenen Nutzens daher notwendiger Bestandteil der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-3.1 Position DKG / PatV

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. der integrierten Kombination der PET mit der Computertomographie (PET/CT) bei Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne PET bzw. PET/CT sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT für die Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt

worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei diesen seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

C-3.2 Position GKV-SV / KBV

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO

Nachdem der G-BA seine Beratungen zur Änderung der MVV-RL bezüglich des diagnostischen Einsatzes der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen weitestgehend abgeschlossen hatte, wurde der BÄK gemäß Beschluss des UA MB vom 10. Juni 2010 mit Schreiben vom 16. Juni 2010 Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu den vorgelegten Positionen der DKG (s. Kapitel D-2.1), der PatV (s. Kapitel D-2.2 und von GKV-SV / KBV (s. Kapitel D-2.3) zur Änderung der MVV-RL gegeben.

Die BÄK wurde gebeten, ihre Stellungnahme bis zum Mittwoch, den 14. Juli 2010 einzureichen. Sie wurde außerdem darauf hingewiesen, dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und dass die Stellungnahme in die nach Abschluss der Beratungen zu veröffentlichende Zusammenfassende Dokumentation aufgenommen werden kann.

Die Stellungnahme der BÄK ging am 14. Juli 2010 in der Geschäftsstelle des G-BA ein (s. Kapitel D-2.4).

D-1 Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 VerfO

D-1.1 Position DKG

Die Bundesärztekammer nimmt in Ihrer Stellungnahme vom 14.07.2010 keine eigene Bewertung der diesem Bewertungsverfahren zugrunde liegenden Evidenz vor. Sie kommt jedoch zu einer kritischen Bewertung der vom IQWiG sowie von GKV und KBV in ihrem Beschlussvorschlag zugrunde gelegten Anforderungen an die Verfügbarkeit von Studien sowie der daraus gezogenen Schlussfolgerungen. Aus der unzureichenden Evidenz zum Stellenwert der PET sei nicht der Umkehrschluss zulässig, wonach damit das Fehlen des Nutzens belegt sei. Es wird auf die Problematik der Umsetzung der Forderung nach Studienergebnissen eingegangen und begründet, dass Studien auch aufgrund der geringen Häufigkeit der Erkrankung und der limitierten Mittel zur Finanzierung derartiger Studien auf nationaler Ebene in absehbarer Zeit nicht in großem Umfang zu erwarten seien. Aufgrund der Tatsache, dass der Einsatz der PET bei der Indikation maligne Lymphome international nicht in Zweifel gezogen werde, seien zudem auch außerhalb Deutschlands nur sehr begrenzt weitere Studien zu erwarten. Auch wird auf die enge Verzahnung von Diagnostik und Therapie hingewiesen, die in prospektiven Studien kaum noch zu trennen seien.

In Anlehnung an das Vorgehen im Bereich der Bewertung von Arzneimitteln bei seltenen Erkrankungen wird angeregt, die starren (selbstgeschaffenen) methodischen Vorgaben von G-BA und IQWiG anzupassen, um den betroffenen Patienten die Diagnostik nicht vorzuenthalten. Es wird zudem eine weitergehende Berücksichtigung von nationalen und internationalen Leitlinien gefordert, die überwiegend zu einer positiven Einstufung der PET bei Lymphomen kommen. Deren Nichtbeachtung könne dazu führen, dass sich Deutschland im Bereich des onkologischen Patientenmanagements isolieren würde, dies gelte insbesondere für pädiatrische Patienten. Diesbezüglich wird auf eine interdisziplinäre pädiatrisch-onkologische Leitlinie und ein europäisches Studienprotokoll (EuroNet PHL C1) verwiesen. Eine Abkehr von der PET würde ein Ausscheren aus diesem Protokoll und eine Rückkehr zu invasiven und den Patienten belastenden Staging-Laparotomien zur Folge haben.

PET-Untersuchungen nur auf solche Indikationen zu beschränken, bei denen zwingend therapeutische Konsequenzen ableitbar sind, würde den Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit außer Acht lassen.

Die Bundesärztekammer unterstützt den Beschlussvorschlag der DKG, der eine Aufnahme der PET bzw. PET-CT bei der Indikation maligne Lymphome als vertragsärztliche Leistung für die Bestimmung des Tumorstadiums, die Beurteilung des Therapieansprechens und den Nachweis von Rezidiven, wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht ausgeschlossen werden konnte, vorsieht.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen. Die Notwendigkeit der Änderung des Beschlussvorschlages der DKG ergibt sich aufgrund der vollumfänglichen Bestätigung der inhaltlichen Positionen durch die Bundesärztekammer nicht.

D-1.2 Position PatV

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer bestärkt die Auffassung, neben den empfohlenen Einschlüssen bei einigen Anwendungsgebieten Aussetzungen zu beschließen, da auch sie in ihrer Stellungnahme auf die teilweise unzureichende Evidenz hinweist und die Forderung ableitet, entsprechende Studienergebnisse in absehbarer Zeit zu generieren.

Vor diesem Hintergrund wird im Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III die neue Nummer 4 Abs. 1 der 3. und 4. Spiegelstrich um die „indolenten Non-Hodgkin-Lymphome“ ergänzt.

Zudem beschreibt die Bundesärztekammer die erschwerende Problematik bei der Studiendurchführung. Es ist unser Anliegen, die Durchführung von Studien zu unterstützen und erschwerende Hindernisse abzubauen.

D-1.3 Position GKV-SV / KBV

Aus den Darlegungen der Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) resultiert kein Änderungsbedarf bezüglich des Beschlussentwurfes. In der Stellungnahme werden keine neuen Erkenntnisse aufgeführt, die den Nutzen der beratenen Methode belegen könnten. Vielmehr wird das Fehlen methodisch sicherer Nutzennachweise bestätigt.

Entscheidend für die Bewertung der PET bzw. PET/CT ist der Nutzen der Patienten, bei der Anwendung der Methode im Vergleich zu Vorgehensweisen ohne Verwendung von PET bzw. PET/CT. Auch für diagnostische Methoden sieht die maßgebliche Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vor, die verfügbaren wissenschaftlichen Unterlagen entsprechend Evidenzstufen zu klassifizieren. Demnach gilt auch für diagnostische Methoden, dass Erkenntnissicherheit insbesondere durch randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien gewonnen werden kann. Hiervon mögliche Abweichungen bedürfen einer Begründung. Diesbezügliche Überlegungen wurden im Rahmen der Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit angestellt und haben im Ergebnis zu dem vorgelegten Beschlussentwurf geführt. Dieser sieht unter anderem den Einschluss der PET bzw. PET/CT bei einer definierten Indikation (Staging beim Therapieabschluss bei Hodgkin-Lymphom-Erkrankung) vor. Die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme betreffend PET bzw. PET/CT in anderen Gesundheitssystemen, sind als heterogen zu bezeichnen und bilden keine maßgebliche Grundlage der Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Es wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von Studien zur PET bzw. PET/CT bei Patienten mit malignen Lymphomen durchgeführt. Dass Studien aufgrund der behaupteten Seltenheit der Erkrankung nicht durchführbar seien, ist demnach nicht zutreffend. In den Anwendungsfeldern der PET bzw. PET/CT, für die im Rahmen der Behandlung der malignen Lymphome im Beschlussentwurf eine Aussetzung vorgesehen ist, werden gegenwärtig national und international Studien, die zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten

lassen, durchgeführt. Dies unterstreicht, dass solche Studien möglich sind und dann durchgeführt werden, wenn eine Anwendung der fraglichen Methode (hier zum Interim-Staging) aussichtsreich erscheint, was auch die entsprechenden PET bzw. PET/CT-Untersuchungen in der EuroNet-PHL C1-Studie einschließt. Der Beschluss lässt die Anwendung der PET bzw. PET/CT in Studien unberührt.

D-2 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens

D-2.1 Beschlussentwurf der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position DKG)

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen

Vom TT. Monat 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2010 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. 2006, S. 1523), zuletzt geändert am 12. Dezember 2009 (BAnz. 2010, S. 870), wie folgt zu ändern:

I. In Nummer 14 werden in § 1 nach der Nummer 5 die folgenden Nummern 6 bis 8 angefügt:

„6. Bestimmung des Tumorstadiums bei malignen Lymphomen

7. Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen (Interim-Staging, Nachweis von Restgewebe/Restaging)

8. Nachweis von Rezidiven maligner Lymphome bei begründetem Verdacht, wenn durch andere bildgebende Verfahren ein Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte."

II. In Nummer 14 wird nach § 4 folgender § 5 eingefügt:

„§ 5 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nr. 6 bis 8

(1) Das in § 2 Abs. 4 beschriebene interdisziplinäre Team besteht mindestens aus einer bzw. einem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Fachärztin/Facharzt gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 1 und einer bzw. einem für die Patientin/den Patienten onkologisch verantwortlichen Ärztin/Arzt oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie."

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen

Vom TT. Monat 2010

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET CT bei malignen Lymphomen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 24. Januar 2006 gestellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des diagnostischen Einsatzes der PET bzw. PET/CT malignen Lymphomen berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahme der Bundesärztekammer.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen

Die malignen Lymphome stellen eine heterogene Gruppe seltener und lebensbedrohlicher Krebserkrankungen des lymphatischen Systems dar, die zunächst aufgrund ihrer Histologie in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt werden können.

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren, mit dem physiologische Funktionen und biochemische Prozesse (z. B. Stoffwechselprozesse) im menschlichen Körper dargestellt werden können. Das Verfahren beruht auf der chemischen Markierung stoffwechselrelevanter Moleküle mit kurzlebigen Radionukliden, bei deren Zerfall Positronen entstehen. Die Aufzeichnung der von diesen Teilchen ausgelösten Strahlung in Form von Schnittbildern gibt ein qualitatives und quantitatives Bild der entsprechenden Stoffwechselprozesse wieder. Als Bindungssubstanzen eigenen sich sowohl Moleküle des körpereigenen Stoffwechsels als auch Pharmaka. Die geringe Menge der für die Untersuchung verwendeten Radioisotope bedingt eine relativ geringe Strahlenexposition, die im Allgemeinen der Größenordnung einer Röntgenuntersuchung entspricht.

In der Onkologie nutzt die PET den erhöhten Tumorstoffwechsel und andere spezifische pathophysiologische Prinzipien zum Nachweis von Malignomen und zur Ganzkörperdiagnostik aus. Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als *Standardized Uptake Value* = SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen, wird in der klinischen Praxis fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-

Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (F-18 FDG) eingesetzt.

Ein mäßig bis deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus kann jedoch auch bei akut inflammatorischen Prozessen (z. B. floride Lymphknotentuberkulose oder Sarkoidose) nachgewiesen werden.

Die Voraussetzung für eine hohe diagnostische Sicherheit ist die sorgfältige technische Durchführung der PET. Hierzu gehört insbesondere die optimale Vorbereitung des Patienten (Nüchternzeit, Hydrierung, Diuretikaapplikation, körperliche Immobilität), eine ausreichende Wartezeit bis zur Bildakquisition (Blutclearance von FDG, insbesondere mediastinal) sowie die optimale Aufnahmedauer.

Mit der FDG-PET ist es möglich, quantitative Veränderungen des Glukosestoffwechsels nachzuweisen und damit die morphologisch orientierte CT- und MRT-Bildgebung bei spezifischen Fragestellungen entscheidend zu ergänzen.

Die FDG-PET mittels Vollringscanner liefert Bilder mit bestmöglicher nuklearmedizinischer Qualität. Als eine technische Weiterentwicklung wird die PET/CT, eine Integration von PET und Computertomographie (CT) in einem Untersuchungsgerät, zunehmend klinisch eingesetzt.

Alle Aussagen zur PET gelten auch für die PET im Rahmen einer PET/CT-Kombinationsdiagnostik.

2.2 Begründung des Beschlusses

Als eine Grundlage der Bewertung des Nutzens lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. Da durch das IQWiG eine restriktive Darstellung der Evidenzlage erfolgte, wurde es notwendig, die Ergebnisse weiterer Arbeiten heranzuziehen und einen Abgleich mit den Aussagen und Empfehlungen der Autoren anderer Evidenzsynthesen vorzunehmen. Erschwert wurde die Bewertung dadurch, dass in den Evidenzsynthesen selbst, als auch in den zugrundeliegenden Primärstudien nicht immer zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen differenziert wurde. Eine differenzierte Betrachtung der Non-Hodgkin-Lymphome in Abhängigkeit des Vorliegens eines aggressiven oder indolenten NHL erfolgte noch seltener.

Die malignen Lymphome stellen eine heterogene Gruppe lebensbedrohlicher Krebserkrankungen des lymphatischen Systems dar, bei denen erhebliche prognostische Variationen in Abhängigkeit von der Histologie bestehen. Einheitliche Aussagen zum Spontanverlauf sind daher nicht möglich.

Als Alternativen zur PET bzw. PET/CT waren vornehmlich die Computertomographie (CT) und die Gallium-Szintigraphie zu bewerten. Dabei kann die CT naturgemäß nur anatomische Bildinformationen liefern, die eine Aussage bzgl. der Stoffwechselaktivität des Tumors nicht zulassen. Demgegenüber erlaubt die Gallium-Szintigraphie eine Aussage zur Stoffwechselaktivität im Sinne einer funktionellen Bildgebung. Aufgrund der höheren Strahlenbelastung, der schlechteren räumlichen Auflösung und der längeren Untersuchungsdauer ist die Gallium-Szintigraphie in Deutschland bereits seit längerem fast vollständig von der PET bzw. PET/CT abgelöst worden. Somit existiert zur PET bzw. PET/CT im Bereich der funktionellen Bildgebung letztlich keine Alternative. Sofern generell die Notwendigkeit für eine funktionelle Bildgebung akzeptiert wird, begründet sich bereits hierdurch eine medizinische Notwendigkeit der Anwendung der PET bzw. PET/CT.

Die exakte Einordnung des Tumorstadiums im primären Staging ist von hoher Bedeutung. Insbesondere wenn durch vorhergehende konventionelle bildgebende Diagnostik (in erster Linie CT) Unklarheiten bzgl. des Stadiums bestehen, ergibt sich die Notwendigkeit, die PET als additives Verfahren einzusetzen. Durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens während und nach (vorläufigem) Abschluss der Therapie (Interim- bzw. Restaging) kann zu einem gerichteteren Einsatz der Therapie führen.

Insbesondere können ggf. die Dauer bzw. Intensität der Strahlen- und Chemotherapie verringert werden.

Der begründete Verdacht auf ein Rezidiv ist für die betroffene Patientin bzw. den betroffenen Patienten eine besonders kritische Situation, da ein Rezidiv in der Regel mit einer schlechteren Prognose einhergeht. In den meisten Fällen kann ein Rezidiv bereits mit der konventionellen Diagnostik nachgewiesen werden. Gleichwohl stößt die sonstige bildgebende Diagnostik in bestimmten Fällen an ihre Grenzen. So kann die Unterscheidung zwischen Vernarbungen (bei Zustand nach Strahlentherapie) und einem Lokalrezidiv in Einzelfällen sehr schwierig sein. Insbesondere in diesen Fällen hat die PET das Potenzial, entscheidende Zusatzinformationen zu liefern. Dieses Potenzial begründet sich aus den Erkenntnissen zur PET aus der Primärdiagnostik, da davon auszugehen ist, dass Rezidivläsionen mit der gleichen diagnostischen Genauigkeit wie Primärläsionen identifiziert werden können.

Insgesamt ergab sich folgende abschließende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit:

- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Nachweis von Restgewebe/Restaging) können Nutzen und medizinische Notwendigkeit als gegeben angesehen werden.
- Die PET bzw. PET/CT weist bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen in Abhängigkeit von der FDG-Avidität der Subtypen eine unterschiedliche diagnostische Güte auf. Es liegen derzeit eingeschränkt Hinweise für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Nachweis von Restgewebe/Restaging) bei einzelnen indolenten NHL-Entitäten vor. Bei Verdacht auf die Transformation eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms in eine aggressive Verlaufsform sind Nutzen und medizinische Notwendigkeit der PET bzw. PET/CT in Analogie zu den Ergebnissen bei aggressiven NHL anzunehmen.
- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (aggressive und indolente) zum Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) finden sich kaum Primärstudien; dennoch weisen Evidenzsynthesen im Analogschluss zum initialen Staging und Restaging auf den Stellenwert der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik hin. Die PET bzw. PET/CT ist zwar nicht als Routine-Diagnostik im Follow-Up zu empfehlen, eine Anwendung in Fällen, in denen mittels konventioneller Diagnostik keine konklusive Diagnose gestellt werden konnte, kann jedoch medizinisch notwendig sein.

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes der malignen Lymphome mit einer Vielzahl histologischer Subtypen ist eine diesbezüglich differenzierte leistungsrechtliche Bewertung des Einsatzes der PET bzw. PET/CT nicht möglich. Dies gilt auch für die klinisch relevante Unterscheidung der aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphome. Entsprechend der Antragstellung des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V erfolgt die leistungsrechtliche Bewertung der malignen Lymphome daher als zusammengefasste Entität.

Ob die PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen im konkreten Fall im Krankenhaus- oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz findet, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und der Einbindung der Untersuchung im Kontext weiterer diagnostischer Abklärungen ab. Die prinzipielle Frage der Anwendbarkeit dieses diagnostischen Verfahrens in beiden Sektoren bleibt davon aber unberührt. Eine grundsätzlich sektorspezifisch differenzierte Abwägung des Einsatzes der Methode durch den G-BA muss daher nicht erfolgen.

In Bezug auf die Betrachtung der Wirtschaftlichkeit kann festgestellt werden, dass es für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. der

integrierten Kombination der PET mit der Computertomographie (PET/CT) bei Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen prinzipiell notwendig ist, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne PET bzw. PET/CT sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT für die Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei diesen seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

Die anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas für den stationären Versorgungssektor 2003 eingegangenen Stellungnahmen wurden auf relevante Literaturangaben und bezüglich ihrer wesentlichen inhaltlichen Aussagen geprüft. Die eingereichten Stellungnahmen nach Veröffentlichung der Beratungsthemen PET und PET/CT für den vertragsärztlichen Versorgungssektor 2006 wurden gleichermaßen geprüft. Die zum Themenkomplex maligne Lymphome getroffenen spezifischen Anmerkungen wurden im Bericht zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der themenbezogenen Arbeitsgruppe dokumentiert und in das Bewertungsverfahren einbezogen.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V wurde in die Beratungen einbezogen.

Würdigung der BÄK-Stellungnahme hier ergänzen

2.3 Begründung der zusätzlichen Anforderungen zur Qualitätssicherung

Die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird unter Nummer 14 dahingehend ergänzt, dass ein neuer § 5 eingefügt wird. In Analogie zu den bisherigen Indikationen wird hier zusätzlich zu den unter § 2 formulierten, allgemeinen Grundsätze zur Qualitätssicherung der PET die indikationsspezifische Zusammensetzung des interdisziplinären Teams konkretisiert.

3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	14.03.2003	Antrag des VdAK zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT bei malignen Lymphomen gemäß § 137c SGB V
	29.04.2003	Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
	24.01.2006	Antrag der KBV zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT bei malignen Lymphomen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	17.06.2006	Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
G-BA	19.12.2006	Priorisierung des Beratungsthemas und Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der Diagnostik der PET und PET/CT bei malignen Lymphomen

	29.05.2009	Veröffentlichung des Abschlussberichts durch das IQWiG
UA MB	10.06.2010	Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB	…	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und abschließende Beratungen
G-BA	…	Beschluss zur MVV-RL über die PET und PET/CT bei malignen Lymphomen
	…	Nichtbeanstandung des Beschlusses durch das BMG
	…	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

4 Fazit

Zusammenfassend werden aufgrund der vom G-BA durchgeführten Bewertung für die Methode der PET bzw. PET/CT die folgenden Indikationen bei Vorliegen der im Beschluss genannten qualitätssichernden Voraussetzungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung gemäß § 135 SGB V aufgenommen:

- Bestimmung des Tumorstadiums von malignen Lymphomen
- Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen (Interim-Staging, Nachweis von Restgewebe/Restaging)
- Nachweis von Rezidiven maligner Lymphome (bei begründetem Verdacht) wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.

Entscheidend ist jedoch, dass das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung begründen kann.

D-2.2 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL (Position PatV)

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie bei malignen Lymphomen

Vom TT. Monat 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2010 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 12. Dezember 2009 (BAnz. 2010, S. 870), wie folgt zu ändern:

I. In Nummer 14 werden in § 1 nach der Nummer 5 die folgenden Nummern 6 bis 9 angefügt:

„6. „Bestimmung des Tumorstadiums bei malignen Lymphomen (initiales Staging) bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (zur Feststellung, ob es sich um ein frühes Stadium der Erkrankung handelt)

7. Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen (Nachweis von Restgewebe/Restaging) bei

   a. Hodgkin-Lymphom

   b. aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zur Planung der Biopsiegewinnung und des Therapieregimes bei hinsichtlich der Dignität unklaren Läsionen

8. Nachweis von Rezidiven maligner Lymphome (bei begründetem Verdacht) bei

   a. Hodgkin-Lymphom soweit die konventionelle bildgebende Diagnostik keinen konklusiven Befund ergibt

   b. aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zur Planung der Biopsiegewinnung bei hinsichtlich der Dignität unklaren Läsionen

9. Planung der Biopsiegewinnung bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Verdacht auf aggressive Anteile“

II. In Nummer 14 wird nach § 4 folgender § 5 eingefügt:

„§ 5 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nr. 6 bis 9

(1) Das in § 2 Abs. 4 beschriebene interdisziplinäre Team besteht mindestens aus dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1, dem für den Patienten hämato-onkologisch verantwortlichen Arzt oder Hämatoonkologen, dem verantwortlichen Strahlentherapeuten und einem für die Durchführung und Befundung der PET bzw. PET/CT verantwortlichen Fachärztin/Facharzt für Nuklearmedizin gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 1. In diese Entscheidung sollen ggf. Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden.

(2) § 3 Abs. 2 gilt entsprechend. Ausgenommen hiervon ist die Regelung nach § 3 Abs. 2 Spiegelstrich 1 und 4; anstelle des Spiegelstrichs 1 gilt „Hämatoonkologie“

III. In Anlage III wird nach Ziffer 3 folgende Ziffer 4 eingefügt:

„4. PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur PET bzw. PET/CT beim malignen Lymphom die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für die folgenden Fragestellungen für die Dauer von fünf Jahren aus:

- Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) bei Hodgkin-Lymphom, bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen
- Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphom, bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sowie indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen
- Beurteilung des Behandlungsansprechens bei malignen Lymphomen (Nachweis von Restgewebe/Restaging) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen mit Ausnahme der in Anlage I Nr. 3.6.2 erfassten Fälle
- Nachweis von Rezidiven maligner Lymphome (bei begründetem Verdacht) bei Hodgkin-Lymphom sowie bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen mit Ausnahme der in Anlage I Nr. 3.7 erfassten Fälle

(2) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss

festgelegten Frist beschafft werden.“

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

D-2.3 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position GKV-SV / KBV)

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie (PET); PET / Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen

Vom TT. Monat 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 17. Dezember 2009 (BAnz. 2010, S. 870), wie folgt zu ändern:

I. In Nummer 14 wird in § 1 nach der Nummer 5 die folgende Nummer 6 angefügt:

„6. Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestellten Resttumoren eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von > 2,5 cm nach bereits erfolgter Chemotherapie“

II. In Nummer 14 wird nach § 4 folgender § 5 eingefügt:

„§ 5 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei der Indikation gemäß § 1 Nr. 6

(1) Das in § 2 Abs. 3 beschriebene interdisziplinäre Team besteht mindestens aus dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1, dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und dem verantwortlichen Strahlentherapeuten. In diese Entscheidung sollen ggf. Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden.

(2) § 3 Abs. 2 gilt entsprechend. Ausgenommen hiervon ist die Regelung nach § 3 Abs. 2 Spiegelstrich 1 und 4. anstelle des Spiegelstrichs 1 gilt „Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie “

(3) Anstellte von §2 Abs. 4 Nummer 3 gilt: PET-Befunde, die eine entscheidende Änderung des therapeutischen Vorgehens begründen, sind grundsätzlich histologisch oder zytologisch bzw. im weiteren Verlauf bildgebend-apparativ zu verifizieren, um therapeutische Fehlentscheidungen zu vermeiden. Ausnahmen sind in jedem Einzelfall zu begründen.

III. In Anlage III wird nach Ziffer 3 folgende Ziffer 4 eingefügt:

„4. PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen

Die Beschlussfassung zur Methode der PET bzw. PET/CT beim malignen Lymphom wird gemäß § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für die folgenden Fragestellungen für die Dauer von fünf Jahren ausgesetzt:

- Interim-Staging beim Hodgkin-Lymphom und bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie / Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die

Fortführung der Chemotherapie / Chemoimmuntherapie."

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt einen Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie (PET); PET / Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen

Vom TT. Monat 2010

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT bei malignen Lymphomen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 24. Januar 2006 gestellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des diagnostischen Einsatzes der PET bzw. PET/CT malignen Lymphomen berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahme der Bundesärztekammer.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methode

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das geeignet ist, mittels kurzlebiger Radioisotope metabolische Prozesse abzubilden. Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und die Lokalisation von Läsionen erhoben werden, kann die PET komplementär dazu die Funktion, den Metabolismus und die biochemischen Prozesse der Organe charakterisieren. Da Lymphome im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten

Glukosemetabolismus aufweisen, wird bei Lymphomen in der Regel, aber nicht ausschließlich, das Glukoseanalogon FDG als Tracer eingesetzt. Die von dem Zerfall des radioaktiven Tracers freigesetzten Positronen werden von einem PET-Scanner detektiert und in ein Bild umgewandelt. Die Befundung ergibt sich aus dem Vergleich zwischen der Aktivität eines bestimmten Areals und der Aktivität in dem umliegenden „normalen" Gewebe. Aufgrund der Unterschiede in der physiologischen Glukoseaufnahme in den verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als „erhöhter Uptake" schwierig sein und erfordert erhebliche Expertise. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Glukosemetabolismus semiquantitativ als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben werden. Damit kann die morphologisch orientierte CT- und MRT-Bildgebung bei spezifischen Fragestellungen um weitere Informationen ergänzt werden. Allerdings ist ein positiver FDG-PET-Befund nicht malignomspezifisch, vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz, wie z. B. Infektionen, dahinter verbergen. PET-Vollringscanner werden im Allgemeinen als Technologie der Wahl angesehen.

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

Alle Aussagen zur PET gelten auch für die PET im Rahmen einer PET/CT[Computertomographie]-Kombinationsdiagnostik.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen

Die Bewertung des Nutzens der PET bzw. PET/CT in der Behandlung der malignen Lymphome wurde, basierend auf der Verfahrensordnung und in Übereinstimmung mit wesentlichen, international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin vorgenommen. Diese beziehen auch die folgende Besonderheit diagnostischer Methoden ein: Die reine Kenntnis eines Befundes, wie sie etwa durch eine höhere Sensitivität einer neuen Methode erreicht werden kann, würde ohne eine daraus erwachsende Konsequenz für den Patienten keinen Nutzen und möglicherweise eine unnötige Belastung darstellen. Daher waren die Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten, die der PET bzw. PET/CT methodisch verlässlich zugeschrieben werden können, das entscheidende Bewertungskriterium.

Methodische Grundlage der Bewertung war eine differenzierte Vorgehensweise, die den Besonderheiten der Erkrankung, dem Versorgungskontext und den Möglichkeiten der Erkenntnisgewinnung Rechnung trägt. Die Bewertung wurde dabei auf der Grundlage der klinisch relevanten und in Leitlinien abgebildeten Unterscheidung der malignen Lymphome in Hodgkin-Lymphome, aggressive und indolente Non-Hodgkin-Lymphome differenziert vorgenommen. Zudem wurden unterschiedliche potenzielle Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT jeweils gesondert betrachtet: Die Einstufung des Erkrankungsgeschehens vor Therapiebeginn (initiales Staging), die Einstufung des Behandlungsansprechens während einer ersten Therapie (Interim-Staging) sowie die Einstufung des Therapieerfolges nach Therapieabschluss (Restaging) und die mögliche Rolle der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung.

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgte anhand der Fragen nach dem Erkrankungsverlauf, der Behandlungsbedürftigkeit und den Behandlungsmöglichkeiten, sowie anhand der Verfügbarkeit diagnostischer Alternativen, sowie dem Bedarf besonderer Patientengruppen und des Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten.

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2004 machen maligne Lymphome gut

3% aller malignen Neuerkrankungen (insgesamt 436.500) in Deutschland aus. Bei Frauen liegen maligne Lymphome mit 2,7% aller Krebssterbefälle an achter Stelle der malignen Todesursachen, bei Männern mit 2,4% an elfter Stelle. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien und Formen beträgt bei Non-Hodgkin-Lymphomen 62% (Männer) bzw. 66% (Frauen). Bei den Hodgkin-Lymphomen liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer und Frauen zwischen 87% und 97%. Hodgkin-Lymphome und aggressive Non-Hodgkin-Lymphome zeigen zumeist einen raschen Wachstumsverlauf und führen unbehandelt oft innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode. Entsprechend intensive Therapieregime können hier potenziell eine definitive Heilung bringen. Indolente maligne Lymphome zeigen einen in unterschiedlichem Maße chronischen Verlauf und können durch Chemotherapie nicht kurativ behandelt werden. Hier steht in der Regel die palliativ symptomatische Behandlung im Vordergrund.

Bei Patienten, die an einer malignen Lymphomerkrankung leiden, ist von einem erheblichen Einfluss auf die gesundheitliche Lebensqualität durch die Erkrankung auszugehen. Dies betrifft sowohl die Erkrankung selbst als auch die mitunter stark belastende Therapie. Erzielte therapeutische Fortschritte im Zeitverlauf haben zu einer erhöhten Bedeutung der Berücksichtigung der Lebensqualität geführt. Insbesondere bei Hodgkin-Patienten stellt sich die Frage, wie die auch durch eine intensive Therapie mit verursachten Lebensqualitätseinbußen durch eine Therapiereduktion vermindert werden könnten, ohne das primäre Therapieziel der Tumorbekämpfung bzw. Heilung zu gefährden.

Die Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT, unter Einbeziehung der Ergebnisse der Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG), führt zu dem Ergebnis, dass ein Nutzen für die Hodgkin-Patienten im fortgeschrittenen Stadium beim Restaging und Nachweis von Restgewebe $\geq$ 2,5 cm nach abgeschlossener Chemotherapie mit 8 Kursen BEACOPP vorliegt, wenn entschieden werden soll, ob eine Strahlentherapie folgen soll oder nicht, was vor allem einer Übertherapie mit der Gefahr von Sekundärmalignomen entgegenwirken soll. Die Realisierbarkeit dieses Nutzens setzt voraus, dass die PET in einer vergleichbaren Qualität durchgeführt wird, wie in den Studien, die dieser Bewertung zugrunde liegen. Ob die Anpassung der Therapie auf der Grundlage von PET- bzw. PET/CT-Ergebnissen nach 2-4 Kursen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zu für die Patienten verbesserten Behandlungsergebnissen führt, wird gegenwärtig in Studien untersucht(insbesondere die HD16- und HD18-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe für Hodgkin-Lymphome und die PETAL-Studie für aggressive non-Hodgkin-Lymphome). Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen sowie für das initiale Staging, das Restaging und die Erkennung von Rezidiven bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sowie für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik von Hodgkin-Lymphomen kann ein Nutzen für den Patienten nicht erkannt werden, so dass die PET bzw. PET/CT hier faktisch einer unnötigen Belastung des Patienten entsprechen würde.

Betreffend der Verfügbarkeit alternativer Verfahren in Bezug auf die genannten, möglichen Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT ist zu berücksichtigen, dass diese nicht als Ersatz für die bisher im Rahmen der Versorgung eingesetzten diagnostischen Verfahren anzusehen sind. Für die untersuchten, möglichen Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT stehen Standardverfahren der Diagnostik zur Verfügung, insbesondere auch für die Gewinnung derjenigen diagnostischen Informationen, die für die Therapieentscheidung erforderlich sind.

2.3 Notwendigkeit der PET und PET/CT bei malignen Lymphomen im vertragsärztlichen Sektor

Die Behandlung des malignen Lymphoms erfolgt - soweit möglich - überwiegend ambulant und wird daher häufig im vertragsärztlichen Bereich erbracht. Auch die herkömmliche Diagnostik, vor allem mittels Computer-Tomographie wird zumeist im Rahmen der ambulanten Betreuung der Patienten erbracht. Die Ergänzung dieser Diagnostik,

insbesondere durch die Verbindung zur PET / CT-Diagnostik ist ebenfalls ambulant erbringbar. Für Patienten, die ambulant behandelt werden können, ist diese Diagnostik im Falle eines nachgewiesenen Nutzens daher notwendiger Bestandteil der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung.

2.4 Wirtschaftlichkeit der PET und PET / CT bei malignen Lymphomen im vertragsärztlichen Sektor

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET / CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	14.03.2003	Antrag des VdAK zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT bei malignen Lymphomen gemäß § 137c SGB V
	29.04.2003	Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
	24.01.2006	Antrag der KBV zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT bei malignen Lymphomen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	17.06.2006	Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
G-BA	19.12.2006	Priorisierung des Beratungsthemas und Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der Diagnostik der PET und PET/CT bei malignen Lymphomen
	29.05.2009	Veröffentlichung des Abschlussberichts durch das IQWiG
UA MB	10.06.2010	Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB	…	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und abschließende Beratungen
G-BA	…	Beschluss zur MVV-RL über die PET und PET/CT bei malignen Lymphomen
	…	Nichtbeanstandung des Beschlusses durch das BMG
	…	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

4 Fazit

Die Gesamtbewertung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen im vertragsärztlichen Sektor basiert auf der sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Anwendung. Zusätzlich wurde eine sektorspezifische Bewertung in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit bei der Anwendung der Methode im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung durchgeführt.

Die Grundlage der Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bildet gemäß Verfahrensordnung des G-BA die Frage, ob ein gesundheitlicher Nutzen des Verfahrens für die Patienten nachgewiesen werden kann, wobei auch die Risiken berücksichtigt werden. Hierzu werden die verfügbaren wissenschaftlichen Unterlagen entsprechend Evidenzstufen klassifiziert. Demnach gilt auch für diagnostische Methoden, dass Erkenntnissicherheit insbesondere durch randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien gewonnen werden kann. Mit Hilfe solcher Studien kann sichergestellt werden, dass die beobachteten Effekte tatsächlich auf die Anwendung der jeweiligen Methode zurückzuführen sind. Dies gilt, sofern diese Studien ohne erhebliche methodische Mängel sind und patientenrelevante Zielgrößen untersucht wurden. Die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien, die diesbezüglich einer geringeren Ergebnissicherheit zuzuordnen sind können in die Bewertung einbezogen werden. Ein solches Vorgehen ist jedoch jeweils zu begründen. Auf dieser Grundlage und unter Einbeziehung der Ergebnisse des vorliegenden Abschlussberichts des IQWiG wurde die Bewertung durchgeführt.

Basierend auf den vorliegenden Erkenntnissen zum Nutzen, wurden in einem Abwägungsprozess weitere Aspekte zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit berücksichtigt, insbesondere die Relevanz der medizinischen Problematik, der Spontanverlauf der Erkrankung, der Stellenwert diagnostischer Alternativen, den Anforderungen spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität. Hierbei wurden auch die eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

Diese Bewertung führt zu dem Ergebnis, dass ein Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit für Hodgkin-Patienten im fortgeschrittenen Stadium beim Restaging und Nachweis von Restgewebe $\geq$ 2,5 cm nach abgeschlossener Chemotherapie mit 8 Kursen BEACOPP vorliegt, um zu entscheiden ob eine Strahlentherapie notwendig ist. Die Realisierbarkeit dieses Nutzens setzt voraus, dass die PET in einer vergleichbaren Qualität durchgeführt wird, wie in den Studien, die dieser Bewertung zugrunde liegen. Ob die Anpassung der Therapie auf der Grundlage von PET- bzw. PET/CT-Ergebnissen nach 2-4 Kursen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zu für die Patienten verbesserten Behandlungsergebnissen führt, wird gegenwärtig in Studien untersucht (insbesondere die HD16- und HD18-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe für Hodgkin-Lymphome und die PETAL-Studie für aggressive non-Hodgkin-Lymphome), sodass Nutzen und Notwendigkeit hier gegenwärtig noch nicht abschließend bewertet werden können, dies aber in absehbarer Zeit wahrscheinlich möglich sein wird. Eine Aussetzung des Beschlusses ist daher angemessen. Für weitere Teilindikationen und Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT im Bereich der Behandlung der malignen Lymphome sind Nutzen und medizinische Notwendigkeit nicht gegeben.

Aufgrund der Methode und der betroffenen Patientengruppe kann die Leistung im ambulanten Bereich angesiedelt werden, sofern keine besonderen, den Zustand des Patienten betreffenden Umstände eine stationäre Diagnostik erforderlich machen.

Für eine gesundheitsökonomische Evaluation des Einsatzes der PET bzw. PET/CT beim malignen Lymphom fehlen dem G-BA die erforderlichen Daten. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

D-2.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

GF: s. gesondertes Dokument; wird hier noch eingefügt

E Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

E-1 Position DKG

Die malignen Lymphome stellen eine seltene und heterogene Gruppe lebensbedrohlicher Krebserkrankungen des lymphatischen Systems dar, die zunächst aufgrund ihrer Histologie in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt werden können.

Die Positronenemissionstomographie (PET) erlaubt als funktionelle bzw. metabolische Untersuchung eine Bestimmung der Stoffwechselaktivität, die bei Tumoren gemeinhin höher ist, so dass eine Abgrenzung des tumorösen Gewebes im Vergleich zur Umgebung möglich ist. Hierzu wird ein radioaktiver Tracer (bei dieser Indikation das Glukoseanalogon FDG) injiziert, der sich bevorzugt in stoffwechselaktivem Gewebe anreichert (Gewebe mit hoher sog. *FDG-Avidität*). In der derzeitigen Anwendung der PET stellen die malignen Lymphome eine häufigere Indikation dar. Die PET wird derzeit zumeist als eine Ergänzung der konventionellen Diagnostik eingesetzt, wenn sich in letzterer unklare Befunde oder weitergehende Fragestellungen ergeben sollten. Die PET/CT ist eine technische Weiterentwicklung der PET, welche zusätzlich zur PET eine computertomographische Untersuchung (CT) ermöglicht.

Die PET bzw. PET/CT ist aufgrund von Strahlenschutzaspekten gerade im Vergleich zur Gallium-Szintigraphie unter Berücksichtigung der Strahlenschutzgesetzgebung als ein vorrangig anzuwendendes Verfahren anzusehen. Dies gilt insbesondere in der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus erlaubt die alleinige Computertomographie keine Aussagen über funktionelle Prozesse, sondern kann lediglich anatomisch-morphologische Informationen liefern. Die PET bzw. PET/CT stellt somit im Bereich der funktionellen Bildgebung bei malignen Lymphomen ein faktisch alternativloses Verfahren dar.

Bei der Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit wurde eine differenzierte Betrachtung der Hodgkin-Lymphome (HL), der aggressiven (in der Regel hoch-malignen) Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und der indolenten (in der Regel niedrig-malignen) Non-Hodgkin-Lymphome vorgenommen. Darüber hinaus wurden antragsbedingt drei Teilindikationen unterschieden, welche die relevanten Anwendungsbereiche der PET bzw. PET/CT beider zu beratenden Indikation widerspiegeln. Dies umfasst die Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging), die Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging während der Therapie und Restaging nach [vorläufigem] Abschluss der Therapie) sowie der Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht.

Als eine Grundlage der Bewertung lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. Da durch das IQWiG eine restriktive Darstellung der Evidenzlage erfolgte, wurde es notwendig, die Ergebnisse weiterer Arbeiten heranzuziehen und einen Abgleich mit den Aussagen und Empfehlungen der Autoren anderer Evidenzsynthesen vorzunehmen. Erschwert wurde die Bewertung dadurch, dass in den Evidenzsynthesen selbst, als auch in den zugrundeliegenden Primärstudien nicht immer zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen differenziert wurde. Eine differenzierte Betrachtung der Non-Hodgkin-Lymphome in Abhängigkeit des Vorliegens eines aggressiven oder indolenten NHL erfolgte noch seltener.

Insgesamt ergab sich folgende abschließende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit:

- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Nachweis von Restgewebe/Restaging) können Nutzen und medizinische Notwendigkeit als gegeben angesehen werden.
- Die PET bzw. PET/CT weist bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen in Abhängigkeit von der FDG-Avidität der Subtypen eine unterschiedliche diagnostische Güte auf. Es liegen derzeit eingeschränkt Hinweise für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit bei der Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging) und der Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging und Restaging) bei einzelnen indolenten NHL-Entitäten vor. Bei Verdacht auf die Transformation eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms in eine aggressive Verlaufsform sind Nutzen und medizinische Notwendigkeit der PET bzw. PET/CT bei der Bestimmung des Tumorstadiums in Analogie zu den Ergebnissen bei aggressiven NHL anzunehmen.
- Für die Anwendung der PET bzw. PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (aggressive und indolente) zum Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) finden sich kaum Primärstudien; dennoch weisen Evidenzsynthesen im Analogschluss zum initialen Staging und Restaging auf den Stellenwert der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik hin. Die PET bzw. PET/CT ist zwar nicht als Routine-Diagnostik im Follow-Up zu empfehlen, eine Anwendung in Fällen, in denen mittels konventioneller Diagnostik keine konklusive Diagnose gestellt werden konnte, kann jedoch medizinisch notwendig sein.

Entscheidend ist, dass das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen einer PET- bzw. PET/CT Untersuchung begründen kann.

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes der malignen Lymphome mit einer Vielzahl histologischer Subtypen ist eine diesbezüglich differenzierte leistungsrechtliche Bewertung des Einsatzes der PET bzw. PET/CT nicht möglich. Dies gilt auch für die klinisch relevante Unterscheidung der aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphome. Entsprechend der Antragstellung des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V erfolgt die leistungsrechtliche Bewertung der malignen Lymphome daher als zusammengefasste Entität.

Ob die PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen im konkreten Fall im Krankenhaus- oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz findet, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und der Einbindung im Kontext weiterer diagnostischer Abklärungen ab. Die prinzipielle Frage zur Anwendbarkeit dieses diagnostischen Verfahrens in beiden Sektoren bleibt davon aber unberührt. Eine grundsätzlich sektorspezifisch differenzierte Abwägung des Einsatzes der Methode durch den G-BA muss daher nicht erfolgen. Die gesundheitsökonomische Betrachtung der Wirtschaftlichkeit wurde bei diesen seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Kapitel 2 der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Bei malignen Lymphomen ist die PET bzw. PET/CT zur Bestimmung des Tumorstadiums (Primär-Staging) und zur Beurteilung des Behandlungsansprechens (Interim-Staging, Nachweis von Restgewebe/Restaging) hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzuerkennen und kann als vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden.

Bei malignen Lymphomen ist die PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzuerkennen und kann als

vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden, wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.

E-2 Position GKV-SV / KBV

Die Gesamtbewertung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen im vertragsärztlichen Bereich basiert auf der sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Methode einerseits und andererseits der anschließenden Prüfung einer Notwendigkeit der Methode im vertragsärztlichen Bereich sowie ihrer Wirtschaftlichkeit in diesem Zusammenhang, entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Ergebnisse und Abwägungen sind in dem vorliegenden Bericht umfassend in den jeweiligen Kapiteln dargestellt.

Es liegen ausreichende Belege für Nutzen und medizinische Notwendigkeit der PET vor bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, bei denen nach abgeschlossener Chemotherapie mit 8 Kursen BEACOPP im Restaging mittels Computer-Tomographie ein Restgewebe $\geq$ 2,5 cm nachgewiesen wurde, und bei denen daher die Entscheidung über die Notwendigkeit einer anschließenden Strahlentherapie zu treffen ist. Die Notwendigkeit, diese Untersuchung im vertragsärztlichen Sektor einsetzen zu können, wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgrund der ambulanten Behandelbarkeit der Patienten als gegeben angesehen, die Wirtschaftlichkeit dieser Versorgung wird angenommen.

Für weitere Indikationen und mögliche Anwendungsfelder der PET bzw. PET/CT im Bereich der Behandlung der malignen Lymphome sind Nutzen und medizinische Notwendigkeit nicht belegt.

Ob eine Anpassung der Therapie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen oder mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen auf der Grundlage von PET- bzw. PET/CT-Ergebnissen nach zwei bis vier Kursen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zu für die Patienten verbesserten Behandlungsergebnissen führt, wird gegenwärtig in Studien untersucht, sodass Nutzen und Notwendigkeit hier gegenwärtig noch nicht abschließend bewertet werden können, dies aber in absehbarer Zeit wahrscheinlich möglich sein wird.

E-3 Position PatV

PET bzw. PET/CT liefert – eingesetzt im Rahmen der Behandlungsempfehlungen von Leitlinien mit hohem Standard – in vielen Fällen wichtige Informationen, die für die Risikoabwägung und die Entscheidungsfindung für das weitere therapeutische Vorgehen im Arzt-Patientengespräch von großer Bedeutung sind. Daher wird in Zukunft die PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen häufiger zum Einsatz kommen müssen.

Da aber noch wichtige Studien laufen, die Erkenntnisgewinn versprechen, kann aktuell nicht bei allen Teilindikationen eine Aufnahme in den Katalog der erforderlichen Methoden erfolgen. Hierfür müssen die Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden.

Wohlwissend, dass die Finanzierung der PET bzw. PET/CT im Rahmen von Studien nicht in den Zuständigkeitsbereich des G-BA fällt, weisen wir an dieser Stelle darauf hin, dass es nach unseren Kenntnissen Schwierigkeiten mit der Erstattung der PET bzw. PET/CT im Rahmen von Studien gibt. Solchen Problemen muss entgegengewirkt werden, fordern wir doch alle die Durchführung von Studien.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Diskussion über die von Richtlinienentscheidungen nicht erfassten individuelle Einzelfälle an anderer Stelle übergreifend geführt wird, möchten

wir an dieser Stelle lediglich darauf hinweisen, dass nach unserem Verständnis in begründeten Einzelfällen die Übernahme der Kosten für die PET bzw. PET/CT immer möglich sein muss.

Im Einzelnen ergibt sich nach Auffassung der Patientenvertretung folgende Bewertung:

I. Hodgkin Lymphom:

1. Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging)

   Laufende Studien bei Kindern: EuroNet-PHL-C1 (First international Inter-Group Study for classical Hodgkin`s Lymphoma in Children and Adolescents) und Euro-Net-PHL-LP1 (First international Inter-Group Study for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin`s Lymphoma in Children and Adolescents). Das Bewertungsverfahren wird ausgesetzt.

2. Interim Staging

   Zahlreiche laufende große Studien: HD 16, EORTC-GELA HD10, RAPID-Trial, HD 18, RATHL, H2, GITIL. Das Bewertungsverfahren wird ausgesetzt.

3. Beurteilung des Behandlungsansprechens (Restaging)

   Die Frage, ob die PET hilfreich für die Entscheidung ist, ob eine Strahlentherapie im Anschluss an die Chemotherapie beim Hodgkin-Lymphom durchgeführt werden sollte, ist durch die HD 15- Studie beantwortet. Aufnahme als für die vertragsärztliche Versorgung erforderliche Methode.

4. Nachweis von Rezidiven:

   Bei Kindern läuft zur Beantwortung der Frage, ob die PET bzw. PET/CT für die Therapieentscheidung von Bedeutung ist, eine Studie, deren Ergebnisse abgewartet werden müssen. Bei Erwachsenen ist eine Studie geplant: HDR 3i. Das Bewertungsverfahren wird insoweit ausgesetzt.

   Für Fälle, bei denen mittels konventioneller Diagnostik keine konklusive Diagnose gestellt werden konnte, erfolgt eine Aufnahme als für die vertragsärztliche Versorgung erforderliche Methode.

II. Aggressive Lymphome:

1. Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging)

   PET bzw. PET/CT liefert eine bessere Vergleichbarkeit im Hinblick auf nachfolgende PET bzw. PET/CT-Untersuchungen (das Anwendungsgebiet „Interim Staging“ wird allerdings noch im Rahmen von Studien untersucht). Das Bewertungsverfahren wird ausgesetzt.

2. Interim Staging

   Es laufen Studien im Erwachsenenbereich (PETAL, SMARTE-R-CHOP, FLYER, UNFOLDER und NLG, für Kinder nicht). Das Bewertungsverfahren wird ausgesetzt.

3. Beurteilung des Behandlungsansprechens (Restaging) und Nachweis von Rezidiven:

   Für Fälle, bei denen mittels konventioneller Diagnose hinsichtlich der Dignität unklare Läsionen vorliegen, erfolgt, zur Planung der Biopsiegewinnung und des weiteren Therapieregimes, eine Aufnahme als für die vertragsärztliche Versorgung erforderliche Methode. Im Übrigen wird das Bewertungsverfahren ausgesetzt.

III. Indolente Lymphome:

1. Bestimmung des Tumorstadiums (initiales Staging)

Es läuft eine Studie [PRIMA], in der die PET zu Beginn der Behandlung und nach der Induktion geprüft wird. Hier wird das Bewertungsverfahren ausgesetzt.

Im Übrigen gibt die PET bzw. PET/CT mit höherer Sicherheit die Möglichkeit zu prüfen, ob es sich um ein frühes Stadium der Erkrankung handelt. Aufnahme als für die vertragsärztliche Versorgung erforderliche Methode.

2. Interim Staging

   Es laufen Studien, deren Ergebnisse abgewartet werden müssen [PRIMA und „Impact of FDG18- TEP in evaluating treatment response and outcome in FL patients with a high tumor burden“ (GELArc)]. Das Bewertungsverfahren wird ausgesetzt.

3. Transformation

   Für Fälle mit Verdacht auf aggressive Anteile, erfolgt, zur Planung der Biopsiegewinnung und des weiteren Therapieregimes, eine Aufnahme als für die vertragsärztliche Versorgung erforderliche Methode.

Zur Aussetzung bei den verschiedenen Indikationen und Teilbereichen wird angeregt, eine einheitliche Vereinbarung zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzw. Anforderungen an die Qualitätssicherung im ambulanten Bereich zu treffen.