

Vorwort

Zum zweiten Mal war am 5. Mai 2004 in Berlin die PET (-CT) Gegenstand eines medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums und einer Diskussion mit Politikern. Das Interesse an diesem leistungsfähigen und wegweisenden Diagnoseverfahren für die Neurologie, Kardiologie und vor allem für die Onkologie entwickelt sich sehr rasch – auch wegen der Erstattungsfrage. In allen anderen europäischen Ländern und in den USA wird die Diagnostik mit PET (-CT) von den sozialen Gesundheitssystemen erstattet. In Deutschland übernehmen nur die privaten Krankenversicherungen die Kosten.

Seit über 10 Jahren hat die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Krebserkrankungen erlangt. Die Technik basiert auf dem von Otto Warburg bereits 1925 entdeckten Prinzip, dass bösartige Tumore einen erhöhten Stoffwechsel haben und somit auch verstärkt Zucker aufnehmen. Mittels Radioisotopenmarkierter Glukose kann die PET den erhöhten Glukosestoffwechsel im Patienten ohne Eingriff erkennen und aus den so gewonnenen Daten Bilder erstellen. Kleinste Krebsherde im Organismus werden präzise lokalisiert. PET (-CT) erspart dem Patienten einen beschwerlichen Diagnosemarathon sowie gegebenenfalls Operationen auf Verdacht, Therapien können optimiert und Leben verlängert werden.

Beide Veranstaltungen erzielten außerordentlich große Resonanz, sowohl das Symposium „Innovatives Bildgebungsverfahren für begleitende Diagnostik und Früherkennung – kosteneffizient und therapieoptimierend – das PET/CT in der niedergelassenen Praxis“ als auch die anschließende politische Diskussionsrunde. Die zahlreichen Anfragen veranlassen uns, die Vorträge zu dokumentieren.

Besonderer Dank für die gelungenen Veranstaltungen sowie für die Unterstützung dieser Publikation gilt den Referenten und den Schirmherren Prof. Dr. Klaus Höffken, dem Präsidenten der Deutschen Krebsgesellschaft, und Prof. Dr. Hans-Olaf Henkel, dem Präsidenten der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V.

Inhalt

1. Grußwort	4
– Minister Gerry Kley	4
2. Erstattungssituation	5
– Prof. Dr. Dr. Peter Oberender: <i>Kosten-/Nutzen-Analyse der PET- UND PET/CT-Diagnostik am Beispiel des nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinoms (NSCLC)</i>	5
– Dr. Klaus-Peter Thiele: <i>PET- UND PET/CT-Diagnostik aus der Sicht des MDK</i>	7
– Dr. Jörg Marienhagen: <i>Evidenzprinzipien in der Nuklearmedizin</i>	10
– Joachim Manz: <i>Die Erstattung der PET- UND PET CT-Diagnostik – unerwartete Hürden für das Antragsverfahren im Gemeinsamen Bundesausschuss</i>	11
– Michael Reitermann: <i>Technische Innovationen in der funktionellen Bildgebung – Marktentwicklung, Technologie, Applikationen und Molekulare Medizin</i>	13
– Prof. Dr. Jörg Mahlstedt: <i>PET in der ambulanten Praxis</i>	14
– Prof. Dr. Frans Corstens (Protokoll des Vortrags): <i>Welche PET-Indikationen werden heute international als gesichert angesehen? Über die internationale Entwicklung der PET-Diagnostik</i>	15
3. Funktionsweise PET (-CT)	16
– Prof. Dr. Frank Rösch: <i>Molecular Imaging – Biochemische Ansätze der PET</i>	16
– Prof. Dr. Andreas Bockisch: <i>PET/CT in der Klinik</i>	18
– Thomas Beyer: <i>Was leistet die PET/CT-Diagnostik?</i>	20
4. Erfahrungsberichte und Studien	22
– Prof. Dr. Wolfgang Mohnike: <i>Erste Erfahrungen mit PET/CT im niedergelassenen Bereich, Klinische Highlights – ökonomische Daten</i>	22
– Dr. Heikki Minn: <i>[¹¹C]Choline PET in Prostate Cancer – An Oncologist’s View</i>	23
– Dr. Oliver Blankenstein: <i>PET/CT bei Nesidioblastose</i>	25
– Prof. Dr. Volker Pink: <i>PET-Diagnostik in der PNEUMOLOGIE – Erfahrungen aus einer engen Kooperation</i>	26
– Prof. Dr. Regine Kluge: <i>PET zur Therapieentscheidung und Prognosevorhersage bei M. Hodgkin im Kindesalter – Protokoll der GPOH-HD 2003 Studie</i>	29
– Prof. Dr. Ulrich Pison: <i>Perspektiven der Molekularen Bildgebung mittels PET</i>	30
– Dr. Traugott Eberhard: <i>Erfahrungen und Überraschungsmomente eines Radiologen mit PET/CT</i>	31
5. Ausblick	34
– Prof. Dr. Dr. Roland Felix: <i>Schlussbemerkungen</i>	34
6. Impressum	36

1. Grußwort

Gerry Kley,

Minister für Gesundheit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt

Es ist ein hervorragendes Anliegen, eine neue Diagnosemethode der breiten Öffentlichkeit vorzustellen und über die Möglichkeiten ihrer breiten Implementierung zu debattieren.

Betrachtet man den medizinischen Blick über die Zeit, dann registrieren wir, dass jener zunächst darin bestand, den kranken Körper mit den üblichen Sinnen zu analysieren. Dann begann man in der Anatomie mit der Untersuchung von Leichen, der medizinische Blick richtete sich in den toten Körper. Später kam zunächst die Erfindung der Röntgen-Diagnostik, man war nun in der Lage, auch durch den lebenden Körper zu sehen. In der Folgezeit ermöglichten es die Sonographie und die Endoskopie auch, in den lebenden Körper hinein zu schauen.

Der weitere Fortschritt durch Digitalisierung und Reproduktion von Daten brachte den Körper in eine Datenmatrix und lieferte reproduzierbare und validierbare Daten. Die Verknüpfung mit der Computertechnik gestaltete schließlich den lebenden Körper zu einer Benutzeroberfläche. Wichtig in diesem Zusammenhang sind auch die Entwicklungen in der Molekularbiologie. Wir befinden uns in einem Stadium, in dem eigentlich alles möglich erscheint.

Rückblickend bedeutete jeder dieser einzelnen Schritte immer die Hoffnung, alle Krankheiten auszumerzen und uns das ewige Leben zu bescheren. Wir wissen mittlerweile, dass unsere Möglichkeiten begrenzt sind und dass der menschliche Körper und all die Lebensformen, die ihn besiedeln, schier unendlich sind in ihrer Vielfalt und Variabilität. Nichtsdestotrotz glaube ich, dass wir mit der Technologie PET(-CT) heute einen Schritt weiter gekommen sind. Das Verständnis der einzelnen Vorgänge eröffnet uns neue Möglichkeiten, Krankheiten selektiv zu bekämpfen.

Die bisherige Nichtaufnahme in den Katalog des Gemeinsamen Bundesausschusses muss man weiter betrachten. Wir kennen die Studien aus den USA, die diesen Prozess begleiten, und ich bin mir sicher, dass der Nutzen, wenn er denn real nachgewiesen ist, auch dementsprechend berücksichtigt werden wird. Wir haben leider zur Zeit im Bereich der Medizin das Problem, dass wir zwar eine ständige Produktoptimierung haben, aber die Prozessoptimierung zurückhängt. D.h. bei der Frage, ob wir alte Technologien durch neue ersetzen, scheint noch allzu häufig die Politik gefragt zu sein. Deswegen glaube ich, ist es auch sehr wichtig, immer wieder diese Verknüpfung zu suchen zwischen Wissenschaft und Politik, die gerade im Bereich der Gesundheitspolitik sich nur miteinander weiter nach vorn bewegen können.

2. Erstattungssituation

KOSTEN-/NUTZEN-ANALYSE DER PET- UND PET/CT-DIAGNOSTIK AM BEISPIEL DES NICHT-KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOMS (NSCLC)

Peter Oberender

Die ökonomischen Grundlagen der PET und der PET/CT zeigen sich in ihrem Verhältnis von Kosten und Nutzen. Für eine erfolgreiche Behandlung ist eine exakte Bestimmung der Tumorausbreitung entscheidend. Die PET ermöglicht durch präzisere Diagnosen zielgerichtetere und auch fallbezogenerere Behandlungen, verbessert also das klinische Management. Selbst wenn es dadurch teurer wird, muss man diskutieren, ob der Einsatz nicht dennoch sinnvoll ist.

Was sind die Grundlagen einer ökonomischen Evaluation? Der Ökonom macht Kosten-Nutzen-Vergleiche. Er versucht, eine monetäre Bewertung aller Nutzen und Kosten zu machen. D.h. es werden die Einsparungen und die Interventionskosten voneinander abgezogen. Das ist der sogenannte Netto-Nutzen.

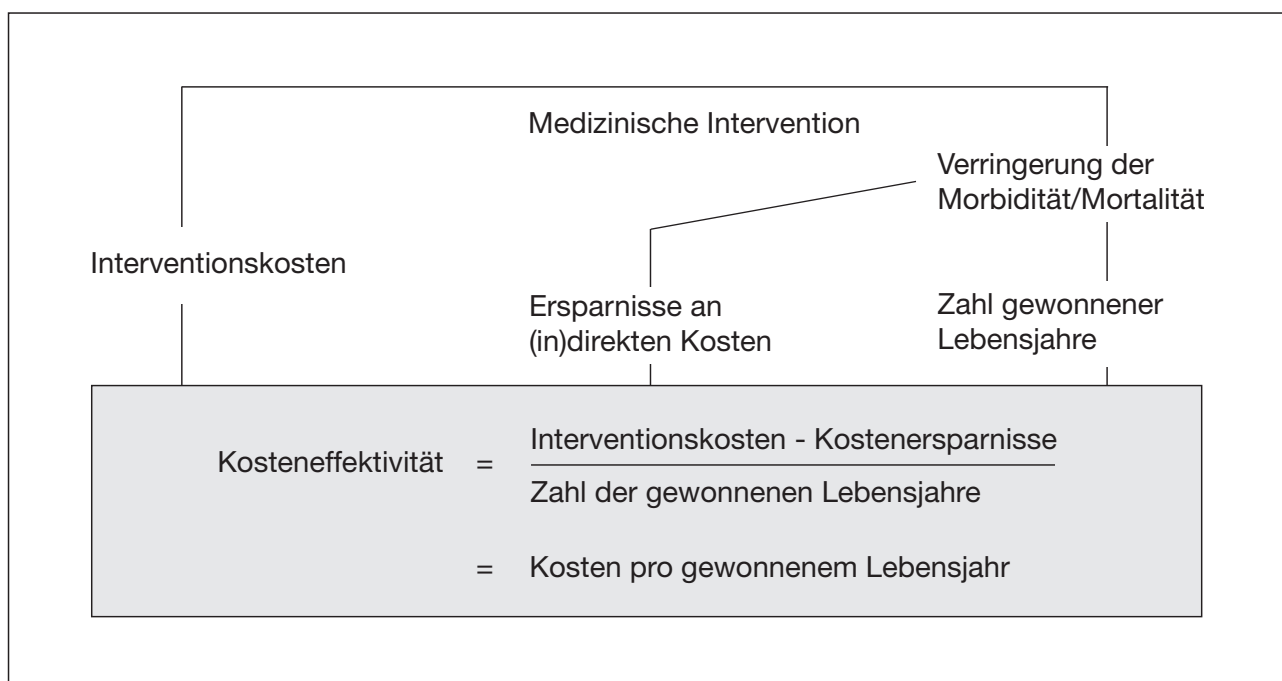
$$\text{Nettonutzen} = \text{Einsparungen} - \text{Interventionskosten}$$

Das ist die eine Methode. Sie ist methodisch nicht ganz sauber. Warum? Weil ich eine Bezugsgröße brauche, etwa wie viele Menschen betroffen sind

oder wie viele Lebensjahre ich berechne. Für diese wiederum setze ich einen Geldwert fest: Z.B. werden für ein gewonnenes Lebensjahr 50.000 US-Dollar als gesellschaftlich akzeptabler Wert angesehen.

Auf der anderen Seite haben wir die medizinische Intervention, die PET-Untersuchung. Wir müssen also nach ihren Kosten fragen. Und dann müssen wir sie in Relation zu den Einsparungen und den gewonnenen Lebensjahren setzen. D.h. was spare ich dadurch ein, dass ich durch PET eine niedrige Mortalität habe, die Menschen also später sterben? Und was bedeutet das für die Morbidität, also hinsichtlich der Folgeerkrankungen? Sie sehen, das ist die exaktere Methode.

Was geschieht, wenn ich die neue Methode FDG-PET (PET mit 18-F-Desoxyglukose) anwende? Meine Diagnose wird jetzt valider. Die mittlere Spezifität und Sensivität liegen höher als bei der alleinigen CT-Diagnostik. Eine zusätzliche FDG-PET-Diagnostik, etwa bei der Abklärung vermuteter nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome, reduziert das Risiko einer nichtkurativen Thorakotomie um 51%. PET halbiert die Zahl der Operationen, die sich im Nachhinein als überflüssig erweisen, von 41% auf 21% (van Tinteren et al., 2002, The Lancet). Das ist ein unwahrscheinlicher Fortschritt.



2. Erstattungssituation

Die PET steigert die Effektivität der Diagnostik. Ich kann überflüssige Operationen vermeiden. Ich kann die Überprüfung falsch-positiver CT-Befunde durch Biopsie und MRT unterlassen. Bei der Identifizierung hoffnungsloser Fälle sind überflüssige Strahlentherapien vermeidbar. Und dann denken Sie bitte an die Einsparung intangibler Kosten. Es gibt nichts Schlimmeres für Patienten, als dass man falsch-positive Prognosen macht. Denken Sie an die Angst, denken Sie an die Ungewissheit.

Ein sehr aktuelles Review (Weber et al., 2003, Nuklearmedizin) führt die folgenden, in Entscheidungsanalysen errechneten Kosten-Nutzen- bzw. Kosten-Effektivitäts-Relationen bei präoperativem PET-Staging nach negativen CT-Befunden auf. Bei der Kosteneffektivität werden die Kosten der Behandlung durch die geretteten Lebensjahre dividiert. Die Anzahl der durch PET-Einsatz gewonnenen Lebensjahre wird in klinischen Studien anhand der Effektivität der Methode ermittelt. Die Bewertung „kosteneffektiv“ wird anhand einer Grenze getroffen. Hier wird ein Betrag von 50.000 US-Dollar pro Lebensjahr als gesellschaftlich akzeptabel unterstellt. Man sagt, bis etwa zu diesem Betrag ist die Gesellschaft bereit, die zusätzlichen Kosten für den Nutzenzugewinn in Kauf zu nehmen.

genknötchen (Dietlein et al., 2000, European Journal of Nuclear Medicine). Welche Kosten entstehen gemessen an den geretteten Lebensjahren? Wir sehen im Vergleich, dass PET mit 3.218 Euro günstiger ist als die Alternativen. Wenn wir daher von der chirurgischen Maßnahme als Basisstrategie ausgehen, ergibt sich eine Ersparnis von etwa 7.000 Euro pro Lebensjahr.

Bei aller Effizienz der Abklärung vermuteter Lungenkarzinome darf es nicht angehen, dass PET im Rahmen eines bevölkerungsweiten Screenings eingesetzt wird. Da sind sich die Kassen mit den Medizinern wohl einig. Wir können nicht mit der Schrotflinte mal eben losschießen, wie es früher einmal mit der Knochendichtemessung gemacht wurde. Wichtig ist, die Methoden gezielt und zielgruppenorientiert zur weiteren Diagnostik einzusetzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zum Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen die FDG-PET das nicht-invasive bildgebende Verfahren mit der höchsten Genauigkeit darstellt. Wird FDG-PET zur stadiengerechten Therapieauswahl additiv angewendet, sind signifikant bessere operative Therapieergebnisse zu beobachten. Zudem sinkt die

Land, Jahr	€ / gerettetem Lebensjahr	Einsparung / Patient (€)	Bewertung der PET
USA 1996		- 1.100	Dominant
Japan, 2000	1.850		Kosteneffektiv
USA, 1998	25.000		Kosteneffektiv
USA, 1998		-30	Dominant
D, 2000	140		Kosteneffektiv

Die Ergebnisse variieren stark. Das hängt zusammen mit der Kultur der Medizin. Man behandelt unterschiedlich. Daher kommen zwei der aufgeführten Studien zu dem Schluss, sogar Kosteneinsparungen bei zusätzlichem Nutzen durch PET realisieren zu können (Dominant). Alle Ergebnisse stimmen darin überein, dass dieses Verfahren hinsichtlich der Effizienz überlegen ist.

Nehmen wir einen deutschen Ausgabenvergleich verschiedener Strategien zur Abklärung einzelner Lun-

Rate nicht-kurativer Thorakotomien. Die durch additive FDG-PET-Diagnostik verursachten Kosten werden weitgehend von den Einsparungen bei der invasiven Diagnostik und bei den nicht-kurativen Operationen abgedeckt. Bei der gezeigten Studie hat ein gerettetes Lebensjahr nur 140 Euro in Deutschland gekostet. Wenn man dazu die Lebensqualität berücksichtigt, dann wird das Ergebnis noch günstiger. Warum? Weil ein Patient, der nicht operiert wurde, tatsächlich eine höhere Lebensqualität hat als jemand, der eine Chemotherapie über sich ergehen hat lassen.

Basisstrategie als Referenzvergleich	Strategiewahl	€ / gerettetem Lebensjahr
„wait and watch“	FDG-PET	3.218
	Untersuchende Chirurgie	4.210
	Nadelbiopsie	6.120
Untersuchende Chirurgie	FDG-PET	- 6.912

Herr Prof. Dr. Dr. Oberender ist Direktor der Forschungsstelle für Sozialrecht und Gesundheitsökonomie an der Universität Bayreuth und Direktor des „Instituts für angewandte Gesundheitsökonomie“

(IaG). Zudem hat er die Position des stellv. Vorsitzenden des Bundesschiedsamtes für die vertragsärztliche Versorgung inne.

PET- UND PET/CT-DIAGNOSTIK AUS DER SICHT DES MDK

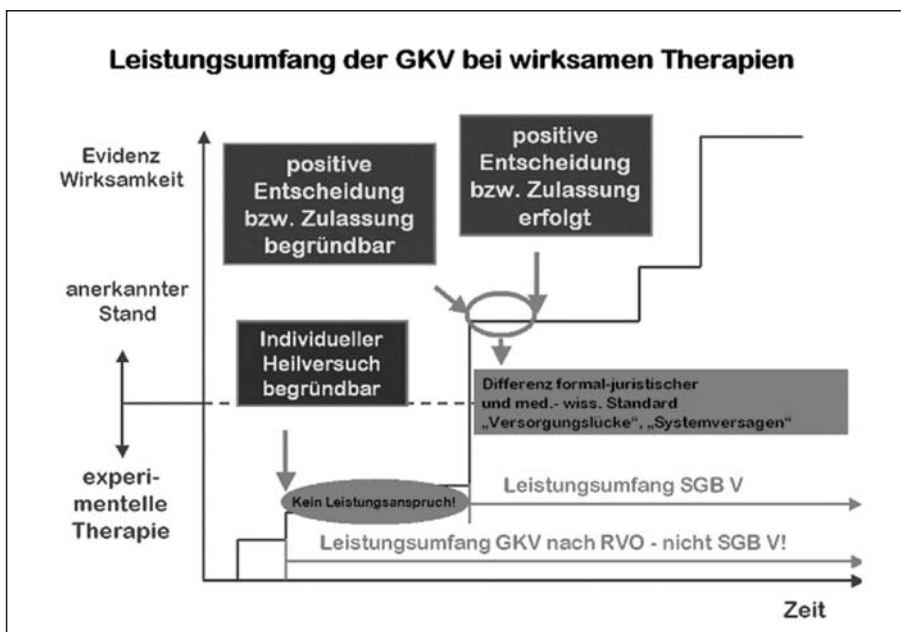
Klaus-Peter Thiele

Eines vorweg: Ich spreche nicht für die Gesetzliche Krankenversicherung, weil ich das nicht darf und dazu nicht berufen bin. Ich spreche als Mitarbeiter des Medizinischen Dienstes der Gesetzlichen Krankenversicherung (MDK), aber das Gesagte stellt meine persönliche Meinung dar und darf nicht als offizielle Position des MDK verstanden werden. Leistungsrechtliche Entscheidungen schließlich trifft ausschließlich die GKV. Es ist wichtig, dass man das nicht verwechselt.

Wie macht es die Gesetzliche Krankenversicherung, wie machen wir es in der Bundesrepublik Deutsch-

land, wenn wir den Leistungsumfang der GKV bei wirksamen Therapien beurteilen? Welche Kriterien legen wir an?

Die waagerechte Achse in der Grafik ist die Zeitachse, die senkrechte verdeutlicht die zunehmende Evidenz. Irgendwo liegt eine waagerechte Linie. Den Bereich darüber nennen wir den „Anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft 1“. Letztlich legen wir diesen durch gesellschaftlichen Konsens fest. Darunter liegt die „Experimentelle Therapie“. Mit dem Zeitverlauf steigt die Menge des Wissens. Ab einem bestimmten Punkt ist der „Individuelle Heilversuch“ begründbar, beispielsweise, wenn auf einem großen Kongress das erste Abstract mit 20 Patienten präsentiert wird. Ab da ist es ethisch vertretbar, eine Therapie bei einem Patienten zu versuchen. Irgendwann später wird dann die Grenze überschritten, ab der man sagt, dass es „Anerkannter Stand“ sei. Ab diesem Augenblick ist eine positive Entscheidung für die Anerkennung einer Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Folge einer Leistungspflicht der GKV im



Punkt ist der „Individuelle Heilversuch“ begründbar, beispielsweise, wenn auf einem großen Kongress das erste Abstract mit 20 Patienten präsentiert wird. Ab da ist es ethisch vertretbar, eine Therapie bei einem Patienten zu versuchen. Irgendwann später wird dann die Grenze überschritten, ab der man sagt, dass es „Anerkannter Stand“ sei. Ab diesem Augenblick ist eine positive Entscheidung für die Anerkennung einer Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Folge einer Leistungspflicht der GKV im

2. Erstattungssituation

ambulanten Sektor begründbar. Auf die Regeln für diese Entscheidung werde ich noch eingehen. Der untere waagerechte Pfeil illustriert den Leistungsumfang der GKV nach der Reichsversicherungsordnung (RVO) – nicht nach dem SGB V. Dieser setzt beim individuellen Heilversuch ein. Der Leistungsumfang nach SGB V kommt später – ab dem Augenblick, wo die positive Entscheidung begründbar ist. Diese Entscheidung kommt notgedrungen später als der Augenblick, zu dem das notwendige Wissen dafür vorhanden ist. Diese Lücke, die Differenz zwischen dem formal-juristischen und dem wissenschaftlichen Standard, ist das, was auch als Versorgungslücke oder Systemversagen klassifiziert wird, je nachdem, wie man es nennt. Der Unterschied zwischen individuellem Heilversuch und ausreichenden Daten für eine positive Entscheidung, das ist das, was den Versicherten durch die Umstellung von RVO auf SGB V verloren gegangen ist. Der Anspruch auf den individuellen Heilversuch steht heute nicht mehr zur Diskussion.

Im ambulanten Bereich wurde PET durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen der Anlage B zugeordnet, d.h. von der Erstattung ausgeschlossen. Man hat sich dabei auf FDG (18-F-Desoxyglukose), die einzige in Deutschland zugelassene Substanz zur Durchführung von PET in damals zugelassenen Indikationen, beschränkt. Beim Rest bestand „mangels Zulassung sowieso keine Leistungspflicht“. Dies ist vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit nicht nur nicht beanstandet, sondern durchaus auch aktiv begleitet worden. Danach oder relativ zeitgleich hat das Bundessozialgericht mit seinem Off-Label-Use-Urteil² festgestellt, dass es nicht statthaft ist, prinzipiell zwar zugelassene, aber in einer anderen relevanten Indikation nicht zugelassene Medikamente a priori aus der Versorgung auszuschließen, wenn überwältigende Evidenz für deren Wirksamkeit auf diesem Gebiet gegeben ist. Dann darf der Arzt im Einzelfall nicht auf den Umfang des Zulassungsantrages beschränkt sein, den das Pharmaunternehmen gestellt hat.

Im Übrigen gab es eine neue Zulassung mit einer erweiterten Indikation (Flucis™, ein weiteres FDG-Präparat), so dass insgesamt Zweifel an der weiteren rechtlichen Tragfähigkeit der negativen Entscheidung des Bundesausschusses sicherlich nicht unbegründet sind. Aber: Der Beschluss ist nach wie vor geltendes Recht und ist durch den MDK anzuwenden!

Die Möglichkeiten der GKV und des MDK, Beschlüsse des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkas-

sen unbeachtet zu lassen, sind ebenfalls Gegenstand eines Urteils des BSG gewesen (ASI-Urteil³): In diesem hält es in etwa fest, dass Richtlinien des Bundesausschusses untergesetzliche Rechtsnormen seien, deren Kontrolle bzw. das Feststellen des sog. Systemversagens den Gerichten obliege, denen allein die Verwerfungskompetenz zukomme. Der MDK irre, wenn er der Ansicht sei, er könne das Vorliegen des Systemversagens feststellen. Im Sinne der Rechtmäßigkeit der Verwaltung könne er eine entscheidungserhebliche Vorschrift nicht deshalb unangewendet lassen, weil er sie für verfassungswidrig oder unrechtmäßig halte.

Es ist von Seiten der GKV und des MDK versucht worden, im Dialog mit dem BMGS so etwas wie einen „Nicht-Anwendungs-Erlass“ zu konstruieren. Der Standpunkt des Ministeriums – nach einem Wechsel in der Führung – war aber, das Urteil zeitnah zur Grundlage der weiteren Verwaltungspraxis zu machen.

Zur Zeit wird für den stationären Bereich der Antrag auf Erstattung der PET beim Gemeinsamen Bundesausschuss beraten. Bis dahin ist die Methode aus der teil-, prä-, post- und vollstationären Versorgung nicht ausgeschlossen, und es gibt eine Vergütungsvereinbarung, über die man glücklich oder unglücklich sein mag.

Aber: Die vollstationäre Aufnahme des Patienten nur zwecks Durchführung einer PET ist zweifelsohne gesetzwidrig, weil im Gesetz eindeutig steht⁴, dass „ein Anspruch auf Aufnahme nur dann besteht, wenn nach Prüfung durch das Krankenhaus“ – das Krankenhaus wird also zur eigenen Prüfung verpflichtet und kann sich nicht auf eine Einweisung berufen – „das Behandlungsziel nicht durch eine andere, insbesondere ambulante Behandlung, erreichbar scheint.“ Und da die Prüfung dabei nach medizinischen, nicht nach wirtschaftlichen Kriterien zu erfolgen hat, ist dies bei einer PET-Untersuchung meist fraglich.

Was hätten wir gerne als MDK? Wir hätten gerne schöne Studien. Und: Die Beurteilung diagnostischer Studien ist durchaus nicht trivial. Zwei ganz kleine Beispiele: Das erste ist Prognoseverbesserung durch Diagnostik⁵.

Wir unterstellen, es gebe drei abgrenzbare Gruppen von Patienten: Grüne, Gelbe und Rote. Die Grünen

¹ § 2 Abs. 1 Satz 2 SGB V

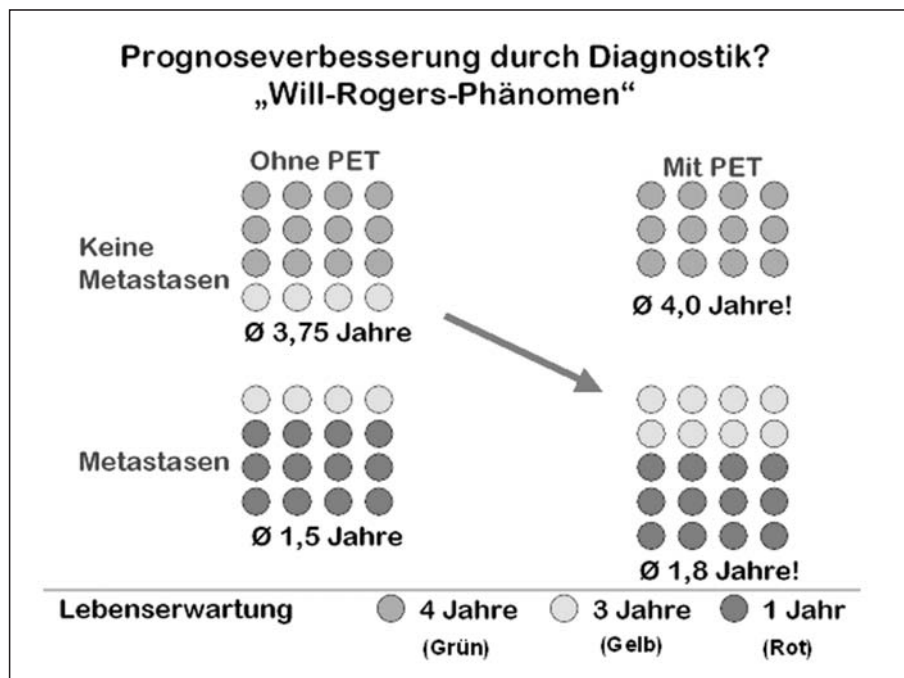
² Urteil vom 19.3.2002, B 1 KR 37/00 R

³ Urteil vom 28.3.2000, B 1 KR 11/98 R

⁴ § 39 Abs. 1 Satz 2 SGB V

haben keine Metastasen und vier Jahre Lebenserwartung, die Gelben ganz wenige Metastasen und drei Jahre Lebenserwartung, die Roten viele Metasta-

Die zweite Sache ist, dass es nicht ausreicht, mit der PET-Diagnostik eine Erkrankung nur früher zu diagnostizieren als sonst. Wenn Sie bei unveränderlichem Ablauf einer Erkrankung nur früher feststellen können, dass sie so und nicht anders ablaufen wird, dann ist dem Patienten damit nicht unmittelbar geholfen. Stellen Sie sich vor, wir hätten eine diagnostische Methode, wo ich hier im Kreis drei Leuten sagen könnte, dass sie in fünf Jahren sicher tot sind, aber wir können leider nichts dagegen tun – ob das wirklich ein Fortschritt ist, ist die Frage. Die frühere Diagnose eines Zustandes, der sich dann doch nicht ändern lässt, ist ein Scheingewinn.



sen und ein Jahr Lebenserwartung. Das Problem ist die Zuordnung der Gelben. Links der Zustand ohne PET – wir haben mit den gängigen Methoden festgestellt: keine Metastasen. Hier landen dann alle Grünen sowie die Hälfte der Gelben, die Durchschnittslebenserwartung liegt bei 3,75 Jahren. Im Vergleich dazu hat die Gruppe mit Metastasen bei gängiger Diagnose 1,5 Jahre Lebenserwartung.

Jetzt ziehen wir PET hinzu. Damit identifizieren wir die Gelben alle korrekt als metastasiert und erreichen dadurch, dass in der PET-Gruppe die Patienten der „keine-Metastasen-Gruppe“ plötzlich vier Jahre leben. Gleichzeitig erreichen wir in der Metastasen-Gruppe dadurch, dass die Gelben mit ganz wenig Metastasen und langer Lebenserwartung dazukommen, eine Lebenserwartung von 1,8 Jahren. Das heißt zu Deutsch, obwohl kein Patient auch nur eine Sekunde länger oder kürzer lebt, hat sich nur durch das Umgruppieren die durchschnittliche Lebenserwartung der Gruppen erhöht und die Gruppenstärke verändert.

Krankheitsablaufes möglich ist, eine Intervention, die den Patienten einen echten Gewinn bringt, ermöglicht wird. Und wir hätten gerne Daten, die das belegen. Das heißt, der MDK wünscht sich qualitativ hochwertige Studien mit patientenrelevanten Endpunkten: tatsächlich längeres Leben wegen einer möglichen Intervention, wegen einer möglichen Behandlung. Oder aber weniger Operationen oder Bestrahlungen, wenn diese nicht mehr helfen, aber den Patienten nur belasten – also eindeutig belegten Gewinn an Lebensqualität.

Diese Daten sind machbar. Wir haben in den entwickelten Industrieländern zusammen sicher allein eine halbe Million Neuerkrankungen pro Jahr an Lungenkrebs, an Darmkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs. Hier müssen wir fordern, dass die Daten tragfähig sind.

Für uns ist weiter nicht plausibel, dass ein offensichtlich ganz überwiegend ambulantes Verfahren in der ambulanten Therapie derzeit vollständig ausgeschlossen, stationär hingegen im Grundsatz erlaubt ist. Das bringt uns im MDK gelegentlich in argumentative Probleme, die wir gerne los wären. Das heißt, wir hätten gerne eine einheitliche Bewertung sowohl ambulant als auch stationär, da die wissenschaftliche Grundlage auf beiden Gebieten offensichtlich nur gleich sein kann.

⁵ u.a.: Christensen D. The Will Rogers phenomenon: Roping the effects of a new cancer staging system. J Natl Cancer Inst. 2003 Aug 6; 95(15):1105-6; Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med. 1985 Jun 20; 312(25):1604-8

2. Erstattungssituation

Und was wir gerne hätten, sind – wie gesagt – Studien, die einen wirklich evidenzbasierten, eindeutig empirisch belegten Zusatznutzen für den Patienten zeigen. Vielen Dank.

Dr. Klaus-Peter Thiele ist stellv. Leiter des Kompetenz Centrum Onkologie in Düsseldorf.

EVIDENZPRINZIPIEN IN DER NUKLEARMEDIZIN

Jörg Marienhagen

Ich möchte mit einem bekannten Zitat des Nestors der evidenzbasierten Medizin David Sackett beginnen: „Was ist evidenzbasierte Medizin? Sie ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten Evidenz für die Versorgung individueller Patienten.“ Die Versorgung des individuellen Patienten steht hier an zentraler Stelle. Die evidenzbasierte Medizin stellt die Werkzeuge bereit, um eine Neubewertung bisher akzeptierter medizinischer Verfahren durchzuführen.

Ein zweites Zitat von David Sackett ist weniger bekannt, aber genauso wichtig: „Was evidenzbasierte Medizin nicht ist. Manche fürchten, dass die EBM von Einkäufern von Gesundheitsleistungen und von Managern gekidnappt (im Englischen: hijacked) wird, um die Kosten der Krankenversorgung zu reduzieren. Das wäre nicht nur ein Missbrauch des Konzepts, sondern auch ein fundamentales Missverständnis der finanziellen Konsequenzen.“ Und genau dieses Hijacking, dieses Kidnappen ist in Deutschland im Jahre 1999 passiert, als die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin unter Missbrauch des ursprünglichen Konzeptes auf die Systemebene der Gesundheitspolitik transformiert wurden. Damit wurde ein Paradigmenwechsel in der Bewertung medizinischer Verfahren eingeleitet. Dieser Prozess ist noch nicht abgeschlossen. Das neue GKV-Modernisierungsgesetz hat ihn fortgeführt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat wesentlich erweiterte Kompetenzen bekommen. Die anstehende Novellierung des Arzneimittelgesetzes, die jetzt demnächst beraten wird, wird nochmals zu einer erheblichen Verschärfung der Situation, gerade auch was Radiopharmaka angeht, führen.

Worin liegt nun dieser Paradigmenwechsel? Ich möchte Ihnen das an dem entscheidenden Standard für den evidenten Nutzen eines Untersuchungsverfahrens zeigen, der von der evidenzbasierten Medizin angewendet wird. Es gibt eine Evidenzhierarchie von 1 bis 4, und der Nutzen eines neuen Verfahrens wird von verschiedenen Gremien, jetzt dem Gemeinsamen Bundesausschuss, anhand dieser Evidenzstufen

beurteilt. Die Evidenzstufe 1, die höchste Evidenzstufe, fordert bei der Bewertung neuer Diagnoseverfahren eine randomisierte klinische Studie nach ganz bestimmten definierten Kriterien der Good Clinical Practice (GCP), also nach Zulassungskriterien für Arzneimitteln, und zwar auf klinische Endpunkte bezogen. Es wird nicht der Nachweis hoher Sensitivität oder hoher Spezifität gefordert, sondern der klinische Nutzen des neuen Verfahrens.

Das Interessante ist, dass es im Jahr 1999, als dieses Verfahren vorgeschrieben wurde, überhaupt kein evaluiertes Paradigma für solche Studien gegeben hat. Weder in der Radiologie noch in anderen bildgebenden Modalitäten gab es solche Untersuchungen.

Der zweite Punkt, der nachdenklich macht, ist, dass gerade unter den Protagonisten der evidenzbasierten Medizin diese Evidenzhierarchien ausgesprochen umstritten sind, weil sie eigentlich keine Bewertung der so genannten externen Validität eines Verfahrens zulassen.

Ich möchte jetzt nicht auf den noch aktuellen Streit eingehen, ob Randomisierung von Diagnosestudien überhaupt sinnvoll ist, ob es erforderlich ist, das zu tun. Im letzten Jahr hat man dazu einige Diskussionen in den verschiedenen Fachzeitschriften lesen können. Ich möchte nur auf eines hinweisen. Ein prinzipiell geeignetes Studiendesign wurde erstmals von einer niederländischen Arbeitsgruppe vorgestellt, die so genannte PLUS-Studie. Im Jahr 2001 ist das Design formuliert worden in *Controlled clinical trials*. Im *Lancet* ist das Ergebnis der Studie im Jahr 2002 publiziert worden⁶. Und dieses sehr innovative Design möchte ich kurz vorstellen.

Zunächst einmal: PLUS heißt „PET in Lung Cancer Staging“. Es geht um das nicht-kleinzellige Bronchi-

⁶ Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 2002; 359; 1388-1392

alkarzinom. Die Studie ist eigentlich verblüffend einfach aufgebaut: Man hat Patienten, denen eine Operation wegen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bevorstand, nach Einverständnis in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe hat das konventionelle Staging, hier CWU, und das konventionelle Work-Up mit CT/MR nach den jeweils lokalen Standards bekommen. Die andere Gruppe hat zusätzlich ein PET bekommen. Die PET-Bilder wurden dann befundet und die Information den Kollegen gegeben, die dann nach klinischen Kriterien entschieden haben, was mit den Patienten weiterhin passieren sollte. Endpunkt dieser Studie war die Vermeidung überflüssiger Thoraxeingriffe, etwa bei fortgeschrittenem Tumorleiden oder bei benignen Erkrankungen. Diese Studie hat allen geforderten Qualitätskriterien der Good Clinical Practice und den jeweiligen statistischen Qualitätsnormen voll entsprochen. Wir haben also eine detaillierte Hypothesenformulierung. Wir haben eine Fallzahlberechnung, wie man sie in diagnostischen Studien bislang selten findet. Wir haben Randomisierung. Wir haben intention to treat-Auswertung – ein ganz innovatives Vorgehen bei Diagnostikstudien. Und wir haben diese patientenrelevanten Endpunkte.

Das Interessante an dieser Studie ist, dass sie multizentrisch durchgeführt wurde. Die PET-Untersuchung wurde zentral ausgeführt und ausgewertet, die anderen Studienaspekte, also die Therapie und das konventionelle Staging, wurden nach den jeweils gültigen lokalen Standards in den neun an der Studie beteiligten Zentren bearbeitet. Dies ist unter evidenzbasierten Kriterien ganz wichtig, denn es war hier eine Abbildung der realen Versorgungssituation in dieser Studie gegeben.

Die Ergebnisse wurden nach den Vorgaben des Konsortiums als Flussdiagramm dargestellt: Es ließ sich bei einer Power von 90 % und einer Irrtumswahr-

scheinlichkeit von 5 % ein signifikantes Ergebnis nachweisen, das besagt, dass die Anwendung von PET als zusätzliches diagnostisches Tool zu einer Reduktion der überflüssigen Thoraxeingriffe um die Hälfte führt. In die Terminologie der evidenzbasierten Medizin umformuliert bedeutet das eine so genannte *number needed to treat* von 5. D.h. Sie müssen 5 Patienten mit PET untersuchen, um einen überflüssigen Eingriff zu vermeiden. Das ist eine sehr gute „Performance“, wenn man das etwa mit medikamentösen Strategien vergleicht.

Die PLUS-Studie ist im Grunde genommen ein Modell für eine Studie, die allen Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügt. Sie hat ein randomisiertes Design, sie hat klinisch und ökonomisch relevante Outcomes, sie erfüllt hohe Qualitätsstandards, sie hat nach evidenzbasierten Kriterien eine hohe Efficacy, d.h. eine hohe interne Validität. Sie bildet das ab, was sie abbilden will. Das hört sich trivial an, ist es aber nicht. Und sie hat eine hohe Gültigkeit unter Alltagsbedingungen, weil sie im Grunde genommen die lokalen Versorgungssituationen abbildet.

Ich möchte noch einmal den Altmeister David Sackett zitieren: „Ärzte, die evidence-based medicine praktizieren, werden die effektivsten Verfahren identifizieren und anwenden, um die Lebensqualität und -dauer der Patienten zu maximieren.“ Das Zitat geht weiter: „Auch wenn die Kosten dadurch nicht gerade sinken werden.“ Ich denke, die evidenzbasierte Medizin ist kein Feind der klinisch tätigen Medizin, der Nuklearmedizin oder anderer Verfahren, sondern – wenn sie recht verstanden und als Anregung genommen wird – sogar der stärkste Verbündete.

Dr. Jörg Marienhagen ist Leitender Oberarzt der Abteilung für Nuklearmedizin und Lehrbeauftragter für Medizinische Biometrie und Statistik am Klinikum der Universität Regensburg.

DIE ERSTATTUNG DER PET- UND PET CT-DIAGNOSTIK – UNERWARTETE HÜRDEN FÜR DAS ANTRAGSVERFAHREN IM GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSS

Joachim Manz

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Anzahl von Einzelanträgen zur Kostenübernahme im ambulanten Bereich hatte der AOK Bundesverband im Mai 1998 die Beratung der PET-Untersuchungen beantragt. Der Bundesausschuss hatte es damals unterlassen, sich dieser Diskussion ernsthaft zu

stellen und den Antrag abgelehnt. In der Folge beschloss der Bundesausschuss am 26.02.2002, die PET nicht in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufzunehmen. So ist die Situation seit dem Inkrafttreten des Beschlusses am 12.05.2002.

2. Erstattungssituation

Durch die GKV Gesundheitsreform 2000 erhielten die deutsche Krankenhausgesellschaft, die Bundesärztekammer und die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen den gesetzlichen Auftrag nach § 137C SGB V, einen Ausschuss Krankenhaus zu bilden. Dieser Ausschuss hat sich am 29.08.2001 in Siegburg konstituiert. Das Gremium setzte sich ursprünglich aus neun Vertretern der Krankenkassen, fünf Vertretern der Krankenhäuser sowie vier Vertretern der Bundesärztekammer und dem Vorsitzenden des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zusammen. Der Ausschuss hatte die Aufgabe, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu prüfen, die im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen angewandt werden oder angewandt werden sollen. Entscheidungskriterien zur Prüfung sind nach § 12 SGB V: Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Sie dürfen also das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken, und damit die Krankenhäuser und die Krankenkassen auch nicht bewilligen.

Der Arbeitsausschuss Methodenbewertung befasst sich mit der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus. Grundlage hierfür ist der §12 des 5. Sozialgesetzbuches (SGB). Der Arbeitsausschuss prüft neue, zur Aufnahme der Versorgung notwendige Verfahren, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden sollen, hinsichtlich des diagnostischen und therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und letztendlich auch der Wirtschaftlichkeit. Dafür muss er umfangreiche eigene Recherchen durchführen und klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, systematische Übersichtsarbeiten sowie vom Arbeitsausschuss bei Bedarf zusätzlich eingeholte Gutachten hinzuziehen. Schlussendlich muss die Qualität der Unterlagen zur jeweiligen Methode beurteilt werden.

Zur Beschlussfassung legt der Arbeitsausschuss dem Krankenhausausschuss eine Empfehlung mit Begründung vor, und nach Verabschiedung durch den Ausschuss wird der Beschluss im Bundesanzeiger veröffentlicht. Damit tritt er dann verbindlich in Kraft. Die Ergebnisse der Überprüfung im Ausschuss Krankenhaus werden in einem Abschlussbericht zusammengefasst und im Internet veröffentlicht.

Kommen wir zu dem Neuantrag der PET im Ausschuss Krankenhaus. In der 7. Sitzung des Aus-

schusses Krankenhaus am 26. März 2003 stand der Beratungsantrag zum Thema PET auf der Tagesordnung. Ergebnis: Der Ausschuss beschließt die Beratung der PET sowie die Erstellung eines Fragebogens zur PET. In der 8. Sitzung des Arbeitsausschusses Methodenbewertung am 15. Mai 2003 wurde der Beschluss zur Zusammensetzung einer Arbeitsgruppe PET getätigt und die Einigung auf Auswertungsbögen gleichsam beschlossen. Die konstituierende Sitzung der Arbeitsgemeinschaft PET war am 29. und 30. August des vergangenen Jahres. Hier gab es dann umfangreiche Diskussionen zur eingereichten Indikationsliste und zur Überarbeitung des Strukturauswertungsbogens. In der 9. Sitzung des Arbeitsausschusses am 30.09.2003 wurde über die konstituierende Sitzung der Arbeitsgruppe PET berichtet und der Indikationskatalog sowie der Studienauswertungsbogen angepasst. In der 10. Sitzung am 26.11.2003 wurde erneut über die Sitzung der Arbeitsgruppe PET berichtet, ein Zwischenbericht zur Prüfung der Tracersubstanzen vorgelegt und die Studien-Auswertungsbögen beschlossen.

Der Antrag auf Prüfung der Methode PET – mit dem Ziel der Zulassung als Leistung der GKV im Rahmen der stationären Krankenhausbehandlung – wurde durch den Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten bei der Arbeitsgruppe Koordinierungsausschuss am 13.05.2003 gestellt. In der Anlage wurde ein Gutachten beigefügt, welches im Auftrag des Bundesverbandes von Prof. Dr. Dr. Lauterbach erstellt worden ist. Beratungsthemen im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137C SGB V waren, entsprechend der Prioritätenfestlegung, folgende indikationsbezogene Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Protonentherapie, ACI, HBO und es kam dann die vierte Indikation hinzu, nämlich die Positronen-Emissions-Tomographie.

Der Ausschuss Krankenhaus hat seine Tätigkeit zum 31.12.2003, wie Sie wissen, beendet. Der gemeinsame Bundesausschuss nach §91 Absatz 7 SGB V wird als sein Rechtsnachfolger neben den Aufgaben in der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus auch Maßnahmen der Qualitätssicherung bei zugelassenen Krankenhäusern beschließen, ebenfalls nach § 137 SGB V. Der Unterausschuss Methodenbewertung wurde in der konstituierenden Sitzung in der Besetzung Krankenhausbehandlung bestätigt. Er wahrt damit die Kontinuität des Arbeitsausschusses Methodenbewertung, des Ausschusses Krankenhaus nach § 137C, der bis zum Jahresende 2003, also bis zum Gültigwerden des GMG, tätig war.

Die konstituierende Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses fand am 13. Januar 2004 statt. Die erste Sitzung zur Krankenhausbehandlung folgte am 9. Februar, das Plenum trat am 27. Februar zusammen, die dritte Sitzung des Plenum war am 16. März und am 20. April tagte der Unterausschuss Methodenbewertung. Somit ist der Antrag zur Protonentherapie und zur Arbeitsgruppe PET-Indikation gestellt. Jedoch ist noch immer keine Entscheidung zur PET/CT gefällt worden.

Die Arbeitsgruppe PET hat im Februar 2004, nach der gesetzlichen Veränderung, ihre Arbeit auch wieder aufgenommen. Seitdem hat sie zweimal getagt. Insgesamt waren es nun schon fünf Sitzungen seit der Gründung. Gegenwärtig ist der Schwerpunkt im Ausschuss, so wurde uns berichtet, das Beratungsthema „Indikation Lunge“. Die Sichtung und Bewertung der Literatur und HTA-Berichte, die bis 2002 vorlagen, ist abgeschlossen. Die selbstständige Bewertung neuer Berichte aus 2003 und 2004 wird vorgenommen. Thema war und ist die Zulassung radioaktiver Arzneimittel zur PET, wie dem gängigem Tracer F18. Auch hier ist der Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser aufgefordert worden, sich der Erweiterung in Hinblick auf neue Tracersubstanzen zu stellen. Der BDPK hat dies im Augenblick erst einmal zurückge-

stellt. Er will zunächst bei F18 bleiben und sich auf den laufenden Antrag zur Anerkennung der PET konzentrieren.

Einer der Antragsstellungsberechtigten für Indikationsanerkennung ist, neben den Spitzenverbänden der Krankenkassen und der Deutschen Krankenhausgesellschaft, auch der BDPK. Im Vorstand des Verbandes hat man sich nun entschlossen einen Unterausschuss zu bilden, um künftig insbesondere neue Indikations-Anträge zukunftsgerichtet unterstützen zu können.

PET/CT hat sich in Europa längst in der klinischen Praxis etabliert. An sechs Standorten (Stand: Okt. 03) ist PET/CT inzwischen in Deutschland existent. Trotz der unerwarteten Hürden beim Antragsverfahren ist es an der Zeit, eine großflächige Nutzung der PET- und PET/CT-Diagnostik im Rahmen von ambulanter und stationärer Behandlung auch in Deutschland zu ermöglichen.

Joachim Manz ist im Vorstand der Rhön-Klinikum AG, Bad Neustadt/Saale sowie stellv. Mitglied des Vorstandes und der Satzungskommission der Deutschen Krankenhausgesellschaft. Weiterhin ist er Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 (7).

TECHNISCHE INNOVATIONEN IN DER FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG – MARKTENTWICKLUNG, TECHNOLOGIE, APPLIKATIONEN UND MOLEKULARE MEDIZIN

Michael Reitermann

Die funktionelle Bildgebung mit PET ist heute ein wesentlicher Antrieb in der Nuklearmedizin. Insbesondere das PET/CT weist eine beeindruckende Marktentwicklung innerhalb der letzten Jahre auf: Über 50 % Marktwachstum im letzten Jahr sprechen eine deutliche Sprache. Vergleicht man das gegenwärtige Wachstum von PET und PET/CT mit den Anfängen der MR-Entwicklung, so sind klare Parallelen erkennbar. Ein paar Zahlen veranschaulichen den Wandel von PET zu PET/CT: In 2002 war das Verhältnis der Absatzzahlen noch ungefähr 2/3 PET zu 1/3 PET/CT. Ein Jahr später hat sich das genau umgedreht. Im laufenden Geschäftsjahr sind nahezu vier von fünf abgesetzten Systemen PET/CT basiert.

Einer der Hauptfaktoren für die Leistung der PET-Systeme ist das verwendete Detektormaterial. Der Detektor ist wie der Motor in einem Auto, er determiniert die Leistung. Wir haben lange Jahre mit dem

Kristallmaterial BGO gearbeitet. Wir haben im Jahr 2000 noch 100 % BGO-Systeme ausgeliefert. Die in diesem Jahr ausgelieferten Geräte verfügen zu mehr als 90 % über das neue und deutlich leistungsfähigere Detektormaterial LSO. Die Hauptkriterien für die Leistungsfähigkeit eines Detektors sind die **Dichte** (Indikator für die Stopping-Power, also wie viele der Quanten werden vom Detektormaterial absorbiert), die **Abklingzeit** (wie schnell können neue Signale erfasst werden), die **Relative Lichtausbeute** (determiniert die Genauigkeit der **Energieauflösung** und der Ortsauflösung) und die Energieauflösung (beeinflusst sehr stark die Unterdrückung entstehender Streustrahlung).

Schaut man sich nun diese Kriterien für die verschiedenen Kristallmaterialien NaI, BGO, GSO und LSO an, so wird klar, dass LSO die besten Eigenschaften hat. Basierend auf LSO haben wir durch die Einfüh-

2. Erstattungssituation

lung des sogenannten Hi-Rez-Detektors die Bildauflösung deutlich verbessert.

Neben dem Bereich der Onkologie, wo zur Zeit einiges passiert, eröffnet sich auch das Feld der Kardiologie für die Modalität PET/CT. Zusammen mit der Technischen Universität München, der Universität in Münster und der Cleveland Clinic arbeiten wir daran, die Applikationen im Bereich Kardiologie voranzutreiben. Der Traum ist das *One Stop Cardiac Shopping*, wo man auf der CT-Seite die Koronarien anschaut und dann die Viability und die Perfusion mit dem PET dazubringt.

Was bedeutet molekulare Bildgebung? Molekulare Bildgebung ist die in-vivo Charakterisierung biologischer Prozesse auf der Zell- oder Molekularebene. Die konventionelle Bildgebung erzeugt eine mehrdimensionale Darstellung von anatomischen Verände-

rungen, die von Krankheiten verursacht werden. Mit ihr erkennen wir also die Symptome. Die molekulare Bildgebung dagegen ist die in-vivo Darstellung von molekularen Veränderungen, die die Ursachen der Krankheiten sind. Stellt die klassische anatomische Bildgebung die Symptome dar, so können wir mit der molekularen Bildgebung die Ursachen erkennen.

Und warum ist PET/CT so ein gutes Tool für die molekulare Bildgebung? Mit PET/CT werden die anatomischen Informationen zusammen mit den funktionellen Informationen in einer Untersuchung erfasst und dargestellt. Dies ist wirklich der neue Weg, um die ganze Bandbreite der Diagnosenotwendigkeiten abzudecken.

Michael Reitermann is President of Nuclear Medicine Group, Siemens Medical Solutions, USA, Inc. Hoffman Estates, Illinois, USA.

PET IN DER AMBULANTEN PRAXIS

Jörg Mahlstedt

Die Bedeutung der onkologischen Positronen-Emissions-Tomographie (Onko-PET) ist im ambulanten Bereich dem stationären Bereich sehr ähnlich, da der typische Onko-PET-Patient nicht bettlägerig ist oder der Intensivpflege bedarf. Die Besonderheit besteht lediglich darin, dass durch „geschickte“ Nutzung formaljuristischer Möglichkeiten die PET im ambulanten Bereich quasi verboten und im stationären Bereich formal erlaubt ist.

Dabei ist die umfassende Beobachtung des Glukosestoffwechsels des gesamten Menschen bzw. Patienten für den Arzt bzw. Wissenschaftler, der an einer ganzheitlichen Beurteilung interessiert ist, eine enorme Attraktion, denn neben der Beantwortung einer besonderen Frage, der Indikation, wird immer der gesamte Körper mit erfasst.

Die FDG-PET ist daher umso attraktiver, je anspruchsvoller der behandelnde bzw. untersuchende Arzt seine Tätigkeit angeht:

FDG-PET ist ein orientierendes Ordnungsprinzip.

Trotz weltweit beeindruckender Akzeptanz der PET mit den unterschiedlichsten Substanzen erleben wir in Deutschland eine Einstellung der Ärzteschaft, die sich gegenüber dem Kassenpatienten als PET-Verweigerung bezeichnen lässt.

PET-Untersuchungen werden trotz ausreichender Information nicht angestrebt, weil:

- die Evidenzlage als unzureichend deklariert wird,
- die PET-Untersuchung schlechthin als zu teuer empfunden wird,
- die ambulante PET-Untersuchung ja „verboten“ ist,
- die PET-Untersuchung aus Konkurrenzgründen ignoriert wird.

Die deutsche Verwaltungsbürokratie beobachtet diese Entwicklung ohne Betroffenheit, da sie selbst ggf. auf diese Untersuchung im Zuge der Privatversicherung ausreichenden Zugriff hat.

Die PET kann man vergleichen mit einem Wind, der Erkenntnis und Fortschritt bringen kann. Was macht der Mensch, wenn Sturm kommt, wenn der Wind stark weht? Manche bauen Mauern, die Stadt Berlin kann berichten, wie sich das Leben und das Wohlbefinden der Menschen hinter einer Mauer entwickelt. Kluge Menschen bauen Windmühlen und nutzen die Kraft des Windes, das haben die Holländer uns schon vor Jahrhunderten gezeigt.

Ich würde mich freuen, wenn die Verantwortlichen, die Entscheidungsträger, die Mandatsträger, die heute unter uns sind, einen Blick hinter die Mauer der PET-Verweigerung tun. Damit wir Nuklearmediziner

alle Patienten unabhängig von ihrer Versicherungsart so versorgen können, wie es ihnen zukommt, unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrungen, die in methodisch gesicherter Weise wissenschaftlich evaluiert und gut sind.

Prof. Dr. Jörg Mahlstedt ist Mitgründer und Seniorpartner der Gemeinschaftspraxis für Radiologie, Nuklearmedizin mit PET und RIA-Labor. Zudem ist er Professor für Nuklearmedizin an der Universität Erlangen/Nürnberg, leitender Oberarzt und Vorsitzender des Berufsverbandes der Nuklearmediziner Deutschlands.

WELCHE PET-INDIKATIONEN WERDEN HEUTE INTERNATIONAL ALS GESICHERT ANGESEHEN? ÜBER DIE INTERNATIONALE ENTWICKLUNG DER PET-DIAGNOSTIK.

Protokoll des Vortrags von Frans Corstens

Prof. Corstens ist in seinem Vortrag detailliert auf die Versorgungslage mit PET in den verschiedenen europäischen Ländern eingegangen (s. auch Graphik auf der Rückseite des Umschlages). Dazu im Folgenden eine kurze Zusammenfassung:

Insgesamt lässt sich in den meisten europäischen Ländern ein starker Aufwärtstrend der Diagnostik PET beobachten. In der überwiegenden Mehrzahl der Länder der EU wird die PET von den jeweiligen sozialen Gesundheitssystemen bezahlt. Die Entwicklung der PET hat in Deutschland früh begonnen, stagniert aber inzwischen.

Die statistisch beste Versorgung mit PET-Geräten hat Luxemburg. Auch in Belgien, Österreich und Dänemark ist die Ausstattung gut. Im mittleren Bereich liegen Frankreich, Italien, Spanien, die Niederlande und Irland. Die Zahl der PET-Geräte wird vermutlich vor allem in Frankreich, Italien und Spanien schnell zunehmen. Wesentlich weiter verbreitet als in Europa ist PET in den Vereinigten Staaten.

Indikationen, die in den meisten europäischen Staaten erstattet werden, sind pulmonaler Rundherd (Dig-

nität, Staging), nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Staging), Ösophagus-Karzinom (Staging, Restaging), Colorectales Karzinom (Staging, Restaging), malignes Melanom (Staging, Restaging), malignes Lymphom (Staging, Restaging), Hirntumore (DD Rezidiv, Strahlennecrose), Kopf- & Halstumore (Staging, Restaging) und Tumore mit unbekanntem Ursprung.

In der Kardiologie gelten Vitalität/Durchblutung, in der Neuropsychiatrie die Diagnostik vor chirurgischen Eingriffen und fiebrige Infektionen mit unbekanntem Ursprung als anerkannte Indikationen. Weiterhin wird auch HIV mit der PET diagnostiziert.

In der Psychiatrie ist die Indikation Epilepsie allgemein akzeptiert. Zudem gibt es mehrere Länder, die jetzt Fieber mit unbekannter Ursache als eine Indikation für PET-Untersuchungen anerkennen.

Prof. Frans Corstens ist Präsident der European Association of Nuclear Medicine und Direktor des Departments of Nuclear Medicine, University Medical Center in Nijmegen.

3. Funktionsweise PET (-CT)

MOLECULAR IMAGING – BIOCHEMISCHE ANSÄTZE DER PET

Frank Rösch

Der besondere Charme der Molekularen Bildgebung ist es, dass mit ihr verschiedene biochemische Prozesse auch in Kombination studiert werden können. Ich möchte zunächst versuchen, die biochemischen und radiopharmazeutischen Ansätze der molekularen Bildgebung für das Zentrale Nervensystem zu verdeutlichen. Im zweiten Teil erläutere ich die Möglichkeiten, die das molecular imaging mit verschiedenen markierten Molekülen für die Tumorbiologie bietet.

Warum versuchen wir überhaupt mit radioaktiv markierten Molekülen eine molekulare Bildgebung, wo wir doch heute bereits über sehr detaillierte morphologische Informationen verfügen? Für viele Veränderungen in der Morphologie sind Störungen im Stoffwechsel der erste Schritt, und in der Regel kann man morphologische Veränderungen relativ spät ausmachen, jedenfalls viel später als die Fehlfunktionen im biochemischen Stoffwechsel. Auch in Hinsicht auf die therapeutischen Entscheidungen ist das Verständnis von Stoffwechselstörungen essenziell.

An der molekularen Bildgebung interessiert uns der zelluläre Stoffwechsel. Ich möchte dazu exemplarisch auf wesentliche Prozesse der Signalweiterleitung im Gehirn eingehen. Dazu müssen wir einen Blick auf die Synapsen wagen, zwischen denen die Neurotransmitter in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden und dann die gegenüberliegende Zelle erreichen müssen, damit die Signalweiterleitung stattfindet.

1. Das dopaminerge System

Ein sehr schönes Beispiel bietet das dopaminerge System. Auch in Ihren Hirnen ist jetzt Ihr chemisches Labor mit der Katecholamin-Synthese beschäftigt, um u.a. beginnend vom Tyrosin über das Dopa den Botenstoff oder Neurotransmitter Dopamin zu produzieren. Das wesentliche Enzym, das für diese letzte chemische Reaktion zur Synthese des Neurotransmitters verantwortlich ist, ist eine Decarboxylase. (Abb. 1)

Erster Prozess – Neurotransmitter-Synthese: Eine erste Frage ist, ob in Ihrem Hirn tatsächlich in ausrei-

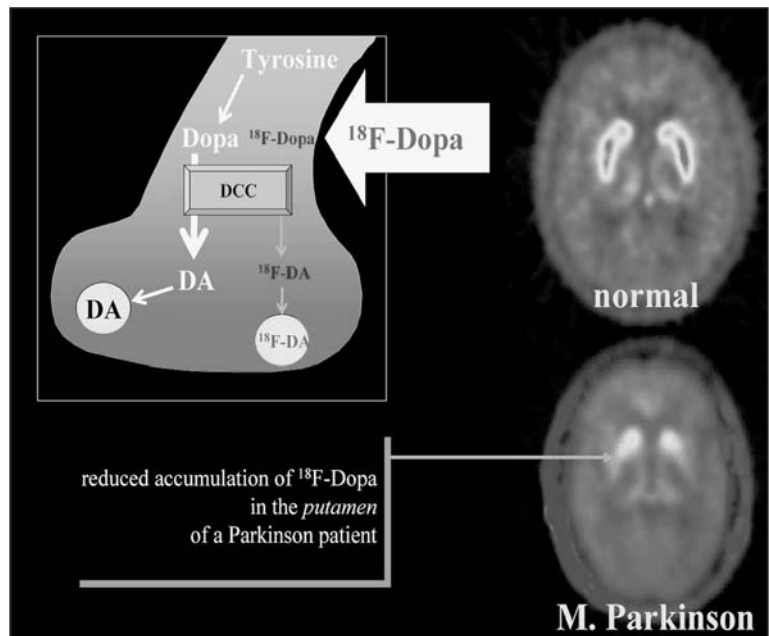


Abb. 1

chendem Maße die Synthese des Dopamins stattfindet. Die Antwort ist ja, aber nur dann, wenn Sie in dieser Synapse das Decarboxylase-Enzym in ausreichend hoher Masse vorrätig haben. Mit einer ausreichend hohen Enzymkonzentration wird die Carboxylgruppe des Dopa umgewandelt – man erhält den Botenstoff Dopamin. Ein Ansatz der molekularen Bildgebung besteht darin, ein zum endogenen Dopa ähnliches Molekül zu synthetisieren, indem im Aromaten das Fluor-18-Isotop eingeführt wird: Man erhält so 6-[¹⁸F]Flour-L-Dopa – ein chemisch ähnliches Molekül. Und die Frage ist: Kann das Enzym tatsächlich auch an diesem Derivat den Decarboxylierungsschritt durchführen und damit das dem Dopamin analoge 6-[¹⁸F]Flour-L-Dopamin herstellen? Die Antwort ist ja. Abbildung 1 zeigt einen ungefähr 6 Millimeter dicken Schnitt durch das Hirn eines gesunden Menschen. Das 6-[¹⁸F]Flour-L-Dopa wurde injiziert, passierte die Blut-Hirn-Schranke, erreichte durch die Zellmembran die Synapse und wurde dort genauso wie unser normales Dopa durch das Decarboxylase-Enzym umgesetzt zum 6-[¹⁸F]Flour-L-Dopamin (welches in den präsynaptischen Vesikeln gespeichert wird analog zum Dopa selbst). Die Verteilung im Hirn zeigt eine hohe Anreicherung des Fluor-18-markierten Dopamins exakt dort, wo eine hohe Konzentration dieses Enzyms existiert – im Striatum. Anders ausgedrückt: Die Verteilung des molekularen Tracers spiegelt die Konzentrationsverteilung des Enzyms in unserem Hirn wieder. Was wäre in einem Fall, wenn

dieses Enzym in nicht genügender Menge exprimiert wird? Dann kann die Synthese von (Fluor)Dopa zum (Fluor)Dopamin nicht in ausreichendem Maß stattfinden. Das nicht umgesetzte Fluor-Dopa verlässt die Zelle wieder und wird über den Blutstrom abtransportiert. Es ergibt sich optisch keine Akkumulation; das biochemische Korrelat ist die fehlende Enzymkonzentration im Striatum (Abb. 1).

Wo ist das klinisch relevant? Klinisch relevant ist, dass genau diese ungenügende Expressierung des Enzyms Decarboxylase im Striatum eine funktionale Ursache des M. Parkinsons darstellt. Oder andersherum: Diese molekulare Bildgebung mittels PET ist die eindeutige biochemische Diagnose der Parkinson'schen Erkrankung. Es gibt keine anderen bildgebenden Verfahren, die in der Lage wären, diese funktionelle Fehlfunktion am lebenden Hirn zu diagnostizieren – und diese Diagnostik ist therapie relevant!

Zweiter Prozess: Was passiert mit dem Dopamin, wenn es in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird? Es soll den post-synaptischen Rezeptor erreichen, damit die Signalweiterleitung stattfinden kann. Hier besteht unser Ansatz darin, ein Molekül radioaktiv zu markieren, was analog zum endogenen Neurotransmitter an diesen Rezeptor binden kann. In diesem Fall handelt es sich um Fluor-18-markierte Benzamide, speziell die Neurotransmitteranaloga [¹⁸F]Fallypride bzw. [¹⁸F]Desmethoxyfallypride. Auch hier wieder ein klinischer Bezug: Wenn die Syntheserate des Neurotransmitters Dopamin krankhaft reduziert ist, wird auch zu wenig Dopamin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Das führt dazu, dass die gegenüberliegenden Rezeptoren bei diesen Patienten nicht ausreichend belegt sind. Unser Fluor-18-markiertes Analogon findet deshalb viele freie Bindungsplätze und wir sehen in diesem Teil des Striatums dann eine erhöhte Aktivitätsakkumulation.

Ein dritter Prozess am dopaminergen Rezeptor soll zeigen, welches Potenzial die Radiopharmazie und die molekulare Bildgebung mittels PET auch für die Arzneimittelentwicklung haben. Für die Behandlung der Schizophrenie werden heute Neuroleptika eingesetzt, die die dopaminergen Rezeptoren antagonistisch blockieren sollen. Ein gutes Neuroleptikum zeichnet sich u.a. dadurch aus, dass es selektiv sein Ziel, den dopaminergen Rezeptor, erreicht. Wir können das mit unseren molekularen Ansätzen sehr gut

kontrollieren: Sie sehen in der PET die [¹⁸F]Desmethoxyfallypride-Verteilung im Hirn eines Patienten, der täglich ein Gramm Amisulprid erhält. Im Unterschied zu einem Gesunden lässt sich keine Bindung unseres radioaktiven Analogons feststellen. Ursache ist, dass der radioaktive Tracer keine freien Bindungsplätze mehr vorfindet, weil das Psychopharmakon genau diese Rezeptorplätze effektiv besetzt. Sie können sich sehr gut vorstellen, dass wir damit eine hervorragende Methode besitzen, um die biochemische Funktionalität und damit klinische Wirksamkeit von Arzneimitteln quantitativ beurteilen zu können.

2. Tumorbilogie:

Ich will kurz skizzieren, welche vielfältigen Möglichkeiten der Chemiker und der Mediziner haben, um molekulare Bildgebung an der Tumorzelle zu realisieren. Eine erste wäre der Blutfluss, eine zweite die Glykolyserate. Eine dritte wäre der Metabolismus der Zellteilung bezogen auf die Synthese von Proteinen. Weiter gibt es die Proliferationsmarker die DNA-Replikation betreffend, die Oxygenierung von Tumoren, aber auch das viel versprechende Gebiet der Analytik von Enzymen, die überexprimiert sind bei einer bestimmten Art von Tumorwachstum. Ein anderer Prozess wäre die Überexprimierung von typischen Rezeptoren an der Zellmembran.

Auch zur molekularen Bildgebung der Tumorbilogie drei Beispiele: Das erste ist der Prozess des Energieumsatzes, der auf der Glykolyse beruht. Analog zum normalen Zucker wird ein Fluor-18-markiertes Glukosemolekül durch die Glukosetransporter in die Zelle transportiert und dort durch das

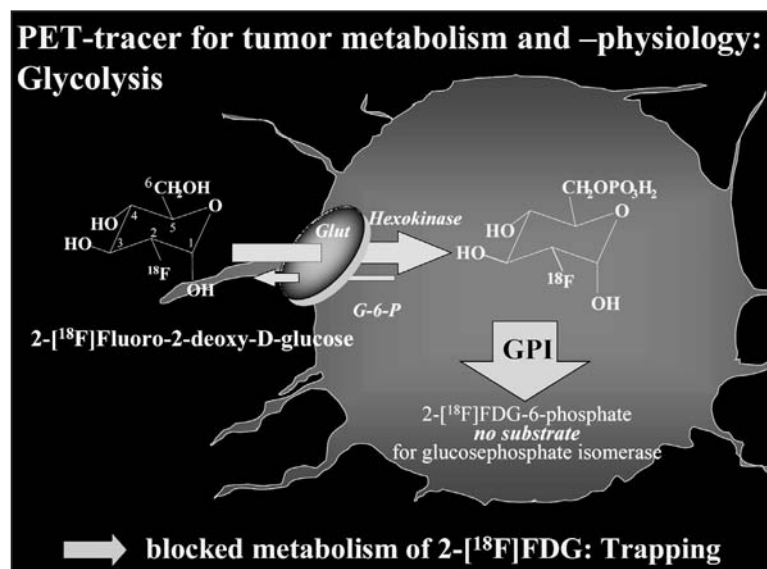


Abb.2

3. Funktionsweise PET (-CT)

Enzym Hexokinase phosphoryliert. Ein weiterer Abbau findet nicht statt, weswegen das Fluor-18-markierte Glukose-6-Phosphat in der Zelle verbleibt. (Abb. 2) Daraus lässt sich als biochemischer Parameter die Glukoseumsatzrate in mol pro Milliliter pro Minute ableiten – ein Korrelat zur klassischen Biochemie *in vitro*.

Zweiter Prozess: Schnell proliferierende, d.h. sich schnell teilende Tumorzellen müssen ihren Vorrat an Proteinen ständig vervielfältigen. Dazu müssen Aminosäuren durch Aminosäuretransporter in die Zelle gelangen und dort in Proteine eingebaut werden. Mittels radioaktiv markierter Aminosäure-Analoga wird die Proteinsyntheserate als Parameter für das Wachstum von Tumoren zugänglich.

Und schließlich ein drittes Beispiel: Die Überexpression von typischen Tumorrezeptoren an der Zellmembran bietet ein hervorragendes Target, soweit man hochaffine, selektive Liganden dieser charakteristischen Tumorrezeptoren synthetisieren und radioaktiv markieren kann. Mit geeigneten Liganden, oft

kleinen selektiv bindenden Peptiden wie dem hier dargestellten ^{68}Ga -DOTATOC, ist man dann in der Lage, quantitativ (hier sehr gut mittels PET/CT) auch die kleineren Metastasierungen neuroendokriner oder carcinoider Tumore zu messen. Das ist ein Beispiel, das zudem sehr elegant in-house klinisch umgesetzt werden kann.

Zusammenfassend: Wir verfügen über ein hervorragendes Potenzial, die rasanten Entwicklungen der modernen medizinischen Chemie aufzugreifen, indem wir zu einem molekularen Target die molekularen Targeting-Vektoren definieren. Deren radioaktive Markierung eröffnet ein weites Feld der molekularen Bildgebung mittels PET – für Grundlagenforschung und Patientenversorgung.

Prof. Dr. Frank Rösch ist Universitätsprofessor am Institut für Kernchemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Sprecher des Interdisziplinären Arbeitskreises PET-Forschung an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz sowie Sprecher des Kompetenzzentrums PET-Forschung Rheinland-Pfalz.

PET/CT IN DER KLINIK

Andreas Bockisch

Wir diagnostizieren seit 2,5 Jahren mit PET/CT. Inzwischen wissen wir, dass durch die Kombination der Geräte PET und CT für beide Geräte ein Zusatzgewinn entsteht. Um aus PET/CT die synergistischen Gewinne abzuleiten, muss man beide Methoden gesondert betrachten:

PET und CT müssen beide in optimaler Technik durchgeführt werden. Problematisch ist hierbei die unterschiedliche Atmung, die für eine optimale CT erforderlich und für PET möglich ist. Diese Schwierigkeit lässt sich kompensieren, indem man die Gesamtmethode entsprechend ausrichtet. Wir führen eine diagnostische CT und die PET durch und verwenden ein adaptiertes Atemprotokoll für PET und CT. Das Wichtigste ist: PET/CT muss auch in den klinischen Ablauf eingebaut werden.

Was können wir mit einer PET/CT Behandlung erreichen?

Die entscheidende Frage bei einem PET/CT-Patienten mit z.B. einem Augenmelanom ist, ob sich der Tumor auf den Augapfel beschränkt oder nicht. Die

PET zeigt, wenn der Stoffwechsel pathologisch erhöht ist. Damit ist die Malignität belegt. Man kann die Augenmuskeln und deren Stoffwechsel sehen und daran erkennen, dass die Muskeln einen Bauch haben. Die Auflösung der PET reicht demnach aus, nicht nur auf der Millimeterskala Muskeln zu visualisieren, sondern zusätzlich den unterschiedlichen Querdurchmesser entlang des Muskels aufzulösen. Das CT ist imstande, die Beschränkung des Tumors auf den Augapfel zu belegen. Deshalb ist PET für diese Fragestellung nicht immer erforderlich, es gibt aber noch die Zusatzinformation über den ganzen Körper. Bei manchen Patienten hingegen ist das CT-Bild unklar. Erst das Hinzuziehen von PET zeigt klar, dass sich die Metastasen z.B. auf den Augapfel beschränken. Diese Frage kann nur bei punktgenauer Überlagerung beider Bilder beantwortet werden. Das erfreuliche Ergebnis: Der Patient wird weniger radikal operiert, weil die Ganzkörper-PET nachgewiesen hat, dass es keine Fernmetastasen gibt.

Für die Patientenselektion ist sowohl eine Indikation für PET als auch eine Indikation für PET/CT erforderlich. Nur wenn der Patient eine Indikation für beide

Methoden hat und diese zeitnah noch nicht angewandt wurden, dann erhält er eine PET/CT-Untersuchung. Abschließend muss der Umfang der Untersuchung festgelegt werden.

Inzwischen gibt es eine ganze Reihe verschiedener Untersuchungen von etlichen Gruppen, nicht zuletzt auch unserer, die belegen, dass zum einen PET der CT für den Tumornachweis häufig überlegen ist, zum anderen, dass die Kombination PET/CT einen weiteren diagnostischen Zugewinn darstellt. PET-Befunde können präzise lokalisiert werden, was in einem Teil der Fälle zu einer Steigerung der Befundgenauigkeit führte. Das Ausmaß des Zugewinns ist von der Grunderkrankung und der Fragestellung abhängig und liegt typischerweise im Bereich bis etwa 10%. In einem weiteren Teil werden die PET-Befunde erst durch die Kombination mit der Anatomie verwertbar.

PET ist bekanntermaßen nicht nur wertvoll für die Tumordiagnostik, sondern v.a. auch für die frühzeitige Erkennung des Therapieansprechens. Ein Lehrbeispiel dafür sind GIST (Gastrointestinale Stromatumoren) und die Glivec-Therapie. Die GIST war bis vor kurzem unheilbar. Jetzt gibt es ein Medikament, das in die Signaltransduktion der Zelle eingreift. Der Tumor stirbt nicht, aber sein Stoffwechsel wird blockiert. Man kann praktisch eine Sistierung und über lange Zeit eine Regredienz erhalten. Derartige Therapieerfolge lassen sich durch PET/CT frühzeitig nachweisen. Das Bild 1 eines Glivec-Patienten zeigt ein vitales Lokalrezidiv, das durch die PET aufgedeckt wurde. Die CT hat es (möglicherweise wegen der postoperativen Veränderungen) nicht erkennen können. PET/CT erlaubt die präzise Lokalisation (bei farbigem Bild noch besser sichtbar) und in der Folge die gezielte Resektion dieses einzigen Befundes, der nicht auf Glivec angesprochen hat.

PET gilt als teuer. Im Vergleich zu einer Glivec-Therapie ist PET fast geschenkt. Ein Therapie-Tag kostet in dieser Größenordnung 100 Euro. Nach zwei Wochen überflüssiger Glivec-Therapie haben Sie die PET-Untersuchung bezahlt und nach einem Monat sogar gespart. Hierausfolgend können Sie dem Patienten durch frühzeitige Anwendung der geeigneten Methode eine überflüssige Therapie ersparen und ihm einen entscheidenden Zeitgewinn verschaffen, der sich letztlich auch in den Kosten widerspiegelt.

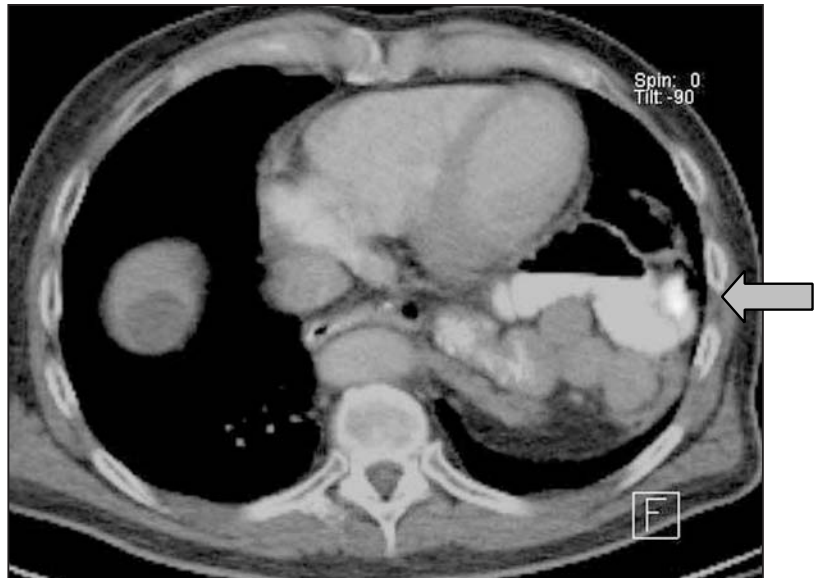


Bild 1: Separate fokale Läsion, links subdiaphragmal → v.a. Lokalrezidiv

Ich möchte zusammenfassen: Wann ist PET/CT besser als PET? PET/CT hat immer dann Vorteile, wenn man einen PET-Befund präzise lokalisieren muss. Wenn man z.B. einen PET-Befund punktieren will, muss man präzise koregistrieren, bei Thermoablation, Installation, Biopsien. Hierzu ein Beispiel: Das CT eines Patienten nach multiplen Chemoembolisationen ist in Folge des Embolisates sehr unübersichtlich. Addiert man jetzt die PET-Information, sehen Sie zwei klare vitale Läsionen. In der Zusammenführung von PET und CT können wir vom PET die Vitalität der Läsion entdecken und vom CT und der Kombination die Lokalisation festlegen, so dass gezielt in diesen vitalen Herd hinein interveniert werden kann.

Für die Strahlentherapien ist die korrekte Koregistrierung der Bilder natürlich ebenfalls entscheidend. Die Bestrahlungsgrenzen können enger gefasst werden als es bisher üblich war. Grundlegend ist, dass mit der PET die Tumorage und -ausdehnung zuverlässig dargestellt und diese auch präzise in den Therapieplanungsrechner eingebracht werden können. Dafür bietet die PET/CT ideale Voraussetzungen.

Weitere wichtige Vorteile der PET/CT sind, dass wir eine für den Patienten günstige Zusammenführung von funktioneller und morphologischer Diagnostik in nur einer Untersuchung haben. Durch eine einzige Untersuchung erhalten wir zwei Bilddatensätze, die bei der Befundung auch tatsächlich vorliegen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass die Bildfusion wirklich durchgeführt wird – und das auf einem sehr hohen Niveau. Das ist zeit- und damit kosteneffizient. Außerdem erhöht sich durch die verkürzte Untersuchungszeit die Qualität der Untersuchungsergeb-

3. Funktionsweise PET (-CT)

nisse. Die PET-Untersuchung mit dem PET/CT ist bauartbedingt etwa 30 % schneller als beim klassischen PET, was eine bessere Lagerung des Patienten mit weniger Bewegungsartefakten ermöglicht. Schließlich führen wir eine vergleichende Beurteilung der Befunde durch: Fachmann, Nuklearmediziner und Radiologe diskutieren und erstellen einen abschließenden Befund. Der Empfänger, der Onkologe, muss sich daher nicht überlegen, wie einzeln erstellte Befunde zusammenpassen – insbesondere, wenn sie diskrepanz sind. Er erhält einen einzigen und abschließenden Befund. Wir erzielen damit insgesamt einen Qualitätsgewinn, der für den Patienten entscheidend ist.

Folgende Schlussfolgerung ergibt sich daraus: PET und CT und Bild-Koregistrierung ergeben zusammen die höchste Treffsicherheit. Sie sind sicherlich heute der Standard, den wir für viele Fragestellungen fordern müssen. PET/CT eröffnet neue Indikationen, die über PET allein und eventuell auch über PET und CT hinausgehen. PET/CT ist ökonomischer und hat eine höhere Akzeptanz bei den zuweisenden Kollegen, die lebensentscheidende Maßnahmen abhängig von unserem Befund initiieren müssen. PET/CT ist in der klinischen Routine überlegen. Aus praktischen Gründen muss die Methode zwingend in die diagnostischen Schemata eingebaut werden.

Prof. Dr. Andreas Bockisch ist Direktor der Klinik für Nuklearmedizin an der Universität Essen und Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

WAS LEISTET DIE PET/CT-DIAGNOSTIK?

Thomas Beyer

Ich möchte Ihnen einige Motivationen erläutern, die zur Entwicklung der kombinierten PET/CT führten. Die Positronen-Emissions-Tomographie und die Computer-Tomographie sind international hinlänglich benutzte Diagnosemethoden, insbesondere in der Onkologie.

Gewebedichte- und Stoffwechsellageverteilung des Patienten errechnet und dargestellt. Im Gegensatz zur CT erlaubt es die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) funktionelle, d.h. Stoffwechsellagevorgänge zu erfassen. Dies geschieht mit Hilfe von radioaktiv markierten Biomolekülen, die dem Patienten injiziert werden und je nach Art des Biomoleküls an verschiedenen Stoffwechsellageprozessen teilnehmen. Sie sehen eine PET-Aufnahme vom Kopf bis kurz über die Füße, in der die Glukose- bzw. die Zuckerstoffwechsellageverteilung zu erkennen ist. Wir können Tumore frühzeitig durch eine Mehranreicherung etwa von markierter Glukose erkennen, da Tumore in der Regel hypermetabolisch sind. Am Beispiel einer axialen Leberschicht sehen Sie den Vergleich von PET und CT.

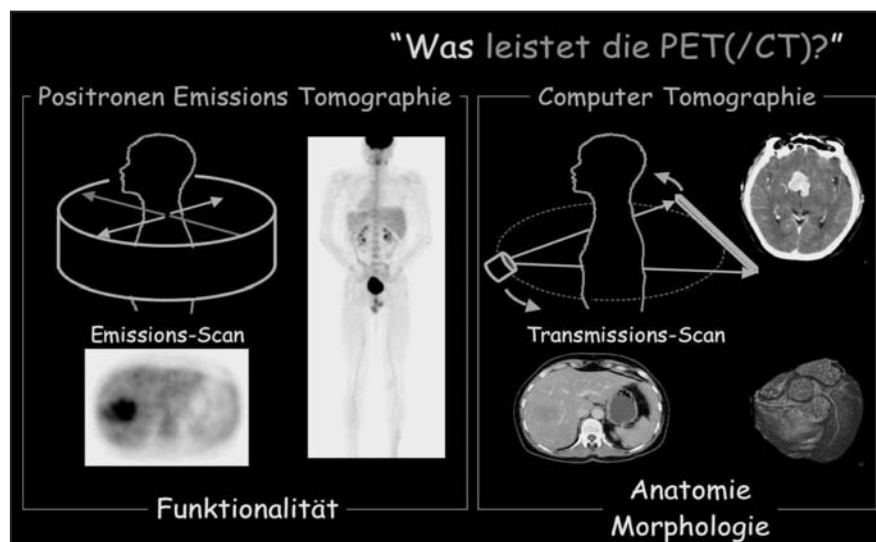


Abb. 1

Ich darf kurz rekapitulieren: Die Computer-Tomographie (CT) basiert auf einer Transmissionsmessung. Abb. 1 zeigt schematisch einen Patienten, um den eine Röntgenröhre rotiert. Mit Hilfe von Transmissionsmessungen der Röntgenstrahlen wird die

Zwei Dinge fallen sofort ins Auge: Die PET hat eine hohe Empfindlichkeit für Störungen der Stoffwechsellagevorgänge, liefert aber nur wenige räumliche Anhaltspunkte. Die CT bietet Ihnen eine akkurate räumliche Darstellung, in diesem Fall jedoch nur eine Andeutung des möglichen Lebertumors. Die Idee, beide Techniken zu kombinieren, hat die Moti-



Abb.2

vation, die Vorteile beider Geräte zu vereinen und die Nachteile zu überwinden. Dadurch können Anatomie und Pathophysiologie zum Zwecke einer frühzeitigen und akkuraten onkologischen Diagnose in einer Bildmodalität zusammengefasst werden. Durch das annähernd gleichzeitige Scannen des Patienten in jeder dieser beiden Modalitäten, PET und CT, ohne den Patienten zu bewegen oder neu einzubestellen, folglich ohne logistischen Mehraufwand, sind wir in der Lage, fehlerfrei Informationen zur Anatomie und zu den Stoffwechselfvorgängen zu überlagern.

Die wissenschaftliche Entwicklung des ersten PET/CT-Tomographen wurde vom National Cancer Institute mit mehreren Millionen Dollar unterstützt. Die Kliniker waren von den ersten Daten und der Möglichkeit, zusätzliche diagnostische Informationen mit einer Untersuchung zu erhalten, überzeugt.

Abbildung 2 links zeigt ein Beispiel eines Tumores im Halsbereich im sagittalen Anschnitt, das bei der Assoziationsversammlung der Nuklearmediziner in Amerika 1999 zum *Image of the Year* gewählt wurde. Mit dem ersten klinischen Erfolg wollten viele industrielle Anbieter das Gerät kommerzialisieren, das ab dem Jahr 2000 in Variationen auf dem Markt erschie-

nen ist. Mit den neuen PET/CT Tomographen war es möglich, solche Ganzkörperaufnahmen (Abb 2, rechts) Aufnahmen in 20 Minuten zu akquirieren. Zusätzliche Entwicklungen haben seitdem dazu geführt, die kombinierten PET/CT-Geräte zu optimieren, und kompakter und patientenfreundlicher zu machen.

Was leistet die PET/CT? Sie ist eine Ganzkörper-technik, d.h. sie kann onkologische Veränderungen im gesamten Körper untersuchen. Im Kopfbereich wird PET/CT zukünftig sicher nicht die dominante Rolle spielen, da

Software-Registrierungs-Algorithmen, mit der man über den Computer CT und PET oder auch MRT (Magnetresonanztomographie) kombinieren kann, dafür sehr zuträglich sind. Aber im Halsbereich, im Thoraxbereich, etwa in der Lunge oder in der Leber, werden viele Vorteile mit PET/CT gegenüber den entsprechenden Einzeluntersuchungen erwartet.

Die PET/CT ist der Katalysator für die PET. Die Tracer der PET/CT gehen über normalen markierten Zucker hinaus und sind auf bestimmte Krankheiten abgestimmt. Mit solchen hochspezifischen Tracern können Tumore frühzeitig in ihrer Funktionalität beschrieben und mit Hilfe des korrelierten CT umgehend räumlich zugeordnet werden. Diese Information, die dazu notwendig ist, liefert das PET/CT: die Größe sowie die metabolische Information von Tumoren.

Aus technologischer Sicht, das haben wir bewiesen, ist die PET/CT eine Evolution. Aus medizinischer Sicht ist die PET/CT eine Revolution – und die begehen wir gerade.

Ph.D. Thomas Beyer ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum Essen und Mitentwickler von PET(-CT).

4. Erfahrungsberichte und Studien

ERSTE ERFAHRUNGEN MIT PET/CT IM NIEDERGELASSENEN BEREICH, KLINISCHE HIGHLIGHTS – ÖKONOMISCHE DATEN

Wolfgang Mohnike

Im Oktober 2003 sind wir das Wagnis eingegangen, ein PET/CT in unsere Praxis zu stellen. Ich will über unsere Beweggründe sprechen, unsere Erfahrungen, unsere Reinfälle und unsere Highlights.

Bevor wir das kombinierte PET/CT-Gerät installierten, hatten wir ein Standard-PET-Gerät. Wir erzielten damit eine Vielzahl von relevanten Befunden, die für den Patienten hilfreich und für den Untersucher befriedigend waren. Aber die Akzeptanz war einfach nicht so, wie wir sie uns gewünscht hätten und wie sie die aussagefähige Methode verdient hätte. Wir haben uns dann Gedanken gemacht, woran das liegen könnte. Zunächst ist die PET eine unterrepräsentierte Methode in Deutschland. Das führt zu einem geringeren Bekanntheitsgrad. Das geht einher mit den fehlenden Abrechnungsmöglichkeiten, was für den überweisenden Arzt impliziert: Was nicht abgerechnet werden kann, kann auch nicht gut sein. Dieser Fehlschluss hat sicher der Methode PET sehr zu schaffen gemacht und führte dazu, dass die PET in der Routineuntersuchung wenig berücksichtigt und ihre Vorteile wenig bekannt wurden.

Es gibt weitere Gründe, die im Verfahren selbst begründet liegen: Die PET-Bilder sehen eigentlich wenig attraktiv aus. Sie wirken verschwommen. Dann werden sie ausgedruckt, dabei gehen weitere Informationen verloren. Mit den Onkologen und Radiologen wird unzureichend gesprochen. Die nachträgliche Bildfusion der PET und der CT macht viel Arbeit und ist durch Verschiebungen in der Bildachse häufig frustrierend. Man bedenke auch die unterschiedlichen Aufnahmebedingungen, die CT in der Inspiration, die PET in Mittelage. All dies ist sehr misslich, macht viel Arbeit und bringt wenig Freude. Im Einzelfall ist die nachträgliche Bildfusion durchaus durchführbar, im Praxisalltag aber nicht so effektiv. Das Ergebnis ist dann, dass die PET-Bilder, die wir erzeugen, den weiterbehandelnden Arzt nicht so richtig überzeugen können.

Was sind die Vorteile der kombinierten PET/CT? Das anato-metabolische Imaging nach Richard Wahl ermöglicht uns eine relativ zügige Diagnostik. Die PET/CT ist aus Sicht unserer Praxis ein gewisses Ordnungsprinzip, weil sie eine Strukturierung in die onkologische Diagnostik bringen kann, damit Redundanz vermeidet und häufig auch die Therapie optimiert. Die

erhöhte Empfindlichkeit ermöglicht die Detektion sehr kleiner Herde. Zusätzlich gefundene kleine Herde können im Einzelfall das ganze therapeutische Herangehen ändern. Die echte Bildfusion hat uns auch davon überzeugt, die Ergebnisse der radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungsergebnisse zusammenzuführen, was sich als sehr nützlich erwiesen hat. Und die Befunddokumentation und -übermittlung kann sehr elegant über DI-COM-Schnittstellen, etwa über das Internet, erfolgen. Das sind alles Dinge, die die Akzeptanz eines Verfahrens verbessern.

So hat auch eine Arbeitsgruppe aus Essen unter der Federführung von Prof. Bockisch und Dr. Antoch nachgewiesen, dass PET/CT für das TNM-Staging eine sinnvolle Maßnahme ist.

Ein paar Einzelfälle mochte ich exemplarisch erläutern:

Im Bild der Computertomographie haben wir eine unklare Raumforderung im linken Oberlappen gesehen. Mit der PET/CT haben wir nicht nur geklärt, dass es sich bei der Raumforderung um ein Malignom handelt – wir haben nicht nur geklärt, dass befallene Lymphknoten vorliegen – wir haben darüber hinaus noch festgestellt, dass Skelettmetastasen vorhanden sind, was natürlich die ganze Beurteilung des Krankheitsverlaufs wesentlich beeinflusst.

Eine wichtige Fragestellung in unserer Praxis ergibt sich beim „Patienten mit dem Tumor-befallenen Lymphknoten“, bei dem man nicht weiß, wo der Primärtumor sitzt. Mit Hilfe der PET/CT konnten wir bei einem dieser Patienten den Primärtumor finden, ein Zungengrundkarzinom. Der Patient war mehrfach im Halsbereich biopsiert worden, was aufwendig, kostenintensiv und sehr quälend für den Patienten ist, ohne den Primärtumor zu detektieren.

Eine weitere Möglichkeit: Wir können mit der PET und natürlich auch mit der PET/CT das Ansprechen auf eine Tumor-Therapie gut verifizieren. Ein Patient hatte ein Non-Hodgkin-Lymphom, bekam Zevalin, ein Y-90-Präparat. Anschließend an diese Zevalin-Therapie war die Tumoraktivität im PET/CT nicht mehr nachweisbar, wenngleich in der gleichzeitig durchgeführten MRT die Läsionen unverändert erschienen.

In unserer Praxis haben wir die Arbeitsschwerpunkte: Tumorsuche, TNM-Staging, Therapiekontrolle. Wir bemühen uns um weitere Untersuchungssubstanzen jenseits der Glukose, und wir bemühen uns um eine Optimierung der Befunddokumentation.

Von 100% Untersuchungen, die wir mit dem „alten“ PET-Scanner, einem sehr guten state of the art-Gerät durchführen konnten, sind wir mit dem neuen kombinierten PET/CT-Gerät im ersten Quartal der Anwendung auf 360% und im zweiten Quartal auf 430% angestiegen. Da wir die Patienten und auch die Überweiser nicht zwingen können, zu uns zu kommen, da

sie sogar noch gutes Geld ausgeben müssen, um bei uns untersucht zu werden, muss man auf eine erhöhte Akzeptanz schließen.

Wir erhoffen uns vom Symposium einen Beitrag zur verbesserten Integration der PET/CT-Diagnostik in das Untersuchungsspektrum bei onkologischen Patienten, wie dies in der Mehrzahl der europäischen Länder schon der Fall ist.

Prof. Dr. Wolfgang Mohnike ist Professor für Nuklearmedizin und Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor.

[¹¹C]CHOLINE PET IN PROSTATE CANCER – AN ONCOLOGIST’S VIEW

Heikki Minn

I would like to share with you my experience in using [¹¹C]Choline for prostate imaging. To start I give you a brief idea on how the PET is situated in Finland. PET scanners in Finland you only find in Turku. We have three PET scanners but only one of them is in clinical use. Turku is a research-orientated PET centre. Just 20% of our PET scan is done for clinical patients. We also have access to Mobile PET near Helsinki and Tampere where they started rejecting the use of Coincidence Gamma Cameras. PET is increasingly gaining use in Finland, but at the moment Turku is the national centre for clinical PET studies. Why do we study prostate using PET? There are several reasons. One of the most important reasons is that there exists a huge health problem in all well-developed countries, e.g. in Finland among men the incidence is higher for prostate cancer than for lung cancer. The trend is similar in almost all Western countries where the expected life span for men is growing. The screening of serum PSA changed the pattern of disease presentation acting in early disease phases. But the patients are still in a diagnostic and therapeutic dilemma because we often do not know whether these patients should be treated upfront or subjected for watchful waiting. Furthermore, there is a bad consensus concerning the local treatment being best for these patients. The problem of conventional imaging is that it really lacks the sensitivity necessary for correctly staging these patients in terms of whether the prostate has indeed cancer penetrating the capsule, e.g. when it is a T3 tumour which cannot be operated. The lymph node staging by CT and MRIs is really far from perfect, too. The second problem are patients who have received a

radical treatment presenting with a rising PSA where conventional imaging still continues to show negative results. Are these patients candidates for endocrine or any other therapy? Thus, FDG has been tried as a new modality of functional imaging. But FDG has a very poor sensitivity to detect prostate cancer as there is the high bladder activity because FDG is excreted in urine and because prostate cancer has a very low growth rate. Due to a low proliferation rate FDG is not taken up very avidly by prostate cancer and its metastases.

Choline is a wonderful solution for solving the FDG problem. Firstly, the Japanese group around Dr. Hara published results of using [¹¹C]Choline to image prostate cancer and its metastases. In cancer cells the Choline kinase activity is increased and Choline is phosphorylated to form Phosphorylcholine used as a constituent for cellular membranes in tissues having a high proliferation rate. There is also a high cellular turnover and increased uptake of Choline. We had one pilot study in brain tumour cerebral astrocytomas watching the proliferation rate by using immunohistochemistry with the Ki-67 antibody. We found out that the increased uptake of Choline is associated with a high proliferation rate in these brain tumours. We also did a further non-cancer study with patients that have active rheumatoid arthritis. We compared FDG and Choline and the proliferation of synovium of these patients. Their uptake patterns were very similar. However, Choline is also not a specific for malignant but inflammatory processes as FDG has also an increased uptake of Choline. In this biologic study we had 19 men who had prostate cancer and five men

4. Erfahrungsberichte und Studien

who had hyperplasia. The patients did not receive any treatment, except for two patients who had started a hormonal therapy. They were all referred for the urological department for prostatectomy. We studied the pelvis and the upper abdomen to watch the kinetics of Choline uptake in pelvic tissues. We also did some blood sampling to analyse the metabolites of the Choline in blood. We were interested in seeing whether we can use the standard graphical analysis for the Choline kinetics by assaying blood metabolites using HPLC to analyse the uptake of Choline in prostate cancer and hyperplasia. There is a one major metabolite in blood, namely betaine, and Choline is not only phosphorylated but also oxidized to betaine. By extracting blood by HPLC and doing a metabolite correction for betaine we were able to use the arterial or venous plasma as an input for the kinetic analysis.

One patient who was correctly staged with PET as actually inoperable went to prostatectomy and was found to have left a seminal vesicular invasion. From the PET image you could see that there is an increased uptake in the left cranial lobe which is close to the border of where the vesicular is attached to the prostate. Unfortunately, all five patients who had hyperplasia, not cancer, had also an increased uptake of Choline although the standardized uptake values were lower for hyperplasia compared to cancer. Thus, one could not distinguish the hyperplasia from carcinoma based on the SUV analyses only. So we tried to look whether other biomarkers for prostate cancer activity correlate with the SUVs obtained from the Choline PET. There was no correlation of any conventional bio-parameters like the total PSA, free PSA or PSA ratio, with the Choline PET. There was only one exception with two patients getting hormonal treatment who both had very low SUVs. The metabolic activity as studied with Choline PET is decreased for patients who are undergoing hormonal therapy. Thus, when we are doing treatment follow-up with the Choline PET the SUVs may be feasible for that. We have unpublished data showing the same holds true for radiotherapy. After radiotherapy you can see the SUVs nicely going down.

Comparing the kinetic analysis with the steady state analysis SUVs and K_{is} correlate strongly. SUV is easier to use in clinical practice and can therefore replace the K_i which requires blood input and the use of metabolite corrected plasma. Furthermore, the activity in the bladder is very low which is good for prostate imaging and a major advantage in comparison to FDG. Because of the slow activity in the surrounding pelvic tissue you always get an excellent delineation of prostate from other tissues making the imaging of prostate easier as it regards the visual analysis. The disadvantage of Choline PET again is that the hyperplasia and the inflammation like prostatitis may also show false positives.

Another example from the dosimetric study is a patient with rheumatoid arthritis without any urinary symptoms and a PSA lower than 2. We just did a SUV analysis that, although it was a seemingly normal prostate, still had a high uptake of Choline. Consequently, its prostate by itself must have a high Choline activity independent of whether it has malignant cells or not. So what is the solution for ^{11}C ? Physicians do not like using ^{11}C because it is not easy to handle in a busy clinical centre where its short half-life of 20 minutes is a problem. Thus, in Japan and the U.S. they have developed new tracers which are ^{18}F -labelled. ^{18}F -labelled Choline has a very similar pattern of uptake compared to the ^{11}C -labelled PET compound. But ^{18}F -labelled Choline is problematic as it is excreted in urine. So shortly after injecting it during the prostate imaging the tracers already start to appear in the bladder after a few minutes. In my opinion, using a [^{11}C]-compound is much easier. Another solution might be the use of acetate which also contains ^{11}C similar to Choline. There are many questions left that we should address in our continuing Choline PET studies. Is PET cost-effective? What is a good PSA threshold for using it? And we should also compare different tracers that already are in clinical practise, e.g. acetate or ^{18}F -labelled Choline.

Dr. Heikki Minn ist Direktor der Abteilung Onkologie und Radiotherapie der Universität Turku in Finnland.

PET/CT BEI NESIDIOBLASTOSE

Oliver Blankenstein

Die sogenannte Nesidioblastose ist ein seltenes pädiatrisches Krankheitsbild. Die Erkrankung ist auch unter den Namen die „Konnataler Hyperinsulinismus“ oder „persistend hyperinsulinemic hypoglycemia“ (PPHI) bekannt. Es geht um Kinder, die von Geburt an inadäquat viel Insulin produzieren und häufig schwere Hypoglykämien erleiden. Die Insulinproduktion der Bauchspeicheldrüse wird bei den Patienten nicht an den jeweiligen Blutzucker angepasst, sondern das Insulin wird – meist von Geburt an – permanent produziert. Das führt zu gefährlichen Unterzuckerungen. Die Inzidenz ist selten, 1:40.000 bei uns in Deutschland. In Regionen mit hohem Anteil an Konsanguinität, etwa in Finnland, kann eine Häufigkeit von bis zu 1:2.500 in der Bevölkerung auftreten.

Nur 5 % der Fälle sind familiär, 95 % treten sporadisch auf. Das mag aber auch damit zusammenhängen, dass die bisherigen Patienten so schwer geschädigt waren, dass sie sich nicht mehr reproduzieren konnten. 60 % der Fälle treten, wenn man die Pariser Daten zur Basis nimmt, im Neugeborenenalter auf. Die ersten relevanten Hypoglykämien treten bei den meisten Patienten innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt auf. Es gibt auch weniger ausgeprägte und meist metabolisch verursachte Formen, die innerhalb des ersten Lebensjahres oder auch nach dem ersten Lebensjahr auftreten.

Die Erkrankungen, mit denen wir uns beschäftigen, haben zum großen Teil ihre Ursachen in Störungen des Kalium-ATP-Kanals. Die meisten familiären Formen sind rezessiv vererbt, es gibt aber auch metabolische Erkrankungen, bei denen die Defekte im Krebszyklus oder, z.B. beim Glukokinase-Mangel, noch vor der Bildung des Glukose-6-Phosphates liegen. Klinisch ist die Erkrankung klar charakterisiert: Hypoglykämien in den ersten Lebenstagen. In der Diagnostik spielt die Höhe des Insulinspiegels eine untergeordnete Rolle, denn in der Hypoglykämie ist jeder nachweisbare Insulinspiegel zu hoch.

Es gibt drei anatomische Formen: die fokale Form, die diffuse Form und die klassischen Insulinome (Insulin-bildende Adenome der Bauchspeicheldrüse).

Das Outcome der Kinder ist, soweit wir es wissen, schlecht. Insgesamt haben 44 % im Schulalter neurologische Störungen, 18 % sogar schwerste neurologische Störungen. Die Kinder sind oft nicht kommuni-

kationsfähig und 26 % haben immerhin so schwere Störungen, dass sie keine reguläre Schule besuchen können bzw. keine normale Intelligenzentwicklung haben. 25 % der Patienten entwickeln – vermutlich aufgrund der hohen Frequenz von hypoglykämischen Krampfanfällen – eine bleibende Epilepsie. Aus noch ungeklärten Gründen lernen über 50 % der Patienten das Essen (die selbstständige Ernährung) erst mit oder nach dem sechsten Lebensjahr. Das hängt möglicherweise mit der Wirkung des Insulins in der zentralen Appetitregulation zusammen.

Die Therapieziele sind klar. Wir müssen die Hypoglykämie vermeiden. Wir wollen eine normale geistige und körperliche Entwicklung erreichen, eine normale Ernährung und eine Fastentoleranz ermöglichen. D.h. die Eltern müssen mit dem Kind eine Reise machen können ohne Angst zu haben, dass ein Hypoglykämieanfall kommt.

Was kann man machen? Die fokalen Formen sind operabel und häufig mit Teil-Resektionen heilbar. Bei den diffusen Formen gibt es mehr Schwierigkeiten. Man kann Langzeit-Pharmakotherapien machen. Wenn die Medikamente nicht anschlagen, gibt es nur noch die Möglichkeit der subtotalen oder totalen Pankreatektomie, das sind aber bei jungen Säuglingen schon „verstümmelnde“ Eingriffe, die strenger Indikationsstellung bedürfen und nach Möglichkeit vermieden werden sollte.

Das Ziel für uns heißt also, die operativ heilbaren zu identifizieren und von den diffusen Formen zu trennen. Eine klinische Unterscheidung nach Schwere, Verlauf, Dauer oder Frequenz der Unterzuckerungen ist nicht möglich, auch die Höhe des Insulinspiegels kann bei der Differenzierung nicht helfen. Und genauso wenig ist im Insulinspiegel, im Zuckerspiegel, im Glukosebedarf oder im klinischen Auftreten ein Kriterium für die Differenzierung zu finden. Auch die Reaktionen auf mögliche Pharmatherapien können sowohl bei fokalen als auch bei diffusen Formen gleich sein. In den klassischen bildgebenden Verfahren inklusive der Octreotid-Szintigraphie können wir ebenfalls die anatomischen Formen – und damit die Option zur endgültigen chirurgischen Therapie – nicht unterscheiden.

Es gibt bis heute nur zwei Möglichkeiten, die fokalen Formen sicher von den diffusen zu trennen. Die eine

ist das „pankreas venous sampling“, die andere die Fluoro-Dopa-PET. Das „venous sampling“ ist zur Zeit nur weltweit in einer Klinik in Paris verfügbar. Die Durchführung ist technisch sehr anspruchsvoll, da der Zugangsweg perkutan über eine Nadel durch die Leber in die Pankreasvene erfolgt. Über die Nadel wird ein Mikrokatheter eingeführt und millimeterweise vorgeschoben, um dann in bestimmten Abständen den Insulin- und Glucosespiegel zu messen. Nachgewiesene Insulin-Konzentrations sprünge geben Hinweise auf die Lage eines möglichen Fokus. Bisherige Bemühungen, diese Methode in anderen Standorten zu etablieren, sind gescheitert. Einen Durchbruch in dieser Problematik brachte die Dopa-PET, welche erstmalig von Prof. Minn in Turku bei Kindern mit dieser Diagnose eingesetzt wurde. Hier konnte gezeigt werden, dass man die insulinproduzierende Betazelle detektieren und auf diese Weise erstmalig sicher mit einem bildgebenden Verfahren zwischen der diffusen und der fokalen Form unterscheiden kann.

Nachdem die Ergebnisse der Kooperation der finnischen Arbeitsgruppe mit der Pariser Arbeitsgruppe 2003 vorgestellt wurden, haben wir uns mit dieser Fragestellung an Herrn Prof. Mohnike gewandt. Auch wenn eine Kooperation zwischen Klinik und niedergelassener Praxis spezielle Probleme aufwirft, hat doch die zusätzliche Möglichkeit, über die PET/CT eine eindeutige Lokalisation zu erhalten, dazu geführt, dass wir vorhandene Schwierigkeiten schnell ausräu-

men konnten. Bisherige Erfahrungen aus Paris zeigten nämlich, dass bei der OP-Planung ein mögliches Problem in der Zuordnung der PET-Bilder zu den MRT-Aufnahmen liegt. Diese Problematik kann mit den neuen Möglichkeiten der PET/CT elegant umgangen werden weil wir die Bilder in den exakt identischen Schnittebenen bekommen und dadurch die Gefahr von Fehl-Lokalisationen geringer wird.

Zusammenfassend: Wir haben es bei der Nesidioblastose mit einer seltenen Erkrankung zu tun, die einen hohen neurologischen Folgeschaden hat. Wir können das nicht befriedigend therapieren, haben aber mit der PET die Chance, eine Lokalisationsdiagnostik zu betreiben, die immerhin 35 % der Patienten eine komplette Heilung ermöglicht. Die PET/CT ist nicht-invasiv und im Vergleich zu der venösen Methode risikoarm. Wir können mit ihr tatsächlich die Stoffwechselaktivität sehen und den Patienten eine sichere Diagnostik und OP-Vorbereitung ermöglichen. Der Aufwand ist – verglichen mit dem Transport Hypoglykämie-gefährdeter Kinder nach Paris – verschwindend gering. Um die notwendigen Erfahrungen bei der Beurteilung der Bilder zu gewinnen, können wir glücklicherweise auf die Expertise der Gruppen in Finnland und Frankreich zurückgreifen.

Dr. Oliver Blankenstein arbeitet in der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Pädiatrische Endokrinologie.

PET-DIAGNOSTIK IN DER PNEUMOLOGIE – ERFAHRUNGEN AUS EINER ENGEN KOOPERATION

Volker Pink

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom lässt sich mit der PET mit hoher Treffsicherheit erkennen. Sie ist im Schnitt etwa 20 % höher als bei den jeweiligen CT-Untersuchungen, sowohl für den Primärtumor als auch für die mediastinalen Lymphknoten- und Fernmetastasen. Frust bereitet dem Nuklearmediziner jedoch die häufig nicht fundierte Kritik. Hierzu ein Beispiel: Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom besteht die einzige Chance zur Heilung in der frühzeitigen Resektion. PET-Befunden, die einen im CT erkannten Rundherd falsch-negativ als nicht maligne einordnen, wird in diesem Zusammenhang vorgeworfen, dem Patienten eine Operation vorzuenthalten. Fazit: Kein Chirurg, der ein CT mit nachgewiesenem Rundherd hat, brauche eine PET-Untersuchung für die dann erforderliche Operation. Mit einer für 2003

angestrebten Studie wollen mein Co-Autor (Dr. Hans-Joachim Kullmann) und ich belegen, dass die PET-Untersuchung nutzbringend für unsere Patienten ist.

Was will der Pneumologe vor Einleitung der Therapie wissen, wenn er die CT-Aufnahmen mit einem Lungenrundherd hat? Er muss zunächst feststellen, ob der Herd gut- oder bösartig ist, ob die andere Seite befallen ist, ob mediastinale Lymphknoten beteiligt sind, ob Fernmetastasen vorliegen. Dafür setzt er im Regelfall eine Vielzahl von Untersuchungen ein: Bronchoskopie, Mediastinoskopie, ggf. transthorakale Herdpunktion, Endoskopien, CT- und MRT-Untersuchungen. Wir wollen diese Fragen mit einer einzigen Untersuchung beantworten: mit PET, um dann in Abhängigkeit vom Ergebnis das weitere diagnosti-

sche, häufig bereits das therapeutische Vorgehen festzulegen.

Die Patienten, bei denen grundsätzlich ein im CT nachgewiesener Lungenrundherd vorliegt, werden nach der PET einer von drei Gruppen zugeordnet:

1. Wir finden in der PET lediglich einen hypermetabolen malignomtypischen, mit dem CT-Befund korrespondierenden Rundherd und keinerlei weitere Absiedelungen, weder mediastinal noch irgendwelche Metastasen. In dieser Situation wird – falls nicht bereits zuvor erfolgt – zusätzlich eine Bronchoskopie durchgeführt. Unter Verzicht auf weitere Diagnostik, insbesondere auf eine Mediastinoskopie, wird schließlich die sofortige Operation angestrebt.
2. Wenn sich außer dem Lungenherd in der PET hypermetabole mediastinale LK zeigen, besteht die Indikation zur histologischen Abklärung, ob bösartige oder gutartige Prozesse, z.B. entzündliche LK-Prozesse, vorliegen. In diesen Fällen ist nach der PET eine Mediastinoskopie erforderlich, insbesondere beim PET-Verdacht auf subkarinale oder kontralaterale LK-Metastasen, da der Patient in dem Fall inoperabel wäre.
3. Wir finden in der PET hypermetabole, Fernmetastasen (z.B. in der anderen Lunge, der Leber oder im Skelett) anzeigende Herde. Bei Bestätigung des Verdachts auf Fernmetastasierung sind diese Patienten inoperabel. Fernmetastasen erfordern nach der PET einen höheren diagnostischen Aufwand, da wir keinen Patienten von der Operation ausschließen wollen, der noch heilbar ist. Hier wird mit großer Intensität sowohl die Klärung der Dignität des Lungenherdes (ggf. durch mehrfache Bronchoskopie oder transthorakale Herdpunktion)

als auch die Sicherung der Ausbreitung in andere Organe (z.B. mittels CT, MRT, Endoskopie, Biopsie/Histologie) angestrebt, bevor therapeutische Entscheidungen erfolgen.

Die Ergebnisse: Von unseren Patienten sind 30 aus den o.g. Gruppen 1 und 2 operiert worden. Bei ihnen liegen die histologischen Befunde bezüglich der Lungen- und mediastinalen Prozesse als Goldstandard für die Bewertung der PET-Treffsicherheit vor. Bezüglich der Dignität des Primärtumors waren die PET-Ergebnisse bei 28 Patienten richtig. Eine Tuberkulose haben wir falsch-positiv beurteilt. Bei einem falsch-negativen Befund war bei einer vorausgegangenen Bronchoskopie das Karzinom offensichtlich in toto herausgenommen worden, da bei der Operation kein Tumor und histopathologisch nur noch einzelne Malignomzellen gefunden wurden. Von den 29 Patienten, die bronchoskopiert, also invasiv untersucht wurden, sind bei 15 falsch-negative Befunde erhoben worden. Die Bronchoskopie, die früher zweier oder auch dreimal durchgeführt wurde, um einen eindeutigen histologischen Befund zu erzwingen, erfolgte in unserem Krankengut nur einmal. 14 Patienten sind danach mit negativem Bronchoskopie-Befund aufgrund des in der PET hypermetabolen Lungenherdes zur Resektion geschickt worden. Bei der Resektion wurde die Malignität bestätigt.

Die Mediastinoskopie, die früher grundsätzlich vor der Resektion eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms durchgeführt wurde, erfolgte nach der PET nur bei insgesamt 9 Patienten der o.g. Gruppe 2. Die Mediastinoskopie ergab in allen Fällen benigne, meist entzündliche LK-Veränderungen, darunter zweimal falsch-negativ. Nutzt man die histologischen Befunde der 30 primär operierten Patienten als Goldstandard, sind die PET-Ergebnisse bezüglich der Dignität der Primärtumoren (PT) und des Vorliegens einer intrapul-

Tab. 1: Richtige Beurteilung (%) bezogen auf Operations-/histologische Befunde

	PT	Ipsilat. pulmon. Metastase	Mediastinale Metastase
PET (n = 30)	93 (97)	90	83
Bronchoskopie (n = 29)	48		
Transthorakale Herdpunktion (n = 5)	80		
Mediastinoskopie (n = 9)			78

4. Erfahrungsberichte und Studien

Tab. 2: Nicht operierte Patienten (1), Histologisch gesicherte NSCLC (n = 19, davon 10 Adeno- u. 6 PE-CA)

	PET		
	Wesentlich	Ergänzend	Falsch
Inoperabel wegen:			
- T4		2	
- N2/3	4		1 (f.n.)
- M1	4		
- N2-3 M1	5		
Formal operabel:			
- T1-2 N0-1 M0	2	1	

monalen bzw. mediastinalen Metastasierung denen der präoperativ eingesetzten invasiven Verfahren (Bronchoskopie, Mediastinoskopie, transthorakale bzw. transbronchiale Herdpunktion) zumindest ebenbürtig (Tab.1).

Unter den nicht operierten Patienten der o.g. Gruppen 2 und 3 hat die PET durch den richtigen Nachweis subkarinaler sowie kontralateraler mediastinaler LK-Absiedelungen (N2/3) bzw. von Fernmetastasen (M1) in 13 Fällen die Weichen für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen gestellt (Tab.2).

Wir lokalisieren mit der PET die Prozesse mit der größten Aktivität, bei denen die beste Chance einer schnellstmöglichen Abklärung durch chirurgische Biopsie, Endoskopie usw. besteht. So konnte die Zahl nicht indizierter Operationen erheblich reduziert werden. Ohne PET liegt der Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, bei dem trotz Metastasierung eine nicht hilfreiche, aber belastende Operation durchgeführt wird, auch in Deutschland bei etwa 30%.

Ein Teil unserer Patienten, die primär unter dem Verdacht auf ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom zu uns kamen, hatte in Wirklichkeit andere Malignome (z.B. Magen-, Dickdarmkarzinome, maligne Lymphome). Bei ihnen war die PET ebenfalls sehr hilfreich in der Art- und Ausbreitungsdiagnostik.

Unsere Pneumologen sagen, dass mit der Onko-PET das Tumorstaging bei operablen Patienten innerhalb von 2½ Tagen mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität möglich ist. Unter DRG-Bedingungen ist hervorzuheben, dass die Onko-PET ordnend und richtungweisend bei der Diagnostik maligner Lungenerkrankungen ist. So können der diagnostische Aufwand (Mediastinoskopie, Szintigraphie, MRT, CT, Endoskopie, Punktion u.a.) verringert und Wiederholungsuntersuchungen (Bronchoskopie, transbronchiale Biopsien) sowie nicht indizierte Operationen vermieden werden. Im hier ausgewerteten Krankengut wurden z.B. 70% weniger Mediastinoskopien im Vergleich zur Zeit vor PET durchgeführt (Kosten einer Mediastinoskopie ca. 1800 Euro). Die Onko-PET ist bereits unter heutigen Bedingungen in der klinischen Routine eine preiswerte Untersuchung. Neben dem hohen diagnostischen Informationsgehalt konnten allein über den richtungsgebenden Charakter Personalkosten (ärztlich sowie nichtärztlich) erheblich reduziert werden. Grund hierfür sind verringerte diagnostische Maßnahmen trotz gesteigertem Patientendurchsatz in der Pneumologie der Kliniken Essen-Mitte.

Prof. Dr. Volker Pink ist Niedergelassener Nuklearmediziner in der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Essen.

PET ZUR THERAPIEENTSCHEIDUNG UND PROGNOSEVORHERSAGE BEI M. HODGKIN IM KINDESALTER – PROTOKOLL DER GPOH-HD 2003 STUDIE

Regine Kluge

Kinder und Jugendliche mit Morbus Hodgkin werden in Deutschland schon seit 1978 im Rahmen von Studien behandelt. Im Rahmen dieser Studien erfolgt einerseits die Referenzbegutachtung, d.h. individuelle Therapieempfehlungen. Andererseits finden aber auch Therapieoptimierungsstudien statt. Man nutzt also die Sammlung der gesamten Daten, um schrittweise die Therapie zu verbessern. Im Jahr 2002 wurde die Studienzentrale nach Leipzig verlegt.

In den ersten Jahren war das Ziel der Therapieoptimierungsstudien die Behandlungsraten zu verbessern. Aber schon in der 1982 begonnenen Studie konnte man sehr gute Heilungsraten nachweisen – das ereignisfreie Überleben lag bei 96%. Es traten nunmehr die vielfältigen Folgeschäden der doch sehr aggressiven Therapie in den Vordergrund. Ein wichtiger Aspekt ist in diesem Zusammenhang das erhöhte Auftreten von Zweitumoren. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko, an einem soliden Zweitumor zu erkranken um das 18,5-fache erhöht. V.a. im Kindesalter ist das Risiko, dass die Kinder diesen Tumor noch erleben, sehr hoch. Da die Tumore fast immer im Bereich des Strahlenfeldes oder im Randgebiet auftreten, stellt die Strahlentherapie den wichtigsten Risikofaktor dar.

Aus diesem Grund hatte seit der „Hodgkin Disease 1986 Studie“ die Therapieoptimierung stets zum Ziel gehabt, die Therapie vorsichtig abzuschwächen ohne dabei die guten Heilungsraten zu gefährden. Die Therapie bestand bislang immer aus initialer Chemotherapie und nachfolgender Bestrahlung. In unserer Vorgängerstudie „HD 95“ wurde erstmalig jeweils auf die Bestrahlung verzichtet, wenn nach Ende der Chemotherapie vom CT oder MRT eine komplette Remission festgestellt worden war. Das bedeutet maximales Tumolvolumen <2mm und Rückbildung um mindestens 95%. Gelungen ist dies nur in den niedrigen Erkrankungsstadien, hier die TG1, in den höheren Erkrankungsstadien nicht. Folglich verzichtet man in der jetzt stattfindenden Pilotstudie zunächst ausschließlich in der Therapiegruppe 1 auf die Bestrahlung.

Das große Problem besteht jedoch darin, dass die komplette Tumorrückbildung im CT/MRT sehr selten diagnostiziert wird, d.h. nur etwa 20% der Kinder in der TG 1 werden gegenwärtig nicht mehr bestrahlt.

Die Literatur legt dar, worin das Problem besteht: Zwar ist der negative Vorhersagewert mit 95% relativ hoch, d.h. wenn eine komplette Remission diagnostiziert wird, ist das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken ohne weitere Therapie nur 15%, doch liegt der positive Vorhersagewert lediglich bei 25%. Das bedeutet, dass auch die Kinder, die nach der Therapie noch einen Befund haben, nur zu etwa 25% an einem Rezidiv erkranken. Dementsprechend werden 8 von 10 Kindern in der TG 1 nach der Chemotherapie bestrahlt, obwohl man die Prävalenz kennt. Davon werden 6 Kinder bestrahlt, die eigentlich schon geheilt sind. Doch zum Zeitpunkt der Therapie kann man mit CT, MRT nicht differenzieren, wer die beiden noch nicht geheilten Kinder sind, wo noch vitales Tumorgewebe da ist und wo nur fibrotisch verändertes Restgewebe vorliegt.

An diesem Punkt kommt die FDG-PET ins Spiel, die anhand der Untersuchung des Glukose-Stoffwechsels erlaubt zu differenzieren, wo noch ein vitaler Tumor ist und wo es sich um Restgewebe handelt. Hierzu ein Beispiel:

Man erkennt auf der linken Seite den CT-Befund vor Einleitung der Therapie, mit großen Lymphommassen in der linken Axilla. Das Lymphomgewebe ist auch nach der Therapie noch zu sehen. Weiterhin erkennt man dies PET vor der Therapie mit Tumorherden, axillar ausgedehnt, aber auch mediastinal oder auf der rechten Seite supraklavikulär. Nach der Therapie befindet sich noch vitales Restgewebe in der linken Axilla. In diesem Fall wäre eines von den beiden Kindern identifiziert, wo noch vitales Tumorgewebe vorhanden ist. Die beiden anderen Tumorareale haben sich inzwischen zurückgebildet. Viel häufiger ist jedoch, dass man die initialen Tumormassen nach Ende der Chemotherapie in der PET nicht mehr identifizieren kann, dass man ein komplett negatives PET findet, der MRT-Befund aber noch Tumorreste zeigt.

Nach CT-Kriterien würde dieses Kind bestrahlt werden, obwohl es offenbar schon geheilt ist. Die Datenlage für die PET zeigt ⁷, dass der negative Vorhersagewert mit 90% etwas besser ist als bei der CT/MRT. Hervorzuheben sind die positiven Vorhersagewerte,

⁷ Die Untersuchungen stammen alle von Erwachsenen.

4. Erfahrungsberichte und Studien

die wesentlich über den 25 % der CT/MRT liegen. Die Angaben schwanken, können jedoch mit 60 % bis 100 % beziffert werden. Auf der Basis der Datenlage und von Modellen, die aus den bisherigen Kinderstudien resultieren, kann man davon ausgehen, dass wir von 10 Kindern nach der Therapie 3 positive PET-Untersuchungen bekommen werden. Davon haben 2 Kinder noch vitales Tumorgewebe, ein Befund ist falsch-positiv. Die Erwartung ist, von 8 geheilten Kindern 6 bis 7 nicht mehr bestrahlen zu müssen.

Auf der Basis dieser Datenlage ist für die neue „HD 2003 Studie“ vorgesehen, die PET obligatorisch in den Vorgang einzubeziehen. Das Studiendesign liegt im Moment gerade bei der Deutschen Krebshilfe zur Begutachtung. Trotzdem ist es in vielen Zentren

durchaus üblich, die PET bei Kindern mit Morbus Hodgkin durchzuführen. Wir haben von 52 Kindern in 6 Fällen eine komplette Remission nach CT/MRT und in immerhin 27 Fällen eine komplett-negative PET nach Ende der Chemotherapie gefunden.

In der „GPOH-HD 2003 Studie“ soll die PET systematisch eingesetzt werden. Für die Entscheidung über eine Strahlentherapie ist die Reduzierung des Anteils der jetzt unnötig bestrahlten Kinder von ursprünglich 100 % auf derzeit 60 %, mit Einsatz der CT/MRT-Kriterien auf 15 % obligatorisch.

Prof. Dr. Regine Kluge ist leitende Oberärztin und stellvertretende Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Leipzig.

PERSPEKTIVEN DER MOLEKULAREN BILDGEBUNG MITTELS PET

Ulrich Pison

Die PET-Diagnostik ermöglicht eine „Molekularer Bildgebung“ in der Medizin. Molekulare Bildgebung bedeutet, dass nicht nur die anatomischen Strukturen im menschlichen Körper sichtbar werden, sondern Stoffwechselprozesse, genomische Gegebenheiten und zelluläre Besonderheiten zur Darstellung kommen. Hierzu bedarf es neben der hohen anatomischen Auflösung auch einer molekularen Spezifität, die sich anatomischen Strukturen zuordnen lässt. Die Computer-Tomographie (CT) und die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ermöglichen in ihrer konventionellen Anwendung eine hohe anatomische Auflösung. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und optische Tomographieverfahren ermöglichen eine molekulare und zelluläre Spezifität. Die Kombination beider Verfahrensgruppen (z.B. PET/CT oder PET/MRT) gestattet es, spezifische Prozesse anatomischen Strukturen zuzuordnen.

Der spezifische Anteil, den PET bei der Molekularen Bildgebung leisten kann, beruht darauf, dass es gelingt, Sonden herzustellen, die Stoffwechselprozesse, genomische Gegebenheiten und zelluläre Besonderheiten im Organismus durch Positronen-Emission sichtbar machen. Dazu gibt es mehrere Konzepte. Ein Konzept beruht darauf, ein Molekül mit einer spezifischen Verteilung im Körper radioaktiv zu markieren, wodurch dieses Kompartiment des Organismus dargestellt werden kann. Ein zweites Konzept beruht darauf, ein Molekül, das spezifisch z.B. an einen Zell-Rezeptor bindet, zu markieren. Damit wird dieser

Rezeptor und dessen Verteilung im Organismus dargestellt. Ein drittes Konzept besteht darin, „smarte“ Sonden herzustellen, deren Verteilung im Organismus abhängig ist von spezifischen Prozessen. Ein solches „smartes Konzept“ kommt z.B. bei der PET-Untersuchung mit FDG zur Anwendung. Nach Transfektion eines Reportergens lässt sich dieses Konzept auch auf der genomischen Ebene verwirklichen.

Molekulare Bildgebung unter Nutzung von PET wird zu einem Paradigmenwechsel in der Medizin führen. Die heutige Diagnostik weist Krankheiten erst nach, wenn sie bereits durch klinische Symptome manifest sind. Die Molekulare Bildgebung kann die Krankheitsentstehung wesentlich früher auf zellulärer und molekularer Ebene detektieren. Damit werden therapeutische Interventionen zu einem Zeitpunkt möglich, an dem eine Heilung wahrscheinlicher ist.

Molekulare Bildgebung ohne eine molekulare Therapie ist sinnlos; molekulare Therapie ohne molekulare Bildgebung ist nicht realisierbar. Wenn uns die Molekulare Bildgebung lediglich in die Lage versetzt, Patienten frühzeitiger als bisher mitteilen zu können, dass sie krank oder von einer Krankheit bedroht sind, die ggf. zum Tode führt, macht das aus Sicht eines Arztes keinen Sinn. Therapeutische Ansätze auf molekularer Ebene wird es aber nur geben, wenn Detektionsverfahren verfügbar sind, mit denen sich auf diesem Niveau Informationen zur Pathogenese sammeln und therapeutische Effekte messen lassen.

Welches Konzept verfolgen wir? Uns geht es um eine Kombination von Molekularer Bildgebung mit molekularer Therapie. Unsere Arbeitsgruppe in Berlin stellt eine multimodale Sonde mit einem diagnostischen und einem therapeutischen Arm her. Dabei gehen wir davon aus, dass kleine (suprapara)magnetische Nanoteilchen, die ca. 25 Nanometer groß sind, eine Modifikation der T1- und T2-Relaxationszeiten im MRT bewirken. Magnetide führen zur Kontrastverstärkung oder Abschwächung im MRT. Diese kleinen Partikel werden von uns unterschiedlich beschichtet. Wir nutzen die Kontrastabschwächung im MRT, um zu zeigen, dass intravenös applizierte Teilchen unterschiedlich lange Kreislaufzeiten haben. Der nächste Schritt wird sein, durch nukleophile Substitution ein 18-Fluor-Ethan an einem zusätzlich eingebauten aromatischen Ring in die Außenhülle der Sonde einzubringen, um auch im Positronen-Emissions-Thomographen eine Bildgebung ermöglichen zu können. Mit einem Fluoreszenzfarbstoff gelingt die Visualisierung

der Sonde in Zielzellen. Durch die kovalente Bindung eines Antikörpers, der zum Beispiel gerichtet sein kann auf ein Cluster of Differentiation, lassen sich unterschiedliche Zelltypen spezifisch adressieren. Durch Bindung eines Arzneistoffes in den Core-Bereich des Nanopartikels wird der therapeutische Arm realisiert.

Ich bin sicher, dass wir mit Hilfe Molekularer Bildgebung in Zukunft tiefer blicken können in das, was in der Zelle geschieht, und dass wir in den nächsten fünf bis zehn Jahren damit neue therapeutische Konzepte sicher anwenden können. PET wird hierbei einen ganz entscheidenden Beitrag leisten.

Prof. Dr. Ulrich Pison ist Mitglied des Leitungsgremiums und Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité, Campus Virchow-Klinikum.

ERFAHRUNGEN UND ÜBERRASCHUNGSMOMENTE EINES RADIOLOGEN MIT PET/CT

Traugott Eberhard

Wir befinden uns noch im Frühstadium des Sammelns und Auswertens von Ergebnissen der Kombinationsuntersuchung PET und CT. Wir stützen unsere Erfahrungen auf etwa 500 PET/CT-Untersuchungen, die wir seit der Inbetriebnahme des BIOGRAPH vor exakt sieben Monaten im diagnostisch-therapeutischen Zentrum am Frankfurter Tor durchgeführt haben. Herr Prof. Bockisch hat uns vor 7 Monaten prophezeit, dass wir viele Überraschungen bei den Untersuchungen erleben und viel Freude an dem Gerät haben werden. Er hat recht behalten.

Besonders anfänglich gab es einige Überraschungsmomente, von denen ich exemplarisch zwei Beispiele darstellen möchte: Ein Nuklearmediziner hatte in der PET einen „eindeutigen“ metastatischen Weichteilprozess an der linken Bauchwand erkannt. Zu seiner Überraschung stellte er jedoch fest, dass es sich bei diesem Befund nach dem Fusionsbild der PET/CT um Knochenmetastasen der dort liegenden 11. und 12. Rippe handelte. Und ebenso war der Radiologe „stolz“ darauf, in der PET eine axilläre Lymphknotenmetastase entdeckt zu haben, musste allerdings mit Erstaunen zur Kenntnis nehmen, dass nach dem Fusionsbild der PET/CT dieser Befund keine Lymphknotenmetastase war, sondern ein ossä-

rer Befund – eine Aktivitätsanreicherung, die im Humerusschaft zu lokalisieren war.

Was anfänglich Überraschungen waren, sind inzwischen gefestigte Erkenntnisse, wie ich Ihnen nun anhand einiger Beispiele zeigen möchte. Nach unserer Überzeugung ergeben sich daraus im onkologischen Bereich zwingende Indikationen für PET/CT-Untersuchungen. Die Fallbeispiele lassen sich unter den folgenden bekannten PET/CT-Indikationen einordnen:

1. Fernmetastasenstaging bei bekanntem Tumor
2. CUP-Syndrom, Suche nach Primarius
3. Indikation zur PET/CT bei Erhöhung eines Tumormarkers
4. PET/CT zur Überprüfung der Response auf Radio- und Chemotherapie

Fallbeispiel 1: Fernmetastasenstaging bei bekanntem metastasierendem Tumor

Im diesem Fall war das metastasierende Mammacarcinom seit 1997 bekannt. Untersucht wurde, ob sich die Metastasen im Ganzkörper nach erneuter Chemotherapie und palliativer Radiotherapie der ossären Metastasierung der Wirbelsäule und des Beckens

4. Erfahrungsberichte und Studien

ausbreiten. Die PET und die PET/CT zeigen mit einem Blick eindrucksvoll das Ausmaß der Metastasierung in den verschiedenen Körperbereichen sowie den nicht eingetretenen Erfolg der Chemotherapie. Darüber hinaus kann nach Quantifizierung der Glucoseutilisation an Orten mit besonders starker Aktivitätsanreicherung eine Aussage getroffen werden, ob an diesen Stellen die Metastasierung mit Stabilitätsrisiken des betroffenen Skelettbereichs verbunden ist. Wie diese aussehen können, zeigt der nächste Fall deutlicher.

Fallbeispiel 2:

Bis zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung war durch eine CT des Thorax nur bekannt, dass im linken Lungenobergeschoss ein unklarer Tumor mit Cavumbildung sowie vergrößerte mediastinale Lymphknoten vorlagen. Durch PET/CT sollte die Dignität dieser Befunde weiter geklärt werden. Zusätzlich wurde ein Zustand nach Abgang eines Nierensteins rechts angegeben. Im PET/CT lässt sich wie im vorangegangenen Fall eindrucksvoll die Gesamtsituation im Ganzkörper mit einem Blick erfassen. Es findet sich linksseitig ein zentral nekrotisch zerfallendes Bronchialcarcinom im Segment 3. Zudem zeigt sich ein ausgedehnter Metastasenbefall, der bis dato nicht bekannt war. Die Quantifizierung des Glukosemetabolismus in den besonders auffälligen Bereichen des 12. BWK und der Hüftpfanne rechts stellt sofort über die CT die Morphologie dieser Knochenbereiche dar. Man kann dadurch das Instabilitätsrisiko dieses Wirbelkörpers und des Hüftgelenks erkennen. Dieser Fall macht besonders deutlich, dass mit der umfassenden Ganzkörperdiagnostik ein großer Zeitgewinn für die weitere, zwingend erforderliche Therapie erzielt werden konnte, nämlich die umgehende Weiterleitung zu einer Strahlentherapie der osteolytischen Knochenveränderungen.

Fallbeispiel 3:

Hier liegt ein Fall mit einem besonders überraschenden Ergebnis vor. Die Untersuchung wurde bei dem 58-jährigen Patienten zur Klärung einer fraglichen Metastase bei Zustand nach Nephrektomie wegen seines Nierenzelltumors durchgeführt. Diese fragliche Metastase haben wir nicht bestätigen können. Aber man kann auf dem PET-Bild sehen, dass sich im Bereich der linken Axilla eine Aktivitätsanreicherung mit einem SUV von 6,6, ein malignomtypischer Glucosemetabolismus, befindet. Unsere voreilige Diagnose ließ uns zunächst eine Lymphknotenmetastase annehmen. Erst im Fusionsbild von PET und CT ließ

sich eindeutig abgrenzen, dass der Befund im Markraum des Proximalen Humeruschaft zu lokalisieren war. Die Diagnose lautete nun: circa 1 cm großer metastasenverdächtiger Herd im Markraum des linken Humeruschaftes. Diese genaue Lokalisation war mit Sicherheit nur mit einem PET/CT-Gerät möglich.

Der Patient folgte unserer Empfehlung, diesen Herd, bei dem es sich nach unserer Beurteilung um eine singuläre Metastase handelte, entfernen zu lassen. Der Herd wurde entsprechend dem erhobenen PET/CT-Befund durch Osteotomie gefunden und entfernt. Der Pathologe fand zu aller Erstaunen einen Plasmocytom. Es wurde postoperativ eine Strahlentherapie durchgeführt. Alle weiteren späteren Untersuchungen, wie Beckenkammbiopsie und die üblichen Laborparameter, haben bisher keinen Hinweis auf einen systematischen Plasmocytombefall ergeben, so dass der Befund von den behandelnden Hämatologen als singuläres Plasmocytom angesehen wird. Sie sind der Meinung, dass nach dem bisherigen Ergebnis von einer erfolgreichen kurativen Therapie ausgegangen werden könne.

Fallbeispiel 4: PET/CT bei CUP-Syndrom

Die Anamnese des folgenden Patienten, die durch eine diagnostische Odyssee gekennzeichnet ist, steht beispielhaft für die Problematik bei der Suche nach einem unbekanntem Primärtumor. Im Juni vergangenen Jahres wurde bei dem 53-jährigen Patienten eine cervikale LK-Metastase links entfernt. Histologisch fand sich ein Plattenepithelcarcinom. Es wurden daraufhin eine CT- und eine MRT-Untersuchung des Oropharynx und des Thorax durchgeführt, die keinen Tumor zutage förderten. Eine HNO-ärztliche Intervention mit Tonsillektomie, Gewebeentnahmen aus sieben verschiedenen Bereichen des Oropharynx, Ösophaguskopie und Bronchusskopie erbrachten keine Lokalisierung des Primärtumors. Eine dennoch vorgeschlagene Strahlentherapie wurde angesichts dieser ungeklärten Situation vom Patienten abgelehnt. 4 Monate später kam er zu uns – der 3. Patient, den wir Anfang Oktober untersucht haben. Zu aller Erstaunen konnten wir den Tumor lokalisieren. Dank PET/CT konnte ein Tumor in der Gestalt eines ausgedehnten Zungengrund-Carcinoms 4 Monate nach der Erstdiagnose der cervikalen LK-Metastase entdeckt werden. In der nachfolgenden Behandlung wurde der Befund auch histologisch bestätigt.

Nach unseren Erfahrungen und unserer Überzeugung steckt in dem PET/CT-Verfahren ein großes Optimie-

zungspotenzial für die zukünftige Tumordiagnostik, insbesondere, wenn man den Therapieerfolg nach einer Strahlen- und Chemotherapie überprüft. Damit das Potenzial für diese Patientengruppe nutzbar gemacht werden kann, muss aber offensichtlich noch große Überzeugungsarbeit bei denjenigen geleistet werden, die für die ärztliche Betreuung der Tumorpatienten zuständig sind.

Dr. Traugott Eberhard war ehemals Chefarzt der radiologischen Abteilung der DRK Kliniken Westend Berlin.

SCHLUSSBEMERKUNGEN

Roland Felix

Herrn Prof. Mohnike ist es als Initiator des Symposiums gelungen – und dazu mein ganz großes Kompliment – praktisch alle Probleme, die das Gesundheitssystem zur Zeit beschäftigen, zu fokussieren. Sie haben ein riesiges, komplexes, fast nicht auflösbares Problem demonstriert bekommen und es gibt für die vielen aufgeworfenen Fragen keine einfachen, handfesten Lösungen. Das Konzert ist zu vielstimmig. Sie haben es in den wenigen Minuten gemerkt, in denen die Diskussion aufbranden durfte: Der Vektor der Meinungen läuft sofort in alle Richtungen auseinander und es ist kaum mehr eine einheitliche Zielsetzung erkennbar. Wie sind diese Probleme zu lösen?

Erstens: Sie alle stehen in ganz verschiedenen medizinischen Bezügen: Praxis, Gemeinschaftspraxis, Privatklinik, Klinik oder Großklinik. Wir werden „clinical pathways“ entwickeln müssen. Das heißt, dass wir uns mit unseren Partnern – immer wieder wurde die Kooperation beschworen – einigen müssen. Wie soll das ablaufen? Jeder hat andere Umgebungs-Bedingungen, jeder lebt in ganz anderen historisch gewachsenen Bezügen. Oft sind ganz verschiedene Entgeltsysteme vorhanden, oft auch gar keine! Die Zuweisungsstränge sind sehr verschieden. Ebenso weichen die Anforderungen und die Ansprüche der Zuweiser und der Patienten sehr voneinander ab.

Das Zweite betrifft die Weiterbildung: Wo wollen wir eigentlich hin? Es gibt einen großen Zielkonflikt. Auf der einen Seite brauchen wir Tiefe in der Weiterbildung, sonst ist das Arbeitsgebiet gar nicht mehr beherrschbar. Dementsprechend brauchen wir Subspezialisierung. Auf der anderen Seite ist aber die Generalisierung mindestens genauso wichtig. Denn mit fortschreitender Subspezialisierung drohen wir das Bild des ganzen Menschen aus den Augen zu verlieren. Wir müssen in der Zukunft die Fächergrenzen aufweichen. Wir müssen uns dem Menschen als Ganzem zuwenden und ihm auch als Ganzes gegenüber treten. Weizsäcker und alle großen Psychosomatiker haben es schon gesagt: Die andere Hälfte des Menschen ist die Seele. Daher sprechen psychosomatisch orientierte Ärzte auch in Weiterführung des Begriffes von der „evidence-based medicine“ von „narrative based medicine“.

Drittens dürfen wir nicht übersehen, dass Kleinstbefunde klinisch nicht immer relevant sind. Vergessen wir nicht, dass bei Autopsien 6% Bronchuskarzino-

me gesehen werden, die klinisch nie bemerkbar wurden. In diesem Zusammenhang steht auch die Frage nach dem Erfolg unserer Arbeit. Eine richtige Outcome-Einschätzung, wie viele Lebensjahre wir für unsere Tumor-Patienten gewinnen, können wir erst in 25 Jahren abgeben. So lange können wir nicht warten, also müssen wir anders bewerten. Aber wie? Worauf können wir uns denn überhaupt noch einigen? Eventuell darauf, dass wir Zwischenzielpunkte einrichten, dass wir auch der Lebensqualität in der Bewertung mehr Raum geben. Wer soviel Tumorpatienten sieht wie wir, der weiß, was Leid und vor allem auch Schmerzen für den betroffenen Menschen und seine Angehörigen bedeuten. Verbesserungen sind ungeheuer wichtig und müssen bewertet werden. Vielleicht können wir damit auch die Kosten, die entstehen, rechtfertigen.

Weiterhin müssen wir auch mehr für die Prävention tun, sonst werden wir bald die Behandlung aller verbleibender Krebs-Erkrankungen nicht mehr bezahlen können. Ein durch Prävention gewonnenes Lebensjahr bei Bronchus-, Melanom, Prostata- und Uterus-Tumor sowie Mamma-Karzinom wird vermutlich zwischen 30.000 und 60.000 Euro kosten, während das gewonnene Lebensjahr bei eingetretener Tumorerkrankung sicher sehr viel teurer ist. Wir müssen diese Zahlen erarbeiten und die Gesellschaft muss bereit sein, diese Mittel aufzuwenden. Nur durch Prävention kann sie etwas sparen, um die verbliebenen Mittel am Ende für die unvermeidlich eingetretenen Krebserkrankungen ausgeben zu können.

Aus wissenschaftlicher Überzeugung und auch aus Kenntnis der rasanten Entwicklung glaube ich, dass wir zum *One-Stop-Shop* kommen werden. Damit kommen wir auch zu hybriden Systemen, wie PET/CT, PET/MRT und vielem mehr. Die alte Stufen-diagnostik ist mit Sicherheit am Ende, einige Einzelfälle ausgenommen. Das heißt, wir werden das Phänomen erleben, welches wir bei der Angiographie bereits in den 60er Jahren erlebt haben, mit den CTs in den 70ern, mit den MRTs in den 80ern: diese Spezialmethoden, die uns heute so ungeheuer groß erscheinen und es auch sind, diese werden im diagnostischen Procedere immer mehr nach vorne gezogen werden – weil der Mensch es will und weil es sinnvoll ist. Aber das wird langfristig alles nur Sinn machen und bezahlbar bleiben, wenn wir die Therapie auch gleich hintendran anbieten. Damit wird auch

in der Therapie das Problem des *One-Stop-Shop* eintreten. Hierbei kommt uns die zunehmende Qualität der bildgebenden Verfahren zugute, da wir Tumore in einer immer geringeren Größenordnung und in einem kleineren Stadium entdecken können. Damit werden die Tumore auch immer besser zugänglich für lokal-ablative Verfahren.

Herr Mohnike hat im Rahmen dieser Veranstaltung Diskussionsstoff für die nächsten hundert Jahre angerissen. Wir sind mit Sicherheit noch nicht am Ende. Ich freue mich auf die kommenden Gespräche in einer ständig fortdauernden Revolution.

Prof. Dr. Dr. Roland Felix ist Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde an der Charité, Campus Virchow-Klinikum in Berlin.

6. Impressum

Herausgeber: Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor
PET/CT Centrum
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike und Prof. Dr. Jürgen Schmidt
Kadiner Straße 23

10243 Berlin

Diese Broschüre ist eine redaktionell bearbeitete Zusammenfassung des Parlamentarischen Abends und des medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums am 05. Mai 2004 in Berlin. Das Symposium stand unter der Schirmherrschaft von Prof. Dr. Höffken, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, und Prof. Dr. Hans-Olaf Henkel, Präsident der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V. Die redaktionelle Bearbeitung erfolgte durch die Agentur ipse Communication, Albrechtstraße 14 B, 10117 Berlin.

Redaktion: Kai Weller, Sabine Thürk, Joachim Roscher

Projektleitung: Sandra Kockerols

Druck: in puncto druck + medien gmbh, Bonn