

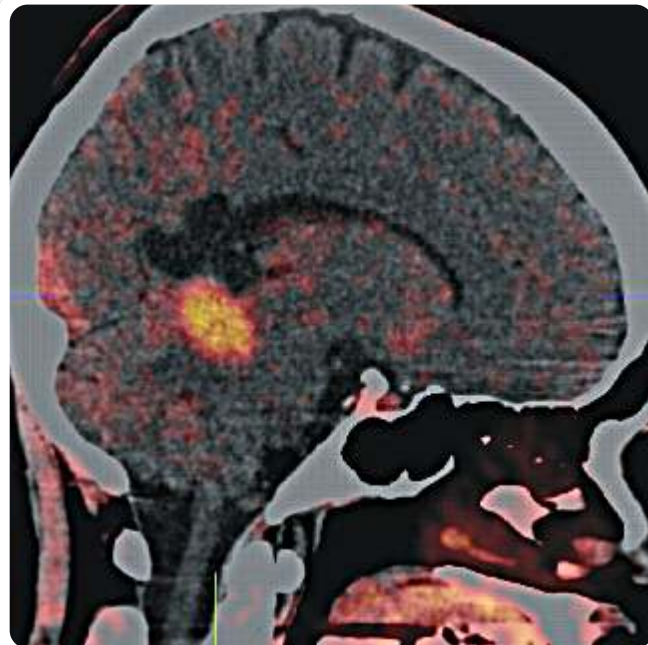
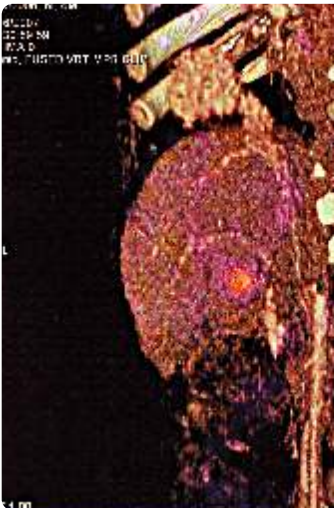


Diagnostisch Therapeutisches
Zentrum am Frankfurter Tor
PET/CT-Diagnose-Zentrum



Dokumentation des 6. Berliner
PET/CT-Symposiums
am 7. Mai 2008

Innovationen in der Medizin am Beispiel der PET/CT



Technische, politische und medizinische Fortschritte



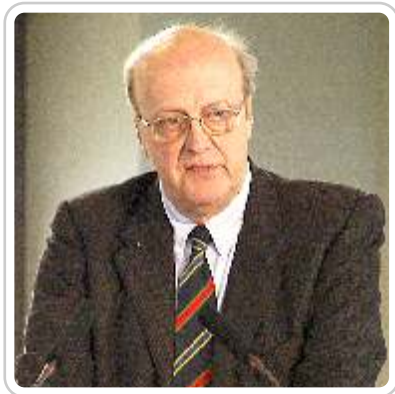
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike



Prof. Dr. Stig Larsson



Dr. Paul Rheinberger



Eike Maria Hovermann, MdB



Dr. Wilfried K. Loeffler



Dr. Christoph Straub



Prof. Dr. Dr. Peter Oberender



Dr. Kornelia Kittel und
Prof. Dr. Dirk Elling



v.l.n.r.: Dr. Hans Georg Faust, MdB
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike
Hilde Mattheis, MdB
Prof. Dr. Lutz Uharek

Vorwort

Zum nunmehr 6. Mal fanden sich am 7. Mai 2008 in Berlin internationale Experten zum PET/CT-Symposium ein. Dieses Jahr stand das Thema „Fortschritt“ im Mittelpunkt der Diskussion. Obwohl die PET/CT-Diagnostik seit Jahren etabliert und somit längst keine neue Diagnosemethode mehr ist, tragen jüngste medizinische Erkenntnisse und Verbesserungen der Gerätetechnologie zu einer präziseren Diagnostik und optimierten Therapiesteuerung bei. Dies belegt auch eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie mit knapp 23.000 Patienten, die in der vorliegenden Broschüre Gegenstand einiger Referate ist.

Auf der gesundheitspolitischen Seite werden kleinere Schritte gegangen – diese dafür umso beharrlicher und auf einem Sonderweg. Seit der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im April 2007 zugunsten einer Kostenübernahme der PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im ambulanten Bereich hat sich auf gesetzlicher Ebene nur wenig getan. Mit der Techniker Krankenkasse und seit Mitte dieses Jahres auch mit der DAK sowie wichtiger IKK und BKK konnten Selektivverträge geschlossen werden, die gesetzlich versicherten Patienten mit Brustkrebs, Lymphdrüsenkrebs und seit dem 01.10.2008 auch Darmkrebs eine PET/CT-Untersuchung auf Kosten der Krankenkasse ermöglichen. Diese Überbrückungslösung ist zweifelsohne ein Fortschritt, der ohne die Unterstützung von einigen auf dem Symposium anwesenden Medizinern, Gesundheitspolitikern und Krankenkassenvertretern nicht vorbehaltlos hätte umgesetzt werden können.

Diesen und allen weiteren Mitstreitern, die sich zum Teil schon seit dem ersten Berliner PET/CT-Symposium im Jahre 2004 mit uns gemeinsam um eine gesetzliche Anerkennung der PET/CT bemühen, möchte ich danken. Sie bereicherten nicht nur unsere Veranstaltung mit instruktiven Vorträgen, sondern sind auch mit dafür verantwortlich, dass die PET/CT inzwischen einen festen Platz in der medizinischen Versorgungslandschaft einnimmt. Im Vergleich zu unseren europäischen Nachbarländern und den USA stehen wir sicher noch am Anfang, aber wir kommen voran.

Die vorliegende Broschüre dokumentiert die Beiträge der auf dem diesjährigen Symposium anwesenden Mediziner, Wissenschaftler, Gesundheitsökonom, -politiker sowie Vertreter gesetzlicher Krankenkassen und Selbsthilfegruppen zu den medizinischen, technologischen und politischen Fortschritten. Und wir dürfen gespannt darauf sein, wie sich diese Thematik bis zum 7. Berliner PET/CT-Symposium am 13. Mai 2009 weiterentwickeln wird.

Wolfgang Mohnike

Inhaltsverzeichnis

Seitenzahl

1. Begrüßung

- **Wolfgang Mohnike**

4

2. Technische Fortschritte

- **Thomas Beyer**: Klinische PET/CT: Optimierte Technologie für optimale Diagnose und Therapieplanung
- **Wilfried K. Loeffler**: PET/CT: Von der Idee bis zum High-Definition-PET

6

8

3. Medizinische Fortschritte

- **Wolfgang Mohnike**: Die Entwicklung der PET/CT-Parameter und ihr diagnostisches Potenzial in der Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- **Dirk Elling**: Verbesserte Diagnosemöglichkeiten – therapeutische Konsequenzen beim Mammakarzinom: Therapieansprechen, -änderung, -steuerung
- **Kornelia Kittel**: Erfahrungen mit der PET/CT beim Mammakarzinom
- **Andreas Kirsch**: Leitpfad zum Einsatz der PET/CT in der Diagnostik und Therapiesteuerung des malignen Lymphoms
- **Lutz Uharek**: Leitpfad zum Einsatz der PET/CT in der Diagnostik und Therapiesteuerung des malignen Lymphoms
- **Oliver Blankenstein (Klaus Mohnike, Winfried Barthlen, Frank Füchtner)**: Methodik, Zielstellung und Möglichkeiten der PET/CT bei kongenitalem Hyperinsulinismus
- **Klaus Mohnike (Oliver Blankenstein, Winfried Barthlen, Frank Füchtner)**: Ergebnisse der multizentrischen deutschen Gruppe im internationalen Vergleich

10

13

15

17

18

20

23

4. Politische Fortschritte

- **Stig A. Larsson**: Indications, costs and benefits of PET/CT in oncologic cases covered by the swedish health system
- **Peter Oberender**: PET/CT im Spannungsfeld zwischen Gesundheitspolitik und -ökonomie
- **Manfred Gaillard**: Ausweg aus der Systemlosigkeit: ein Resümee der politischen Fortschritte
- **Eike Maria Hovermann**: Umfassende Versorgung der Patienten ohne störende Sektorgrenzen – wie ginge das?
- **Rolf Stuppardt**: Perspektiven des Umgangs mit Innovationen im Gesundheitswesen
- **Christoph Straub**: Die Förderung von medizinischen Innovationen durch neue Versorgungsformen am Beispiel der PET/CT
- **Ursula Goldmann-Posch**: Auf dem Weg zur Brustkrebs-Nachsorge von morgen: Die PET/CT-gestützte PONS-Studie – die Perspektive der Patientinnen
- **Paul Rheinberger**: Neue Wege zur Einführung von Innovationen
- **Johannes Bruns**: Welche Kriterien in der Krebstherapie sollen Voraussetzung zur Anwendung neuer Diagnostika wie der PET/CT sein?

25

28

30

32

33

36

38

39

40

5. Schlusswort

- **Gustav Hör**: Die molekulare Bildgebung gestern, heute und morgen: eine Gegenüberstellung

41

6. Glossar

43

7. Impressum

52

Begrüßung

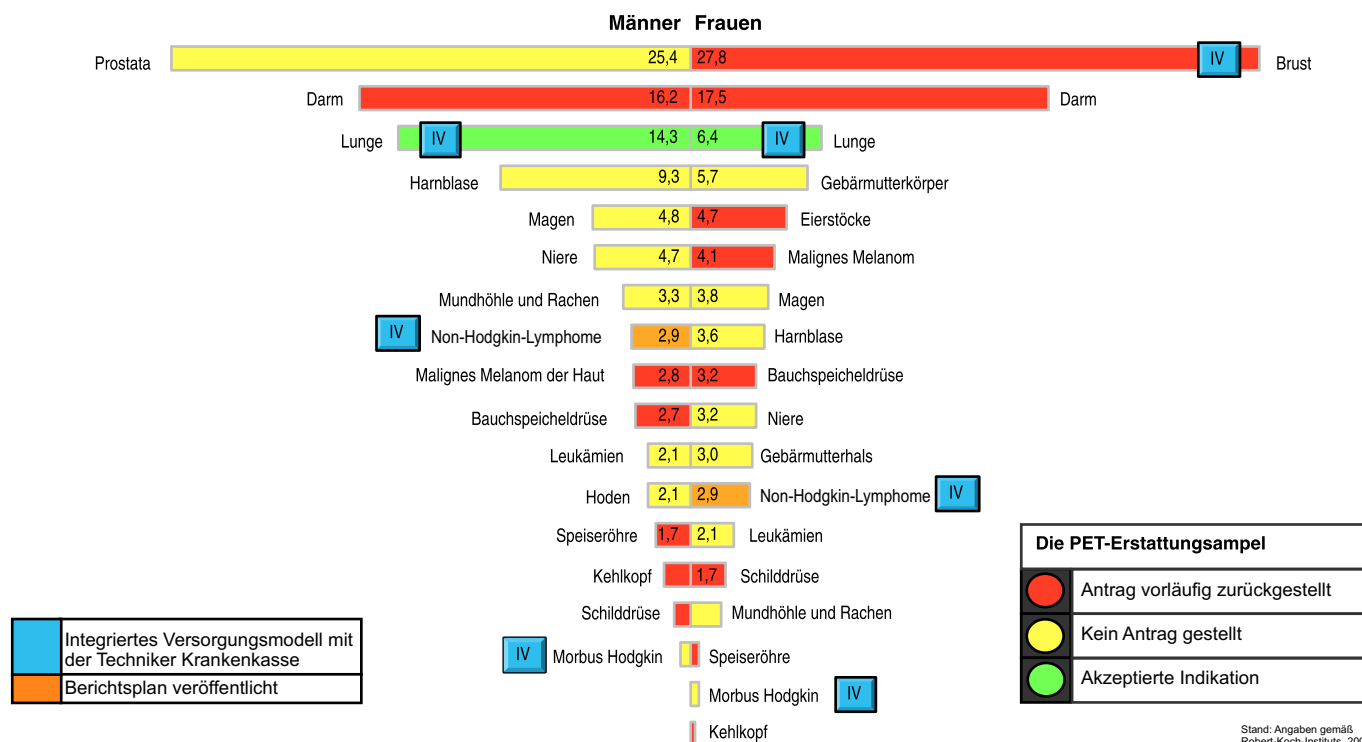
► W. Mohnike

Ich darf Sie herzlich begrüßen zu unserem 6. Berliner PET/CT-Symposium. In diesem Jahr haben wir uns das Thema Innovationen auf die Fahne geschrieben. Nicht, weil wir der Meinung sind, dass wir so gut mit Innovationen in Deutschland umgehen könnten, sondern weil wir der Meinung sind, dass wir noch viel lernen können auf diesem Gebiet.

Wir möchten uns nicht selbst darstellen, sondern zeigen, wie es auf dem Gebiet voran geht. Welche Defizite wir haben, welche Erfolge wir verzeichnet haben. In punkto Erfolge möchte ich auf folgende Publikation verweisen: auf das internationale Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM) mit einem PET/CT-Bild auf dem Cover der diesjährigen März Ausgabe und unserem Beitrag in diesem Heft. Diesen Erfolg verdanken wir Herrn Dr. Barthlen, Herrn Dr. Blankenstein und der Magdeburger Gruppe unter der Leitung meines Bruders. Die mit der PET/CT aufgenommenen Untersuchungsbilder von Babys wurden dank der sehr guten Bildauflösung und Performance unseres Gerätes international so weit akzeptiert, dass wir es auf das Cover dieser Zeitschrift geschafft haben.

Wenn man Innovationen in Deutschland durchsetzen möchte, stößt man immer wieder auf Widerstände. Das ist nicht unerwartet und motiviert uns durchaus. Doch wenn dieselben Argumente immer wiederholt werden, dann sinkt bisweilen die Motivation. Wir werden heute noch darüber sprechen.

Der Transrapid ist ein Beispiel dafür, wie wir in Deutschland mit Innovationen umzugehen haben und wie missglückte Innovationen enden können. Ich habe ihn bewusst als Hintergrund für die Folie der PET/CT-Entwicklung in Deutschland gewählt. Startpunkt ist das Negativvotum des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahre 2002. Seitdem gab es eine Reihe von Diskussionen, Abstimmungsrounds mit einem vorläufigen Zwischenergebnis vom April 2007, bei dem die Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms positiv vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschieden wurde. Ein besonders hervorzuhebendes Thema sind die Verträge zur integrierten Versorgung (IV-Verträge) mit der Techniker Krankenkasse (TK), in die auch der Brustkrebs und das maligne Lymphom als Leistung aufgenommen wurden, die zumindest von einer Krankenkasse, der TK, erstattet werden.



Stand: Angaben gemäß Robert-Koch-Institut, 2008

○ Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen im Vergleich mit ihrem Erstattungsstatus in Deutschland

Welchen Weg wir noch vor uns haben, können Sie der Abbildung 1 entnehmen:

Hierin sind die Tumorzustände aufgeführt. Die Ampel symbolisiert die Refinanzierung. Die einzige Indikation, die bislang „grünes Licht“ erhalten hat, ist – wie bereits erwähnt – der Lungenkrebs. Andere Indikationen wurden zurückgestellt. Im europäischen Vergleich sieht es wie folgt aus (s. Tab. Rückseite). Diese Tabelle haben wir um die drei IV-Verträge mit der Techniker Krankenkasse erweitert, da sie eine gewisse Leuchtturmfunktion einnehmen.

Argumente und ihre Widerlegung

Wie bereits angesprochen, werden bestimmte Argumente gegen die PET-Einführung häufig wiederholt. Aus diesem Grund möchte ich sie kurz nennen und – sofern möglich – widerlegen.

1. *Es wird behauptet, die Einführung der PET/CT könne zu einer Kostenexplosion führen.*

Dagegen spricht ein intelligenter Einsatz der PET/CT, durch den wir nicht nur die gleichen Kosten produzieren, sondern mithilfe eines substitutiven Einsatzes sogar unter den Kosten der bisherigen Stufendiagnostik bleiben. Das heißt, wir sehen durch die Vermeidung der Stufendiagnostik ein Einsparpotenzial der Diagnostikkosten. Voraussetzung ist ein abgestimmtes Vorgehen im Sinne von diagnostischen Leitpfaden und eine anfängliche Konzentration auf bestimmte Einrichtungen. Wichtig ist auch, die gewonnenen Evidenzen zu nutzen, um Entscheidungen zu treffen für das weitere Vorgehen (CED – Coverage with Evidence Development). Ich halte es für eine sinnvolle Möglichkeit, einerseits dem Patienten in seiner aktuellen Situation zu helfen und andererseits damit Daten zu gewinnen.

2. *Innovationen würden in Deutschland nur über Krankenhäuser eingeführt.*

Auch das ist ein verbreiteter Irrtum. Wir sehen die ambulante Medizin als gleichberechtigten Partner. Methoden, die ambulant und patienten-nah erbracht werden können, sollten auch ambulant erbracht werden. Wenn ein Patient nur aus dem Grund stationär aufgenommen wird, damit eine Leistung, die ambulant nicht finanziert wird, umgesetzt werden kann, dann ist das sicher ein nicht wünschenswerter Weg. Denn dadurch werden unnötige Kosten produziert und dem Patienten ein Krankenhausaufenthalt auferlegt.

3. *Die Instrumente für die Einführung von Innovationen seien mit der Möglichkeit von Versorgungs-verträgen und Modellvorhaben im deutschen Gesundheitswesen gegeben.*

Das ist nur bedingt richtig. Wir sehen natürlich die Möglichkeit, über IV-Verträge das berühmte Loch in die Berliner Mauer zu bohren. Aber es ist sicher kein Modell für eine Versorgung auf breiter Ebene und weist zudem eine zeitliche Begrenzung auf.

Resümierend möchte ich daher mit einem englischen Sprichwort abschließen: „The proof of the pudding is in the eating.“ Wenn man den Pudding nicht probiert, wird man nie wissen, wie gut er schmeckt.

Vielen Dank!

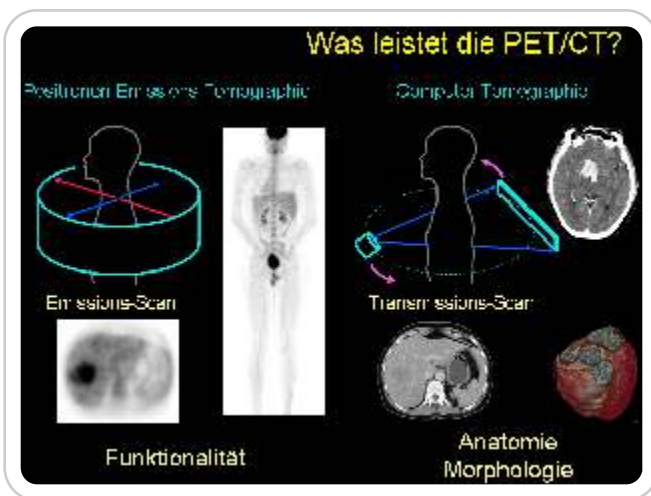
► Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike ist Vorsitzender des PET e.V. sowie Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums (DTZ) am Frankfurter Tor, Berlin. Er ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

Klinische PET/CT: Optimierte Technologie für optimale Diagnose und Therapieplanung

► **T. Beyer**

1989 sagte der ehemalige Bundeskanzler Willi Brandt an dem geöffneten Brandenburger Tor in Berlin: „Nun muß zusammenwachsen, was zusammengehört.“

Was hat das Zitat mit dem Thema dieses Symposiums zu tun? PET/CT ist eine Kombination aus zwei sehr etablierten Bildgebungstechniken, die seit über 30 Jahren in der Medizin und Forschung existieren.



○ Abb 1.: Gegenüberstellung der PET und CT

Abbildung 1 demonstriert die ideale Kombination dieser beiden Modalitäten. Auf der linken Seite ist die PET zu sehen, eine Emissionsmessung, bei der ein radioaktiv markierter Tracer in den Körper appliziert wird. Am Beispiel einer Ganzkörperaufnahme mit markiertem Zucker ist leicht zu erkennen, wo ein Hypermetabolismus, das Zeichen für einen Tumor, vorhanden ist. Auf der rechten Seite sehen Sie die kontrastmittelverstärkte Computertomographie, eine Transmissionsmessung, bei der die Röntgenquelle um den Körper rotiert. Mittels einer CT können Veränderungen der Morphologie dargestellt und somit Rückschlüsse auf eventuelle Krankheiten gezogen werden. Um die komplementäre Information beider bildgebenden Verfahren, CT und PET, zu zeigen, sind axiale Schnittbilder durch einen Lebertumor abgebildet.

Wichtig ist, dass sich Krankheiten zuerst durch eine Änderung des Metabolismus manifestieren und nicht unbedingt zu einer veränderten Morphologie führen müssen. Das heißt, PET als Methode der Wahl besitzt die Möglichkeit, Krankheiten frühzeitig zu erkennen. Die Kombination der beiden Modalitäten führt zu neuen diagnostischen Informationen. Bereits 1991 wurde aus

der wissenschaftlichen Sicht eine entscheidende Publikation zum Wert der PET im Journal of Nuclear Medicine veröffentlicht.¹ 2007 erschien im gleichen Journal eine entsprechende Publikation zum Wert der PET/CT.² Die Metaanalyse dieser Studie zeigt, dass im Durchschnitt der diagnostische Zugewinn der PET/CT gegenüber einer herkömmlichen PET bei etwa 10 % liegt. Daten der National PET Registry in den USA zeigen, dass in einem Drittel der Patienten, die ausschließlich mit konventioneller Bildgebung behandelt worden wären, die Einbeziehung von PET- oder PET/CT-Informationen zu einer Veränderung der Therapie führt. Das sind in meinen Augen sehr entscheidende Zahlen.

Wie funktioniert die PET/CT?

Der Ablauf ist ähnlich einer CT-Untersuchung. Der Patient wird für die Untersuchung vorbereitet und die Region der Untersuchung eingestellt. Danach wird ein Spiral-CT und ein Ganzkörper-PET-Scan aufgenommen; beide in einem Untersuchungsgang. Während die letzten Photonen eingesammelt werden, werden die Daten prozessiert. Der Kernpunkt ist, dass eine herkömmliche PET-Untersuchung etwa eine Stunde in Anspruch nimmt. Ein Drittel der Zeit wird allein auf die Transmissionsmessung verwendet. Im Kontext der PET/CT wird die Gesamtuntersuchungszeit auf etwa 15 Minuten reduziert und gleichzeitig der Transmissionsscan durch ein hochwertiges, klinisch relevantes CT ersetzt.

Wie entwickeln sich PET und CT?

Die letzten 30 Jahre zeigen eine Zunahme der Detektorelemente in der PET. Hieraus resultiert eine verbesserte Empfindlichkeit und räumliche Auflösung. Die Auflösung liegt derzeit bei etwa 2,5 mm in einem klinischen hirnorientierten Tomographen oder bei etwa 4,5 mm im klinischen Tomographen. Es ist möglich, Läsionen kleiner als 4 mm zu detektieren, sofern man einen großen Bildkontrast erreicht. Bei der CT ist die Darstellung der Entwicklung etwas komplizierter. Nehmen wir an, wir haben drei Körperstationen: Kopf/Hals, Thorax oder Abdomen. Jede dieser drei Körperstationen können Sie heute innerhalb von etwa vier Sekunden mit einer isotropen Submillimetrauflösung akquirieren. Das ist nur ein einfacher Versuch, Ihnen die rapide Entwicklung der CT und der PET in den letzten Jahren zu verdeutlichen.

Optimierte Technologie

Im Hinblick auf die technische Innovation ist das Schema der PET-Untersuchung wichtig. Wenn ein Photon einfällt,

¹ Wagner HN Jr.: Clinical PET: Its Time Has Come. J Nucl Med. 1991; 32: 561-564.

² PET/CT in Cancer Patient Management. J Nucl Med. 2007; 48(suppl).

erzeugt es einen Lichtimpuls, der sich über eine Kaskade von Elektronen weiterentwickelt. Durch die Verwendung neuer Detektormaterialien kann für eine gegebene Aktivitätsmenge, die dem Patienten injiziert wurde, eine viel höhere Messrate erzielt werden als mit den ersten PET-Detektorkristallen von 1975. Die sicherlich stärkste Innovation in der Hardware bezieht sich auf die so genannte Time-of-Flight-Messung. Das bedeutet, im Gegensatz zur eigentlichen Koinzidenzmessung wird nun auch die Zeitdifferenz der beiden PET-Photonen gemessen. Damit erreicht man, dass der Ort der Annihilation, also die Tracerakkumulation, stärker eingeeengt werden kann. So wird das Signal-zu-Rauschverhältnis erheblich verstärkt und das Untergrundrauschen nimmt ab. Die Verbesserung im Signal-zu-Rauschverhältnis ist synonym mit der Bildqualität zu sehen und hängt von dem Durchmesser des Patienten ab. Die Bildqualität erhöht sich mit der Größe des Durchmessers und verbessert sich, je kleiner diese Einengung getroffen werden kann, d. h. je besser die Zeitauflösung ist. Wenn wir uns die PET-Qualität versinnbildlichen, dann kommen drei Parameter in Frage: zum einen eine hohe Bildqualität, die maximal sein soll, minimierte Scanzeiten und eine möglichst geringe Dosis für den Patienten. Die hohe Bildqualität trägt zu einer besseren Detektion von Läsionen bei. Dies ist besonders bei übergewichtigen Patienten von Bedeutung. Kurze Scanzeiten sind für das Patientenwohl und den Durchsatz wünschenswert. Auch Bewegungsartefakte können mit einer kurzen Untersuchungszeit reduziert werden. Eine möglichst geringe Dosis sollte angestrebt werden, da bei wiederholten Untersuchungen der Patient verstärkt strahlenbelastet wird. Auch kann dadurch eine Kostenersparnis erzielt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die PET im Laufe der letzten zehn Jahre in Richtung neuer Detektoren entwickelt hat. Die Erkenntnisse sind eingeflossen in die PET/CT, die einen etablierten Mehrwert (Klinik, Logistik) besitzt.

Optimierte Therapie

Ein Patient, der in die Klinik kommt mit Verdacht auf einen Tumor, durchläuft zunächst eine Reihe diagnostischer Bildgebungsverfahren: Röntgen, CT, manchmal PET. Es stellt sich die Frage nach der Lokalisation und Metastasierung des Tumors. Aus der Beantwortung dieser Frage ergeben sich eine Reihe von Therapieoptionen: Chemotherapie, OP, Strahlentherapie oder eine Kombination dieser Möglichkeiten. Bei einer Strahlentherapie müsste man danach fragen, wie das Tumolvolumen eingezeichnet wird. Zunächst erfolgt die Bestrahlung, man führt eine Verlaufskontrolle durch und möglicherweise eine Verlaufsstudie. An einem solchen Beispiel lässt sich demonstrieren, wie die technische Innovation unmittelbar in die Therapieoptimierung umschlägt (Diagnose und Staging, aktives Tumolvolumen, Restaging und Verlaufskontrolle). Vom Journal of Nuclear Medicine³, das eine ganze Ausgabe diesem Thema gewidmet hat, und aus anderen Multicenter-Studien wissen wir von einem

Zugewinn der PET/CT gegenüber der PET und CT von 10-15 %. Hinsichtlich der Einzeichnung des Tumolvolumens ist die PET/CT-Technologie optimiert worden. Die neuen Geräte erlauben, diese Positionierungshilfen, die auch in der Bestrahlungsplanung genutzt werden, einzusetzen und den Patienten in Bestrahlungslagerung zu untersuchen. So ist es möglich, eine Bestrahlungsplanung mit Hilfe der metabolischen Informationen durchzuführen. Im Restaging ist die PET/CT der CT ebenfalls überlegen. Während es in der CT in einigen Fällen noch kein Anzeichen für ein Therapieansprechen gab, zeigte die PET bereits eine eindeutige Reduktion der metabolischen Parameter, also des standardized-uptake-values (SUV), einer relativen Größe des Glukoseverbrauchs in einem bestimmten Areal, z. B. dem Tumor. In der Verlaufskontrolle ist es essenziell, dass beide Informationen vorrätig sind, da die CT häufig das metabolische Ansprechen nicht verdeutlicht.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass eine Software entwickelt wird, die es dem Arzt erlaubt, diese Bilder semi-automatisch zu analysieren. Zugleich müssen alle Bilder im Fall der Strahlentherapieplanung in die entsprechenden Strahlentherapieprogramme eingelesen werden können. Und so möchte ich gerne zusammenfassen, dass die PET/CT die multimodale Bildgebung zum klinischen Standard erhoben hat. PET/CT ist nicht das einzige multimodale Bildgebungsverfahren, aber es ist sicher ein sehr wichtiges. Es erlaubt eine präzisere Diagnose, eine effizientere Therapieplanung und eine genauere Verlaufskontrolle. PET/CT ist damit schnell, genau, kosteneffizient und modern.

Ich möchte abschließen mit den Worten von Prof. Johannes Czernin von der University of California (UCLA): „PET/CT is a technical evolution that has led to a medical revolution.“⁴ Vielen Dank.

► PD Dr. med. Thomas Beyer ist Manager der Clinical Sciences Nuclear Medicine bei Philips Healthcare und Mitentwickler der PET/CT.

³ PET/CT in Cancer Patient Management. J Nucl Med. 2007; 48(suppl).

⁴ Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), 2003.

PET/CT: Von der Idee bis zum High-Definition-PET

► **W. Loeffler**

Zunächst gehe ich – ähnlich wie Herr Beyer – auf das Thema PET-Technologie ein: Hardware, Software oder die Algorithmen-Seite. Anschließend begeben sich für einen Physiker auf etwas dünneres Eis, indem ich mich zu neuen Radiopharmazeutika bzw. Biomarkern äußere.

Was ist PET und SPECT?

PET und SPECT sind nuklearmedizinische Verfahren. Der Hauptunterschied besteht darin, dass beim SPECT-Verfahren einzelne Photonen nachgewiesen werden müssen. Es gibt Radioisotope, die nur ein Photon aussenden. Das heißt, vor dem Detektor muss eine große Bleiplatte, ein so genannter Kollimator, stehen, mit vielen parallelen Löchern. Der Kollimator lässt in diesem Fall nur parallel und senkrecht einfallende Gamma-Strahlung durch und absorbiert damit 99,9 %. Mit den restlichen 0,1 % wird das Bild rekonstruiert. Bei der PET müssen immer zwei Photonen gleichzeitig emittiert werden, zwischen denen eine gerade Verbindungslinie hergestellt wird. Damit weiß man, wo der Zerfall war und ein Bild kann rekonstruiert werden. Daher resultiert der Empfindlichkeitsunterschied: Mit der PET sind kleinere Konzentrationen von Radioisotopen nachweisbar als mit SPECT. Das PET-System besteht im Wesentlichen aus einem Detektorring, bei dem jeder einzelne Detektor in Koinzidenz zu mehreren gegenüberliegenden Detektoren geschaltet ist. Sie umgeben den Patienten, um möglichst viel der durch den Zerfall emittierten Gamma-Quanten nachzuweisen. Die Kombination von PET- und CT-Scanner ist eine Art Sandwich der beiden Geräte hintereinander mit einer etwas längeren Liege. Ohne Verkleidung besteht ein PET-Scanner nur aus zwei wesentlichen Hardware-Komponenten, dem Detektorring und der Liege, damit der Patient durchgeschoben werden kann. Aus diesem Grund ist die technologische Entwicklung bestimmt durch Fortschritte in der Detektortechnik. Die Elektronik muss man quasi als Bestandteil des Detektionsmechanismus sehen, weil sie eng auf die Detektoren abgestimmt wird. Das zweite wichtige Gebiet, in dem ebenfalls wesentliche Fortschritte in den letzten Jahren erzielt worden sind, sind die Bildrekonstruktionsverfahren.

Warum ist PET/CT mehr als CT und PET?

Die PET/CT erlaubt eine sehr bequeme Messung von Schwächungskorrekturdaten, die ich für eine korrekte Bildendarstellung in der PET brauche, und eine sehr genaue Überlagerung der anatomischen Strukturen vom CT-Bild mit den Funktionsbildern der PET. Falls die Schwächungskorrektur nicht angewendet wird, erhält man ein helles Loch in der Mitte der Bilder. Es kann keine homogene

Verteilung der Radioisotope dargestellt werden. Da im PET-Bild die anatomischen Strukturen nur schwer erkennbar sind, kann man nur durch die Überlagerung der beiden Bilder die Isotopenverteilung einer Läsion präzise lokalisieren.

Die Kerntechnologien in der PET sind die Weiterentwicklung der Detektortechnologie und der Bildrekonstruktionsverfahren.

1. Detektortechnologie

Beim Thema Detektortechnologie ist im Wesentlichen die Entwicklung der letzten Jahre zu neuen Szintillatoren zu nennen. Durch die höhere Lichtausbeute der Lutetium-Silicat-basierten Detektoren wird eine sehr viel bessere Trennung der Signale aus den verschiedenen Kristallen der Detektoren ermöglicht. Damit kann mit dem gleichen Aufwand an Elektronik und Detektortechnologie eine höhere Ortsauflösung erzielt werden. Die Kristalle, die so genannten LSO-Kristalle, sind relativ teuer. Aus diesem Grund sollte die Überlegung, wie das Detektormaterial am effizientesten verwendet werden kann, im Vordergrund stehen.

Wenn man zusätzliches Material spendieren will, was teuer ist, verwendet man entweder dickere Kristalle, mit denen eine höhere Nachweiswahrscheinlichkeit je Kristall gegeben ist, oder spendiert mehr Kristalle in axialer Richtung, um einen größeren Bereich der vom Patienten ausgestrahlten Gamma-Strahlung empfangen zu können (vergrößerter Raumwinkel). Durch die Vergrößerung des Raumwinkels wird eine höhere Empfindlichkeit für jede Position erreicht. Zusätzlich hat man bei Ganzkörperaufnahmen den Vorteil, durch das größere axiale Messfeld, das durch den breiteren Detektor erreicht wird, mit weniger Schritten in der Messung auszukommen. Das heißt, bei Ganzkörperuntersuchungen erzielt man durch die höhere Empfindlichkeit je Messung bei weniger Schritten in Summe eine über 70 % höhere Effizienz. Wird bei Messungen mit einer einzelnen Liegen-Position nur der Effekt des größeren Raumwinkels wirksam, hat man ca. 40 % Zuwachs.

Normalerweise wird nur der obere Bereich des Körpers mit elf Bett-Positionen je zwei Minuten gemessen. Ohne die Technologie der zusätzlichen Verwendung von axial aneinander gereihten Detektoren werden mehr Liegen-Positionen mit einer Mindestdauer von drei Minuten pro Bett-Position benötigt.

2. Bildrekonstruktion

Wie bei der Röntgen-CT besteht das Problem der Bildrekonstruktion darin, dass aus zweidimensionalen Projektionen des dreidimensionalen Objektes das Objekt zurückgerechnet werden muss. Hierfür gibt es grundsätzlich zwei Verfahren: analytische und iterative Verfahren. Analytische Verfahren sind seit den 20iger Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt. Der österreichische Wissenschaftler Johann Radon hat seinerzeit die Projektionsgleichung invertiert und damit eine Möglichkeit geschaffen, in einem Schritt, durch so genannte gefilterte Rückprojektion, ein Bild zu erzeugen. Dies wird allgemein bei der Röntgen-Computer-Tomographie angewandt und funktioniert bei rauschfreien Daten sehr gut. In der Nuklearmedizin sind die Daten leider ziemlich verrauscht. Hier ist das Rückprojektionsverfahren weniger geeignet, obwohl es etwa 20 Jahre verwendet wurde. In den letzten fünf bis sechs Jahren wurden zunehmend iterative Verfahren verwendet. Bei iterativen Verfahren werden in mehreren Schritten (Iterationen) die aus einem zunächst geschätzten Bild errechneten Projektionsdaten mit den tatsächlich gemessenen Werten verglichen und sukzessiv Korrekturen berechnet. Das macht man drei- bis viermal, im schlimmsten Fall fünf- bis sechsmal und erreicht eine exakte Annäherung der angenommenen an die tatsächlichen Daten über den Vergleich der entsprechenden fiktiven Messdaten. Der große Vorteil besteht darin, dass bei diesem Verfahren sehr gut apparative Unzulänglichkeiten in das Verfahren eingebaut werden können, die man damit in gewissem Umfang aus dem Bildergebnis wieder herausrechnen

kann. PET-Scanner haben im Allgemeinen das Problem, dass am Rand des field of view (FOV) Gammastrahlung auf den Detektor trifft, die schräg zu den Kristallen einfällt und damit nicht eindeutig einem Kristall zugeordnet werden kann. Das heißt, man erhält eine Verwischung der für die Rekonstruktion angenommenen Standlinie durch den schrägen Einfall. Bei iterativen Verfahren kann man die Bilder dadurch auf diesen Effekt korrigieren, dass man in der Vorwärtsprojektion die so genannte Punktbildfunktion (point spread function) berücksichtigt. Das heißt, die Verteilung der erwarteten Häufigkeit der Einschläge in den Detektoren wird in das Rekonstruktionsverfahren einbezogen und bei der Rekonstruktion herausgerechnet. Als Ergebnis erscheinen dadurch die Bildpunkte am Rand des Messfeldes ähnlich scharf wie im Zentrum des Messfeldes, da die Ungenauigkeit in der Rekonstruktion berücksichtigt wird.

Entwicklung neuer Radiopharmazeutika

Tabelle 1 stellt die nuklearmedizinischen Verfahren PET und SPECT den eher morphologischen Verfahren CT und MRT gegenüber. Während in der Ortsauflösung und Zeitauflösung die morphologischen den nuklearmedizinischen Verfahren überlegen sind, ist es bei der Sensitivität, d. h. der Möglichkeit, sehr geringe Stoffkonzentrationen nachweisen zu können, umgedreht. Konzentrationen im millimolaren Bereich sind bei CT und MRT notwendig, um z. B. Kontrastmittel im CT-Bild sehen zu können. In der Nuklearmedizin können Sie einzelne Atome zählen und im

Bereich von 10^{-11} bis 10^{-12} mole/L noch Stoffe nachweisen – eine einzigartige Möglichkeit, in sehr geringen Konzentrationen eingebrachte Biomarker oder Radioisotope im Körper darzustellen. Das Standard-Radiopharmazeutikum für PET ist heute mit Fluor markierte Glukose (F18-FDG). FDG ist zwar nicht sehr spezifisch, aber es markiert sehr gut die Orte im Körper, in denen Glukose verbrannt wird, und kann daher breit angewendet werden. In der ersten Stufe verhält sich FDG wie normale Glukose, wird dann aber nicht weiter verstoffwechselt. Das heißt, es werden Bereiche aufgezeigt, in denen ein hoher Glukoseumsatz stattfindet. Bei Onkologiepatienten können so z.B. Metastasen markiert werden. In der Neurologie gibt es Entwicklungen, die darauf abzielen, Biomarker zu entwickeln, die sehr spezifisch bestimmte Krankheitsphänomene im Körper anzeigen. So können bei Alzheimer die Amyloid-Plaques direkt markiert und damit noch schneller

| Technique | Sensitivity (mole/L) | Typical resolution | Typical time resolution |
|---------------|--|--------------------|-------------------------|
| PET (human) | $10^{-11} - 10^{-12}$ | 3 – 4 mm | 1 – 20 s |
| SPECT (human) | $10^{-10} - 10^{-11}$ | 5 – 6 mm | 1 to 2 min |
| MR (human) | $10^{-3} - 10^{-5}$ | 0.5 – 2 mm | 0.1 s (EPI) |
| CT (human) | $10^{-3} - 10^{-4}$ (Iodine contr.) | 0.5 mm | 0.2 s |

○ Tabelle 1: Stärken und Schwächen diagnostischer Bildgebungsverfahren

Alzheimer-Patienten identifiziert werden. Mit FDG kann man hingegen nur sekundäre Veränderungen im Stoffwechsel aufgrund der Krankheit sehen. Ähnliches gilt für Parkinson. Parkinson-Patienten weisen eine eingeschränkte Dopaminaktivität auf, die mit F-DOPA darstellbar ist. So kann man frühzeitig Parkinson-Patienten von ähnlich gelagerten neurologischen Fällen unterscheiden. In der Kardiologie wird im Wesentlichen FDG zur Vitalitätsdarstellung des Myokards verwendet und Rubidium zur Perfusionsdarstellung als Alternative zu SPECT-Verfahren. Weitere Entwicklungen bringen ebenfalls spezifische Biomarker hervor, die Zellproliferation zeigen, sowie Hypoxy-Marker, die zur Markierung bestimmter Tumore verwendet werden können. Natrium-Fluorid kann als Alternative zum SPECT Verfahren „Bonescan“ eingesetzt werden. Ein noch sehr neuer Marker ist FLT (F18-Fluoro-L-Thymidin), das einen Zellteilungsagenten darstellt.

Ausblick

Was können wir in den nächsten Jahren auf der Technolo-

gieseite erwarten? Vorstellbar ist, dass Systeme mit der Technologie der Time-of-Flight-PET (TOF-PET) und der High-Definition-PET (HD-PET), der Punktbild-Funktionsauswertung, für die Rekonstruktion kombiniert werden. Es gibt außerdem Entwicklungen in Richtung eines neuen Kombinationsgerätes MR-PET. Die Herausforderung dabei ist, dass man die heutigen Fotosensoren, die sehr empfindlich auf Magnetfelder reagieren, durch Halbleiterelemente ersetzen muss.

Auf der Seite der Biomarker besteht ebenfalls ein riesiges Potenzial. Hier muss beachtet werden, dass die Entwicklungszeit der Biomarker – ähnlich der von Therapeutika – 10-15 Jahre in Anspruch nehmen kann. Zum Vergleich: Technologische Entwicklungen erlangen nach ca. 3-5 Jahren Marktreife.

► *Dr. rer. nat. Wilfried K. Loeffler war Vizepräsident der Molecular Imaging Group, Siemens Medical Solutions in Knoxville, Tennessee und ist jetzt in anderer Funktion bei Siemens Healthcare in Erlangen tätig.*

Die Entwicklung der PET/CT-Parameter und ihr diagnostisches Potenzial in der Onkologie, Neurologie und Kardiologie

► **W. Mohnike**

Es wäre etwas sophistisch von mir, nach dem Sinn oder Unsinn der PET/CT zu fragen, denn ich bin ein absoluter Verfechter der PET/CT. Meines Erachtens brachte jedoch erst die Kombination mit der CT den Durchbruch für die PET, weil nur die anatomische Zuordnung dem weiterbehandelnden Mediziner die Chance gibt, therapeutisch tätig zu werden. Ein ehemaliger Chef sagte vor vielen Jahren zu mir, der beste Strahlenschutz sei der, der zu einer ausreichend guten Diagnose führt. So ist auch meine Meinung zur PET/CT. Wenn die PET/MR ein Plus bringen sollte, dann würde ich das Plus nicht so sehr im Strahlenschutz sehen, sondern eher in der Weichteilbildgebung. Der Grund für meine Zurückhaltung bei der PET/MR ist die Frage der Bezahlbarkeit. Wir wollen keine Luftschlösser bauen, sondern prüfen, wie hoch die Kosten im Vergleich zum Nutzen sind. Und so ist mein Vortrag auch zu verstehen.

John Naisbit, Zukunftsforscher seines Zeichens, ist der Meinung, – und das halte ich für wichtig für unsere praxisbezogene Diskussion – dass wir uns drei Fragen stellen müssten, wenn wir eine neue Technologie in unser Leben einführen:

1. Was wird verbessert, wenn wir das machen?
2. Was würde verringert werden?
3. Was können wir ersetzen?

Wenn diese Fragen nicht positiv zu beantworten sind, dann brauchen wir die neue Methode nicht. Beginnen wir mit der Frage:

Was wird verbessert?

Vergleichende Studien haben ergeben, dass die Genauigkeit der PET-Untersuchung für die Tumorausbreitung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, des kolorektalen Karzinoms und anderer Tumorentitäten bei weitem höher ist als die der Röntgen-CT-Untersuchung. Bei der Feststellung von Rezidiven wurde die Überlegenheit von PET sogar noch deutlicher. Wir können das Therapieansprechen bereits nach einem Chemotherapiezyklus feststellen, was mithilfe der CT-Diagnostik erst nach drei Monaten gelingt (early response). Auch das Patientenmanagement lässt sich mit PET-Ergebnissen präziser gestalten: Bei Lungenkrebs liegt die Therapieänderungsrate z. B. bei knapp 40 %, bei Darmkrebs

ebenso, bei Krebs der Bauchspeicheldrüse sogar bei knapp 50 %.¹ In einer aktuellen, prospektiven Studie von Hillner et al. ist sogar von 75 % Therapieänderung durch PET/CT-Information die Rede.²

Was würde verringert werden?

Mithilfe der PET/CT-Untersuchung kann die Vielzahl konventioneller Staging-Untersuchungen minimiert bzw. ersetzt werden kann. Ersetzt man die CT-Verlaufskontrolle durch die PET/CT, wird die diagnostische Strahlenbelastung vermindert. Durch das präzise Erkennen von aktivem Tumorgewebe (biological target) kann auch die therapeutische Strahlenbelastung reduziert werden, indem wir die Strahlendosis auf ein nötiges Minimum verringern und das Strahlenfeld so weit wie möglich einengen. Die oben zitierte PLUS-Studie zeigte bereits 2002, dass 40 % der sich im Nachhinein als überflüssig erweisenden Thoraxoperationen durch PET vermieden werden können. Herrmann, Krause, Schwaiger et al. wiesen 2006 nach, dass ein Therapieansprechen beim Lymphom bereits nach acht Wochen, beim Ösophaguskarzinom nach zwei Wochen, beim Mammakarzinom nach vier Wochen, beim Ovarialkarzinom nach zwei Wochen und beim Kopf-/Halstumor nach drei Wochen erkennbar war.³ Diese Erkenntnis könnte die Beurteilung einer Chemotherapie revolutionieren. Das heißt, durch das Beenden einer bereits ausreichenden Chemotherapie oder den frühzeitigen Abbruch einer nicht effektiven Chemotherapie wird die Toxizität der Chemotherapie verringert. Darüber hinaus werden natürlich auch Kosten gespart.

Was können wir ersetzen?

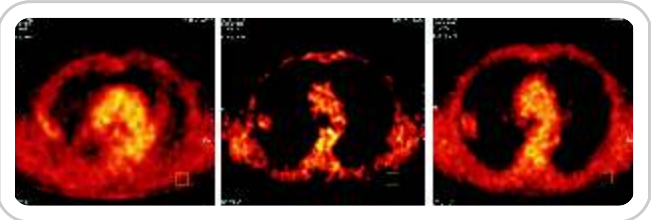
Wir können das konventionelle Staging ersetzen. Wenn ein kurativer Ansatz dem Krankheitsstadium nicht entspricht und damit nicht sinnvoll ist, tauschen wir diesen durch den palliativen Ansatz aus. Auch kostenaufwändige Diagnoseverfahren und unnötige Therapien können ersetzt werden.

Entwicklung der bildgebenden Modalitäten

Wie passen die einzelnen bildgebenden Modalitäten zusammen? Einer Arbeit von Weissleder und Mahmood habe ich die Aussage entnommen, dass die CT mit ihrer anatomiebasierten Information und die Nuklearmedizin, also die PET, sehr gut zusammenpassen, wie auch die Praxis zeigt.⁴ Bezieht man in diese Betrachtung die jeweilige Entwicklung der Geräte PET und CT ein, kann man bei der PET/CT heute von einem Traumpaarsprechen. Die räumliche Auflösung der PET liegt inzwischen bei 2 mm. 1997 waren es noch 7 mm. Das Nutzimpuls-Rauschverhältnis (NEC – Noise Equivalent Countrate) hat sich ebenfalls erheblich verbessert (von 25

auf 165). Die Aufnahmezeiten sind heute mit 10-15 min. deutlich kürzer als noch vor zehn Jahren mit 90 min. Besonders für Tumorpatienten ist eine möglichst kurze Verweildauer im Gerät wünschenswert. Bei der CT sind wir inzwischen bei Rotationsgeschwindigkeiten von 0,33 Sekunden und bei Bildauflösungen von 0,4 mm. Die Kombination aus diesen beiden bildgebenden Modalitäten ist folglich ein leistungsfähiges, innovatives Diagnoseverfahren.

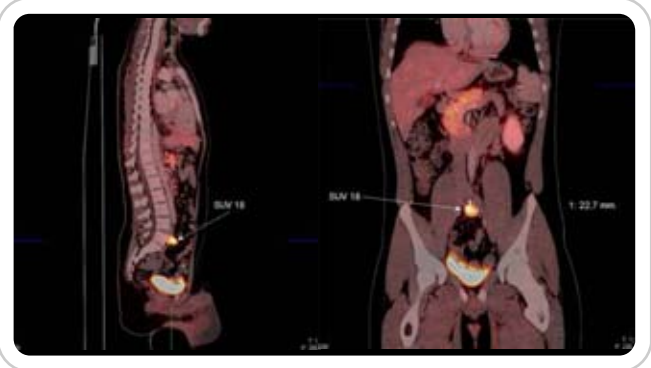
Die Entwicklung der Messtechnik ist unstrittig. Abbildung 1 zeigt eine PET ohne CT, links in Atemmittellage mit einer Läsion am Bildrand. In der mittleren Abbildung sehen Sie die Aufnahme mithilfe der Atem-Gate-Technik. Das bedeutet, die Aufnahme wird durch ein Gate gesteuert, bestimmte Atemphasen immer wieder übereinander gelagert. Die rechte Abbildung zeigt ein Inspirationsbild, d. h., dieses Bild wurde tatsächlich in einer Minute aufgenommen. In dieser Minute hat der Patient die Luft angehalten mit dem Ergebnis einer relativ scharfen und vor allem sehr schnell erzielbaren Information. Dieses Bild wird anschließend mit der hoch auflösenden CT überlagert. Die anatomische Beurteilbarkeit mit der Inspirations-technik ist dabei deutlich besser als in der Routine-Atemmittellage. Das Resultat der Überlagerung ist eine neue diagnostische Qualität.



○ Abb. 1: PET und HD-PET im Vergleich (v.l.n.r.): PET in Atemmittellage (4 min.), in Atem-Gate-Technik (20 min.), in Inspiration (1 min.)

Entwicklung der Tracer

Ein klassischer Tracer ist die Glukose (F18-FDG). Ein etwas neuerer Tracer ist das Dopamin, dem es zu verdanken ist, dass man selbst eine Läsion eines verstärkt insulinproduzierenden Tumors in der Bauchspeicheldrüse eines nur wenige Wochen alten Kindes lokalisieren kann.



○ Abb. 2: 15-jähriger Patient mit Rezidiv eines Phäochromozytoms

¹ 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. *Lancet*. 2002; 359(9315): 1388-1393.

² Bruce E. Hillner, Barry A. Siegel, Dawei Liu, et al.: Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients with Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13): 2155-2161.

³ Herrmann K, Krause BJ, Schwaiger M: Die Rolle der PET und PET/CT in der Therapie- und Tumorkontrolle. *Im Focus Onkologie*. 2006; 4: 63-68.

⁴ Weissleder R, Mahmood U: Molecular Imaging. *Radiology*. 2001; 219: 316-333.

Mit der PET-Technik, die wir noch vor 5-6 Jahren verwendet haben, wäre so etwas überhaupt nicht vorstellbar gewesen. Abbildung 2 zeigt einen Patienten mit einem Phäochromozytom, der operiert wurde und anschließend ein Rezidiv bekam. Der Patient wurde mit allen diagnostischen Verfahren untersucht, das Rezidiv wurde nicht gefunden. Ein DOPA-Ganzkörper brachte innerhalb von zehn Minuten das Untersuchungsergebnis. Ich denke, dass man – auch ohne Spezialist auf diesem Gebiet zu sein – das Rezidiv sehr gut erkennen kann. In unserer Praxis arbeiten wir auch mit den Tracern Cholin, der für die Lokalisation des Prostatakarzinoms benötigt wird, und Tyrosin, mit dem wir zum Beispiel die Hirnmetastase eines Bronchialkarzinoms darstellen können. Warum ist das wichtig? Das Zentralnervensystem (ZNS) hat einen relativ hohen Glukosestoffwechsel. Unter Umständen ist es schwierig, die Abgrenzung Metastase/ZNS mit Glukose darzustellen. Mit radioaktiven Aminosäuren ist das kein Problem, da die Metastase sich zum ZNS gut abgrenzt.

Entwicklung der Datenlage

In den USA haben Medicare und Medicaid Services (CMS) das schon vermehrt angesprochene Verfahren Coverage with Evidence Development (CED) für innovative Medizintechnik erfolgreich vorgeführt. Es wurden 22.975 Untersuchungen durchgeführt. In 75 % der Fälle ergab sich eine Beeinflussung des Therapieregimes. Die geplante konventionelle Bildgebung wurde dank der PET/CT auf 6 % reduziert, primär invasive Verfahren wurden von 15 % auf 3,8 % reduziert. Es kam häufiger zu einem Up- als zu einem Down-Staging. Das heißt, ohne die PET/CT-Untersuchung wäre eine Reihe von Patienten möglicherweise unterbehandelt worden. Dabei war PET/CT an knapp 23.000 Patienten kostengünstiger als die Summe der Einzelverfahren. Das vorläufige Resümee lautet: Die CED ist ein kostengünstiges, patientenorientiertes und zeiteffektives Verfahren zur Innovationsbewertung.

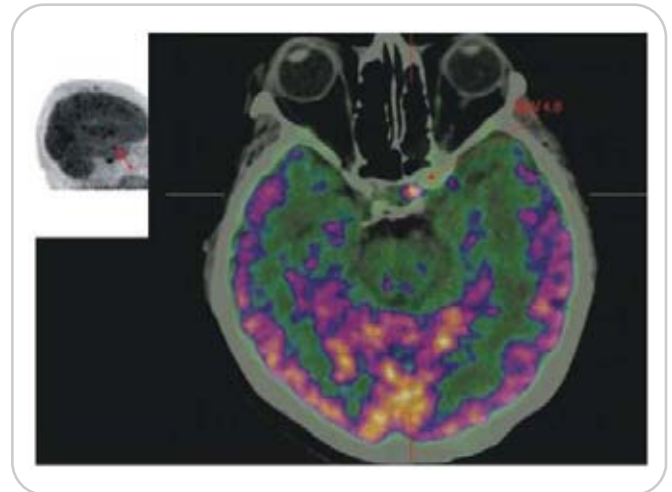
Wir haben mit unserer kleinen Untersuchungsreihe, die wir gemeinsam mit der TK durchführen, ein ähnliches Herangehen: Wir ermöglichen Krebspatienten mit der PET/CT-Untersuchung eine zielführende Diagnostik, die zu Lasten der TK abgerechnet werden kann. Gleichzeitig gewinnen wir mit der Untersuchung Patientendaten, die wir zur Bewertung des Verfahrens anwenden können.

Fallbeispiel

Im Bereich der Onkologie wurde der Nutzen der PET/CT bereits hinreichend nachgewiesen. Unser letztes Symposium hatte die PET/CT als nicht-invasives Untersuchungsverfahren in der Kardiologie zum Thema. Aber auch die Neurologie profitiert von dieser bildgebenden Diagnostik. Es ist zwar richtig, dass im ZNS die MRT ungeschlagen ist, jedoch kann es bei voroperierten oder bestrahlten Patienten vorkommen, dass die MRT nicht mehr beurteilen kann, ob es sich um vitales Gewebe handelt oder nicht. In

einem solchen Fall kann die PET mit einer Aminosäure durchaus weiterhelfen.

Abbildung 3 zeigt eine Hypophysenmetastase, die mit unserem hoch auflösenden PET/CT-Gerät aufgenommen wurde. Mit anderer Bildtechnik oder einem PET-Gerät geringerer Auflösung wäre diese Metastase keinesfalls so darstellbar gewesen. Die 58-jährige Patientin litt an einem inoperablen Mammakarzinom. Nach sieben Zyklen



○ Abb. 3: Metastasierendes Mammakarzinom, Hypophysenmetastase

Chemotherapie und anschließender Strahlentherapie entdeckte man ein Tumorrezidiv. Erneut unterzog sie sich einer Chemotherapie. Eine Knochenmetastase führte kürzlich zu einer Spontanfraktur des Oberarmknochens, die zum dritten Mal eine Chemotherapie notwendig machte. Auch die Brust wurde ihr inzwischen abladiert. Die PET/CT entdeckte in diesem Fall nicht „nur“ die Hypophysenmetastase, die nun behandelt werden kann, sondern auch eine krebisbedingte Frakturgefährdung im Bereich des Halswirbelkörpers und der Brustwirbelsäule. Das bedeutet, ohne eine schnelle, zielführende Therapie hätte der Patientin eine Querschnittslähmung gedroht.

Vielen Dank!

► Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike ist Vorsitzender des PET e.V. sowie Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums (DTZ) am Frankfurter Tor, Berlin. Er ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

PET/CT: Verbesserte Diagnosemöglichkeiten – therapeutische Konsequenzen beim Mammakarzinom: Therapieansprechen, -änderung und -steuerung

► D. Elling

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor der Frau mit über 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr allein in Deutschland.¹ Bei ca. 5.000 Frauen wird die Primärdiagnose eines metastasierten Mammakarzinoms gestellt. Warum nenne ich diese beiden Zahlen? Weil das Wissen darum, ob das Mammakarzinom metastasiert ist oder nicht, einen jeweils unterschiedlichen therapeutischen Ansatz zur Folge hat. Immerhin sind noch fast 18.000 Todesfälle an diesem Karzinom pro Jahr zu verzeichnen. Das Therapieziel in der Palliation ist die Linderung tumorbedingter Symptome, die Verlängerung des progressionsfreien Lebens und vor allem die Verlängerung des Überlebens.

Die Literatur implementiert immer wieder die Annahme, dass hinsichtlich des Überlebens keine Erfolge erzielt werden. Eine Studie von Giordano et al. wies bereits 2004 nach, dass sich das Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in den letzten 20 Jahren verbessert hat.² Bei Brustkrebs spricht man inzwischen von 82 % relativem Überleben. Die Disease-Management-Programme erzielten ebenfalls hervorragende Ergebnisse. Giordano et al. teilte die Patientinnen in fünf Gruppen ein (1975-1979 bis 1995-2000), die nach dem Zeitraum des Auftretens einzelner Metastasen gestaffelt wurden mit dem Ergebnis, dass sich das 3-Jahres-Überleben und 5-Jahres-Überleben fast vervierfacht haben (s. Tab. 1).

Für das Überleben ist die komplette Remission nach den eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen sehr wichtig. Wenn man es schafft, Metastasen und Tumore komplett zu beseitigen, steigt die 5-Jahres-Überlebensrate noch einmal erheblich – je nach Studie von 6,7 % auf 19 %³ oder von 10 % auf 22 %.⁴ Dennoch muss man auch bei einem metastasenfrem Patienten eine geringe Anzahl von Fernmetastasen registrieren. Woran liegt das? Wir sind natürlich bemüht, uns zunächst auf die medikamentöse Therapie zu beziehen. 1991/1992 betrug das 2-Jahres-Überleben 34 Monate. Mit der Hinzuführung neuer Medikamente (z. B. Paclitaxel 1994/1995, Docetaxel/Aromatasehemmer 1997/1998 oder Cabecitabine/Herceptin 1999/2001) sind mit einem 2-Jahres-Überleben von 45 Monaten signifikante Verbesserungen eingetreten.^{5,6}

Das heißt, das therapeutische Arsenal enthält eine Reihe von Medikamenten. Zusätzlich schließt es aber auch Applikationsweisen ein: Wie werden diese Medikamente neu positioniert und angewandt? Das ist die Klaviatur, auf der ein Arzt, Gynäkologe und Onkologe spielen können muss.

Die Patienten setzen heute hohe Erwartungen in die Früherkennung von Rezidiven und Metastasen. Damit ist nicht nur die Früherkennung des primären Mammakarzinoms gemeint, sondern auch die Nachsorge. Selbstverständlich gibt es Argumente für und gegen eine programmierte Nachsorge (s. Tab. 2).

| Jahr der ersten Metastasierung | n | Medianes Überleben in Monaten | 3-Jahres-OS (%) | 5-Jahres-OS (%) |
|--------------------------------|-----|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1975 - 79 | 93 | 15 (11-19) | 15 | 10 |
| 1980 - 84 | 217 | 16 (13-19) | 27 | 14 |
| 1985 - 89 | 36 | 21 (18-24) | 36 | 23 |
| 1990 - 94 | 186 | 27 (21-33) | 42 | 29 |
| 1995 - 00 | 108 | 51 (33-69) | 61 | 40 |

○ Tab. 1: Brustkrebsüberleben entsprechend der Jahre der ersten Metastasendiagnose (nach Giordano et al., 2004)

| Pro | Kontra |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Durch eine frühe Erkennung von Metastasen bessere Therapiemöglichkeiten und Heilungschancen. ✓ Durch eine frühe Erkennung von Metastasen Erleichterung der Behandlung und damit Verbesserung der Lebensqualität. ✓ Verbesserung der Lebensqualität durch Bestätigung der Krankheitsfreiheit. ✓ Bedeutung des genauen Zeitpunkts der Metastasierung für Qualitätssicherung und klinische Studien. ✓ Bei früher Entdeckung von Metastasen Kostensenkung durch einfachere Palliation. | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Heilungschancen bei Metastasierung im Allgemeinen nicht gegeben. Lebensverlängerung in Studien nicht nachzuweisen. ✓ Beeinträchtigung der Lebensqualität durch früheres Wissen um Metastasierung und durch apparativen Untersuchungsaufwand. ✓ Bestätigung der Krankheitsfreiheit abhängig von der Sensitivität der Untersuchungsmethoden. ✓ Klinische Studien als Argument für ein generelles Nachsorgeprogramm nicht ausreichend. ✓ Erhebliche Zusatzkosten durch apparativen Mehraufwand bei zahlreichen falsch positiven Befunden. |

○ Tab. 2: Argumente für und gegen eine „programmierte“ Nachsorge

¹ Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008; http://www.rki.de/clin_091/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf (08.08.2008)

² Giordano SH, Buzzdar AU, Smith TL, et al.: Is breast cancer survival improving? Cancer. 2004; 100: 44-52.

³ Khan SA, Stewart AK, Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 2002; 132: 620-626.

⁴ Blanchard D. Breast Cancer Research and Treatment. 2006.

⁵ Chia SKL, Speers C, Kang A et al.: The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer (MBC) in a population based cohort. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: #22.

⁶ Giordano SH, Buzzdar AU, Smith TL, et al.: Is breast cancer survival improving? Cancer. 2004; 100: 44.

Aber sicher ist, dass ein kleiner Schaden besser repariert werden kann als ein großer. Gleiches gilt für die Medizin. Durch eine Früherkennung können bessere Therapiemöglichkeiten eingeleitet und damit die Heilungschancen verbessert werden. Dennoch wird es von den Gegnern der programmierten Nachsorge negiert. Mit der frühzeitigen Erkennung von Metastasen wird die Lebensqualität verbessert und das progressionsfreie Überleben erhöht. Von den Contra-Eingestellten wird darauf verwiesen, dass keine vernünftigen Studien vorliegen.

Es gibt nur zwei nennenswerte Studien, die weltweit publiziert wurden. Zunächst die amerikanische Studie des National Research Council von 1994, in der es für die Überlebenschancen keine Unterschiede machte, ob die Patienten jährlich zum Gespräch oder zur halbjährlichen Kontrolle kamen.⁷ Auch die GIVIO-Studie aus Italien von 1994 liefert das Ergebnis, dass es weder einen Unterschied im rezidivfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben noch einen Unterschied in der Lebensqualität gibt.⁸ Beide Studien sind im Grunde veraltet. Da bis heute keine vernünftigen Studien über die Nachsorge vorliegen, stellt sich die Frage nach dem Warum. Die Antwort ist, dass man nicht 1.000, sondern 10.000 Patienten benötigt sowie ein entsprechendes Finanzvolumen von etwa sechs bis acht Millionen Euro. Für die finanzielle Umsetzung ist die Industrie gefragt, die sich hier allerdings zurückhaltend verhält. Fabrice Andre et al. zeigten 2004, dass sich besonders in den Perioden der Einführung neuer Medikamente oder neuer Diagnostik das Überleben deutlich verbesserte.⁹

Man rechnet mit 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr, 55.000 Patientinnen sind bereits metastasiert und 17.300 Patientinnen versterben. 360.000 Patientinnen befinden sich jedoch nach der Therapie ohne Rezidiv oder Metastase in einer Kooperation zwischen Klinik und niedergelassenem Arzt. Das heißt, dass der weitaus größte Anteil der Frauen mit Mammakarzinom eine vernünftige Nachsorge benötigt. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass insbesondere Fernmetastasen für ein Rezidivpeak nach zwei Jahren verantwortlich sind und diese das Überleben maßgeblich beeinflussen.¹⁰ Wird eine Metastasierung festgestellt, wird sofort die apparative Feindiagnostik von Ultraschall, Skelettszintigraphie über Tumormarkeruntersuchung bis zu CT, MRT usw. eingeleitet. Besser wäre eine risikoadaptierte Nachsorge, indem man die Tumorparameter wie erbB2-Rezeptoren, VEGF-Rezeptoren, das Alter, Proliferationsparameter, die Krebsgene BRCA 1 und 2 usw. hinzuzieht.

Ich möchte Ihnen die Bedeutung der Nachsorge an einem Fall demonstrieren:

Eine 74-jährige Patientin wurde 1994 an einem Mammakarzinom mit einer Größe von 1,5-2,0 cm operiert. Da sie weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen hatte, erhielt

sie eine reguläre brusterhaltende Therapie und im Anschluss eine Chemo- und Hormontherapie mit Tamoxifen. 2007 wurden plötzlich auffällige zytologische Abstriche am Muttermund gefunden. Die Abstriche waren ein Anzeichen für ein genitales Rezidiv des Mammakarzinoms, das in der CT auf das kleine Becken lokalisiert wurde. Wenn wir sie operiert hätten, hätten wir eine dorsale ventrale Eviszeration mit Beckenwandbestrahlung machen müssen. Dieses Vorgehen wäre für das Lokalrezidiv durchaus akzeptabel, sofern es hilft. Wir setzten jedoch vor einem solchen Eingriff auf Sicherheit und ließen in Kooperation mit Prof. Mohnike eine PET/CT-Untersuchung durchführen. Sie ergab, dass zusätzlich zum genitalem Rezidiv ein Rezidiv der Brustwand, axilläre und mediastinale Metastasen sowie mögliche Nebennierenrinden-Metastasen vorlagen. Das heißt, die Patientin war zu diesem Zeitpunkt bereits inoperabel.



○ Abb. 1: PET/CT-Aufnahme einer 74-jährigen Patientin mit Mammakarzinom-Rezidiv(en) vor Therapie

Abbildung 1 verdeutlicht den bis zur Beckenwand mit Karzinomen durchsetzten Uterus, die Metastasen in der Nebenniere und das axilläre Rezidiv. Da eine Operation nicht möglich war, führten wir eine Chemotherapie durch. Nach sechs Zyklen unterzog sich die Patientin erneut einer PET/CT-Untersuchung mit dem erfreulichen Ergebnis, dass die Nebennierenrinden-Metastasen und die axillären Metastasen verschwunden sind und keine Nierenstauung mehr erkennbar ist (s. Abb. 2). Das heißt, die Patientin hat die Chemotherapie effektiv überstanden und kann nun einer Operation zugeführt werden.

Was wäre geschehen, wenn wir auf die PET/CT-Untersuchung verzichtet hätten?

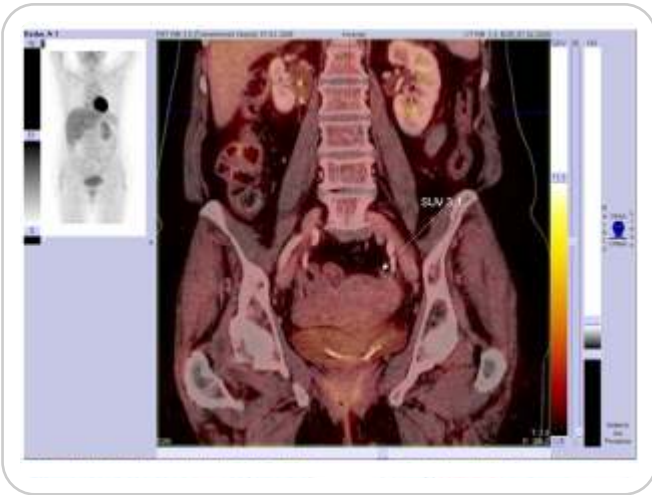
Wir hätten die Patientin verstümmelt, ohne dass die Therapie einen Effekt gehabt hätte. Aus diesem Grund sollten besonders in der Nachsorge Überlegungen angestellt werden, damit für den Patienten eine effektive Therapie gestaltet werden kann.

⁷ Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A et al.: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. 1994; 271: 1593-1597.

⁸ Ghezzi P et GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients. JAMA. 1994; 271/ 20: 1587-1592.

⁹ Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al.: Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period. J Clin Oncol. 2004; 22: 3305-3306.

¹⁰ Cancer Care. 2007; 33: 4.



○ Abb. 2: PET/CT-Aufnahme einer 74-jährigen Brustkrebspatientin nach Chemotherapie

aus^{11,12} und besitzen die geringste 5-Jahres-Überlebensrate.¹³ Damit sind Fernmetastasen genau das Problem, um das wir uns kümmern müssen. Gegner der PET/CT könnten argumentieren, dass man auch eine Tumormarkeruntersuchung hätte durchführen können,

doch wie schon auf dem Ärztekongress 2007 festgestellt, ist die Tumormarker- der PET/CT-Untersuchung vollkommen unterlegen.¹⁴ Als Zweites wird gerne das Kostenproblem kapriziert. Wir haben für unsere Klinik ausgerechnet, auf welche Summe wir kommen, wenn wir die Einzeldiagnosen und -maßnahmen zusammenrechnen. Im Vergleich zur einzelnen PET/CT-Untersuchung waren wir mit unseren additiven Untersuchungen teurer.

Der Vorteil der PET/CT-Untersuchung ist vor allem die präzise Lokalisation im gesamten Abdomen, Thorax und im Knochensystem. Der Befall des lymphatischen Gewebes kann festgestellt, alte und neue Metastasen können differenziert, die operative Therapie gezielt gewählt werden, wie obiges Beispiel darlegt. Obendrein vermeidet man Doppeluntersuchungen und spart humane und finanzielle Ressourcen ein. Zudem findet die Untersuchung an einem Ort statt. Das heißt, der Patient muss nicht von Pontius zu Pilatus rennen, um eine sichere und zuverlässige Diagnose zu erhalten.

► Prof. Dr. med. Dirk Elling ist Cheforzt der Frauenklinik des San o Klinikums Lichtenberg, Berlin.

Erfahrungen mit der PET/CT beim Mammakarzinom

► K. Kittel

Ich bin niedergelassene Gynäkologin und werde an praktischen Beispielen zeigen, mit welchen Schwierigkeiten wir kämpfen, um eine zuverlässige Diagnostik durchzusetzen und unsere Patienten richtig behandeln zu können. Es geht um unsere Erfahrungen mit der PET/CT.

Wir begrüßen es, dass die Techniker Krankenkasse (TK) sich bereit erklärt hat, ein Pilotprojekt zu starten, in dem wir die Hochrisikopatienten der TK mit der PET/CT-Diagnostik untersuchen lassen und auf die ganzen Schritte vom Röntgen-Thorax über CT- und MRT-Untersuchungen bis zur Skelettszintigraphie verzichten können. Für Patientinnen anderer Krankenkassen müssen wir einen Antrag stellen, in dem wir begründen, dass es sich um eine Hochrisikopatientin handelt und sie zügig diagnostiziert werden muss. Trotzdem erhalten wir in der Regel ablehnende Bescheide, so dass wir dann auf die herkömmliche Diagnostik zurückgreifen müssen.

Fallbeispiele

Ich möchte Ihnen eine 32-jährige Patientin vorstellen. Sie hat zwei Kinder geboren, die letzte Geburt war 2005. Im Oktober 2005 erkrankte die Patientin an einem Mammakarzinom. Da es sich um ein sehr großes Karzinom handelte (> 5 cm), wurde die primäre Chemotherapie angestrebt. Nach der Chemotherapie führte man eine subkutane Mastektomie auf der rechten Seite durch, die Axilla wurde ausgeräumt.

Da die Schnittränder nicht frei waren, wurde eine Ablatio notwendig. In der Primärdiagnostik war der Tumor 5 cm groß, die Histologie ergab jedoch ein 9 cm großes invasiv-duktales Karzinom mit DCIS. Da die Schnittränder noch immer nicht frei waren, musste eine Nachresektion erfolgen. Im Anschluss wurde die Thoraxwand bestrahlt und die Patientin erhielt eine endokrine Therapie. Aufgrund des jungen Alters der Patientin mussten wir die Östrogensituation durch ein GnRh-Analagon beherrschen. Zusätzlich erhielt sie Tamoxifen. Im folgenden

¹¹ Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 2131.

¹² Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al.: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2747.

¹³ Lamerato L, Havstad S, Gandhi S, et al.: Breast cancer recurrence and related mortality in US pts with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 25 (suppl 16): 62s. Abstract 738.

¹⁴ Saad A, Rikhye S, Kanate A, et al: Correlation among [18-F] FDG-PET/CT, tumormarker CA 27.29, and circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 10533.

Staging mit Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie, Skelettszintigraphie, Mammographie und Sonographie war alles unauffällig. Die Patientin fuhr zur Kur und ließ sich von ihrer Mutter begleiten. Als sie wiederkam, sagte die Mutter: „Ich hab von der PET/CT gehört. Ich möchte gerne, dass meiner Tochter diese Untersuchung zugeführt wird. Wir zahlen sie auch selbst.“ Wir stellten einen Antrag bei der Krankenkasse, der abgelehnt wurde. So zahlte die Patientin die PET/CT-Untersuchung aus eigener Tasche.

Das Ergebnis der PET/CT-Untersuchung war für uns alle überraschend: Die Patientin wies einen malignomtypischen Glukosemetabolismus auf und hatte disseminierte pulmonale Rundherde – eine junge Frau mit zwei Kindern, die von der Kur zurückkam und sich relativ gut gefühlt hatte, war lungenmetastasiert. Wir mussten sie entsprechend behandeln und führten eine Chemotherapie durch, doch die Patientin sprach nicht auf die Aromatase-Inhibitor-Therapie an. Da sie stark Hormonrezeptorpositiv war, begannen wir mit einer erneuten antihormonellen Therapie, mit der wir gute Erfolge erzielten.

Im letzten Jahr stieg der Tumormarker wieder an. Wir hätten gern noch einmal eine PET/CT-Untersuchung gehabt, um zu sehen, wo aktive Herde sind. Wir stellten wieder einen Antrag an die Krankenkasse, der erneut abgelehnt wurde. Die konventionelle Diagnostik mit Röntgen der Lunge und einer CT brachte keinen überzeugenden Befund. Da somit keine messbaren Parameter zur Verfügung standen und die Patientin eine relativ gute Lebensqualität hatte, sahen wir zunächst von einer Chemotherapie ab. Inzwischen wurden eine weitere Progression der Lungenmetastasierung und ein Pleuraerguss festgestellt. Die Patientin erhielt eine Pleurodese. Da sie hormonell ausgereizt ist, müssten wir nun wieder mit einer Chemotherapie beginnen. Das würde bedeuten, wir müssten eine taxolhaltige Chemotherapie versuchen und einen Angiogenesehemmer, das Avastin, hinzugeben. Was es bringen wird, weiß ich nicht. Aber es ist m.E. die letzte Chance für diese Patientin.

Der nächste Fall ist eine 58-jährige Patientin mit zwei Kindern. Mit 50 Jahren, im August 2000, erkrankte sie an einem bilateralen, multifokalen Mammakarzinom. Wir führten eine adjuvante Chemotherapie durch, sie bekam Anthracyclin und Cyclophosphamid, gefolgt von einem Taxan. Anschließend wurde sie bestrahlt. Über vier Jahre, bis Oktober 2005, erhielt sie zudem eine endokrine Therapie mit Arimidex. Diese Patientin ist eine Hochrisikopatientin. Eine palliative Situation ist nach zwei bis drei Jahren zu erwarten. Im November 2005 diagnostizierten wir auf großen Umwegen ein retrosternales Rezidiv, dicht an der Aorta sitzend. Es wurde chemotherapiert, worauf die Patientin gut ansprach. Als die Chemotherapie beendet war, führten wir die antihormonelle Therapie fort und die Patientin wurde in dem Bereich bestrahlt.

Kurz darauf vermuteten wir einen Progress in der Lunge. Es wurden ein Röntgen-Thorax und ein CT-Thorax durchgeführt. Die Befunde waren ziemlich diffus.

Wir haben die Patientin antibiotisch behandelt, weil es hieß, dass es eine Lungenentzündung sein könnte. Wir stellten die Patientin dem HNO-Arzt vor, der sich an ihr versuchte. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich zusehends, der Tumormarker stieg weiter an. Dann kam der Bescheid, dass die TK für ihre Patienten die Kosten der PET/CT-Untersuchung übernimmt und wir vereinbarten sofort einen Termin. Das Ergebnis der PET/CT-Untersuchung: Die vermeintliche Lungenentzündung war eine 11 mm große Lungenmetastase. Alle anderen Organe waren frei. Nun konnte die Patientin thorakoskopisch operiert werden.

Sobald sich die Patientin von der OP erholt hat, werden wir eine Taxantherapie und Avastin-Therapie durchführen. Danach kann die Patientin zunächst einmal in ihr gewohntes Leben zurückkehren.

Fazit

Für uns ist die PET/CT eine wichtige Untersuchung, weil wir das Ansprechen einer Chemotherapie bei den Hochrisikopatientinnen beobachten können. Über die Stoffwechselsituation können wir sehen, ob etwas passiert oder nicht. Wir können mit den PET/CT-Ergebnissen beurteilen, ob es notwendig ist, das Therapieregime zu ändern oder die Patientin weiterhin den Nebenwirkungen der Chemotherapie auszusetzen. Falls die Patientin nicht auf die Chemotherapie anspricht, können wir das Regime umstellen und anstelle der Chemotherapie eventuell operieren oder einen anderen Therapieversuch starten. Die Patienten hätten einen großen Vorteil von einer solchen relativ sicheren Diagnostik.

Wünschenswert wäre, dass wir nicht nur bei der TK die Möglichkeit zu der PET/CT-Untersuchung hätten. Ich würde mich freuen, wenn dieses Pilotprojekt breiter angelegt würde und so noch mehr Patienten die Möglichkeit hätten, den Vorteil dieser Diagnostik mitzunehmen.

► *Dr. med. Kornelia Kittel ist niedergelassene Gynäkologin an der Proxiklinik Krebsheilkunde für Frauen / Brustzentrum, Berlin.*

Leitfad zum Einsatz der PET/CT in der Diagnostik und Therapiesteuerung des malignen Lymphoms

► A. Kirsch

Herzlichen Dank für die Gelegenheit, mich zum Einsatz der PET/CT beim malignen Lymphom äußern zu dürfen. Dieser Vortrag ist ein Kooperationsprojekt von Herrn Uharek aus dem Benjamin-Franklin-Klinikum und mir und ist ein hervorragendes Beispiel für eine gut funktionierende sektorenüberschreitende Zusammenarbeit jenseits komplizierter juristischer Verträge zwischen einer Uniklinik und einer hämatologischen Praxis.

Diese Zusammenarbeit basiert auf 3 Prinzipien:

1. Bei uns steht der Patient im Mittelpunkt. Gemeinsam überlegen wir, wie wir den Patienten optimal behandeln können.
2. Nicht zu unterschätzen ist die gegenseitige persönliche Wertschätzung.
3. Es gibt klare Absprachen zwischen uns, die hervorragend funktionieren.

Im Rahmen dieser klaren Absprachen übernehme ich den ersten Teil dieses Vortrages, bei dem ich in die Lymphome im Jahre 2008 einführe und darlege, in welchem Rahmen die Lymphomdiagnostik und Lymphomtherapie heute stattfindet.

Ist das Lymphom überhaupt ein relevantes Problem?

Diese Frage ist klar mit ja zu beantworten. Wir haben relativ hohe Inzidenzen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Inzidenzen steigen. Die malignen Lymphome gehören inzwischen zu den fünf häufigsten Tumorerkrankungen.

Wo spielt sich diese Krankheit ab?

Die Prädispositionsstelle ist zunächst das nodale Lymphknotensystem. Aber es werden auch andere lymphatische Systeme befallen, wie z. B. Tonsille, Thymus, Milz und das Knochenmark. Hinzuzufügen ist, dass Lymphome auch die Neigung haben, komplett andere Organe wie Haut, Lunge und Leber zu befallen.

Was ist der Hintergrund?

Der klinische Hintergrund ist, dass Lymphome zu einer frühzeitigen Ausbreitung neigen, im lymphatischen System disseminiert weiter wachsen und zum Teil Multiorganbefall zeigen. Ohne Behandlung verstirbt bei aggressiven Lymphomen und den Hodgkin-Lymphomen ein Großteil der Patienten innerhalb kurzer Zeit. Bei den indolenten Lymphomen mit langsamem Krankheitsverlauf ist es durchaus gerechtfertigt, Therapien zurückzuhalten. Wir

nennen das „watchful waiting“. Das bedeutet, dass die Prognose und die Intensität der Therapie nicht nur von der Histologie abhängen, sondern auch wesentlich von der Krankheitsausbreitung. Umso exakter muss natürlich das Staging sein. Die Staging- bzw. Ausbreitungsdiagnostik umfasst neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch klinisch-chemische, radiologische und bei Bedarf kernspintomographische, endoskopische und biopsische Untersuchungen.

Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es?

Die erste und älteste Therapiemöglichkeit stammt aus den 30er Jahren, die Strahlentherapie. Sie hatte viele Jahre eine zentrale Position in der Behandlung von Lymphomen. Hodgkin-Lymphome wurden früher zunächst nur bestrahlt. Seit sich durch die Einführung der Zytostatika die heutigen Möglichkeiten deutlich erweitert haben, hat sich das Gewicht etwas verschoben. In diesem Zusammenhang sei das ABVD-Schema genannt, das in Kombination mit der Strahlentherapie zu einem therapeutischen Fortschritt geführt hat. Ende der 90er Jahre war es die Einführung der Immuntherapie. Monoklonale Antikörper können seitdem breit eingesetzt werden und führten zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse. Wir können das krankheitsfreie Überleben inzwischen bei bis zu 80 % der Patienten erreichen. Das ist eine Zahl, von der man bei sonstigen onkologischen Erkrankungen nur träumen kann. Sie setzt eine gut funktionierende, fächerübergreifende Kooperation voraus. Das betrifft Hämatologen, Pathologen, Radiologen und mit der PET/CT auch Nuklearmediziner.

Wie wichtig ist ein exaktes Staging?

Die Therapie hängt stark von dem Befall ab. Bei frühen Stadien reichen oft relativ milde Therapien. Je fortgeschrittener die Erkrankung ist, desto aggressiver und intensiver werden die Therapien. Sie reichen bis zur autologen Transplantation, die auch heute noch einen festen Stellenwert in der Lymphombehandlung hat. Das heißt, wir benötigen ein exaktes Staging als Initialdiagnostik. Andernfalls haben wir zwei Probleme: entweder eine Unterdosierung oder Überdosierung. Mit der Unterdosierung könnte eine Heilungschance verspielt werden – fatal für den Patienten. Bei falsch gewählter Therapie muss man dem Patienten teure und aufwändige Salvage-Therapien anbieten. Zudem steigert es die Belastung für den Patienten und verlängert die Therapiedauer. Umgekehrt ist auch das Problem der Überdosierung nicht zu unterschätzen. Wir wissen aus Daten der Kölner Hodgkin-

Gruppe aus den 70er Jahren, dass junge Frauen mit Morbus Hodgkin und mediastinalem Befall im Brustbereich mit relativ hohen Dosen nachbestrahlt wurden. 5-20 Jahre später wurde bei diesen jungen Frauen eine deutlich erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen festgestellt. Daraus ist zu folgern, dass die Strahlentherapie das Problem sekundärer Tumore und Leukämien verursacht. Hinzu kommen die direkten Organschäden (Herz, Lunge, Niere) durch zu hoch oder falsch gewählte Zytostatika.

Eine Überdosierung bedeutet auch einen Verlust an Lebensqualität für den Patienten. Viele dieser Therapien sind für den Patienten psychisch traumatisierend. Zudem verursacht eine Überdosierung auch zusätzliche Kosten, die mithilfe eines exakten Stagings vermeidbar wären.

► *Dr. med. Andreas Kirsch ist niedergelassener Hämato-Onkologe an der Onkologischen Schwerpunktpraxis am Oskar-Helene-Heim in Berlin.*

Leitfad zum Einsatz der PET/CT in der Diagnostik und Therapiesteuerung des malignen Lymphoms

► L. Uharek

Nach den einleitenden Worten von Herrn Kirsch werde ich über den Einsatz der PET/CT in der Therapie von Lymphomen sprechen.

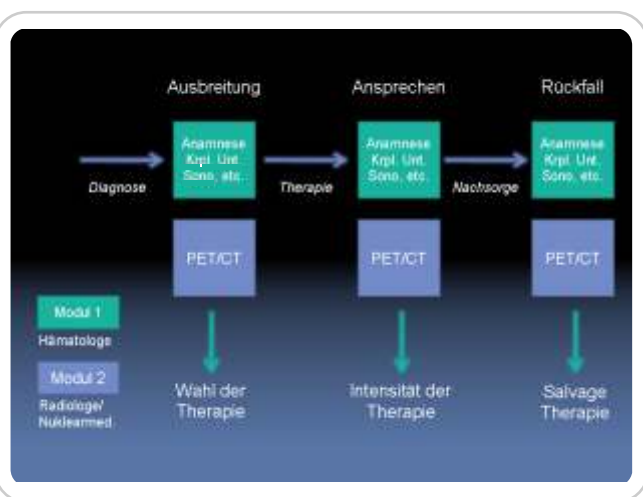
Onkologen durchgeführt. Bisher war hierfür die wesentliche radiologische Untersuchung die CT. Mit der PET/CT besitzen wir nun die Möglichkeit, zu diesen drei unterschiedlichen Zeitpunkten weitere Informationen zu sammeln.

Untersuchungszeitpunkt 1: Die Ausbreitungsdiagnostik

Bei der Ausbreitungsdiagnostik gibt es das Problem, dass nur bei wenigen Patienten (15-20 %) zusätzliche Manifestationen festgestellt werden. Bei 10-15 % ergeben sich schon mit der ersten Diagnose unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Lohnt sich der Aufwand einer PET/CT-Untersuchung in dieser Situation? Wesentlich ist bei der Primärdiagnose gar nicht so sehr das Erkennen weiterer Manifestationen als vielmehr die Wahl und Steuerung der Therapie. Das heißt, der wesentliche Wert einer PET/CT-Untersuchung zu Therapiebeginn besteht in der Erhebung eines Ausgangsbefundes, der späteren PET/CT-Beurteilungen eine deutlich höhere Sicherheit verleiht. Damit ist eine PET/CT-Untersuchung vor Therapiebeginn in jedem Fall sinnvoll.

Untersuchungszeitpunkt 2: Das Therapieansprechen

Bei der Lymphomtherapie ist die Beurteilung des Therapieansprechens der entscheidende Zeitpunkt für den Einsatz der PET/CT. Mit der PET/CT kann ca. 6-8 Wochen nach Ende der Behandlung zuverlässig beurteilt werden, ob der Patient auf die Therapie anspricht. Sie kann narbiges Restgewebe von vitalem Tumorgewebe unterscheiden und ist damit der konventionellen CT deutlich überlegen. Zwei wichtige Kennzahlen sind in diesem Zusammenhang zu nennen: Die Fähigkeit bei einem negativen PET-Scan wirklich sagen zu können, dass



○ Abbildung 1: Leitfad zum Einsatz der PET/CT

Abbildung 1 stellt die Diagnostik bei Lymphom-erkrankungen schematisch dar. Ganz entscheidend ist eine möglichst präzise Ausbreitungsdiagnostik in dem Moment, in dem der Patient mit der entsprechenden histologischen Diagnose erscheint. Davon hängt die Wahl der Therapie ab. Nach Durchführung der Therapie ist der zweite wichtige Meilenstein in der Diagnostik die Beurteilung des Therapieansprechens. Hiervon hängen die weitere Intensität und die Dauer der Therapie ab. Nach Abschluss der Therapie kommt der Patient, wie auch bei anderen Tumorerkrankungen, in die Nachsorge. In der Nachsorge geht es darum festzustellen, ob ein Rückfall aufgetreten ist oder nicht und ob gegebenenfalls eine Salvage-Therapie eingeleitet werden muss. Diese Untersuchungen werden hauptsächlich von Hämato-

kein Lymphom wiederkommt, ist vom Typ des Lymphoms abhängig und liegt bei ca. 80 % Treffersicherheit. Bei einem positiven PET-Scan ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit mit 60 % etwas niedriger. Die Sicherheit, mit der man sagen kann, dass bei einem positiven PET/CT-Scan das Lymphom wiederkommt, ist also bei weitem nicht 100 %. Der größte Wert einer PET/CT-Untersuchung in der Beurteilung des Therapieansprechens basiert auf dem Vergleich zu einer Voruntersuchung. Ein negativer PET-Befund besitzt die größte Aussagekraft, weil er negative Folgen weiterer Therapien vermeiden hilft. Eine im letzten Jahr veröffentlichte Untersuchung an Hochrisikopatienten zeigt, dass Patienten mit einem negativen PET-Befund eine hohe Chance auf ein krankheitsfreies Überleben haben, während Patienten mit einem positiven PET-Befund leider nur eine sehr geringe Überlebenschance haben.¹

Untersuchungszeitpunkt 3: Die Nachsorge

Bei der Nachsorge ist es so, dass es der konventionellen CT in weniger als 20 % der Fälle gelingt, Rezidive zu erfassen, bevor klinische Zeichen auftreten. Die Wertigkeit der CT ist umstritten. Ähnlich sieht es bei der PET/CT aus. Ob das Ergebnis durch eine PET/CT-Untersuchung verbessert werden kann und ob aus der frühen Erkennung ein Überlebensvorteil erwächst, ist unklar. Es fehlen systematische Studien. Das heißt, man muss hier konstatieren, dass der Wert einer routinemäßigen PET/CT-Untersuchung in der Nachsorge nicht gesichert ist. In speziellen Situationen kann sie jedoch sehr wertvoll sein. Diese Sondersituation möchte ich kurz an einem Patientenbeispiel darstellen: ein 56-jähriger Patient, der wegen einer speziellen Therapie zu uns gekommen ist. 2005 wurde die Erstdiagnose eines follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt, woraufhin er eine Chemotherapie erhielt. Es kam nur zu einem partiellen Ansprechen der Erkrankung, so dass die Entscheidung getroffen wurde, eine autologe Stammzellentransplantation nach einer Hochdosistherapie durchzuführen. Im Bauchbereich dieses Patienten sahen wir immer noch einen Restbefund, der hinsichtlich seiner Dignität nicht abschließend geklärt werden konnte. In dieser Situation haben wir dem Patienten dringend zu einer PET/CT-Untersuchung geraten, die auch durchgeführt wurde. Als Ergebnis zeigte sich, dass trotz dieser sehr intensiven Therapie weiterhin ein positiver Befund vorhanden war. Wir versuchten daraufhin mit einer neuartigen Therapie, bei der wir einen mit Yttrium markierten Antikörper zur Radioimmuntherapie im Kontext einer Fremd- oder Familienspender-Knochenmarkstransplantation, einer so genannten allogenen Transplantation, von seinem Bruder eingesetzt haben. Diese bislang noch als experimentell zu bezeichnende Therapie führte erfreulicherweise zu einer kompletten Remission. In der Folge konnten wir erfreulicherweise von weiteren, für den Patienten potenziell gefährlichen Maßnahmen absehen, indem wir nachwiesen, dass die PET/CT weiterhin negativ war. Die Situation nach einer

allogenen Stammzelltherapie stellt eines von vielen Beispielen dar, wo ein Monitoring mit PET/CT sinnvoll und wichtig ist, da hier die Immunsuppression und ggf. die weitere Gabe von Spenderzellen durch die Untersuchung gesteuert werden können. Fazit: In der Nachsorge sollten PET/CT-Untersuchungen nur in kontrolliertem Rahmen oder speziellen Situationen eingesetzt werden.

In den USA werden folgende Untersuchungen der Lymphomdiagnostik durch die Krankenkassen getragen:²

1. Erstdiagnose
2. Restaging
3. Therapiemonitoring (nur im Rahmen von Studien)
4. Nachsorge (nur im Rahmen von Studien)
5. Erfassung einer Transformation

Diese Punkte entsprechen auch der Rationalen, die ich eben genannt habe: Die PET/CT-Untersuchung wird bei der Erstdiagnose und dem Restaging ohne Einschränkung erstattet, während die Kosten für die PET/CT beim Therapiemonitoring und der Nachsorge nur im Rahmen von Studien getragen werden. Um hier weiterzukommen, haben wir uns mit Herrn Mohnike zusammengesetzt und einen Leitpfad zum Einsatz der PET/CT und einen Datenerfassungsbogen entwickelt, um die Sinnhaftigkeit dieser Diagnostik auch im Nachhinein auswerten und detaillierter beurteilen zu können. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die enge Kooperation zwischen den Schwerpunktpraxen, Kliniken und den diagnostischen Institutionen, aber auch das Zusammenspiel mit den Krankenkassen und der Politik, um gemeinsam die Situation der Patientenversorgung verbessern zu können.

► *Prof. Dr. med. Lutz Uharek ist leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik III – Hämatologie, Onkologie, Transfusionsmedizin an der Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin.*

¹ Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al: Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007; 109: 486-491.

² Seam P, Juweid ME, Cheson BD: The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007; 110: 3507-3516.

Methodik, Zielstellung und Möglichkeiten der PET/CT bei kongenitalem Hyperinsulinismus

► O. Blankenstein (K. Mohnike, W. Barthlen, F. Füchtner)

Während ich Ihnen eine Einführung in die Diagnostik und Therapie des Krankheitsbilds des Hyperinsulinismus gebe, wird Klaus Mohnike in seinem Vortrag die von uns generierten Daten vorstellen und mit denen vergleichen, die in der Literatur zu finden sind.

Wenn Sie einen Kinderarzt fragen, werden 99,8 % der befragten Ärzte von dieser Krankheit noch nichts gehört haben, denn sie ist sehr selten. Nichtsdestotrotz ist Hyperinsulinismus eine schwerwiegende und beängstigende Krankheit.

Zur Veranschaulichung beginne ich direkt mit einem Fallbeispiel:

Der Patient wurde 2005 geboren. Beide Eltern haben starkes Übergewicht, bei der Mutter trat in der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes auf. Nach der Entbindung wurden beim Kind Blutzuckerwerte unterhalb der Nachweisgrenze ($< 1 \text{ mmol}$) gemessen. Das Kind krampfte zweimal in den ersten drei Tagen und wurde anschließend aus der peripheren Geburtsklinik in eine Universitätskinderklinik verlegt. Dort stellte man fest, dass es sich nicht um eine vorübergehende Erscheinung handelt, wie man sie vom Gestationsdiabetes kennt, sondern um eine Erkrankung, die sich durch erhöhte unkontrollierte Insulinspiegel charakterisieren lässt. Darauf bekam der Säugling eine Magensonde zur Blutzuckerstabilisierung durch Nahrungsgabe und wurde mit einer hohen Dosis Sandostatin behandelt. Das Kind war bereits bei der Geburt über vier Kilogramm schwer und nahm unter der Behandlung rapide zu. Bevor der Säugling das erste Mal nach Hause durfte, war er insgesamt sieben Monate stationär in Behandlung. Wir haben ihn mit acht Monaten kennengelernt. Zu diesem Zeitpunkt hatte er das Gewicht eines eineinhalbjährigen Kindes und war massiv motorisch unterentwickelt. Hier gibt es möglicherweise einen Zusammenhang, denn welches Kind kann mit gerade acht Monate alten Muskeln schon 20 Kilo bewegen? In diesem Alter konnte er nur auf dem Rücken liegen, alle weiteren motorischen Entwicklungsschritte fehlten. Zusätzlich hatte er durch die vielen Injektionen, durch die ständigen Sondierungen inzwischen multiple Therapie-traumata erlitten. Das Kind wollte Nahrung nur dann oral aufnehmen, wenn der Blutzucker unter 40, also hormonell getriggert, war. Auch die neurologische Entwicklung war bereits schwer geschädigt. Wie in anderen Fällen berichtet wurde, leiden auch Eltern nicht minder unter dieser Krankheit. Sie wurden uns bereits von der verlegenden Klinik als sehr schwierige Eltern angekündigt. Diese Interaktionsproblematik rührt nicht vom Charakter her,

sondern ist durch die seit Monaten bestehende Angst um das Leben des Kindes sowie aus erlebten Fehlern und Unsicherheiten der Behandlungseinrichtungen begründet. Zusätzliche negative Folgen der Erkrankung können sein: Gallensteine durch die Sandostatin-Therapie, Wachstumsstörungen und als Nebenwirkung der Diazoxid-Therapie eine Hypertrichose, die an den mehrere Zentimeter langen Haaren auf dem Rücken und an den Armen zu erkennen ist.

Die Krankheit, die hinter diesem tragischen Verlauf steht, nennt sich kongenitaler Hyperinsulinismus (CHI). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:40.000 ist sie sehr selten. Sie tritt zumeist bei Neugeborenen auf, die für rezidivierende schwere Hypoglykämien und in deren Folge für mentale und zerebrale Schäden verantwortlich ist. Morphologisch kann man die Krankheit in zwei Typen einteilen: den diffusen und fokalen Typ. Im diffusen Typ sind alle insulinproduzierenden Beta-Zellen betroffen und produzieren gemeinsam zu viel Insulin. Beim fokalen Typ sind es nur einige wenige Zellen. Die Unterscheidung dieser beiden Formen ist dabei für die Therapie und Prognose entscheidend, da das klinische Management dieser zwei Formen komplett verschieden ist. Bei der fokalen Form kann man den betroffenen Bereich operativ entfernen, beim diffusen Typ ist das nicht möglich. Während vor einiger Zeit auch bei der diffusen Form die Operation noch die Therapie der Wahl war, wird diese Form heute überwiegend medikamentös behandelt. Für die medikamentöse Therapie gibt es im Grunde nur drei Substanzen bzw. Substanzklassen, die bei dieser Krankheit einen Effekt zeigen, und mindestens 30 % der Patienten sind auf mindestens eine dieser Substanzen resistent. Der diffuse Typ erfordert eine für die ganze Familie belastende Dauertherapie, während derer man im Prinzip darauf hofft, dass eine spontane Apoptose der Beta-Zellen eintritt, die mit der Zeit zur Verbesserung der klinischen Situation führt.

Wie kann man nun die beiden Formen unterscheiden?

Die klassische Bildgebung (Sonografie, CT, MRT) lässt keine Differenzierung zu. Als invasiv-radiologische/endokrinologische Maßnahme gibt es den intraarteriellen Kalzium-Stimulationstest, bei dem man in die entsprechenden Seitenäste der Aorta abdominalis arteriell Kalzium spritzt, um dann feststellen zu können, in welchem Stromgebiet sich die höchste Insulinantwort provozieren lässt. Der prädiktive Wert beträgt bei diesem Verfahren ca. 50 %, was nicht gerade besonders hilfreich

ist. Ein zweites Verfahren, die beiden Formen voneinander zu unterscheiden, ist die perkutane transhepatische selektive Pankreas-Venenpunktion. Sie besitzt einen prädiktiven Wert von 75 %. Allerdings wird die Untersuchung nur in Paris durchgeführt, da in keinem anderen Zentrum die ausreichende Trennschärfe von über 70 % erreicht wurde. Der Eingriff dauert ca. acht Stunden und 80 % der Patienten, die sich dieser Untersuchung unterziehen, benötigen mindestens eine Blutkonserve. Eine dritte Möglichkeit ist die DOPA-PET(/CT). Diese wurde 2003 erstmals von Timo Otonkoski aus Finnland vorgestellt, der in zwei von drei Fällen eine Differenzierung vornehmen konnte. Er zeigte u. a. Aufnahmen, auf denen die gesamte Bauchspeicheldrüse leuchtet – eine diffuse Form. Im Jahr 2004 begannen wir dann hier in Berlin, diese Methode in Kooperation zwischen dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie an der Charité und dem Diagnostisch Therapeutischem Zentrum von Herrn Mohnike zu etablieren. Bis zu dieser Kooperation mit Wolfgang Mohnike wurde – wenn der Chirurg nicht einen Tumor tasten oder sehen konnte – die Bauchspeicheldrüse immer subtotal entfernt. Mit dem F-DOPA-PET/CT können wir jetzt den tatsächlichen Funktionszustand der Zellen abbilden. Wir suchen nicht mehr nur die Hyperplasie (Tasten), sondern sehen tatsächlich ein biochemisches Funktionsbild der Zelle.

| | Fokal | Diffus | Atypisch |
|--------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Patienten (N / %) | 29 | 52 | 3 |
| | 34,5% | 63,1% | 2,4% |

○ Abb. 1: Ergebnisse der deutschen Arbeitsgruppe mit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei der Differenzierung diffuser vs. nicht-diffuser Hyperinsulinismus

Die Umwandlung des Tracers, L-DOPA in Dopamin, wird gleichermaßen mit dem allgemeinen Stoffwechsel gesteigert und stellt deswegen nur einen indirekten Marker für den Funktionszustand der Zelle dar. Zusätzlich führt die Autoregulation der Beta-Zelle dazu, dass die gesunde Beta-Zelle kein Insulin produziert und die Stoffwechselaktivität supprimiert wird, solange hohe Insulinspiegel vorhanden sind. Das heißt, bei der fokalen Form wird die Insulinbildung und die Stoffwechselaktivität im Restpankreas supprimiert. Mithilfe der DOPA-PET(/CT) können damit die diffuse und fokale Form bei kongenitalem Hyperinsulinismus voneinander differenziert werden. Um diese Trennung zwischen fokalen und diffusen Formen zu objektivieren und zu vereinfachen, haben wir in den letzten Jahren – gemeinsam mit Herrn Prof. Mohnike – mit der SUV-Ratio rumgespielt. Diese wird gebildet, indem der spezifische Uptake der höchsten Intensität durch den Durchschnitt der anderen Pankreasareale dividiert wird. Nach Auswertung der ersten 15 Patienten konnten wir eine hervorragende Trennung der beiden Formen bei Verwendung eines Grenzwertes von 1,5 zeigen. Nach der Messung von inzwischen 83 Patienten zeigt sich jedoch,

dass diese Trennschärfe nicht gegeben ist und durch die Auswertung der SUV-Ratio alleine tatsächlich fokale Formen fälschlicherweise als diffus erkannt würden. Das heißt, für die Patientenversorgung reicht die SUV-Ratio im Grunde nicht aus. Denn damit messen wir eben doch nur Dopamin-Decarboxylase und nicht die Insulinbildung. Im nächsten Optimierungsschritt wurde die CT-Angiographie mit der PET kombiniert. Wer abdominale CT-Aufnahmen von kleinen Kindern kennt, weiß, dass auf nativen CT-Bildern der Pankreas genauso grau ist wie der Rest des Bauches. Bei Erwachsenen wird eine Abgrenzung des Pankreas dagegen durch peritoneales Fettgewebe möglich. Unsere spezielle Kontrastmitteltechnik, womit man durch eine Kombination mit der PET nicht nur den Fokus abgrenzen, sondern diesen gemeinsam mit dem gesamten übrigen Pankreas darstellen kann, bedeutet einen weiteren wesentlichen Fortschritt in der für den Operateur umsetzbaren Lokalisationsdiagnostik.

| | Focal | Diffuse | Atypical | Total | Weisner 2003* |
|-------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Surgery | 26 (90 %) | 6 (12 %) | 1 (33 %) | 40% (33) | 55 % |
| Medication | 3 (10 %) | 45 (88 %) | 2 (66 %) | 60% (50) | 45 % |

*: Weisner T et al. EJE 2003, 149, 43-51

| Surgical intervention: | | | | Re-surgery | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|--|--|
| Own data | 78 % | 18 % | 3% | 18 % (3 foc., 3 diff., 1 atyp.) | |
| Weisner 2003* | 5 % | 95 % | n.a. | 28 % | |

○ Abb. 2: Ergebnisse der deutschen Arbeitsgruppe zur Therapiewahl Chirurgie vs. Medikation bei CHI

Neben den beschriebenen klassisch diffusen und fokalen Formen gibt es aber vermutlich noch weitere Sub-Entitäten. Bei den histologisch als atypisch bezeichneten Fällen kann die SUV-Ratio überhaupt nicht zur Differenzierung beitragen. Das heißt, es gibt vermutlich in dem Krankheitsbild noch andere Krankheiten, die sich darin verbergen. Bei solchen Fällen müssen wir noch über andere Möglichkeiten der Bildgebung nachdenken.

Wie ich hoffentlich zeigen konnte, bleibt die Aufgabe der Differenzierung und Lokalisierung von fokalen und diffusen Formen des kongenitalen Hyperinsulinismus eine spannende, aber schwierige Aufgabe. Entscheidend ist hier die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Nur wenn Kinderendokrinologen, Stoffwechselspezialisten, Ernährungsberater, Diabetesberater, Kinderchirurgen, Pathologen, Radiologen und Nuklearmediziner sehr eng zusammen arbeiten, können die Ergebnisse die gewünschte Qualität erhalten. Erst, wenn der Chirurg zufrieden ist, können alle zufrieden sein.

Ich möchte an dieser Stelle noch ein paar Wünsche für die Zukunft formulieren:

1. Wir wünschen uns eine bessere Diskriminierung des Pankreas in der CT, denn wir haben Herde, die kleiner als 2mm sind.
2. Aufgrund der großen Erfahrungen in der Charité werden uns auch viele Patienten mit Insulinom vorgestellt. Dieses Krankheitsbild kann DOPA nur schlecht differenzieren. Hier sollte über alternative Tracer nachgedacht werden.
3. Spannend bei der diffusen Form wäre für den Chirurgen eine Quantifizierung der Masse.

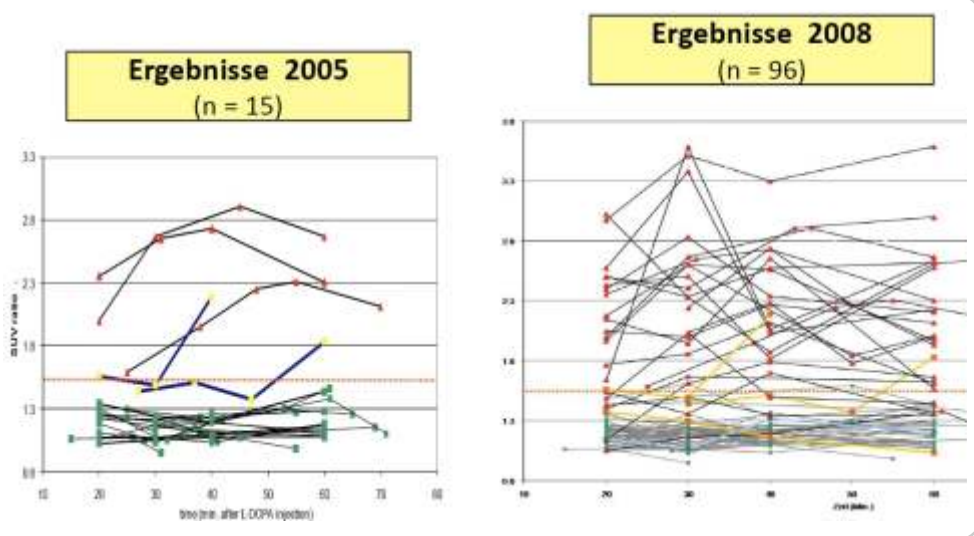
Doch trotz dieser noch offenen Wünsche lässt sich ein positives Resümee ziehen. Während früher überwiegend diffuse Formen operiert wurden, führt man eine solche OP heute überwiegend bei fokalen Formen durch. Das liegt darin begründet, dass man jetzt weiß, was man tut. Wir haben einen Paradigmenwechsel im therapeutischen Vorgehen durch eine bessere Diagnostik auslösen können. Ich denke, alles andere sagt sich von selbst.

► *Dr. med. Oliver Blankenstein ist Kinderarzt an der Klinik für Kinderchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.*

► *PD Dr. med. Klaus Mohnike ist Kinderarzt an der Kinderklinik der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg.*

► *PD Dr. med. Winfried Barthlen ist Kinderarzt an der Klinik für Kinderchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.*

► *Dr. rer. nat. Frank Füchtner ist am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, Bereich Radiopharmaka-Herstellung, tätig.*



○ Abb. 3: Ergebnisse der deutschen Arbeitsgruppe zur Verwertbarkeit der SUV-Ratio



○ Abb. 4: Vier Monate alter Säugling mit CHI: Der Fokus wurde laparoskopisch entfernt. Der Patient ist seitdem normalglykämisch und geheilt.

Ergebnisse der multizentrischen deutschen Gruppe im internationalen Vergleich

► K. Mohnike (O. Blankenstein, W. Barthlen, F. Füchtner)

In meiner endokrinologischen Betreuung befinden sich auch Kinder mit schweren Störungen des Zuckerstoffwechsels. Im Gegensatz zum Diabetes findet man beim angeborenen Hyperinsulinismus einen Überschuss an Insulin, der unbehandelt zu bedrohlichen Unterzuckerungszuständen führt. Immer wieder zeigen sich bei diesem seltenen Krankheitsbild schwerwiegende Verläufe. Einführend werde ich ein solches Fallbeispiel erläutern.

Unser kleiner Patient Paul wurde im Juni 2001 termingerecht in der 40 Schwangerschaftswoche mit normaler Größe und Gewicht geboren. Auf Grund der mir jetzt vorliegenden Arztberichte traten in den ersten Lebensstagen Unterzuckerungszustände auf, bei denen niedrige Blutzucker von 1,4 mmol/l, das heißt 25 mg/dl, gemessen wurden. Im weiteren Verlauf wies er vereinzelte Normwerte ($> 3,0$ mmol/l) auf und wurde durch die betreuende Kinderklinik nach Hause entlassen. Die Mutter beobachtete bei Paul eine auffällige Motorik und stellte ihn beim Kinderarzt vor. Dieser erkannte leider nicht den angeborenen Hyperinsulinismus. Erst im Alter von 9 Wochen wurde der angeborene Hyperinsulinismus (CHI) diagnostiziert. Im Alter von 4 Jahren ist klar zu erkennen, wie schwerstgeschädigt dieser Junge ist. Das CT zeigt subdurale vergrößerte Räume. Die nachgewiesene Mutation kann ein Hinweis auf eine fokale Form sein, die eine operable Form des CHI darstellt.

Der kongenitale Hyperinsulinismus (CHI) stellt ein klinisches, genetisches, morphologisches und funktionell heterogenes Krankheitsbild dar und ist eine der schwerwiegendsten Ursachen für wiederkehrende Hypoglykämien im Säuglingsalter. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass Verzögerungen des Therapiebeginns die körperliche und geistige Entwicklung der Patienten irreversibel beeinträchtigen. Wiederholte Episoden schwerer Hypoglykämien können in permanenten neurologischen Schädigungen, Entwicklungsverzögerungen und kognitiven Retardierungen resultieren. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ist daher bei kongenitalem Hyperinsulinismus essenziell, um dauerhafte Hirnschädigungen zu verhindern.

Was wollen wir?

Das Hauptziel ist, Hypoglykämien, d. h. Unterzuckerungszustände, zu vermeiden und den Kindern eine normale geistige und körperliche Entwicklung zu ermöglichen, verbunden mit einer normalen Ernährung und einer akzeptablen Fastentoleranz.

Ein weiteres Ziel ist die Unterscheidung zwischen fokaler und diffuser Form des Hyperinsulinismus. Die fokale Form kann durch eine Teilpankreasresektion des Fokus geheilt werden. Bei der diffusen Form erfolgt zunächst eine konservative Behandlung. Erzielen die Medikamente nicht die gewünschte, dauerhafte Wirkung, kann nur noch eine subtotale Pankreatektomie helfen. Unser Ziel ist es, pankreaserhaltend zu therapieren.

Welche Möglichkeiten haben wir, die fokale Form von der diffusen Form zu unterscheiden?

Bis 2003 gab es lediglich die Möglichkeit, mit Hilfe der sehr invasiven Methode der Pankreasvenensondierung (PVS) die fokale Form des CHI zu identifizieren. Patienten aus Deutschland wurden dazu im Zentrum in Paris durch F. Brunelle untersucht. Andere Techniken, wie die klassischen bildgebenden Verfahren (MRT, Szintigraphie), können zur Differenzierung nicht angewendet werden. Erste Erfolge zur Unterscheidung zwischen der diffusen und fokalen Form bei Kindern mit angeborenem Hyperinsulinismus mittels DOPA-PET konnten durch die Arbeitsgruppe Heikki Minn/Timo Otonkoski erfolgreich gezeigt werden. Bei 5 der 14 untersuchten Patienten wurde eine fokale Form diagnostiziert und histologisch bestätigt. Von neun der diffus diagnostizierten Patienten mussten sich drei einer subtotalen Pankreatektomie unterziehen. Bei einem Patienten mit diagnostizierter diffuser Form wurde eine Pankreasbiopsie durchgeführt. In allen operierten Fällen wurden die Ergebnisse der Befunde mittels DOPA-PET histologisch bestätigt.¹ Die Methode zur Unterscheidung zwischen diffuser und fokaler Form des angeborenen Hyperinsulinismus konnte auch durch die Pariser Arbeitsgruppe, wo ebenfalls ein DOPA-PET zur Verfügung steht, bestätigt werden: Bei 15 von 49 Patienten konnte die mittels DOPA-PET diagnostizierte fokale Form in 14 Fällen histologisch bestätigt werden. In einem Fall zeigte sich eine atypische Form in der Histologie. In 9 von 34 diffus diagnostizierten Patienten wurde das Ergebnis durch die Histologie bestätigt.² Das heißt, dass bei den operierten Patienten die Diagnose mittels DOPA-PET durch die Histologie bestätigt werden konnte.

Die amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte 50 Patienten mittels DOPA-PET. Von 50 untersuchten Patienten wurde in 32 Fällen eine diffuse Form diagnostiziert. In 26 der 32 Fälle konnte die diagnostizierte diffuse Form histologisch bestätigt werden. In 6 Fällen zeigte die Histologie eine fokale Form. Von den 24 histologisch bestätigten fokalen Formen konnten nur 18 mittels

¹ Otonkoski T, Nääntö-Salonen K, Veijola R et al.: New Methodology and Database. Noninvasive Diagnosis of Focal Hyperinsulinism of Infancy With [18F]-DOPA Positron Emission Tomography. *Diabetes*. 2006; 55: 13-18.

² Ribeiro MJ, Boddart N, Bellanné-Chantelot C, et al.: The added value of [(18)F]fluoro-L- DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 2120-2128.

DOPA-PET korrekt diagnostiziert werden. Durch eine Re-Evaluation der PET-Aufnahmen konnte in drei Fällen die fokale Form nachträglich korrekt eingeordnet werden.³

Anhand der Beispiele zeigt sich, dass die Unterscheidung zwischen diffuser und fokaler Form des angeborenen Hyperinsulinismus mittels DOPA-PET möglich ist und nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte.

Was haben wir gemacht?

Die deutsche Arbeitsgruppe nutzt seit 2004 das integrierte DOPA-PET/CT im Diagnostisch Therapeutischen Zentrum Berlin (DTZ) für die Diagnostik zur Differenzierung zwischen fokaler und diffuser Form des angeborenen Hyperinsulinismus. Zusätzlich bieten wir der englischen Gruppe die Möglichkeit, die Diagnostik im DTZ durchführen zu lassen. Bisher haben wir 83 Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus untersucht. Von 29 fokal diagnostizierten Patienten konnten bisher 26 erfolgreich operiert und histologisch bestätigt werden. Auch unsere Arbeitsgruppe kann bestätigen, dass ein Drittel der untersuchten Patienten eine fokale Form des Hyperinsulinismus aufweisen.

Klinisch ergeben sich keine Unterschiede zwischen fokaler und diffuser Form. Das heißt, man kann nicht auf Grund der Schwere, des ersten Auftretens (früh- oder spätmanifest), der Dauer der Hypoglykämien oder anhand des Glukosebedarfs eine Differenzierung vornehmen. Die Geburtsgewichte geben ebenfalls keinen Rückschluss darauf, dass besonders schwere Kinder eher betroffen sind. Da eine frühzeitige Diagnose und Behandlung dauerhafte Hirnschädigungen verhindern kann, sind wir bestrebt, die Diagnostik so frühzeitig wie möglich und nötig durchzuführen. Das Untersuchungsalter unserer kleinen Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus liegt überwiegend im frühen Säuglingsalter. Nur etwa 23 % der Patienten, bei denen eine Differenzierung mittels DOPA-PET/CT später erfolgt, sind älter als 12 Monate.

Wo saß der Fokus?

Die Lokalisation des Fokus ist für die OP-Planung sehr wichtig. Mittels DOPA-PET/CT haben wir die Möglichkeit, die Lokalisation des Fokus in Kopf, Körper oder Schwanzbereich des Pankreas vorzunehmen. Zusätzlich erhalten wir Informationen über die anatomischen Gegebenheiten unserer kleinen Patienten. Dadurch können wir Fehl-Lokalisationen vermeiden und pankreaserhaltend die OP planen. In ca. 30 % unserer untersuchten Fälle saß der Fokus im Schwanzbereich des Pankreas. Dies ist für den Chirurgen eine vorteilhafte Lokalisation, die eine laparoskopische Entfernung des Fokus ermöglicht. Durch einen minimal-invasiven Eingriff kann das Kind geheilt werden. Bei einem unserer ersten Patienten ist eben dies eingetreten. Das englische Kind wurde unter schwierigsten Bedingungen in London betreut. Die Diagnose wurde am PET-Zentrum Berlin gestellt und wenige Tage später

konnte der Herd entfernt und das Kind als geheilt entlassen werden.

Das OP-Ausmaß

Mit Hilfe des integrierten DOPA-PET/CT haben wir die Möglichkeit, neben der Differenzierung zwischen fokal und diffus auch die Lokalisation in den anatomischen Gegebenheiten darzustellen und eine pankreaserhaltende Chirurgie durchzuführen. Bei einem Viertel der Patienten gelingt mit Hilfe des DOPA-PET/CT die OP-Planung für eine Enukleation. Re-Operationen wollen wir vermeiden, sind jedoch in seltenen Fällen notwendig. Bei etwa 10 % aller Patienten konnte leider keine medikamentöse Therapie zufriedenstellend angewendet werden und das gesamte Pankreas musste entfernt werden. Der Chirurg steht bei jedem Kind vor einer neuen Herausforderung und ist natürlich bis an die Grenzen gefordert.

Nachdem wir die Zusammenarbeit in Europa organisiert und uns mit den Kollegen aus Frankreich und England zusammengeschlossen haben, richteten wir eine europäische Datenbank ein, die in Magdeburg lokalisiert ist. Dort haben wir 780 Patienten verzeichnet.

Mit der alten Technik, der PVS, wurde etwa ein Drittel identifiziert, das operabel war. Das heißt, bei 225 Patienten wurde diese Untersuchung durchgeführt – das ist eine sehr große Zahl.

Betrachtet man das OP-Ausmaß nach der PVS-Diagnostik, wird deutlich, dass die erfolgreichen Operationen darin bestanden, dass entweder partiell oder subtotal die betroffene Stelle entfernt wurde. Weiterhin zeigen die DOPA-PET-Aufnahmen nicht so präzise Lokalisationen, wie es wünschenswert wäre.

Schlussfolgerungen

Die alte Technik der Pankreasvenensondierung war sehr anspruchsvoll und natürlich sehr belastend für die Kinder. Sie mussten in eine Hypoglykämie versetzt werden, und mit Hilfe eines Katheters wurde in bestimmten Abständen in Arealen des Pankreas Insulin- und Glukosespiegel bestimmt, um einen Hinweis auf einen Fokus zu erhalten. Diese Prozedur bleibt unseren Kindern jetzt zum Glück erspart. Durch das DOPA-PET gab es in der Diagnostik einen Durchbruch. Aber die Ergebnisse der amerikanischen Arbeitsgruppe zeigen deutlich, dass man mit der DOPA-PET-Technik fokale Formen übersehen kann. Mit dem DOPA-PET/CT können wir auf Grund unserer Ergebnisse sagen, dass zusätzlich zur Differenzierung zwischen fokal und diffus eine präzise Lokalisation verbunden mit einer hervorragenden Gefäßzuordnung möglich ist. Die Kombination zwischen sicherer Diagnostik und präziser Lokalisation ermöglicht eine optimale Therapieplanung.

► PD Dr. med. Klaus Mohnike ist Oberarzt an der Kinderklinik der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

³ Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al.: Accuracy of [18F]Fluorodopa Positron Emission Tomography for Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 4706-4711.

► *Dr. med. Oliver Blankenstein ist Kinderarzt an der Klinik für Kinderchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.*

► *PD Dr. med. Winfried Barthlen ist Kinderarzt an der Klinik für Kinderchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.*

► *Dr. rer. nat. Frank Fuchner ist am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, Bereich Radiopharmaka-Herstellung, tätig.*

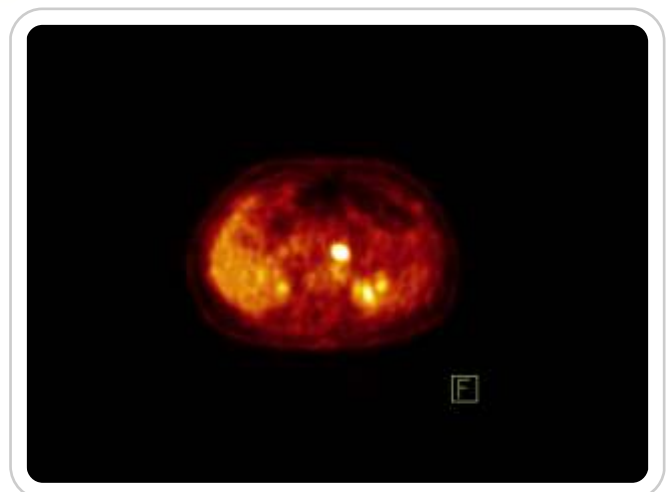
4. Politische Fortschritte

Indications, costs and benefits of PET/CT in oncologic cases covered by the swedish health system

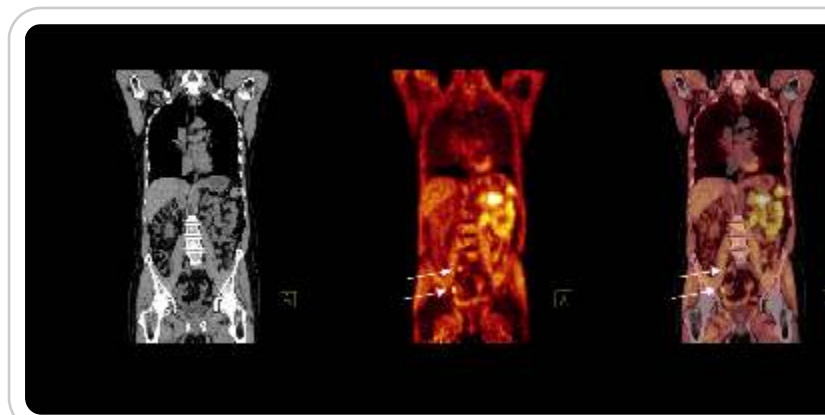
► **S. A. Larsson**

PET is the main issue here since it is a non-invasive technique. Also, it has unique sensitivity in detection of biochemical alterations in vivo. Today we can detect chemical changes of the order of picomole per gram of tissue. It has been a long way, but I guess we all think that PET/CT is the future. How many Clinical PET centres were there in the US in 1973? There were none! There were just research centres in Boston and Saint Louis. Since then, however, it has been a dramatic change! By the year 2007 the US boasts more than 2000 PET Centres. We have not yet come this far in Europe since we have not managed to force the message to our governments and health care politicians.

The German Scientist Otto Warburg realized that tumours are large sugar consumers. Tumours need to create an acid environment to be able to expand. This is also the background why we can detect tumours with FDG today. At the Karolinska University Hospital in Stockholm we received one of the first PET whole body cameras in 2002. It had originally been bought from grant money and intended to be used exclusively for cardiac studies. It was used for approximately 20 examinations a year for four years. Finally I tried to get the camera from the physiology department to our own department for oncologic applications. Unfortunately with an axial field of view of only 9 cm, a whole-body scan took about 1 to 1.5 hours to perform. And there was of course no CT involved at that time. I examined myself during 1 hour in that camera and I have to tell you that it was impossible to avoid motion artefacts.

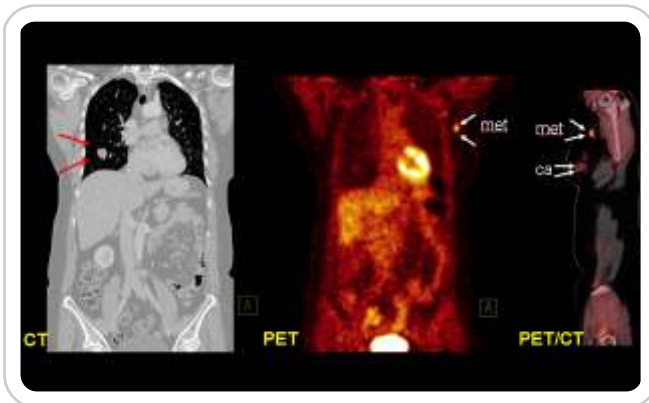


○ Fig. 1: Highly Malignant Lymphoma is clearly identified by PET/CT even though no contrast agent was used



○ Fig. 2: f.l.t.r. CT anatomy, PET biochemistry, PET/CT anatomy + function in prostatic carcinoma

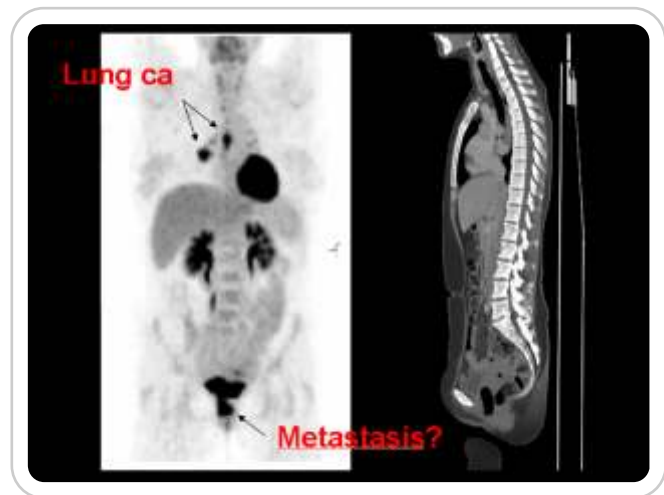
However, we went ahead and calculated the costs for PET and PET/CT in clinical use. At that time we estimated the cost to be around 1100 to 1200 Euros per patient for a PET including a MRI or a CT scan. And with a combined PET/CT machine we expected similar costs. We interviewed our clinical colleagues and asked them how many patients they might send to us per year. And we came up with a total of around 2600 (oncology) patients per year. On that basis we calculated that the hospital could save about four million Euros a year by purchasing a PET/CT-camera. There would be less surgery cases in patients where the disease had spread as well as interruption of expensive chemotherapy in cases where it did not work.



○ Fig. 3: Suspected lung cancer (1) shows no uptake (2), but another uptake in the axilla was shown to be a metastasis from a breast cancer – later verified by mamography (3)

Four years and three million Euros later we were the first hospital in Sweden to obtain a PET/CT with a grant from the county of Stockholm. The operation of the camera started in May 2006 and we were of course very proud to have obtained the opportunity to demonstrate both functional and anatomical images in combination with each other while extending the number of patient examinations from about 5 to 10 patients a day. The new machine had an axial field of view of 16.2 cm. A whole-body examination took only 20-25 minutes to perform. It is obvious that PET and CT are doing a great job together. That has also been demonstrated in many scientific papers of today. Figure 1 shows a clinical PET image of a patient with a recurrent malignant lymphoma. The recurrence was not observed on the corresponding CT image but this might be due to the lack of CT contrast.

In February 2007 we were able to extend the original 3 ring PET/CT to a 4 ring PET/CT. That implied that we were able to perform a complete PET/CT examination within 10 to 15 minutes with much higher quality. There are seldom any motion defects in the images. Figure 2 is an example of a prostatic carcinoma. Here, CT shows the anatomy (left), PET (middle) shows the biochemistry and the combined picture of anatomy and function even gives the exact location (right). It is not unusual that a patient referred to us for one suspected disease exits with a



○ Fig 4: Suspected metastasis turns out to be tampon.

complete other diagnosis after the PET/CT examination. For instance, does Figure 3 really demonstrate a lung cancer? It looks like so on the CT image to the left. But it does not have any visible high FDG-uptake in the lung on the PET image (middle). Instead we found that this patient had a breast cancer with a metastasis in the axilla (right).

In cases with suspected lung cancer, a high FDG uptake is generally found in the tumour area, but all experts who know how to evaluate PET images recognise that an increased uptake in the upper abdomen can also occur due to brown fat. If you give the patient beta blocker (75 mg Indural) one hour in advance of the FDG administration, the increased uptake disappears because it has the same effect on brown fat as it has on cardiac function. There are also other sources of errors that can be present in FDG PET-images. Figure 4 shows a patient with a lung cancer. The problem: Is there a metastasis in the genital area? No! It is a tampon. Who would have known that such a thing could interfere with one's evaluation?

We can also perform treatment follow ups with PET and PET/CT. This is a result which from Dana Farber, UCLA, where a patient with GIST cancer was monitored before and during therapy. After the first therapy cycle, day 7, the tumour is under control. The treatment was then stopped and 28 days later the tumour has recurrent. When treatment was continued (cycle two) the tumour disappears again. This clearly demonstrates that it may be possible to use PET and PET/CT in order to adjust the therapy in time.

When monitoring therapy there is an alternative tracer – FLT (fluoro labelled thymidine) – that might be more attractive than FDG, because FLT does not accumulate in infectious tissue to the same extent as FDG. Another option is using FDG versus acetate for instance in imaging primary liver cancer. If it is a low differentiated cancer it takes up FDG but so does not acetate. What happens if there is a highly differentiated primary liver cancer? It does not accumulate FDG but it takes up acetate. So, at least in

theory, we can perform non-invasive pathology by using diverse radioactive substances that spread differently into different tissues.

Sweden is supposed to be a socialist country. So we needed to demonstrate to our political representatives that we really gave them what we had promised to give them – or their patients. With the old machine we examined about 500 patients a year. We had the new PET/CT machine installed in June 2006, and during the following half year we examined about 800 patients. When we had the PET with extended field of view installed in February last year we manage to examine 1800 patients during 2007. Our previously estimated goal was 1500 because that would have given us break even. So in fact we really obtained a larger income than previously expected in our investment plans [see Table 1].

older it is reasonable to believe that a large fraction of us will develop a cancer disease of any kind. And I promise you we are used to get information from the internet. So we are going to go into the net and see what could be done to treat ourselves in the best possible way. PET/CT is one of the means that will be used to optimize the treatment.

► Prof. Dr. med. Stig A. Larsson ist Leiter der nuklearmedizinischen Abteilung am Karolinska Universitätsklinikum Stockholm, Schweden.

| machine | examinations per day ¹⁾ | dose | CT-contrast agent |
|--|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| PET ECAT 31/Ge-rods; 2003 – June 2006 | 3-5 | 400 MBq/patient | - |
| 3 ring Biograph PET/CT; June - Dec 2006 | 6-8 | 400 MBq/patient | 30% in the early stage |
| 4 ring PET/CT; installed Feb 2007 | 9-12 | 3-4 MBq/kg – max 400 MBq | 70% diagnostic CT with contrast |

¹⁾ Due to late delivery of FDG from our pharmacy, we can not start the first patient examination before 11.00 (after 1 hour relaxing) in the morning

○ Table 1: Number of examinations per day and patient dose by machine type

When we initiated this PET-business we hoped that it might change the patient care in about 25 % to 30 % of the examined tumour patients. But that was just PET – now we have PET/CT. The current trend is that PET/CT examinations at various stages of a cancer disease may alter the treatment program in up to 40 % to 60 %. Blodgett et al. compared PET/CT and CT in Staging/Restaging in 2002.¹ They checked the additional findings of PET/CT, changes in stage and changes in treatment. The numbers are convincing (see Fig. 5). FDG-PET/CT in oncology is strongly recommended for staging/restaging, therapy follow-up, unknown primary tumour and tumour localisation.

| Indication | Additional Findings | Change in Stage | Change in Treatment |
|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| Ovarian | 16/20 (80%) | 12/20 (60%) | 15/20 (75%) |
| Cervical | 9/16 (56%) | 6/16 (38%) | 5/16 (31%) |
| Endometrial | 2/4 (50%) | 2/4 (50%) | 1/3 (33%) |

○ Fig 5: PET/CT versus CT in Staging/Restaging

If you had a cancer would you – or anyone you know – omit to take advantage of a PET/CT examination? I doubt that. And we who are born in the 1940´s? When we grow

¹ Blodgett, et al., Annual Meeting of SNM, 2002, Los Angeles, CA

PET/CT im Spannungsfeld zwischen Gesundheitspolitik und -ökonomie

► P. Oberender

Professor Mohnike ist auf dem Gebiet der Medizin ein Vorreiter, da er im Gegensatz zu vielen Medizinern nie eine Unterscheidung zwischen Ökonomie und Medizin gemacht hat. Sie sind eine Einheit und diese Ansicht verbindet uns. Im Folgenden will ich versuchen, die Aufgabe des Gesundheitsökonoms aufzuzeigen. Einführend wird kurz die Ausgangslage skizziert. Danach soll der Fokus allerdings auf dem Aspekt des Innovationsproblems liegen und vor allem auf den Fragen, wie wir Nutzen messen können und durch wen die Finanzierung erfolgt. Anschließend erläutere ich die gesundheitspolitischen Implikationen und fasse in einem Resümee zusammen.

Ausgangssituation

In Deutschland haben wir das System der Budgetierung. Dies wird auch in 2009 so bleiben. So ist die Ökonomie gefordert festzustellen, was in den Leistungskatalog hineingehört. Hier gibt es keine wissenschaftliche Antwort, sondern sie hängt davon ab, was wir uns gesellschaftspolitisch leisten wollen. Die Aufgabe des Ökonomen ist es nun, dieses Knappheitsproblem zu lösen. Es müssen dabei allerdings transparente Kriterien für die Rationierung entwickelt werden.

Wir müssen uns aber letztlich fragen: Was wollen wir? Was können wir uns leisten? Dem folgend ist Ökonomie nichts anderes als die Kunst, einen Mangel zu managen. Die gilt selbstverständlich auch für das Gesundheitssystem.

Es kommen drei Herausforderungen in Zukunft auf uns zu. Zum einen die demografische Entwicklung, die ich im Übrigen mit Blick auf verlängerte Lebenszeit und der verbesserten Lebensqualität sehr positiv bewerte. Darüber hinaus muss man zum anderen den medizinischen Fortschritt als Explosion des Machbaren betrachten, wobei die Zuwachsraten größer sind als die der finanziellen Ressourcen. Besonders im Hinblick auf die Halfway-Technologie sind wir in der Lage, die Restlebenszeit zu verlängern, das heißt, die Zeitspanne zwischen Diagnose einer Erkrankung und dem Tod auszudehnen. Betrachten wir zum Beispiel die Herzinsuffizienz, so haben wir vor 60 Jahren Digitalis verabreicht und anschließend eine Kur verordnet. Heute haben wir die Möglichkeit, Bypässe zu legen und Transplantationen durchzuführen, was die Lebenserwartung deutlich steigert.

Ein weiterer Punkt ist die Zunahme des Wettbewerbs in der Europäischen Union. Die EU-Kommission befasst sich seit neuestem mit der Ausschreibungsmentalität der gesetzli-

chen Krankenkassen, da sie diese als Körperschaften des öffentlichen Rechts ansieht und für alle öffentlichen Unternehmen europaweite Ausschreibungen vorgeschrieben sind. Dies ist vor allem eine große Herausforderung für das gesamte Rabattsystem. Meine Forderung war schon immer – und dies wird auch von Kassen unterstützt –, dass man sie im Sinne des Kartellrechts als Unternehmen betrachtet. Für innovative Kassen hätte dies nur Vorteile. Weniger innovative Kassen müssen dies als Nachteil betrachten, da sie nicht mehr so geschützt agieren können.

Wenn wir uns die PET/CT anschauen, können wir die erwiesenen Vorteile auch ohne Studien zu benennen sehen. Diese umfassen die genaueren Diagnosemöglichkeiten, eine effizientere Therapieplanung und auch eine verbesserte Verlaufskontrolle. Empirisch bewiesen ist auch das positive Verhältnis von Kosten und Einsparungen. Betrachtet man in der Studie von Valk et al. aus dem Jahr 1996 die Einsparungen durch vermiedene Behandlungen in Höhe von 280.000 US\$ und die Kosten für die PET in Höhe von 130.000 US\$, so ergibt sich hier ein Verhältnis von Einsparung zu Kosten in Höhe von 2,2:1. Blickt man auf die Nettokosten der PET in Höhe von 86.000 US\$ bei einem Ersatz von CT und Knochenscan, so ergibt sich sogar ein Verhältnis von 3,3:1.¹ Bei der Studie von Weber et al. aus dem Jahr 2003, bei der es um die Frage der Kosten pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr geht, kann man ebenfalls erkennen, dass die PET/CT Kosten spart.² Die ökonomische Sinnhaftigkeit ist also ersichtlich. Im Folgenden werde ich erläutern, warum sich die Politik nicht sofort entschließt, neue Innovationen einzuführen.

Das Innovationsproblem im Gesundheitswesen

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, existieren in Deutschland abgeschottete Sektoren, die auf der einen Seite Erlaubnisregelungen und auf der anderen Seite Verbotsregelungen aufweisen. Das heißt, dass man jede Innovation im stationären Bereich einführen kann, soweit sie nicht explizit verboten wurde. Es existiert hier also eine Art Negativliste. Anders im ambulanten Bereich, in dem nur möglich ist das einzuführen, was vom Gemeinsamen Bundesausschuss genehmigt wurde. Hierbei handelt es sich um eine Positivliste. Darüber hinaus gibt es auch die sektorübergreifenden Maßnahmen.

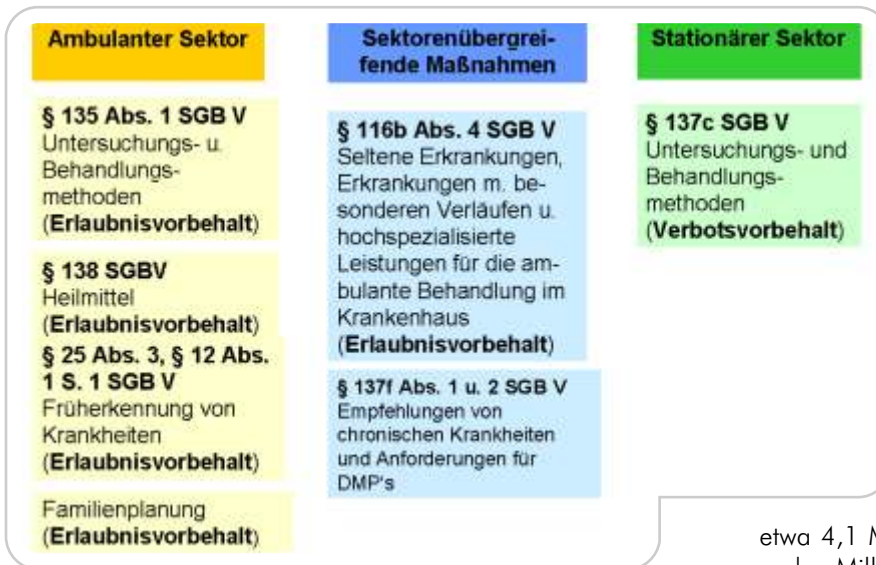
Unsere Forderung ist daher, in Anlehnung an das Bundesschiedsamt ein eigenes Institut – Institut für Innovation (IfI)³ – einzuführen, das mit drei unabhängigen

¹ Valk PE, Pounds TR, Tesar RD et al.: Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nuclear Medicine and Biology*. 1996; 23: 737-743.

² Weber W., et al.: PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung

cancer. *Nuklearmedizin*. 2003; 42(4): 135-144.

³ Oberender PO, et al.: Innovationsfinanzierung nach der Konvergenz. Bayreuth. 2008.



○ Abb. 1: Ausgangsproblem Institutionalisierung: Wer entscheidet über die Innovation?

Vertretern besetzt ist sowie auf der einen Seite die Industrie und auf der anderen Seite die Kassen, die sich darauf verständigen, welche Innovationen zugelassen werden sollen. Die Vorteile einer solchen Konstellation wären die schnellere Beschlussfassung und eine Handhabung, die näher an der Praxis ist. Es können auch Innovationen zunächst vorübergehend zugelassen werden.

Entscheidend ist aber Folgendes: Man vergleicht die Ausgangstherapie mit der neuen Therapie und stellt die zusätzlichen Kosten dem gewonnenen Nutzen gegenüber. Die entsprechenden Studien müssen von der Industrie durchgeführt werden und dann muss von der Gesellschaft entschieden werden, welche Innovation eingeführt wird. Bei der Bewertung des Sachverhaltes gibt es nicht DIE Antwort oder DIE Methode. Wichtig sind hierbei eine Methodenvielfalt und ein Methodenwettbewerb. Man kann QALYs (Quality-adjusted life years) anwenden, bei denen man versucht, Lebensjahre zu qualifizieren. Genauso gut können aber Kosteneffektivitätsanalysen oder Nutzwertanalysen durchgeführt werden. Der Protest der Gesundheitsökonominnen in Deutschland gegen das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) richtete sich gerade gegen dessen Einseitigkeit und forderte auch hier, eine Vielfalt der Methoden zuzulassen.

Gesundheitspolitische Implikationen

In Bezug auf die gesundheitspolitischen Implikationen gibt es zwei Möglichkeiten der Finanzierung von Innovationen. Einmal durch Dritte, das heißt durch den Staat, die Gesetzliche Krankenversicherung oder auch die privaten Versicherer oder durch den Konsumenten, also den Patienten selbst. Es wird nicht funktionieren, die Finanzierung nur über Dritte zu gewährleisten. Das sieht man bei PET/CT. Oder das Beispiel der Knochendichtemessung,

die von der Gesetzlichen Krankenkasse erst nach dem ersten Bruch erstattet wird. Das ist zu spät. Man muss prophylaktisch ansetzen.

Der Bereich der Eigenbeteiligung wird auf europäischer Ebene zunehmen. Wenn man bedenkt, dass 80 Milliarden Euro im Jahr für den Tourismus ausgegeben werden, darüber hinaus 32 Milliarden Euro für Alkohol, für Tabak 32 Milliarden Euro und für Wetten und Spiele sogar 40 Milliarden Euro, dann ist anzunehmen, dass dafür Geld vorhanden ist, die ökonomisch Schwachen zu schützen. Aber das umfasst ca. 2,3 Millionen Sozialhilfeempfänger und

etwa 4,1 Millionen Empfänger von Hartz IV. Diese rund sechs Millionen sind durchaus verkraftbar. Allerdings muss sich das Denken der Menschen ändern, nicht aus eigener Tasche zahlen zu wollen. Man könnte ein Modell entwickeln, bei dem die Standardtherapie erstattet wird. Wenn man aber zum Beispiel PET/CT zusätzlich will, wird die Differenz als Eigenleistung abgerechnet.

Resümee

Die Gesundheitsökonomie muss die Basis für die Gesundheitspolitik liefern. Dabei kommt ihr keine Wertung zu, sondern sie muss ein reales Bild der Verhältnisse aufzeigen. Eine ökonomische Evaluation im Gesundheitswesen ist immer eine second-best-Lösung, weil aus übergeordneten Gründen eine dezentrale Entscheidung, bei der Handeln und Haften eine Einheit bilden, ausgeschlossen wird.

Es gibt aber vielfältige Methoden, und ein Methodenwettbewerb ist überaus wichtig. Man muss das System öffnen. Allerdings ist es an der Politik, Prioritäten zu setzen und die Relevanz zu bestimmen.

Darüber hinaus muss definiert werden, wer Untersuchungen durchführen darf. Dies ist letztlich der Hauptpunkt des integrierten Versorgungsvertrages, den Prof. Mohnike mit der Techniker Krankenkasse abgeschlossen hat. Es müssen also die Struktur- und die Prozessqualität durch Leitlinien definiert werden. Um eine anbieterinduzierte Nachfrage zu vermeiden, ist es ebenfalls notwendig festzulegen, wann eine Untersuchung durchgeführt werden darf.

Am Beispiel der Knochendichtemessung kann man dieses Prinzip sehr deutlich sehen. Als die Honorierung von 600 auf 400 Punkte gesenkt wurde, ging auch die Zahl der Anwendungen stark zurück und heute befindet sie sich auf einem Tiefstand. Das heißt, es muss definiert werden: Wer darf welche Maßnahme wann und bei welchem Patienten anwenden? Damit ist auch die Ausgabenentwicklung handhabbar. Eines der Probleme in Deutschland ist gerade, dass es zu viele Ärzte gibt, die Leistungen

erbringen, zu denen sie überhaupt nicht qualifiziert sind. Jeder Radiologe wird bestätigen, dass ca. 70 % aller orthopädischen Röntgenaufnahmen nicht verwertbar sind, sie von unqualifiziertem Personal gemacht wurden. Es muss also ein umfangreiches Qualitätsmanagement stattfinden in Bezug auf die eben erwähnte Struktur- und auf die Prozessqualität, aber vor allem bezogen auf eine Ergebnisqualität. Gesundheitsergebnisse sind ohne weiteres beobachtbar und messbar.

► Prof. Dr. rer. pol. Dr. med. h.c. Peter Oberender ist Direktor der Forschungsstelle für Sozialrecht und Gesundheitsökonomie an der Universität Bayreuth und Direktor des "Instituts für angewandte Gesundheitsökonomie" (IaG).

Ausweg aus der Systemlosigkeit: ein Resümee der politischen Fortschritte

► M. Gaillard

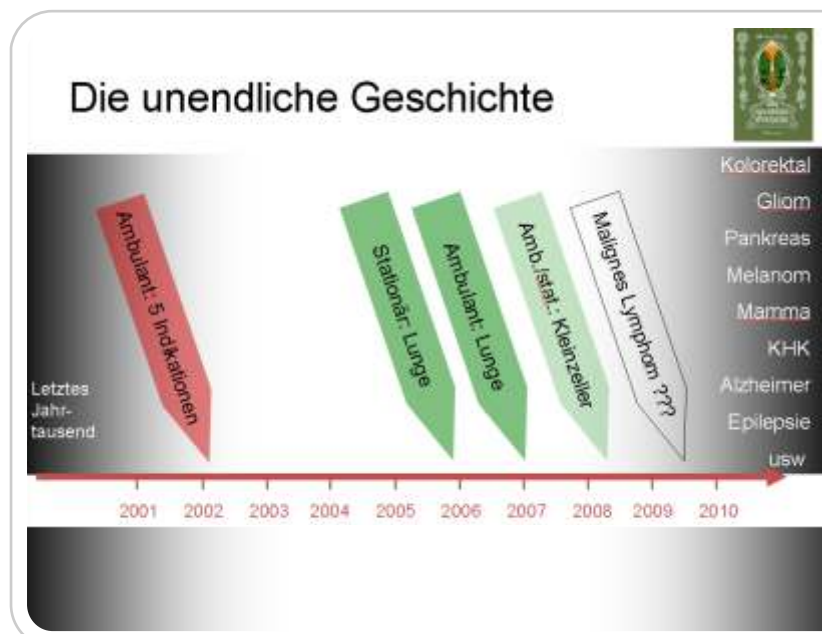
Es ist mir sehr leicht gefallen, einen Vortrag über die politischen Fortschritte vorzubereiten. Die Begründung liegt einfach darin, dass sich der politische Fortschritt der letzten acht Jahre in Bezug auf PET in Deutschland auf eine einzige Indikation, dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, reduziert. Für die PET-Untersuchung bei dieser Krebsart werden inzwischen die Kosten von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen. Einen Überblick gibt die Tabelle (Tab. s. Rückseite), die die Erstattungssituation der PET in Europa vergleicht und Deutschland eindeutig zum Schlusslicht degradiert.

Wenn ich mir die tägliche Versorgungsroutine anschau, werde ich etwas optimistischer: Wir haben zum einen den integrierten Versorgungsvertrag der TK zum Mammakarzinom, malignen Lymphom und Lungenkarzinom. Zum anderen gibt es einige interessante Entwicklungen, die einen anderen Weg einschlagen als den, der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gegangen wird. Nach dem ersten positiven Votum des G-BA zur PET-Diagnostik brach der bisherige Widerstand der Kassen gegen PET förmlich zusammen. Das heißt, es gab einen regelrechten Wettbewerb der Kassen untereinander. Im Stundenrhythmus las ich Pressemitteilungen der einzelnen Krankenkassen: „Wir bezahlen jetzt PET bei der Indikation Lunge.“ Auch das gesamte Verfahren der Kostenerstattung lief komplikationsfrei ab.

Ein weitere Sache stimmt mich noch optimistischer: Es gehen tatsächlich immer mehr Kassen dazu über, auch bei anderen Indikationen „ein Auge zuzudrücken“. Das ist eine sehr bemerkenswerte Entwicklung. Natürlich steht mit dem wachsenden Stellenwert der PET auch die Frage nach der Mengenbegrenzung im Raum. Wir müssen zunächst dafür sorgen, dass eine hohe Qualität gegeben ist. Aus diesem Grund haben der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner (BDN) und die Deutsche Gesellschaft

für Nuklearmedizin (DGN) ein PET-Zertifikat entwickelt, das die Mengen zugunsten der Qualitätssicherung begrenzt.

Ich möchte noch einmal auf den Fortschritt zurückkommen. Fortschritt könnte man auch definieren als „Ereignisse über die Zeitachse“. Ich bitte Sie, mich auf eine kurze Reise auf dieser Zeitachse zu begleiten. Ich nenne diese Reise „Die Unendliche Geschichte“ (s. Abb. 1).



○ Abb. 1: Zeitachse des politischen Fortschritts in Bezug auf die PET/CT-Diagnostik

Die Beratungen begannen im letzten Jahrtausend, 1999 oder 2000. Der damalige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen fällte den ersten negativen Beschluss am 22.02.2002: PET wird keine ambulante GKV-Leistung.

Dabei befasste er sich mit Indikationen, die das heutige Hauptversorgungsfeld nur tangieren:

- Vitales Myokardgewebe bei KHK
- Epilepsie
- Gliome mit hohem Malignitätsgrad
- Dignität peripherer Lungenrundherde
- Adenokarzinome des Pankreas

Ich muss daran erinnern, dass dieser Beschluss auf der Grundlage einer Weisung des Bundesministeriums für Gesundheit gefallen ist, wonach sich der Ausschuss der Ärzte und Krankenkassen nur mit den oben genannten arzneimittelrechtlich zugelassenen Indikationen beschäftigen durfte – wohl wissend, dass ein paar Wochen nach diesem Beschluss die in der Versorgungswirklichkeit relevanten Indikationen auch zugelassen werden sollten.

Am 20.12.2005, dreieinhalb Jahre später, fiel erstmals ein positiver Beschluss zu PET beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im stationären Bereich. Für den fast identischen Beschluss am 18.01.2007 zum ambulanten Bereich hat man noch einmal 13 Monate gebraucht. Dabei drängt sich die Frage auf, warum der G-BA zuerst den stationären Bereich bearbeitet. Kürzlich sagte die Pressesprecherin des G-BA zu mir: „PET ist doch eine ambulante Methode. Das kommt doch von ambulante – zu Fuß hingehen.“ Schade, dass diese Einstellung noch nicht überall durchgedrungen ist. Auch wenn nun seit eineinhalb Jahren die PET-Untersuchung für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine Kassenleistung ist – eine EBM-Ziffer gibt es bis heute nicht. Vor sechs Wochen erreichte mich die Anfrage der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), wie hoch der Stromverbrauch bei der PET sei. Ob die Ermittlung solcher Details zum Fortschritt beiträgt, möchte ich an dieser Stelle nicht bewerten.

Zurzeit bearbeitet der G-BA das kleinzellige Lungenkarzinom. Für den stationären Bereich gab es bereits einen Beschluss, für den ambulanten Bereich wird noch dieses Jahr mit einer Entscheidung gerechnet.

Erlauben Sie mir bei der Weiterreise auf der Zeitachse die etwas bissige Anmerkung, wenn ich im Folgenden von einer Erholungsphase des G-BA spreche. Am 19.12.2006 übergab der G-BA alle weiteren Indikationen an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bitte um Berichterstattung. Dieses Institut ist ursprünglich gegründet worden, um den G-BA zu unterstützen und bestimmte Abläufe zu verkürzen. Ich habe allerdings die Vermutung, dass es sich eher um eine Parkposition handelt.

Zum Stand der Beratungen im IQWiG: In diesem Jahr steht ein Bericht zu malignen Lymphomen an. In diesem Quartal soll ein Vorbericht gegeben werden, im vierten Quartal der Abschlussbericht an den G-BA gehen. Nach meinen Erfahrungen benötigt der G-BA mindestens ein

weiteres Jahr, bis dieser Bericht gelesen, beraten und entschieden sein wird.

Die restlichen Indikationen wurden vom IQWiG „vorläufig zurückgestellt“ (s. Abb. 2). Ich bin mit Herrn Dr. Straub einer Meinung, der heute Morgen auf der Pressekonferenz forderte, dass man eine Methode im G-BA bewerten und diese Bewertung abschließen solle, bevor die Methode veraltet ist.

| Auftrag des G-BA vom | Berichtsauftrag des G-BA | Beratungsfand | Letzte Aktualisierung |
|----------------------|--|--------------------------|-----------------------|
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Ca | Vorläufig zurückgestellt | 05.12.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Gliom mit hohem Malignitätsgrad | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Adenokarzinom des Pankreas | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) beim malignen Melanom | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Schilddrüsenkarzinom | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 02.04.2007 | PET(/CT) bei Kopf- und Halskarzinomen | Vorläufig zurückgestellt | 07.08.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Ösophaguskarzinom | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Ovarialkarzinom | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Mammakarzinom | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Knochen- und Weichteiltumoren | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei koronärer Herzerkrankung | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Epilepsie | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |
| 19.12.2006 | PET(/CT) bei Alzheimer Demenz | Vorläufig zurückgestellt | 05.10.2007 |

○ Abb. 2: Stand der Beratungen zur PET(/CT) im IQWiG

Das derzeitige Vorgehen des IQWiG lässt mich in eine dunkle Zukunft sehen. Ich denke daher, dass wir uns auf einem Irrweg befinden, wenn wir weiterhin diese Beratung nach Indikationen voranbringen. Wir haben jetzt acht Jahre gebraucht für die Lunge. Möglicherweise haben wir aber aus Sicht des G-BA 80 % unserer Versorgungswirklichkeit noch nicht genügend analysiert. Das kann nicht der Weg der Zukunft sein.

► Manfred Gaillard ist Geschäftsführer des Bundesverbands Deutscher Nuklearmediziner (BDN) und des PET e.V.

Umfassende Versorgung der Patienten ohne störende Sektorgrenzen – wie ginge das?

► **E.M. Hovermann**

Das IQWiG betont, dass es eine gesellschaftliche Wertentscheidung sei, ein Werturteil, wie viel uns die Gesundheit wert ist. Das heißt, das IQWiG bewegt sich im Rahmen des Geldes, was ihm zur Verfügung steht und ist so zu den entsprechenden Entscheidungen gekommen. Diese kann man beklagen. Man kann sich auch nicht beklagen – vor allem hinsichtlich der Planungssicherheit für die pharmazeutische Industrie. Wie bekomme ich Planungssicherheit, wenn europaweit anders entschieden wird – auch im National Institute for Clinical Excellence (NICE) und nach gänzlich anderen Kriterien, die nicht so ganz geöffnet werden? Man kommt wohl um die Debatte über die Priorisierung und Rationierung nicht herum. Das Problem scheint mir darin zu bestehen, dass wir Rationierung und Priorisierung implizit und verdeckt schon längst mit Zuzahlungen, mit Mitteln des Finanzministers etc. machen. Wir wagen es nicht, offen darüber zu sprechen. Wenn nur 143 Milliarden Euro zur Verfügung stünden, wie es in dem Chart von Herrn Oberender gezeigt wurde, könnten wir vieles von dem nicht machen, was derzeit noch gemacht wird. Lassen Sie mich zur Messbarkeit von politischen Entscheidungen etwas sagen: Wenn im Zusammenhang mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) die bayerische Landesregierung zu Felde zieht und sagt, dass sie nicht mehr als 100 Millionen Euro in den Konvergenztopf tun wolle, dann haben Sie ein Problem. Wer auch immer Profiteur ist, können Sie anschließend rational nicht mehr messen. Dann müssen Sie mit den Geldern zufrieden sein, die aus den einzelnen Kassen der einzelnen Länder hin- und hergeschoben werden. Das sei zum Problem der Messbarkeit gesagt. Etwas rational messen zu wollen, was vorher durch irrationale politische Entscheidungen nicht mehr der Rationalität zugänglich ist, ist ein schwieriger Aspekt. Insofern könnte man sagen: Dann ist die Gesundheitsökonomie natürlich tot. Ich will politisch den einen oder anderen Gedanken noch einführen: Wir haben eine Erwartungshaltung seit 50 Jahren gezüchtet, die da heißt: Der Patient bekommt alles medizinisch Notwendige unabhängig von seinem Geldbeutel – nach Stand der Forschung und nach Einschaltung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Dann haben wir weiter die Erwartungshaltung gefördert, aber mit möglichst geringem Beitragssatz im Zusammenhang mit der Lohnnebenkostendebatte. Das sind Dinge, die nicht ineinander passen, und das hat zu einem Wettbewerb geführt. Dann ging das Rennen um den niedrigsten Beitragssatz los. Damit die Kassen einen solchen Beitragssatz generieren können, mussten sie sich unter anderem milliardenschwer verschulden, haben

keine Pensionsfonds eingerichtet usw. Wir befinden uns in einem zweistelligen Milliardenbetrag, der nun aufgefangen werden muss. Das heißt, eine bestimmte Kasse, die nichts zurückgelegt hat, muss von den anderen Kassen, die diese Gelder zurückgelegt haben, aufgefangen werden. Hier komme ich zum Problem der Rationalität: Warum soll eine Kasse, die sich gesetzeskonform verhalten hat, den Kassen helfen, die Schulden aufgebaut und keine Rücklagen gebildet haben? Jetzt geht das Rennen los: Wer bezahlt das Ganze? Und das Ganze heißt Wettbewerb. Es wird jemand bezahlt, der sich nicht wettbewerbs- und gesetzeskonform verhalten hat. Dann wird das Ganze ruchbar und dann sagt der Politiker: Jetzt muss die Solidargemeinschaft haften. Es wird das, was der Gesundheitsökonom richtig sagt, in diesem Gesamtprozess verschwiegen: „Mit endlichen Mitteln lassen sich nicht unendliche Leistungsvolumina auf Dauer bezahlen.“ Das heißt, wir kommen unausweichlich in eine offenere Rationierungsdebatte. Das wäre dringend notwendig.

Ich werde nun auf das Altersproblem eingehen, das wir jenseits gesundheitsökonomischer Visionen haben. Unbestritten gibt es medizinischen Fortschritt. Wenn man nach dem Stand der Forschung das medizinisch Notwendige bewertet, gelangt man zu der Erkenntnis, dass PET/CT bei vielen Indikationen medizinisch notwendig ist. Parallel treffen wir uns auf Veranstaltungen, bei denen es darum geht, den Defibrillator zu unterstützen. Das ist auch medizinisch-technischer Fortschritt, der eingeführt werden muss. Wenn der Defibrillator nicht schnell genug eingeführt würde, kämen Folgekosten im Bereich Pflege, Rente usw. auf uns zu. Als nächstes gibt es die implantierbare Insulinpumpe. Ich könnte eine Kaskade des technischen Fortschritts auflisten, an dessen Ende die Frage steht: Wer bezahlt das? Wie? Das Ergebnis wird sein, dass wir in die Rationierungsdebatte eintreten müssen, die schon längst verdeckt über zusätzliche Mittel in das System gedrückt wird. Das Problem in der Kaskade besteht natürlich darin, dass Sie für Ultraschall, Röntgen, CT usw. in der Summe sehr viel mehr bezahlen als für PET/CT. Wenn die PET/CT jedoch zusätzlich eingesetzt wird, gibt es in der Kaskade eine weitere Stufe, die im Anwendungsfall erhöhte Kosten verursacht. Wie kann ich das abrechnungsfähig machen? Welche weiteren Hindernisse gibt es im politischen Alltag? Zwei Stichworte: Ist PET/CT ein add-on? Wann sollte PET/CT eingesetzt werden? Wie können die Hürden zwischen ambulantem und stationärem Bereich überwunden werden? Indem für beide Ebenen zunächst gleiche Honorierungsmaßstäbe angesetzt werden? Auch wäre die

angesetzt werden? Auch wäre die Rolle des IQWiQ und des G-BA zu überdenken.

Ich will mein Statement abschließen mit einem Einwurf, der für uns alle kein Geheimnis ist: All diese Fragen, die wir heute erörtern, werden überwölbt von den Auswirkungen eines Gesetzes, das sich Wettbewerbsstärkungsgesetz nennt, dessen wesentliche fünf Bausteine erst ab dem 1.1.2009 wirksam werden. Bis zu diesem Datum ist keine Krankenkasse in Deutschland in der Lage, einen Haushalt

zu bilden – nicht für 2008, nicht für 2009. Bis diese Auswirkungen greifen, werden noch wenigstens ein bis zwei Jahre vergehen. Es wird nachjustiert werden müssen. Abschließend zitiere ich Karl Valentin, der einst treffend formulierte: „Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen.“

► *Eike Maria Hovermann, MdB, ist Mitglied des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages.*

Perspektiven des Umgangs mit Innovationen im Gesundheitswesen

► R. Stuppardt

Perspektiven des Umgangs mit Innovationen im Gesundheitswesen

Rolf Stuppardt
Vorstandsvorsitzender
IKK-Bundesverband

Technische, politische und medizinische Fortschritte
Innovationen in der Medizin am Beispiel der PET/CT
Berlin, 7. Mai 2008

IK Bundesverband

○ Abb. 1

Innovationsbegriff

- Innovation bedeutet im technischen Sinn **Neuerung, Erfindung** oder **etwas neu Geschaffenes**
- „Echte“ Innovationen haben einen **Mehrwert** oder **Zusatznutzen** für den Patienten und sind bereits etablierten Verfahren oder Produkten medizinisch und wirtschaftlich überlegen.
- „Echte“ Innovationen weisen einen **Fortschritt** auf.
- Vorteile und Nutzen, aber auch Risiken, müssen nach anerkannten Maßstäben nachgewiesen werden.

IK Bundesverband

○ Abb. 3

Status quo

Innovationen im Gesundheitswesen

- „große Chancen zur Gesunderhaltung der Bevölkerung“
- „dynamischer Wirtschaftszweig mit großen Beschäftigungs- und Zukunftspotenzialen“
- „steigender finanzieller Aufwand?“
- Krankenkassen als Innovationsverhinderer?

IK Bundesverband

○ Abb. 2

Definitionen

Fortschritt aus der Sicht des Patienten und der GKV liegt dann vor, wenn eine **systematische evidenzbasierte und gewichtete Zusammenschau** von Vor- und Nachteilen eines neuen Verfahrens (inkl. Prozesse/Strukturen) und neuer Produkte im Vergleich zur gegenwärtigen medizinischen Versorgung zu einer **Verbesserung** führt.

Die Verbesserung kann sich in einer oder mehreren Ergebnisdimensionen zeigen:

- erzielter **med. Nutzen** hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte,
- **Sicherheit** eines Verfahrens;
- erforderlicher **ökonomischen Ressourceneinsatz**

IK Bundesverband

○ Abb. 4

Grundvoraussetzungen der GKV

- Solidarprinzip
- gleicher Zugang zu Gesundheitsleistungen
- Pflichtversicherung
- Notwendigkeit, Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit
- stabile Beitragsätze

↓

Eine Bewertung der angebotenen Produkte, Diagnose- und Therapieverfahren ist unumgänglich

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 5

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

Ambulant
Erlaubnisvorbehalt – innovationsfeindlich?
Hohe Hürde für Nachweis Nutzen

Diskussionen/Probleme:

- hochwertige Studien fehlen, die Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit belegen
- teilweise verzögerte/verspätete Aufnahme in Leistungskatalog

Versicherten-/patientenfreundlich?

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 8

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

Innovationspotenziale

Nachfragepotenziale

„Blackboxes“

Was?
Wer?
Wie?
Bedarf?
Zeit?
Nutzen?
Wert?

Industrie
Anbieter von
Gesundheits-
leistungen

schwach
schwach
stärker
ausgeprägt
ausgeprägt

Krankenkassen
Private Verbraucher
Krankenhäuser
Ärzte / Zahnärzte
Sonstige

Art der Innovationsmanagement-Beziehung

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 6

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

These 1

Die Innovationsthematik wird ihrer Bedeutung entsprechend bislang nicht zufrieden stellend behandelt, insbesondere bezogen auf

➔ Ziele und Nutzen
Prozesse und Strukturen
Bewertung und Ergebnisse

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 9

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

Stationär
Verbotsvorbehalt – innovationsfreundlich?
Leistungsausschluss durch GBA-Richtlinie wenn Überprüfung ergibt „nicht für ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung erforderlich“ oder Entscheidungsaussetzung wegen weiterer Erkenntnisgewinne

Diskussionen/Probleme:

- teilweise unkritische und partielle Verbreitung von Verfahren
- fehlender Nachweis des Nutzens

Versicherten-/ patientenfreundlich?

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 7

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

These 2

Das Thema Innovation bedarf einer nachhaltigen und strukturierten Integration in die bislang hierzu nicht systematisch und produktiv ausgeprägten Geschäftsbeziehungen zwischen

➔ Anbietern und Nachfragern

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 10

Innovationen im Gesundheitswesen

– Status quo –

These 3
 „Gefühle“ und aus einem relativen Nebeneinander gewachsene Werthaltungen der unterschiedlich Beteiligten müssen sich produktiv verändern:

- Kassenseitig → enge Ausgabensicht
- Industrieseitig → Bürokratieklagen und unkritisches Innovationsmarketing

→ Auflösung von Befassungsblockaden* zwischen Kosten- und Leistungsverantwortlichen

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 11

Innovationsmanagement der GKV

– Ziele –

- frühzeitige Identifikation relevanter innovativer Verfahren, Prozesse, Strukturen (vielversprechende aber auch kritische/schädliche)
- Förderung sinnvoller Verfahren, Prozesse und Strukturen
- Bedarfsgerechte Anforderungen an Innovatoren
- Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots und sinnvoller Ressourceneinsatz

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 14

Innovationsmanagement der GKV

GKV benötigt ohne großen Zeitverzug die Neuerungen, die den Nutzen des Patienten fördern und/oder ggf. wirtschaftliche Vorteile bringen

daher

Innovationsmanagement der GKV

- proaktiver, strukturierter und zielgerichteter Umgang mit Innovationen
- systematisches Erkennen, Bewerten und Begleiten von Innovationsprozessen im Gesundheitswesen

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 12

Innovationsmanagement der GKV

– Bestandteile –

- I. systematische Informationsbeschaffung
- II. kriteriengestützte Analyse/Bewertung
- III. begleitende und unterstützende Erprobung/ Bewertung/Einführungsmöglichkeiten
- IV. frühzeitigere positive Entscheidung oder „Verhinderung“ bzw. Ausschluss ungeprüfter, zweifelhafter oder schädlicher Verfahren.

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 15

Handlungsmöglichkeiten

The diagram illustrates the process of drug development and market entry. It is divided into two main phases: 'Arzneimittelzulassung' (Drug Approval) and 'G-BA' (Benefit Assessment). The 'Arzneimittelzulassung' phase includes 'Anbieter-intern' (internal provider) and 'Gestaltungsfenster GKV' (GKV design window). The 'G-BA' phase includes 'abnehmende Gestaltungsoptionen' (decreasing design options) and 'Qualitätssicherung' (quality assurance). The timeline is marked with 'Markteinführung' (market entry) and 'Einfluss Status quo' (influence of status quo). The process is divided into five stages: 'vorläufige Entwicklung' (preliminary development), 'vorläufige Erprobung' (preliminary testing), 'klinische Prüfung' (clinical testing), 'beschränkte Verbreitung' (limited distribution), and 'weitere Verbreitung' (further distribution).

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 13

Bewertung der Neuerungen anhand festgelegter Kriterien

| Nutzen | Notwendigkeit | Wirtschaftlichkeit |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • z.B. Plausibilität/ Nachvollziehbarkeit des Verfahrens • zugrunde liegender vorhandene Evidenz in Bezug auf postulierten Nutzen • Art und Anzahl laufender Studien | <ul style="list-style-type: none"> • Versorgungsbedarf/ Alternativen • Häufigkeit des möglichen Einsatzes (i.d.R. Prävalenz) | <ul style="list-style-type: none"> • Kosten • Substitutionspotential • potenzielle Auswirkungen auf reale Versorgungssituation |

IK Gesundheitsrat

○ Abb. 16

„Spielregeln“

- Keine Beliebigkeit, sondern state-of-the-art-Methoden bei Bewertung von Innovationen
- Analyse/Abwägung pot. Nutzen/Schaden auf evidenzbasierter Entscheidungsgrundlage, auch im Vergleich zu etablierten Verfahren
- über Effektivität hinaus ist höherer Nutzen und ggf. Wirtschaftlichkeit entscheidend
- „Beweis- und Finanzierungspflichtig“ ist i. d.R. derjenige, der Vorteile/Nutzen propagiert, ggf. vertragliche Besonderheiten über begrenzte Einführung mit Evaluation

IKG

○ Abb. 17

*Vielen Dank für Ihr Interesse
und Ihre Aufmerksamkeit.*

Rolf Stupardt
Vorstandsvorsitzender
IKK-Bundesverband

IKG

○ Abb. 19

Schaffung einer Innovationsmentalität

- Akzeptanz und Berücksichtigung der „Spielregeln“.
- Nutzen für Versicherte/Patienten und dessen evidenzbasierter Nachweis muss im Vordergrund stehen.
- *Rolf Stupardt ist Vorstandsvorsitzender des Bundesverbandes der Innungskrankenkassen.*
- Transparenz und klare Kriterien
- Substitutionspotential von Innovationen nutzen – Bereinigung/Aktualisierung des Leistungskataloges so weit möglich
- Alle Beteiligten (Krankenkassen, Ärzte, Industrie, Politik etc.) sollten sich ihrer Verantwortung gegenüber den Versicherten bzw. Patienten bewusst sein.
- Kultur einer neuen Sachlichkeit im Umgang aller Beteiligten

IKG

○ Abb. 18

Die Förderung von medizinischen Innovationen durch neue Versorgungsformen am Beispiel der PET/CT

▶ C. Straub

Das deutsche Gesundheitswesen ist eines der besten der Welt. Die Qualität der medizinischen Versorgung ist hoch; eine noch ausgeglichene Balance zwischen Staat und Markt ermöglicht die notwendigen Handlungsfreiheiten aller Akteure zur Suche nach der besten Lösung; Zugangsbeschränkungen oder Wartelisten wie in anderen OECD-Ländern sind in Deutschland bisher unbekannt. Natürlich gibt es auch in diesem System Defizite: Hohe Kosten und regionale Überkapazitäten, Effizienz- und

Qualitätsprobleme in Teilbereichen der Versorgung. Im internationalen Vergleich zeigt beispielsweise eine kürzlich erschienene Studie zu alters-adjustierten 5-Jahres-Überlebensraten über die gesamte Population der Patienten, dass bei Brust-, Darm- und Prostatakrebs die Überlebensraten in den USA höher sind als in Deutschland.¹ Das heißt, die Versorgung muss in Deutschland in einigen Bereichen noch besser und effizienter werden.

¹ Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a period analysis 2000-02 of the EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784-796.

Um Innovationen im deutschen Gesundheitssystem zu fördern, unabhängig von der Art der Finanzierung, muss gewährleistet sein, dass neue Technologien nicht nur additiv im System platziert werden, sondern dass sie wirklich die Chance erhalten, ihre Effizienzpotenziale zu realisieren. Es gibt Hinweise, dass der frühzeitige Einsatz einer PET/CT-Untersuchung in bestimmten klinischen Situationen im Ergebnis den konventionellen Bildgebungsverfahren medizinisch und ökonomisch – bezogen auf die Gesamtversorgungskosten – überlegen ist. Die praktischen Erfahrungen der TK mit den konventionellen Bildgebungsverfahren zeigen dagegen deutlich, dass durch suboptimale Ergebnisse keine Effizienzgewinne erzielt werden können, obwohl Rechnungen immer wieder belegen, dass eine frühzeitige PET/CT-Untersuchung Einsparungen ermöglichen würden.

Neue Versorgungsformen können eine Schrittmacherfunktion bei der Einführung von innovativen Technologien übernehmen, weil sie einerseits auf Prozessoptimierung und andererseits auf die Integration der Innovation in den Versorgungszusammenhang, also in die diagnostischen und therapeutischen Abläufe, setzen. Dafür benötigen die Akteure auch für die Zukunft noch wesentlich mehr Transparenz über Versorgungszusammenhänge und Kenntnisse über Prozess- und Ergebnisqualität.

Die Qualität eines Versorgungssystems ist immer abhängig von zwei wesentlichen Kriterien:

1. *Die Frage nach dem Zugang zu bestimmten Leistungen.*
Wer hat Zugang? Welche Zugangskriterien gibt es?
2. *Die Frage nach dem adäquaten Einsatz der Technologien.*
Werden die grundsätzlich verfügbaren Technologien, also jede Diagnostik und Therapie, auch adäquat eingesetzt am jeweiligen Punkt der Versorgung?

Der adäquate Einsatz einer Technologie wurde im deutschen System traditionell wenig überwacht. Mit der Einrichtung des G-BA und des IQWiG hat der Gesetzgeber hervorragend qualifizierte Instanzen im deutschen Gesundheitswesen etabliert, die über die Aufnahme einer Leistung in den Katalog entscheiden. Problematisch ist, dass die gesamte Last der Entscheidungen auf dieser 1. Ebene liegt. Steuerungsversuche erfolgen über eine im Wesen digitale Entscheidung am Anfang: Entweder wird eine neue Technologie in den Leistungskatalog aufgenommen, oder man entscheidet sich dagegen. Da diese Entscheidungsprozesse sehr viel Zeit in Anspruch nehmen, denn der G-BA und das IQWiG arbeiten – auch im internationalen Vergleich – gut und gründlich, können Innovationen häufig im System nicht frühzeitig zugänglich gemacht werden. Die Teilhabe am Fortschritt verzögert sich dadurch für die Patienten.

Neue Versorgungsformen sollten im Sinne einer Vorfeld-

steuerung behandelt werden. Die adäquate Einbettung einer neuen Technologie in den Gesamtversorgungszusammenhang kann so beschrieben und Effizienzen realisiert werden. Diesen Ansatz haben Herr Professor Mohnike und sein Team aus dem Klinikum Emil-von-Behring und die TK am Beispiel der PET/CT umgesetzt. Der Zugang zu innovativen Therapien wird damit beschleunigt.

In der Vergangenheit bestand über den § 63 SGB V die Möglichkeit, Modellvorhaben zu vereinbaren – ein vergleichsweise aufwändiges Verfahren. Der Paragraph 140a ff SGB V, Integrationsverträge, ist für die Erprobung innovativer Technologien besser geeignet. Möglicherweise ist das Modell der Medicare and Medicaid Services (CMS), die CED (Coverage with Evidence Development), eine Option für Deutschland. Die Idee der CED besteht darin, neue Technologien zu finanzieren, allerdings gekoppelt an die parallele Gewinnung von Daten, wie die Technologie in der Realität der idealen Versorgung wirkt, Versorgungsgeschehen und die Wirkung neuer Technologien besser zu erfassen.

Die Teilhabe der Patienten am medizinischen Fortschritt wird in Zukunft wahrscheinlich schwieriger zu gewährleisten sein als in der Vergangenheit. Wenn die Patienten in Deutschland nicht vom Fortschritt abkoppelt werden sollen und Innovationen um Jahre verzögert werden sollen, ist im Vorfeld ein Bemühen um neuartige Lösungen erforderlich. Integrationsverträge mit qualifizierten Einrichtungen, im Konsens definierte Indikationen und eine Art CED-Modell könnten dazu beitragen, Innovationen auch zukünftig für die Patienten verfügbar zu machen.

- Steigerung der Arzt- bzw. Patienten-Adhärenz
- Frühzeitige und aussagekräftige Diagnostik
- Umsetzen von Qualitätssicherung / Qualitätsmanagement
- Verbesserte Kooperationen zwischen den beteiligten Akteuren
- Fachübergreifende Therapieentscheidungen (Tumorboard)
- Evidenzbasierte bzw. leitliniengerechte Diagnostik und Therapie
- Steigerung der Transparenz über Ergebnisqualität
- Zugang zu medizinisch-technischem Fortschritt (Innovationen)
- Unabhängige bzw. ergebnisoffene Versorgungsforschung

○ Tab. 1: Wie kann die Versorgungsqualität verbessert werden?

Dr. Christoph Straub ist stellvertretender Vorstandsvorsitzender der Techniker Krankenkasse und verantwortlich für die Unternehmensbereiche Versorgung, die Landesvertretungen sowie für die Stabsstelle Strategisches Vertrags- und Versorgungsmanagement.

Auf dem Weg zur Brustkrebs-Nachsorge von morgen: Die PET/CT-gestützte PONS-Studie – die Perspektive der Patientinnen

► U. Goldmann-Posch

Für mich wäre es eine Innovation, wenn fachkompetente Patientinnen stimmberechtigt im G-BA säßen. Den meisten Entscheidungsträgern ist vermutlich nicht bewusst, wie viel Sie verpassen, wenn sie die erlernte und erlebte Kompetenz der Patientinnen ausblenden. Ich bin der Überzeugung, dass sich ein solches Vorgehen auf Dauer durchaus bezahlt machen würde.

Mein Vortrag beschäftigt sich mit der PET/CT-gestützten PONS-Studie (PatientenOrientierte NachSorge), die folgende Aspekte betrachtet:

1. Wie sieht die Situation der Nachsorge von Frauen mit Brustkrebs heute aus?
2. Wie sehen die unterschiedlichen Erwartungen an eine angemessene Mammakarzinom-Nachsorge aus?
3. Sind die Patientinnen mit der Nachsorge von heute zufrieden?
4. Was berechtigt zu der Vermutung, dass eine neue Nachsorgestudie bessere Ergebnisse bringt?
5. Warum ist die auf Tumormarker-, PET/CT- und MRT-gestützte PONS-Studie nötig und wichtig?

1. Wie sieht die Situation der Nachsorge von Frauen mit Brustkrebs heute aus?

Die Datenlage in der Nachsorge beruht auf einer uralten Evidenz. Die beiden Nachsorgestudien der italienischen Forschergruppe Palli et al. wurden 1988 begonnen und 1994 ausgewertet.¹ Die Studien, die damals unter ganz anderen therapeutischen und diagnostischen Voraussetzungen stattfanden, kamen zu dem Schluss, dass sich die Früherkennung eines Brustkrebsrückfalls, beispielsweise eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung, nicht lohnt. Der Studie zufolge gäbe es keinen Überlebensunterschied zwischen Frauen, bei denen Metastasen früh entdeckt werden, und den Frauen, bei denen Metastasen erst dann entdeckt werden, wenn sich Symptome zeigen. Diese alten Studien bilden bis heute die Grundlage unserer nationalen und internationalen Nachsorgeleitlinien. Die amerikanische Fachgesellschaft ASCO erneuerte 2006 und 2008 ihre Empfehlungen für die symptomorientierte Nachsorge, sieht in den Empfehlungen jedoch keine apparativen und labortechnischen Maßnahmen vor. Das heißt: kein Ultraschall, keine MRT, keine PET/CT, keine Biomarker, keine Tumormarker.

2. Wie sehen die unterschiedlichen Erwartungen

¹ Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distanti V, Pacini P: Intensive vs. clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA 1999;281(17): 1586.

an eine angemessene Mammakarzinom-Nachsorge aus?

Abbildung 1 verdeutlicht die auseinander strebenden, unterschiedlichen Erwartungen an die Brustkrebsnachsorge. Dem Arzt liegt die Gesundheit seiner Patientin am Herzen, die Zufriedenheit der Patientin, die Sicherung der Patientin als „Kundin“, aber hinsichtlich der Budgetproblematik ist es auch eine Gratwanderung. Die Patientin kämpft um ihr Überleben, sie möchte Lebensqualität bewahren, sie wünscht eine optimale Therapie und Diagnostik und eine Vorsorge gegen Metastasen. Die GKV möchte die Evidenz des klinischen Nutzens einer „Neuen Nachsorge“, Kosteneffektivität, eine arbeitsfähige Beitragszahlerin und zufriedene „Kundinnen“.

3. Sind die Patientinnen mit der Nachsorge von heute zufrieden?

360.000 Patientinnen befinden sich in der Nachsorge. Über ihnen schwebt ein Damokles-Schwert in doppelter Hinsicht: Zum einen, weil ihre Nachsorge auf einer uralten Evidenz beruht, zum anderen, weil sie ein Leben in existenzieller Angst führen müssen. Wir haben gemeinsam mit der AOK und dem Klinikum Großhadern Patientinnen befragt. Aus den über 800 Antworten ging hervor, dass sie nicht mit einer symptomorientierten Nachsorge einverstanden sind und sich eine apparative Nachsorge wünschen, die mehr Sicherheit verspricht.



○ Abb. 1: Erwartungen an die Brustkrebsnachsorge

Das Fazit lautet daher: Die Brustkrebsnachsorge muss den modernen diagnostischen, therapeutischen, chirurgischen und labortechnischen Möglichkeiten von heute angepasst werden.

4. Was berechtigt zu der Vermutung, dass eine neue Nachsorgestudie bessere Ergebnisse bringt?

Mit einer den heutigen Möglichkeiten angepassten Nachsorge können die Heilungschancen verbessert werden. Dies geschieht mit einem „Waffenarsenal“ diagnostischer und chirurgischer Art, aber auch therapeutischer Art, die neue Heilungschancen bieten:

- Neue OP-Verfahren (Laserchirurgie)
- Interventionelle Radiologie (SIRT, RFT)
- Kyphoplastie und Vertebroplastie
- Adjuvante Therapie mit Herceptin, Aromatasehemmern und Taxanen
- Moderne Bildgebung (PET/CT und Ganzkörper-MRT)
- Verbesserung der klassischen und molekularen Labordiagnostik
- Neue Behandlungskonzepte bei Metastasen (orale Chemotherapien, Tyrosinkinase-Hemmer, Antikörper, SERDS/Faslodex, neue Bestrahlungstechniken, Metastasenchirurgie)

5. Warum ist die auf Tumormarker-, PET/CT- und MRT-gestützte PONS-Studie nötig und wichtig?

Es gab bereits 2004 Hinweise auf ein besseres, längeres Überleben von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs in der Studie von Giordano und Hortobagyi.² Diese bestätigt, dass im Zeitraum von 1995 bis 2000 die Quote des Überlebens der untersuchten Frauen entscheidend

besser war als zuvor. Aus diesem Grund ist die von uns begonnene Tumormarker-, PET/CT- und MRT-gestützte PONS-Studie dringend erwünscht und nötig. Unsere Stiftungsbotschafterin und ARD-Tagesschau-Sprecherin, Frau Dr. Susanne Holst, kommentierte zu der derzeitigen Nachsorgesituation, dass sie es für unerträglich halte, dass heute noch Brustkrebsnachsorge betrieben wird mit Mitteln, die auf Forschungsergebnissen von gestern beruhen. Der PONS-S I Studienentwurf, in dem auch die PET/CT integriert ist, basiert auf den Ergebnissen einer Münchner Nachsorgestudie, die im Zeitraum von zehn Jahren von 1998 bis 2008 an 800 Patienten als einarmige Beobachtungsstudie durchgeführt wurde. Ein Ziel der PONS-Studie ist unter anderem herauszufinden, ob ein Rezidiv am frühesten klinisch, laborchemisch (Tumormarker CEA, CA 15-3, CA125) oder bildgebend (CT, PET/CT, MRT) diagnostiziert werden kann. Die Botschaft der PONS-Studie ist, dass es hier nicht um ein Mehr an Diagnostik gegen die Indikation Angst geht, sondern um ein Mehr an Diagnostik, das innovativ, gut dokumentiert, sinnvoll und machbar ist.

Meines Erachtens – und hiermit spreche ich für alle Patienten – gehören innovative diagnostische Verfahren in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Die Studien, die zur Nutzenbewertung des diagnostischen Verfahrens durchgeführt werden, sollten sich künftig in erster Linie am Nutzen für lebensbedrohlich betroffene Patienten und nicht an gesundheitsökonomischen Faktoren orientieren.

Ursula Goldmann-Posch ist Gründerin der Selbsthilfegruppe mamazone e.V. und Initiatorin der PONS-Stiftung.

Neue Wege zur Einführung von Innovationen

► P. Rheinberger

Seit 18 Jahren bin ich im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) beratend tätig. Meine Mitarbeiter und ich waren an der kritischen Beurteilung der PET im Jahre 2002 maßgeblich beteiligt. Aus diesem Grund sind wir in diesen Prozess bereits seit Langem eingebunden. Und so halte ich die etwas undifferenzierten und pauschalen Angriffe auf den G-BA für nicht gerechtfertigt.

2002 waren bundesweit etwa 70 PET-Scanner installiert. Im Moment können wir davon ausgehen, dass sich diese Anzahl in Deutschland verdoppelt hat. Vor diesem Hintergrund habe ich Probleme, den klagenden Unterton,

dass die PET nicht bezahlt würde, zu akzeptieren. Seit 2002 ist zudem die technische Entwicklung der PET unaufhaltsam vorangeschritten. Auch gibt es zahlreiche zusätzliche medizinische Erkenntnisse. Aufgrund der Verbreitung und der medizinischen sowie technischen Entwicklung lautet meine

1. These:

Die PET-Technologie im Krankenhaus, möglicherweise auch ambulant, scheint ökonomisch rentabel zu sein. Andernfalls wären die Geräte nicht aufgestellt worden. Unter Berücksichtigung der gesetzlichen Erlaubnis, dass Innovationen ungeprüft im stationären Sektor angewen-

² Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN: Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004; 1;100(1): 44-52.

det werden dürfen, besteht im stationären Sektor offenbar eine bevölkerungsweite Versorgungsmöglichkeit. Was die Versorgungsrealität betrifft, sind wir folglich in Deutschland nicht schlecht aufgestellt.

2. These:

Im ambulanten Sektor herrschen klare gesetzliche Vorgaben, dass der medizinische Nutzen und die wirtschaftliche Notwendigkeit von Methoden nach guten wissenschaftlichen Daten belegt sein müssen, bevor sie eingeführt werden können (Erlaubnisvorbehalt). Im stationären Sektor gibt es diese Vorbehalte nicht (Verbotsvorbehalt). Meine zweite These ist daher weniger eine These als vielmehr eine gesetzliche Vorgabe, an der man sich orientieren muss. Die Vorgabe, dass der patientenrelevante Nutzen zuverlässig zu belegen ist, bevor eine Innovation eingeführt wird, ist richtig. Wir zweifeln eine Vorgabe auch nicht bei der Einführung von Arzneimitteln an oder wenn es um andere Innovationen geht, die das eigene Leben außerhalb der Medizin nicht betreffen. Wenn es zum Beispiel Vorgaben gibt, dass eine Abluftanlage in einem Braunkohlekraftwerk bestimmte Standards einhalten muss, um die Umwelt nicht zu verschmutzen, dann haben sich die Betreiber daran zu orientieren. Wenn die angeführte technologische Verbesserung die Voraussetzungen nicht erfüllt, kann die Anlage nicht in Betrieb genommen werden. Ähnlich sehe ich es hier: Es gibt eine klare gesetzliche Vorgabe, die für den stationären Sektor auch gelten sollte. Ich halte es aus Patientensicht für

falsch, dass im stationären Sektor von diesem Nutzenbeleg abgesehen wird, sondern Innovationen ungeprüft eingesetzt werden können.

3. These:

Man muss darüber nachdenken, ob man Innovationen, die einen bestimmten Entwicklungsstand überschritten haben und für die sehr gute Argumente bezogen auf den Nutzen bestehen, bundesweit zulässt oder ablehnt. Davor wäre zu überlegen, ob diese Innovationen in einem gemeinsamen Konzept der entwickelnden Industrie, des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des möglicherweise fördernden Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und den Krankenkassen in konkreten Anwendungsindikationen und unter klaren Vorgaben erprobt und für diese Erprobungszeit auch refinanziert werden. Die in dieser Zeit gesammelten Daten könnten genutzt werden, um entweder zu einer bundesweiten Einführung oder zu einer Ablehnung der Innovation zu kommen.

Dr. med. Paul Rheinberger leitet das Dezernat für Innovation und Nutzenbewertung ärztlicher Leistungen, Prävention und ambulante Behandlung im Krankenhaus der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und ist stellvertretendes Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Welche Kriterien in der Krebstherapie sollen Voraussetzung zur Anwendung neuer Diagnostika wie der PET/CT sein?

► J. Bruns

Kriterien werden in der Regel angewendet, um Entscheidungen zu fällen. Entscheidungen, die in unserem Gesundheitswesen gefällt werden, sollten das Ziel haben, dass der Arzt gemeinsam mit seinem Patienten das Problem des Patienten lösen kann. Das Problem sollte man auch zukünftig unter Berücksichtigung von Innovationen lösen können. Der dazu notwendige Ansatz einer systematischen Innovationsbegleitung sieht anders aus als die Bewertungsprozesse, die in den Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verfolgt werden.

Ich denke, die Kriterien, die das IQWiG und der G-BA anwenden, sind vernünftig. Die Kriterien fragen nach einem patientenrelevanten Nutzen der PET(/CT) hinsichtlich der Bestimmung des Tumorstadiums, des Anspre-

chens auf die Behandlung, des Nachweises eines Rezidivs bei begründetem Verdacht. Sie fragen nach der diagnostischen und prognostischen Güte der PET(/CT). Zusammengefasst: Gibt es Vorteile, die dieses Verfahren qualifizieren? Das Problem hierbei ist, dass unser Gesundheitswesen nicht wie ein Unternehmen handelt, sondern nur die Rolle des Einkäufers wahrnimmt. So gesehen wird auf dem Markt angeschaut, was angeboten wird. Gekauft wird im Rahmen eingrenzender Kriterien. In vielen Bereichen der Medizin kann das so nicht richtig sein.

Konkret wurden in den letzten Jahren im Gesundheitswesen evidenzbasierte Entscheidungen ausgerollt, was durchaus positiv zu bewerten ist. Nur wenn man gleichzeitig die Evidenz, die man für positive Entscheidungen braucht, in diesem System nicht angemessen fördert und

ungezielt auf die Industrie als möglichem Nutznießer verschiebt, dann trocknet man das System nach und nach aus. Schon frühzeitig sollte gefragt werden, wo bei Neuentwicklungen sinnvolle Dinge aufgegriffen werden können, um mit den Partnern gemeinsam das Know-how und das Verfahren zu Serienreife so aufzustellen, dass sie dem heute gestalteten Verfahren standhalten und Studien generiert werden können.

Der wesentliche Punkt ist, dass wir im Grunde in eine ganz andere Richtung gehen müssten. Der G-BA fungiert derzeit wie ein großes Gericht, dem Fakten vorgetragen werden und auf deren Basis eine Entscheidung gefällt wird. Diese Fakten muss ein System jedoch auch selbst generieren. Andernfalls werden die Ressourcen und das Know-how nicht mehr vorhanden sein, um Innovationen erarbeiten zu können.

Noch einmal: Die Kriterien, die wir haben, sind gut. Wir wenden sie nur zu begrenzend, zu unterschiedlich an. Wir haben Patientenprobleme zu lösen – und das sollten wir tun. Wir sollten sie auch in den nächsten 15-20 Jahren noch lösen können und zwar immer besser. Dafür müssen sich das Gesundheitswesen und der Staat aufstellen. Eine vernünftige Entwicklungsstrategie fehlt noch. Denn in dem

Moment, in dem neue Dinge gefunden werden, die richtungweisend sein könnten, sollte man sie aufgreifen und mehr oder weniger in den Grenzen des Systems GKV weiterentwickeln und umsetzen. Im kleinen Rahmen geschieht dies bereits mit dem TK-Vertrag. Das Problem hierbei ist, dass bei kleinen Initiativen Evidenzen zu langsam entwickelt werden. Es werden schneller mehr Patienten und mehr Know-how benötigt.

Ich denke, hinsichtlich der Kriterien ist man sich einig. Die Kriterien der Zulassungsprüfung durch den G-BA und das IQWiG sind wissenschaftlich nachvollziehbar. Der Stand des Wissens ist jedoch nicht allein in Studien abgebildet. Die unterlagenlastigen Verfahren des G-BA und des IQWiG geben nicht angemessen den Stand der allgemeinen Erfahrung der Anwender wieder. Die Anwendung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin ohne die gleichzeitige Förderung von Studien ist kein Ausdruck von echtem Interesse an Innovationen. Es fehlt ein abgestimmtes Verfahren zur Einführung neuer Verfahren. Hier sollte man etwas tun, damit man das Problem der Patienten als System besser, schneller und großzügiger lösen kann.

*Dr. med. Johannes Bruns ist Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft.*¹

5. Schlusswort

Die molekulare Bildgebung gestern, heute und morgen: eine Gegenüberstellung

► G. Hör

Die Molekulare Diagnostik ist schon sehr alt. Im prä-molekularen Zeitalter standen bereits metabolische Mechanismen im Vordergrund. Dazu gehören unter anderem die Diagnostik und Therapie mit ¹³¹I von Schilddrüsenerkrankungen oder die Bildgebung der kardialen Innervation mit ¹²³I-MIBG.

Als frühe Startpunkte der molekularen Bildgebung sind die Knochenszintigrafie (z. B. Osteoplasie und Osteoklasie) oder die Immunszintigrafie mit monoklonalen Antikörpern hervorzuheben. Damals wurde noch Osteoklasie und Osteoplasie voneinander unterschieden und nicht nur die Anreicherung von einem Fokus untersucht.

Gamma- und Positronenstrahlen-Emitter sowie neuere Radiopharmazeutika signalisieren einen weiteren Aufbruch der molekularen Medizin. Das molekulare Bildgebungsverfahren PET gibt es bereits seit Jahren und war bereits gestern relevant, ist es heute und wird es auch morgen sein. Eine der wichtigsten Arbeiten von van Tinteren et al. zeigt, dass mit der PET auf ungefähr 50 % der Operationen verzichtet werden konnte.¹

Das frühere Radionuklid der Wahl, Fluor-18-Desoxyglucose (FDG), ist durch Cholin abgelöst worden, insbesondere zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Zukünftig wird sicher F-Fluoro-L-Thymidin (FLT) bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle spielen.

¹ 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. *Lancet*. 2002; 359(9315): 1388-1393.

Eine Untersuchung von Krause et al. zeigt, dass sogar bei PSA-Spiegeln unter 1 die Cholin-PET-Detektionseffizienz noch 36 % beträgt.² Neu hinzugekommen in der Onkologie und Kardiologie sind Apoptose-Marker mit ^{99m}Tc- und ¹⁸F-Annexin und Angiogenese-Marker. Bei der nicht-invasiven Messung von Hypoxie sind die zwei klassischen Marker ¹⁸F-Miso und ¹⁸F-Faza, die meines Erachtens die Strahlentherapie ganz entscheidend voranbringen werden. Warum? Weil man mit den Hypoxie-Markern im Rahmen der Strahlentherapie-Planung das hypoxische Areal genau identifizieren kann.³ Eine zunehmende Schlüsselrolle erstrebt die bildgebende Diagnostik in der Radiotherapie.

| gestern | heute | morgen |
|--|---|----------------------|
| Knochen-SZ. (Metastasen, Tc-MDP) | dito + PET ¹⁸ F-FDG -Fluorid | PET/CT (PET/MRT?) |
| Primärtumore NSCLC ¹ | ¹⁸ F-FDG -FLT -GEN, GENOM | PET/CT |
| Prostata-Ca ¹ | ¹⁸ F-Cholin -(FDG) | |

○ Abb. 1: Molekulare Bildgebung (Exempla) Onkologie

In der Kardiologie ist die Myokardszintigrafie von gestern. Ich bin sogar geneigt zu behaupten, dass der Perfusionsmarker von gestern ist. Neben metabolischen Markern verfolgten schon frühere Ansätze die Visualisierung molekularer Prozesse des Herzens mit PET. Die SPECT/CT und die 64-zeilige PET-CT sind dagegen die Zukunft. Sie können arteriosklerotische Plaques an den großen Gefäßen verifizieren. Besonders am Herzen liegt mir die Präventivmedizin, gerade in der Kardiologie. Die Kardiologen wissen, dass die endotheliale Dysfunktion der

| gestern | heute | morgen |
|--|--|---|
| Myokardszintigramm (²⁰¹ Tl) | ^{99m} Tc-Perfus. Marker g SPECT ¹⁸ FDG g PET | SPECT/CT-Angio PET/CT hres (64 Zeilen) Koronar- PLAQUE ⁸² Rb Koron.Perf. Reserve ¹¹ C-Endotheline* ¹⁸ F-Apoptose* -Marker |

○ Abb. 2: Molekulare Bildgebung (Exempla) Kardiologie

² Krause B, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al.: The detection rate of [¹¹C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35(1): 18-23.

³ Souvatzoglou M, Grosu AL, Röper B, et al.: Tumour hypoxia imaging with [¹⁸F]FAZA PET in head and neck cancer patients: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34(10):1563-1565.

| gestern | heute | morgen |
|---|--|--|
| MRT, SPECT, PET Demenzen, Parkinson | MRT, PET ¹⁸ F-FDG, -DOPA | MRT, PET (PET/MRT?) ¹¹ C-PIB ¹⁸ F-"Amyloid" |
| Hirntumore | MRT, PET FDG, FET DOPA | Xenon-MRT |

○ Abb. 3: Molekulare Bildgebung (Exempla) Neurologie, Psychiatrie, Neurochirurgie

früheste, entscheidende Indikator für Arteriosklerose ist. Diese kann man mit der PET/CT feststellen, weswegen ich dieser Diagnosemethode auch in der Präventivmedizin eine große Zukunft vorhersage.

In der Neurologie und der Psychiatrie kann die PET zur Identifizierung von Demenzen des Alzheimer-Typs oder Parkinson einen großen Beitrag leisten.

Die FDG-PET/CT ist heute bereits an mehreren Orten etabliert, Potenzial besitzt auch die PET/MRT. Das Potenzial der PET liegt in:

- der Planung der Strahlentherapie,
- der Zielvolumen-Definition und
- der konformalen und intensitätsmodulierten Radiotherapie (CRT, IMRT) als Zielvorgaben inklusive weiterer Erforschung (strahlen-) biologischer Aspekte (Hypoxie, Proliferation, Tumorwachstum).

Die multimodale Bildgebung mit PET/CT dürfte ein diagnostischer Königsweg werden. Mehrere Teams setzen jetzt schon auf PET/MRT. Von hoher Aktualität schätze ich auch neuere Erkenntnisse bei koronaren Herzgefäßerkrankungen ein, wenn die SPECT-determinierte koronare Perfusionsreserve berücksichtigt wird.⁴

Für mich lässt sich die Zukunft der Nuklearmedizin mit dem Titel einer Veröffentlichung von Henry Wagner charakterisieren: „PET is alive and well.“⁵

Prof. Dr. med. Gustav Hör ist emeritierter Direktor der Klinik für Nuklearmedizin und des Zentrums der Radiologie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt.

⁴ Vesely MR, Dilsizian V: Nuclear cardiac stress testing in the era of molecular medicine. J Nucl Med. 2008; 49: 399-413.

⁵ Wagner HN Jr: PET is Alive and Well. J Nucl Med. 2007; 48(4): 495.

- A**
- Abdomen, abdominal** (lat.)
Bauch, Unterleib; zum Bauch gehörig
- Ablatio**
Amputation, operative Entfernung eines gesamten Organs, z. B. der weiblichen Brust
- Absetzungsränder, positive, negative**
Durch die Untersuchung des Operationspräparates lässt sich feststellen, ob mit der radikalen Entfernung eines Karzinoms dieses ganz aus dem Körper entfernt wurde. Sollte das Karzinom die Organgrenze überschritten haben und die chirurgischen Absetzungsränder erreichen, spricht man von positiven Absetzungsrändern (**R1, R2**), bei tumorfreien Schnitträndern dagegen von negativen Absetzungsrändern (**R0**).
- ABVD-Schema** (**A**driamycin, **B**leomycin, **V**inblastin, **D**acarbazin)
Behandlungsart für **Morbus Hodgkin** mit Chemotherapeutika in vier Doppelzyklen
- ACVB** Abk. f. **A**orto-**C**oronarer-**V**enen-**B**ypass
Bypass überbrückt koronare Gefäßverengung mit Vene
- Adenokarzinom**
Krebs des drüsenbildenden Gewebes
- Adenose, sklerosierende**
Gutartige Wucherung des Drüsengewebes der Brust (Drüsenläppchen)
- Adipositas**
Übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper (Fettleibigkeit, Fettsucht)
- Adjuvante Strahlentherapie** (lat. adjuvant unterstützend)
Therapie wird nach der Behandlung angewandt (vgl. auch **neoadjuvant**)
- Afterloading-Verfahren**
So genannte Nachladetechnik; Form der Strahlentherapie mit Einlegung eines leeren Applikators in das zu bestrahlende Körperteil und anschließend automatischer Einbringung des verkapselten **Radionuklids** durch Schläuche. Dieses Verfahren ermöglicht die Bestrahlung des Tumors mit nur geringer Belastung des umliegenden Gewebes.
- AICD** Abk. f. Automatischer implantierbarer Defibrillator
- Allogene Transplantation**
Blutstammzelltransplantation, bei der Spender und Empfänger verschiedene Personen sind
- Amyloid** (gr. amylo Stärke)
Stärkeähnlich, in der Medizin abnorm veränderte Proteine, die häufig Reaktionen mit Iod zeigen
- Anämie**
Mangel an roten Blutkörperchen (Erythrozyten)
- Angina pectoris**
Brustenge, Symptom bei Herzkranzgefäßverengung
- Angiogenese**
Blutgefäßneubildung; wachsende Tumoren regen die Angiogenese an, um ihren Nährstoff- und Sauerstoffbedarf sicherzustellen
- Angiographie**
Darstellung von Blutgefäßen mithilfe bildgebender Untersuchungsverfahren
- Anteroseptal**
Der vordere Teil des interventrikulären Septums
- Apikal** (lat. apex Spitze)
Auf die Spitze bezogen
- Apoptose**
Form des programmierten Zelltods, der im Gegensatz zur Nekrose aktiv von der Zelle durchgeführt wird
- Arrhythmie** (griech. für „unrhythmisch“)
Herzrhythmusstörung
- Arteriosklerose** (auch: Atherosklerose)
Entzündliche Erkrankung der Gefäßwand (Gefäßverkalkung)
- Assist device**
Mechanisches Kreislaufunterstützungssystem bei Herzinsuffizienz
- Atelektase** (gr. telos Ende, ektasis Ausdehnung)
Fehlende Belüftung von Lungenabschnitten
- Atherogenese**
Atherogen = Gefäßveränderungen fördernd
- Ausscheidungsurographie**
Form der Röntgendarstellung der ableitenden Harnwege nach der Injektion eines Kontrastmittels
- Autologe Transplantation**
Blutstammzelltransplantation, bei der Spender und Empfänger ein- und dieselbe Person sind
- Axilla**, axillär (lat.)
Achsel bzw. Achselhöhle; die Achselhöhle betreffend
- B**
- Basal** (gr. Basis Grund, Grundlage)
An der Basis liegend
- Benigne** (lat. benignus gutartig)
- Bilateral** (lat.)
Zwei Seiten betreffend
- BRCA** (1-3) Abk. f. **B**reast **C**ancer
Gene, die eine erbliche Ursache der Tumorentstehung vermuten lassen. Dabei ist BRCA-3 am wenigsten erforscht.
- Brachytherapie** (gr. brachy kurz, klein)
Kurzdistanzbestrahlung; eine Bestrahlung von innen, die zur klinischen Behandlung von Tumoren eingesetzt wird.
- Bronchus** (Syn. Bronchie)
Von der Trachea (Luftröhre) abzweigende röhrenförmige Verästelungen, die die Luft in die Alveolen (Lungenbläschen) transportieren.

C

C11, Kohlenstoff-11, C-11, ¹¹C

radioaktives Isotop des Elementes Kohlenstoff (¹²C)

CEA Abk. f. **C**arcino-**E**mbrionales-**A**ntigen

Tumormarker; bei **Kolonkarzinomen** ist der CEA-Anstieg der empfindlichste nicht-invasive Hinweis auf das Vorliegen eines **Rezidives** und/oder einer Fernmetastasierung

Cholin (2-Hydroxyethyl)-trimethylammoniumhydroxid

Bestandteil des Lecithins und anderer Phospholipide. Cholin hat im Organismus die Funktion eines Emulgators und Methylgruppenendonators und ist eine Vorstufe der Zellmembranphospholipide.

CT Abk. f. **C**omputer**t**omographie

Bildgebende radiologische Untersuchungsmethode, die ein digitales Schnittbild eines ausgewählten Körperteils liefert (Computertomogramm)

CUP Abk. f. **c**arcinoma of **u**nknown **p**rimary

Karzinom mit unbekanntem Ursprung

D

DCIS (**D**uktales **C**arcinoma **i**n **s**itu)

Oberflächenkarzinom in den Milchgängen der Brust

Dekompensation (lat. Unausgeglichenheit, Entgleisung)

Nicht mehr ausreichender Ausgleich (Kompensation) der Fehlfunktionen eines Organsystems

Detektion, detektieren (lat. aufspüren, nachweisen)

Digitalis

Präparat, das bei Herzerkrankungen angewendet wird

Dignität (lat. dignitas Würde, hier im Sinn von Wertigkeit)

Bezeichnet eine Eigenschaft von neoplastischen Tumoren: **benigne** (gutartig) oder **maligne** (bösartige) Tumoren

Dilatation

Aufdehnen von Organen (z. B. krankhaft verengter Blutgefäße)

Disease-Management-Programm (DMP)

Systematische Behandlung von chronisch kranken Menschen

Dissektion (lat. dissecare zerschneiden)

Chirurgische Entfernung von Weichteilgewebe oder Lymphknoten

Dissemination, disseminieren (lat. disseminare aussäen)

Ausbreitung, z. B. von Krankheitserregern

Dorsal (lat. dorsum Rückseite, Rücken)

Zum Rücken gehörend, nach dem Rücken hin liegend, rückseitig

Dosimetrie

Messung der Energiedosis (z. B. Strahlendosis)

Downstaging

Diagnoseänderung bzw. -korrektur nach unten

Duktal (lat. Gang)

Die Milchgänge betreffend

E

Ejektionsfraktion (EF)

Fraktion des ausgeworfenen Blutes der linken Herzkammer

Ektomie (gr. aus, heraus; Schnitt)

Herausschneiden; totale operative Entfernung eines Organs

Emittieren

Aussenden, ausstrahlen

Endokardial

Dem Herzmuskel innen anliegend

Endokrin (gr.)

Innere Sekretion aufweisend

Endothel (lat.: endothelium)

Dünne Zellschicht, die die Blutgefäße innen auskleidet und so das Gewebe vom Blut trennt

Entität (lat. entitas Wesen, Seiendes)

Syn. für Krankheit(sart)

Enukleation (lat. e aus, nucleus Kern für

Ausschälung, Entkernung)

Chirurgische Entfernung eines abgegrenzten oder bekapselten Gewebebereichs, wobei das umliegende Gewebe nicht entfernt wird.

Epikardial

Dem Herzmuskel außen anliegend

erbB2

Zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren gehörig (EGFR). ErbB2 stimuliert die Zell**proliferation** und hemmt die **Apoptose**. Eine wichtige Rolle kommt erbB2 in der Diagnostik und Therapie des **Mammakarzinoms** zu. Ist der Rezeptor z. B. stark überexprimiert, korreliert es mit einer schlechten Überlebensprognose.

Eviszeration, eviszerieren (lat. eviscerare der Eingeweide berauben, ausweiden)

Expression, exprimieren (lat. exprimere ausdrücken) s. **Genexpression**

Exstirpation (lat. extirpare = herausreißen)

Operative Entfernung eines ganzen Organs; vgl. **Resektion**

Extrapulmonal (lat. extra außerhalb; pulmo Lunge)

Außerhalb der Lunge gelegen

F

F18, Fluor-18, F-18, ¹⁸F

Radioaktives Isotop des Elementes Fluor (¹⁹F)

FDG Abk. f. Fluorodeoxyglukose

FLT Abk. f. Fluor-L-Thymidin

Fokal (lat.)

Zu einem (infektiösen) Krankheitsherd gehörend

Follikuläres Lymphom

Gruppe der **malignen Lymphome**

G**Ga68, Gallium-68, Ga-68, ⁶⁸Ga**

Radioaktives Isotop des Elementes Gallium (⁶⁹Ga)

Gastroenterologie (gr. gaster Magen)

Ein Teilgebiet der Inneren Medizin, das sich mit den Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes beschäftigt

Gating (engl. getaktet, Steuerung; Synchronisierung)**Gestation** (lat.)

Schwangerschaft

GIST Abk. f. **G**astrointestinale **S**tromatumoren**Goldstandard**

Eine z. Z. als beste und am zuverlässigsten geltende Methode zum Nachweis oder Ausschluss einer Erkrankung

Gray (Abk.: Gy)

Maßeinheit für die Energiedosis D, die die Wirkung von ionisierter Strahlung auf Materie angibt

Gy s. **Gray****H****Hämodynamisch**

Den Blutfluss in den Blutgefäßen betreffend

Halbwertszeit

Die physikalische Halbwertszeit ist die Zeit, nach der die Hälfte einer bestimmten Zahl von radioaktiven Atomkernen zerfallen ist. Nach Ablauf der Halbwertszeit sind sowohl Menge als auch Aktivität eines radioaktiven Stoffes auf den halben Wert gesunken. Jedes Radionuklid hat eine für sich charakteristische physikalische Halbwertszeit, die von Bruchteilen von Sekunden bis zu Milliarden von Jahren reichen kann.

Halfway-Technologie

Behandlungsmethode, die die Linderung einer Krankheit zum Ziel hat, nicht die Heilung. Die Zeitspanne zwischen dem Diagnosezeitpunkt einer Erkrankung und dem Tod wird so verlängert.

Hepatisch (lat.)

Die Leber betreffend

Herzinsuffizienz

Herzschwäche

Hyperinsulinismus

Durch eine Insulinüberproduktion der Bauchspeicheldrüse oder durch eine Störung des Insulinabbaus hervorgerufener Zustand, bei dem im Blut eine zu hohe Konzentration dieses Hormons enthalten ist; Tumoren (Insulinom) in der Bauchspeicheldrüse, die zu einer vermehrten Insulinproduktion führen, treten häufig im Neugeborenen- und Kindesalter auf, und können zu schweren Unterzuckerungszuständen führen.

Hyper-/Hypoglykämie

Zu hoher/zu niedriger Blutzuckerspiegel

Hyperplasie

Reizabhängige und reversible Gewebsneubildung

Hypertrichose (gr.)

Überbehaarung

Hyper-/Hypothyreose

Schilddrüsenüberfunktion/Schilddrüsenunterfunktion

Hypoxie

Sauerstoffunterversorgung

I**Idiopathisch**

Erkrankung unbekannter Ursache

Immunszintigraphie

Dient zum Nachweis von Entzündungen bzw. Tumoren; die Immunszintigraphie mit monoklonalen Antikörpern (MAk) oder deren Fragmenten basiert auf dem biologischen Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion. Die verwendeten MAk sind gegen verschiedene tumorassoziierte Antigene gerichtet. Sie werden in die Blutbahn appliziert und ihre Anreicherung im Körper mit einer Kamera zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen.

IMRT Abk. f. **I**ntensitäts**m**odulierte **R**adio-**T**herapie

Eine spezielle Form der Strahlentherapie, bei der die Intensität der Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes "moduliert", d. h. dem Gewebe angepasst werden kann

IMT Abk. f. den SPECT-Tracer I-123-Iod-alpha-methyl-tyrosin**In111, Indium-111, In-111, ¹¹¹In**

Radioaktives Isotop des Elementes Indium (¹¹⁵In)

Inferior (lat. der untere)**Infiltration** (lat. in hinein; filtrum Seihetuch)

Bei Tumoren: Wachstum in das umliegende Gewebe hinein und dessen Zerstörung

Inflammation (lat. Inflammatio = Entzündung)**Inhibitoren**

Hemmstoffe

Innervation (lat. nervus Nerv)

Nervenversorgung, Nervenwirkung

Insulinom

Zumeist gutartiger Tumor der Bauchspeicheldrüse, in der vermehrt Insulin produziert wird

Intervention (lat. intervenire sich einschalten, dazwischenschreiten)

Präventive oder therapeutische Maßnahmen, um einem Krankheitsprozess entgegenzuwirken

Invasiv (lat. invasiv eindringend, eingreifend)**Invasiv-duktral**

Die Grenzen der Milchgänge (lat. ductuli) durchbrechend

Inzidenz

Gibt die Anzahl von Neuerkrankungen in einem Kollektiv oder einer Population während einer bestimmten Zeit an

Isotope

Atome mit gleicher Ordnungs- aber verschiedener Massenzahl, d. h. bei gleichbleibender Anzahl von Protonen variiert die Anzahl der Neutronen im Kern. Isotope eines Elementes weisen im Allgemeinen das gleiche chemische Verhalten auf, können aber radioaktiv zerfallen.

Isotrop (gr.)

In allen Richtungen gleiche Eigenschaften (besonders optische) aufweisend

Iterativ (lat. iterare wiederholen)

K

Karzinose (auch Karzinomatose)

Ausgedehnte Besiedlung einer Körperhöhle oder des gesamten Körpers mit Tochtergeschwülsten eines bösartigen Tumors

Kernspin-Tomographie (auch Magnetresonanztomographie, MRT)

Bildgebende Untersuchungsmethode, die zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung genutzt wird; die Weichteile werden mit Hilfe starker, veränderlicher Magnetfelder und Radiowellen dargestellt.

Komplettremission

Eine vollständige Entfernung des Tumors (RO und keine Metastasen)

Knochenszintigramm

Nuklearmedizinische Methode zur bildlichen Darstellung der Knochenbeschaffenheit

Koinzidenz (lat. con mit, incidere einfallen)

Zusammentreffen von Ereignissen, zumeist zeitlich, manchmal räumlich

Kollimator (lat.)

Zur Selektion von Strahlenquellen verwendetes Gerät, das einen parallelen Strahlenverlauf erzeugt

Kolon

Grimmdarm; Teil des Dickdarms

Kolonkarzinom

Karzinom im Bereich des Kolon

Kolorektal

Das **Kolon** (Grimmdarm) und **Rektum** (Mastdarm) betreffend

Konfokal

Übereinander

Kongenital (lat.)

Angeboren, erblich bedingt

Kontralateral (lat. kontra gegen, wider; lateral seitlich)

Auf der gegenüberliegenden Seite gelegen

Koronarangiographie

Angiographie der Herzkranzgefäße: spezielle Form der Röntgenuntersuchung, bei der die

Koronararterien sichtbar gemacht werden

Koronarie, auch Koronararterie

Die Herzsclagadern (Arteria coronaria dextra u. sinistra) einschließlich ihrer Äste

Koronarsklerose

Chronische Erkrankung des Herzens, die durch atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße (Koronararterien) ausgelöst wird

Kurativ (lat. curare heilen)

Auf Heilung ausgerichtet

Kryoablation (gr. Kryo Kälte)

Kältetherapie, bei der das Gewebe der Prostata schnell und lückenlos abgekühlt wird und die Krebszellen abgetötet werden

Kyphoblastie

Minimal-invasives Verfahren bei **osteoporotisch** erkrankten Wirbelkörpern

L

Laparoskopie (gr. Flanke, Weiche)

Untersuchung der Bauchhöhle (Bauchspiegelung)

Läsion (lat. laedere verletzen)

Eine Schädigung, Verletzung oder Störung einer anatomischen Struktur oder Funktion

Late enhancement

Späte Anreicherung von Kontrastmittel

Lateral (lat.)

Seitlich, von der Körpermitte abgewandt

L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, auch Levodopa)

Nicht-proteinogene α -Aminosäure, die im Körper aus **Tyrosin** mit Hilfe des Enzyms Tyrosinhydroxylase gebildet wird

Lymphadenektomie

Operative Entfernung von Lymphknoten

Lymphadenopathie

Sammelbegriff für Schwellungen der Lymphknoten

Lymphom

Lymphknotenvergrößerung

Lymphödem

Anschwellen eines Körperteils durch einen Abflussstau der Lymphe

Lymphonodus

Lymphknoten

M

M0, M1, MX

Beschreibt die Abwesenheit (M0) und Anwesenheit (M1) von Fernmetastasen nach der TNM-Klassifikation. Die Kombination MX bedeutet, dass keine sicheren Aussagen über Fernmetastasen getroffen werden können.

MAB Abk. f. Monoclonale antibody s. **monoklonale Antikörper**

Magnetresonanztomographie, MRT (s. **Kernspin-Tomographie**)

Malignität, maligne (lat. bösartig)

Bösartigkeit; Bezeichnung für infiltrierende, d. h. in anderes Gewebe einbrechende und damit Tochterabsiedlungen bildende Geschwulste

Mammakarzinom

Brustkrebs

Marker

Biologische Substanz (Protein, Enzym, Hormon), deren vermehrtes Vorkommen in Geweben oder Körperflüssigkeiten auf einen Krankheitszustand hindeutet (z. B. Tumormarker)

Mastektomie

Operative Entfernung beider Brüste

Mediastinal

Das **Mediastinum** betreffend

Mediastinum

Der Raum zwischen den Lungen (Mittelfellraum)

Mediastinoskopie

Methode zur Exploration des **Mediastinums** mittels eines speziellen Endoskops (Mediastinoskop); s. a. VAMLA (Video-assistierte mediastinoskopische **Lymphadenektomie**)

Medullär

Auf das Mark bezogen

Metabolisch

Den Stoffwechsel betreffend

Metaboliten

Zwischenprodukte, die bei der biochemischen Umwandlungen (Stoffwechselreaktionen) im Organismus entstehen

MIBI Abk. f. den SPECT-Tracer ^{99m}Tc -Hexakis-Methoxyisobutyl-isonitril

Monoklonale Antikörper (Mak), **MAB** (Abk. f. **Monoclonale antibody**)

Monoklonale Antikörper werden im Labor mit Hilfe von unsterblich gemachten Immunzellen gebildet, die einer einzelnen Ursprungszelle entstammen (monoklonal). Sie sind auf die Erkennung nur einer bestimmten Struktur oder eines bestimmten Merkmals spezialisiert.

Morbidität (lat. morbidus krank)

Krankheitshäufigkeit

Morbus Hodgkin

Bösartiger Tumor des Lymphsystems

Mortalität (lat. mortalitas Sterben)

Sterblichkeit

MRT Abk. f. **Magnetresonanz-Tomographie** s.

Kernspin-Tomographie

MSCT Abk. f. **multislice computertomography**,

Mehrschicht-Computertomographie

Myokard

Herzmuskel, Herzmuskelgewebe

Myopathie

Durch Entzündung oder Überbeanspruchung hervorgerufene Erkrankung der Muskelzellen

N**Nekrose**

Absterben von Gewebe; z. B. im Innern eines schnell wachsenden Tumors

Negativ-prädiktiver Wert s. **Prädiktwerte**

Neoadjuvante Strahlentherapie

Therapie wird vor der eigentlichen Behandlung angewandt (vgl. auch adjuvant)

Nicht-rigide

Elastisch; hier: rechenintensives Verfahren zur Bildregistrierung in der medizinischen Bildverarbeitung

Nodal (lat.)

Die Lymphknoten oder Milz betreffend

Noise Equivalent Countrate (NEC)

s. **Signal-Rausch-Verhältnis**

N-Staging

Beurteilung des Lymphknotenstatus nach der **TNM-Klassifikation**

Nuklid

Bezeichnung für eine Atomart, die sich im Bau ihres Kernes von anderen Atomarten unterscheidet

O**Onkogen**

Onkogene regen den Zellteilungszyklus in normalen Zellen an und begünstigen Krebs

Ossär (lat. os Knochen)

Den Knochen betreffend

Ösophaguskarzinom

Krebs der Speiseröhre

Osteoklasten

Zellen, die Knochensubstanz abbauen

Osteolyse

Auflösung und Abbau von Knochengewebe z.B. bei Knochentumoren oder -entzündungen

Osteoplasie

Aufbau von Knochengewebe, Knochenbildung

Osteoporose, osteoporotisch (gr.)

Alterserkrankung der Knochen, die Knochenbrüche begünstigt, Knochenschwund

Ovarialkarzinom

Krebs des Eierstocks

P**p 53**

Ein Tumor-Suppressorgen, das in der normalen gesunden Zelle die ungezügelte Teilung der Zelle verhindert; s. a. **Onkogen**

Palliativ (lat. palliare mit einem Mantel bedecken)

Gegen Symptome, aber nicht gegen die Ursache einer Erkrankung wirkend, lindernd

Palpation (lat. palpare tasten)

Untersuchung durch Betasten

- Pankreas** (gr.)
Bauchspeicheldrüse
- Pankreas-Venen-Sondierung**
s. **PVS**
- Peak** (engl. Spitze)
Bezeichnung für Maximum, Spitze innerhalb eines Kurvenverlaufs
- Pelvin**
Das Becken betreffend, zum Becken gehörend
- Perfusion**
Durchströmung von Flüssigkeiten durch Organe, Gewebe, Blutgefäße
- Perfusionsszintigramm**
Nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren zur Darstellung der Lungendurchblutung
- Perikard** (lat. Pericardium = Herzbeutel)
Doppelwandiger Beutel, der das Herz umhüllt
- Perineal**
Das Perineum (Damm) betreffend
- Peritoneal**
Das Peritoneum (Bauchfell) betreffend
- Perkutan** (lat. cutis Haut)
Durch die Haut hindurch
- Persistierend** (lat. persistere = andauern)
- PET** Abk. f. **Positronen-Emissions-Tomographie**
Ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Stoffwechselläufe im Körper dreidimensional darstellen kann (funktionelle Bildgebung)
- Phäochromozytom**
Zumeist gutartiger Tumor der Nebenniere, der die Hormone Adrenalin und/oder Noradrenalin unkontrolliert bildet und ins Blut abgibt
- Physiologisch**
Auf normale Lebensvorgänge im Organismus und auf Abläufe der Körperfunktionen bezogen
- Plaque** (frz. plaque = Platte, Fleck, Schild)
Ablagerung an der Innenwand arterieller Blutgefäße
- Pleura** (gr. Seite, Flanke, Rippe)
Brustfell
- Pleurodese**
Therapeutische Maßnahme, bei der Lungen- und Rippenfell mithilfe von Medikamenten verklebt werden. Notwendig z. B. bei immer wiederkehrenden **Pleuraergüssen**
- Plexus** (lat. Geflecht)
Geflechte aus Nervenfasern oder Blutgefäßen
- Pneumonektomie**
Operative Entfernung eines gesamten Lungenflügels
- Positiv prädiktiver Wert** s. **Prädiktivwerte**
- Posteroseptal**
Der hintere Teil des interventrikulären Septums
- Präkardial**
Vor dem Herzen gelegen
- Prädiktivwerte, PPV, NPV** (Abk. f. **p**ositive **p**redictive **v**alue; **n**egative **p**redictive **v**alue)
Geben die Erkrankungswahrscheinlichkeit an; mit dem positiven (negativen) Prädiktivwert wird abgeschätzt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Krankheit (nicht) vorliegt. vgl. **Sensitivität**
- Prädilektionsstelle** (Prädilektion = Vorliebe)
Körperregion, an der eine Krankheitserscheinung bevorzugt auftritt
- Prävalenz**
Die Häufigkeit einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt; sie ermittelt sich aus dem Quotienten aus der Anzahl der betroffenen Individuen in einer Population und der Anzahl aller Individuen dieser Population.
- Progenitorzelle**
Vorläuferzelle
- Progredient**
Fortschreitend, progressiv
- Proliferation**
Schnelles Wachstum bzw. Vermehrung oder Wucherung eines Gewebes durch beschleunigte Zellteilung
- Prostatitis**
Akute oder chronische unspezifische Entzündung der Prostata
- Prostatektomie, radikale**
Entfernung der Prostata zusammen mit Prostatakapsel, den Samenbläschen sowie den Endstücken der Samenleiter
- Prostatovesikulektomie** s. **Prostatektomie**
- Proteinasen**
Enzyme, die Proteine spalten
- Protonentherapie**
Therapie zur gezielten Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche Protonenstrahlung
- PSA** Abk. f. **P**rostate-**s**pezifisches **A**ntigen
Ein Protein, das von den Prostatadrüsen gebildet wird; da die PSA-Bildungsrate von Karzinomzellen erheblich größer ist als die normaler Prostatazellen, kann das PSA als Tumormarker genutzt werden.
- pT3** s. **TNM-Klassifikation**
- PTCA** Abk. f. **P**erkutane **t**ransluminale **c**oronare **A**ngioplastie
Verfahren zur Erweiterung verengter Herzkranzgefäße
- Pulmologie** (lat. pulmo Lunge)
Die Lehre von der Erkrankung der Lungen und der Bronchien
- Pulmonal** (lat.)
Die Lunge betreffend

PVS Abk. f. **P**ankreas-**V**enen-**S**ondierung
Diagnoseverfahren, bei dem die Venen der Bauchspeicheldrüse mehrmals punktiert werden, um die Insulinkonzentration bestimmen zu können

R

R0, R1, R2

Beschreiben das Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe nach der Operation (vgl. **Absetzungsrän**der): R0 = kein Resttumor, R1 oder R2 = Resttumor unterschiedlichen Ausmaßes, RX = Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden.

Radiatio

Bestrahlung, Ausstrahlung

Radionuklide

Instabile Atomarten (Isotope), die dem radioaktiven Zerfall unterliegen (Radioaktivität) und sich direkt oder über radioaktive Zwischenprodukte (Tochternuklide) in stabile Nuklide umwandeln

Radiopharmakon

Mit einem Radioisotop markierte Substanz

Refraktär (lat. refractarius widerspenstig)

Unempfänglich, nicht beeinflussbar

Rektum

Mastdarm; Teil des Enddarms

Remission

Zeitweilige oder dauerhafte Reduktion von Krankheitssymptomen

Reperfusion

Wiederdurchblutung der Organe oder Gefäße, z. B. nach einem Herzstillstand

Resektion, resizieren (lat. Wegschneiden)

Operatives Entfernen von Gewebe oder Organanteilen; vgl. **Exstirpation**

Respiratorisch

Durch Atmung

Respiratory gating (engl.: atmungsgesteuert)

Retroperitoneal

Hinter der Bauchhöhle liegend

Retrosternal

Hinter dem Brustbein befindlich

Revaskularisation

(chir.) Verbesserung der Durchblutung minderversorgter Gewebe durch Verf. der Gefäßchirurgie

Rezidiv (lat. recidere zurückfallen)

Rückfall; Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung

S

Salvage-Therapie (Salvage = Rettung)

In der Onkologie erneute intensive Therapie bei Tumor**rezidiv** mit **kurativer** Zielsetzung

“second messenger”

Moleküle, die als Bindeglieder im Signalsystem hydrophiler Hormone oder Neurotransmitter dienen

Sensitivität

Gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes bei erkrankten Personen an

Signal-Rausch-Verhältnis (NEC, Abk. f. Noise Equivalent Countrate)

Maß für die Qualität eines aus einer Quelle stammenden Nutzsignals, das von einem Rauschsignal überlagert ist. Je höher die gemessene Aktivität, desto weniger verrauschte PET-Bilder erhält man – bis ein Maximum erreicht wird. Eine weitere Dosiserhöhung schwächt dann den Bildkontrast.

Situs (lat. Lage)

Die Lageverhältnisse der inneren Organe zueinander

Sklerosierung

Umwandlung und Verhärtung des Bindegewebes eines Organs oder Organteils infolge pathologischer Entzündungsprozesse oder chronischer **Hypoxie**

SPECT (Abk. für **S**ingle-**P**hoton-

Emissions**c**omputertomographie)

Syn. Schichtszintigraphie; rechnergestütztes Schichtaufnahmeverfahren der

Szintigraphie; die von dem inkorporierten Radionuklid ausgehende Strahlung kann mit Hilfe von Ringdetektoren bzw. einer rotierenden Gammakamera gemessen werden und dient zur Berechnung von Schnittbildern der untersuchten Organe.

Spektroskopie

Sammelbegriff für Verfahren, die die Aufnahme und Abgabe von Energie (z. B. in Form von Licht, Radiowellen, Gammastrahlung) einer Probe untersuchen

Spezifität

Gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen an und ist eine Maßzahl für den Anteil an Personen ohne Erkrankung, die einen (richtig) negativen Test haben

Staging engl. f. **St**adierung

Stadierung

Stadienbestimmung einer Krebserkrankung vor der eigentlichen Behandlung, s. a.

N-Staging, **TNM**-Klassifikation

Stenose

Verengung von (Blut-)Gefäßen

Subdural (lat. sub unter, dural harte Hirnhaut)

Unter der harten Hirnhaut befindlich

Supraclaviculär (lat. clavis – Schlüssel)

Oberhalb der Clavicula (Schlüsselbein) gelegen

Suppression

Gen-Suppression bezeichnet die Unterdrückung oder Unterbrechung der Expression eines Gens

SUV Abk. f. **S**tandard **U**ptake-**V**alue

Semiquantitative Abschätzung eines Tumorstoffwechsels; er errechnet sich aus der Aktivität in der **Läsion**, bezogen auf die gesamte injizierte Aktivität zum Zeitpunkt der Applikation und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche.

Szintigraphie

Nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Verwendung kurzlebiger **Radionuklide** (Radiopharmaka), die in die Vene gespritzt werden; die Substanz reichert sich in den zu untersuchenden Organen, Geweben (z. B. Tumoren) mit hoher Stoffwechselaktivität an. Die räumliche Verteilungsdichte (Aktivitätsverteilung) der aus dem Körper austretenden emittierten Strahlung wird mit speziellen Geräten gemessen und als zweidimensionales Bild (Szintigramm) dargestellt.

T

T1, T2, T3, T4

Nach der **TNM-Klassifikation** werden Karzinome aufgrund ihrer Größe in verschiedene Stadien von T1 (unauffällig) bis T4 (weit fortgeschrittenes Karzinom) eingeteilt.

TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (1997):

T Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

Tis Carcinoma in situ

T0 Kein Hinweis auf Primärtumor

T1 ≤ 2 cm

T1mic $\leq 0,1$ cm

T1a $\leq 0,5$ cm

T1b ≤ 1 cm

T1c ≤ 2 cm

T2 $> 2 - 5$ cm

T2a Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%

T2b Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%

T2c Tumor erfasst beide Seitenlappen

T3 > 5 cm

T4 mit Infiltration von Haut und Brustwand

T4a Infiltration der Brustwand

T4b mit Hautödem, -ulzeration

T4c T4a+T4b

T4d Inflammatorisch

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC* 2002):

T Primärtumor

TX Primärtumor nicht bestimmbar

T0 Kein Hinweis auf Primärtumor

T1 Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar

T1b Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar

T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei z.B. erhöhtem PSA-Wert

T2 Tumor beschränkt auf die Prostata

T2a Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%

T2b Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%

T2c Tumor erfasst beide Seitenlappen

T3 Tumor überschreitet die Prostatakapsel

T3a extrakapsulärer Tumor

T3b Tumor infiltriert die Samenblase(n)

T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

*Union Internationale contre le Cancer

Tc99m, Technetium-99m, Tc-99m, ^{99m}Tc

Radioaktives Isotop des Elementes Technetium im metastabilen Zustand mit einer Halbwertszeit von 6,01 Stunden

Thorax

Brustkorb

Thymus

Hinter dem Brustbein über dem Herzbeutel befindliches Organ

TNM-Klassifikation (Abk. f. **t**umor **n**ode **m**etastasis)

Internationale Tumor-Klassifizierung, die auf einem Codesystem aus Buchstaben und Zahlen basiert; "**T**" steht für die Größe des Primärtumor, **N** für das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und **M** für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die klinische und die pathologische, also postoperative TNM-Klassifikation (erkennbar an einem „c“ bzw. „p“ vor der TNM-Formel), differieren aufgrund der unterschiedlichen Beurteilungsmöglichkeiten.

s.a. **T1, T2, T3**

Tomotherapie

Kombination von bildgebenden Verfahren und Bestrahlung

Tonsille

Lymphatische Organe im Bereich der Mundhöhle und des Rachens, Mandeln

Tonus

Spannungszustand der Muskulatur, Unterscheidung zwischen Hypertonie (erhöhte Spannung, Krampf) und Hypotonie (verminderte Spannung)

Tracer

Biologische Substrate (z. B. Zucker, Eiweißbausteine), die mit einer sehr geringen Menge von Radioisotopen (z. B. **F18, C11**)

markiert sind, ohne dass ihre biochemischen Eigenschaften beeinträchtigt werden; in der Regel werden diese markierten Substrate intravenös injiziert und ihre „Spur“ im Körper bis zur lokalen Anreicherung über die von ihnen ausgesandte radioaktive Strahlung verfolgt.

Tyrosin

Nichtessenzielle proteinogene α -Aminosäure, die in den meisten Proteinen vorkommt

U

Uptake (engl. Aufnahme)

Aufnahme eines **Radionuklids** und dessen Anreicherung in bestimmten Organen

V

V. a. Abk. f. **V**erdacht **a**uf

Vaskulär

Die Blutgefäße betreffend

Vasodilatation

Gefäßerweiterung

VEGF Abk. f. **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor

Proteinfamilie mit unterschiedlichen Eigenschaften, eine erhöhte Ausprägung bei z.B. VEGF-A ist bei vielen Tumoren feststellbar

Ventrikel, ventral (lat. Ventrikulus = kleiner Bauch)

Organteile, die einen Hohlraum bilden, Herzkammer; den Bauch betreffend

Vertebral

Die Wirbel betreffend

Vertebroblastie

Minimal-invasives Verfahren bei **osteoporotisch** erkrankten Wirbelkörpern

Y

Y90, Yttrium-90, Y-90, ⁹⁰Y

Radioaktives Isotop des Elementes Yttrium (⁸⁹Y)

Z

Zellproliferation

Zellteilung und Vermehrung

Zerebral

Das Hirn oder Großhirn betreffend

Zyklotron

Kreisbeschleuniger, der zur Herstellung kurzlebiger Radioisotope (**Radionuklide**) für die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik dient

Zytokine

Körpereigener natürlicher Botenstoff mit steuernder Funktion für Wachstum und Differenzierung von Körperzellen

Zytologisch

Die Zellen betreffend

Herausgeber: Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor
PET/CT-Diagnose-Zentrum

Prof. Dr. Wolfgang Mohnike und Prof. Dr. Jürgen Schmidt
Kadiner Straße 23
10243 Berlin

Diese Broschüre ist eine redaktionell bearbeitete Zusammenfassung des medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums „Innovationen in der Medizin am Beispiel der PET/CT. Technische, politische und medizinische Fortschritte“ am 7. Mai 2008 in Berlin.

Redaktion: Andreas Krech
Sabine Thürk, multipliziert.
www.multipliziert.de

Layout, Satz, Druck: Robert Koplín, gfxFARM
www.gfxfarm.de



○ Das 6. Berliner PET/CT-Symposium in der Französischen Friedrichstadtkirche



PET in der Onkologie – Deutschland und Europa im Vergleich

Die Anerkennung ausgewählter Krebsarten von den sozialen Gesundheitssystemen im ambulanten Bereich



| | B | NL | F | GB | I | DK | FIN | CH | E | PL | D | |
|--------------------|---|----|---|----|---|----|-----|----|---|----|----------|----------|
| Lunge | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | 01.04.07 | 01.02.07 |
| Darm | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | 19.12.06 | 01.10.08 |
| Kopf-Hals-Tumor | x | x | x | x | x | x | x | | x | x | 02.04.07 | |
| Lymphom | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | 13.10.08 | 01.12.07 |
| Melanom | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | 19.12.06 | |
| Speiseröhre | x | x | x | x | x | x | x | | x | x | 19.12.06 | |
| Bauchspeicheldrüse | x | x | x | x | x | x | x | | | x | 19.12.06 | |
| Eierstöcke | x | x | x | x | x | | | | | x | 19.12.06 | |
| Brust | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | 19.12.06 | 01.12.07 |
| Hoden | | x | x | x | x | | | x | | x | | |
| Schilddrüse | | x | x | x | x | x | x | | | x | 19.12.06 | |
| Hirn | x | x | x | x | x | x | x | x | | x | 19.12.06 | |
| Unbek. Primärtumor | | x | x | x | x | x | x | | x | x | | |

| Die PET-Erstattungssampel | |
|---------------------------|---------------------------------|
| | Antrag vorläufig zurückgestellt |
| | Kein Antrag gestellt |
| | Akzeptierte Indikation |

| | |
|----------|---|
| x | Stand: 2003 |
| xx.xx.xx | Datum der Beauftragung des IQWiG durch G-BA-Beschluss |
| xx.xx.xx | Datum der Veröffentlichung eines Vorberichts |
| xx.xx.xx | Sonderweg Integrierte Versorgung (IV): Datum des IV-Vertrags zwischen dem DTZ und der TK, dem die DAK, wichtige BKK und IKK Mitte 2008 beitraten. |

Ausblick für 2009

Das 7. Berliner PET/CT-Symposium
findet am 13. Mai 2009 in der
Französischen Friedrichstadtkirche statt.