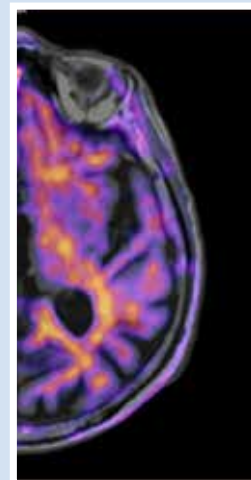
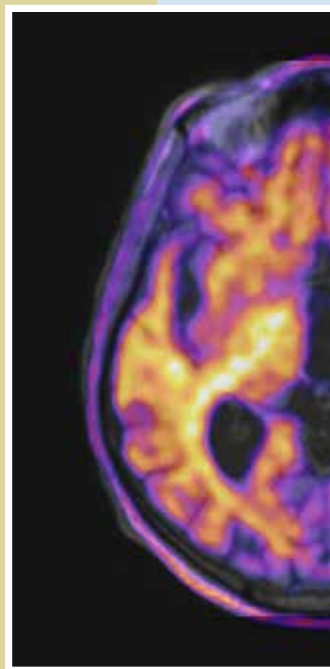


DOKUMENTATION

DES 15. BERLINER PET/CT-SYMPOSIUMS
AM 17. MAI 2017 IN BERLIN

DIE PET-DIAGNOSTIK

UND IHRE THERAPEUTISCHEN
KONSEQUENZEN IM FOKUS
DER FORSCHUNG



Veranstalter





„Die Zukunft soll man nicht
voraussehen wollen,
sondern möglich machen.“

Antoine de Saint-Exupéry

VORWORT

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Jubiläumsveranstaltung des Berliner PET/CT-Symposiums konnte erneut das Interesse einer großen Anzahl von Besuchern wecken. Die Teilnehmer setzten sich aus Ärzten verschiedenster Fachrichtungen, Vertretern von Institutionen und Industrie sowie Betroffenen und Angehörigen zusammen.

Das 15. Symposium seiner Art stand ganz im Zeichen der Volkskrankheiten. Nach einer weiter gefassten Einführung in die Thematik stand im ersten Teil die Demenz vom Alzheimer-Typ, die Komplexität der frühzeitigen Diagnostik und die Abgrenzung zu anderen Demenzformen im Fokus – ebenso die Implikationen für die Wahl des Therapieregimes sowie die aktuelle PET e.V.-Studie, die Versorgungsstudie Demenz Berlin-Brandenburg (VDDB-02).

Der zweite Teil bot Raum für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms und die Gepar-PET-Studie. Im Anschluss erfolgte eine aktuelle gesundheitspolitische Betrachtung der PET/CT als Mittel der (Früh-)Diagnostik.

Unser besonderer Dank gilt der interdisziplinären Referentenriege, die durch ihre Einblicke in Forschung und Praxis wieder eine interessante und erfahrungsreiche Veranstaltung ermöglichen.

Ebenfalls bedanken möchten wir uns bei den Sponsoren, die das Symposium in dieser Größenordnung und Regelmäßigkeit erst möglich machten und bei Dipl.-Inf., Dipl.-Pol. Jürgen Liminski, der uns über all die Jahre die Treue gehalten und wie gewohnt durch die Veranstaltung geführt hat.

Eine digitale Version dieser Broschüre können Sie auf den Internetseiten des PET e. V. (www.petev.de) und des DTZ Berlin (www.berlin-dtz.de/downloadcenter.html) kostenfrei einsehen und herunterladen.

Wir freuen uns, Sie bereits heute auf das kommende, wieder in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften stattfindende, PET/CT-Symposium am 16. Mai 2018 hinweisen zu können.

Wolfgang Mohnike

REFERENTEN

**Wir bedanken uns für
die Mitwirkung folgender
Referenten.***



Prof. Dr. W. Mohnike



Prof. Dr. B. J. Krause



PD Dr. O. Peters



Dr. N. Koglin



Dr. H. Stobbe



Dr. P. Franz



Prof. Dr. S. Dresel



Dr. F. H. Müller



Dr. M. Lampe



T. Forst



Dipl.-Inf., Dipl.-Pol. J. Liminski

* Reihenfolge der
Referenten gemäß
Programm

INHALT

EINLEITUNG

- | | | | |
|----|----------------------|--|----------|
| 1. | W. Mohnike: | Volkskrankheiten im Mittelpunkt der Theranostik – eine Chance für die Nuklearmedizin? | Seite 07 |
| 2. | B. J. Krause: | Das Potenzial der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften am Beispiel des Prostatakarzinoms | Seite 16 |

TEIL A

ALZHEIMERDEMENTZ

- | | | | |
|----|-------------------|---|----------|
| 3. | O. Peters: | Die Herausforderung der Früh- und Differenzialdiagnose bei leichten kognitiven Defiziten aus klinischer Perspektive | Seite 23 |
| 4. | N. Koglin: | Plaques als Indikator für Alzheimer? Funktionsweise von Amyloid-Tracern in der nuklearmedizinischen Bildgebung | Seite 27 |
| 5. | H. Stobbe: | Differenzialdiagnostik der Demenz mittels bildgebender Verfahren | Seite 30 |
| 6. | P. Franz: | Richtige Diagnose, richtige Therapie? Erste Erfahrungen der VDBB-02-Studie | Seite 36 |

TEIL B

MAMMAKARZINOM

- | | | | |
|----|----------------------|---|----------|
| 7. | S. Dresel: | Auf einem guten Weg: Aktueller Stand der Gepar-PET-Studie | Seite 42 |
| 8. | F. H. Müller: | Die nächsten Schritte: Relevanz der Ergebnisse der Interimsanalyse für die Zukunft der PET-Diagnostik | Seite 48 |
| 9. | M. Lampe: | Ausblick: Einfluss der molekularen Bildgebung auf die Strahlentherapie? | Seite 51 |

TEIL C

GESUNDHEITSPOLITIK

- | | | | |
|-----|------------------|---|----------|
| 10. | T. Forst: | Die (Früh-)Diagnose mittels PET/CT in der gesundheitspolitischen Realität | Seite 59 |
|-----|------------------|---|----------|

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| Impressum | Seite 62 |
| Eindrücke der Veranstaltung | Seite 63 |
| Ausblick auf 2018 | Rückseite |

EINLEITUNG

► Referenten:



Prof. Dr. W. Mohnike



Prof. Dr. B. J. Krause

1. Volkskrankheiten im Mittelpunkt der Theranostik – eine Chance für die Nuklearmedizin?

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike

Initiator der PET/CT-Symposiumsreihe, Mitbegründer und Ärztlicher Leiter des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor (DTZ Berlin), stellv. Vorsitzender des PET e.V., Berlin

01

Volkskrankheiten im Mittelpunkt der Theranostik
Eine Chance für die Nuklearmedizin?

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike, DTZ Berlin
Berlin, 17. Mai 2017

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

02

Theranostik – Ursprung

- Konzept seit 1998 der zunehmend engeren **Verzahnung** von **Diagnostik und Therapie**
- Ziel: Richtige Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt*
- Ursprünglich Fokus auf In-vitro-diagnostische Verfahren, aber **Bedeutungszunahme der molekularen Bildgebung für Frühdiagnostik**, insbesondere für Alzheimer- und Tumorerkrankungen

*Hengerer A, Martelmeier T (2001) Molekularbiologische Methoden in der medizinischen Bildgebung. Electromedica 69: 44–49

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

03

Theranostik – unser Verständnis

- **Verzahnung** nuklearmedizinischer Diagnostik und Therapie **mittels** hochspezialisierter Spürsubstanzen (**Tracer**)
- Tracer wird hierfür mit verschiedenen Radionukliden markiert, die **für die diagnostische oder therapeutische Anwendung** geeignet sind
- Spürsubstanz findet Krebszelle und dockt dort an: je nach Radionuklid Nutzung für Diagnostik oder Therapie

Diagnostik	Therapie
„Aufleuchten“ des Tumors in der Hybridbildgebung	Bestrahlung vom Inneren der Tumorzelle heraus

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

04

Theranostik

Fragestellung	Diagnostik	Therapie
Schilddrüse	^{123}I -Szintigraphie	^{131}I -Radioiodtherapie
Neuroendokrine Tumoren	^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT	^{177}Lu -DOTATOC-Radionuklidtherapie
Prostatakarzinom	^{68}Ga -PSMA-Ligand	^{177}Lu -PSMA-Radionuklidtherapie
Knochenmetastasen	^{68}Ga -NO2A-Bisphosphonat	^{177}Lu -BPAMD-Radionuklidtherapie
Neuroblastom, Phäochromozytom	^{123}I -MIBG-Szintigraphie	^{123}I -MIBG-Radionuklidtherapie
Non-Hodgkin-Lymphom	^{90}Y -mab (monoklonale Antikörper)	^{90}Y -mab (monoklonale Antikörper)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ



05

Volkskrankheiten

- Allergien, Diabetes, Asthma, Depression, chronische Schmerzen
- Im Fokus dieses Symposiums:

Alzheimerdemenz

Krebserkrankung

- Häufigste der Frau: Mammakarzinom
- Häufigste des Mannes: Prostatakarzinom

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

06

Alzheimerdemenz

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

07

Volkskrankheit Alzheimerdemenz

- Neurodegenerative Erkrankung mit typischen Eiweißablagerungen (Amyloidplaques) im Gehirn
- Darstellung der Eiweißablagerung mit β -Amyloid-PET

β -Amyloid-PET
für den Ausschluss oder die Bestätigung der Alzheimerdemenz

Therapie
Frühzeitige Einleitung einer auf den Verlauf der Krankheit abgestimmten Behandlung

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

08

Volkskrankheit Alzheimerdemenz

- Mit frühzeitig angepasster medikamentöser, Verhaltens- und Ernährungstherapie können das Fortschreiten der Krankheit deutlich verzögert und Beschwerden gelindert werden
- Theranostik als Chance für Alzheimerdemenz, aber noch im Frühstadium

Bolognesi ML, Gandini A et al. (2016) From Companion Diagnostics to Theranostics: A new Avenue for Alzheimer's Disease? J Med Chem 59(17): 7759-7770

Laurent S, Eljehadi MR et al. (2012) Interdisciplinary challenges and promising theranostics effects of nanoscience in Alzheimer's disease. RSC Adv 2: 5008-5033

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

09

Volkskrankheit Alzheimerdemenz

VDBB-02-Studie

- **Verzahnung von Diagnostik und Therapie:** Amyloid-PET als Instrument, die Alzheimerdemenz frühzeitig auszuschließen oder zu bestätigen und Fehlversorgung zu vermeiden
- **Zeitgewinn** (früh-/ggf. rechtzeitiger Beginn einer angepassten Therapie)
- **Auswirkung auf Therapiemanagement, Krankheitsverlauf, Versorgungskosten**

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

10

Volkskrankheit Alzheimerdemenz

VDBB-02-Studie

Primäre Zielgröße:

- Prozentanteil der Patienten, bei denen sich die Diagnose nach Diagnostik nach Biomarker-Kriterien von der klinischen Diagnose unterscheidet

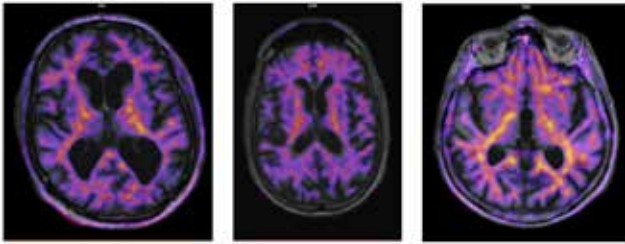
Sekundäre Zielgrößen

- Prozentanteil der Patienten mit Therapieplanänderung nach Diagnostik nach Biomarker-Kriterien
- Veränderung der kognitiven Einschränkungen
- Veränderung der Lebensqualität des Patienten
- Veränderung der psychischen und Verhaltenssymptome
- Veränderung der Ressourcennutzung/Kosten

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTC

11

Ausschluss einer Alzheimer-Demenz durch Amyloid-PET/MR



69-jähriger Patient mit organischer, kognitiver Störung bei idiopathischem Parkinson-Syndrom

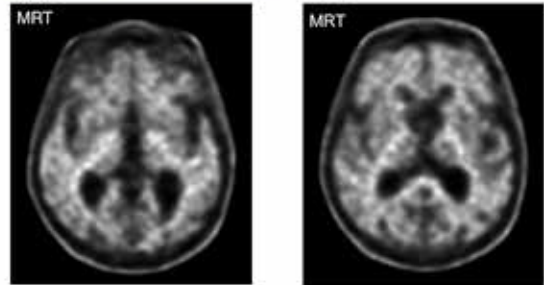
84-jähriger Patient mit erheblicher Merkfähigkeitsstörung

81-jährige Patientin mit Angst und Depression seit 10 Jahren

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

12

Bestätigung einer Alzheimer-Demenz durch Amyloid-PET/MR

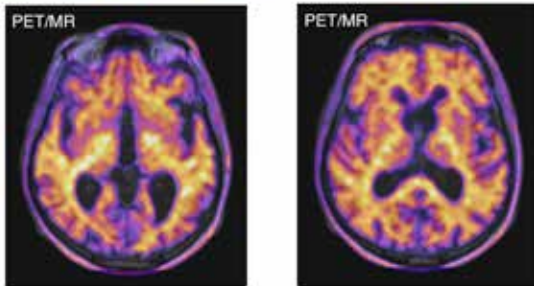


79-jährige Patientin mit klinischem MCI (Wortfindungsstörungen). Ausgeprägte diffuse β -Amyloidablagerungen in allen kortikalen Hirnregionen. „brain β -amyloid plaque load“ (BAPL) 3 (ausgeprägt)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

13

Bestätigung einer Alzheimer-Demenz durch Amyloid-PET/MR



79-jährige Patientin mit klinischem MCI (Wortfindungsstörungen). Ausgeprägte diffuse β -Amyloidablagerungen in allen kortikalen Hirnregionen. „brain β -amyloid plaque load“ (BAPL) 3 (ausgeprägt)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

14



Mammakarzinom

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

15

Volkskrankheit Mammakarzinom

- Geburtsstunde der Theranostik 1998 mit der FDA-Zulassung für:

HercepTest® zur Diagnose der Überexpression von Her2	Herceptin® für die Therapie des Mammakarzinoms im Stadium IV
--	--
- ABER: Konzept der frühzeitigen Erkennung von Krankheiten auf molekularer Ebene noch weit entfernt

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

16

Volkskrankheit Mammakarzinom

^{18}F -FDG-PET/CT

- Frühzeitige Tumorklokalisation auf molekularer Ebene
- Potenzial für eine individualisierte Therapieplanung (Strahlentherapie, Chirurgie) und -steuerung (Chemotherapie)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

17

Volkskrankheit Mammakarzinom

Gepar-PET-Studie

- **Verzahnung von Diagnostik und Therapie:** PET/CT als Instrument, das Chemotherapieansprechen beurteilen und eine nicht wirksame Therapie vorzeitig ändern zu können
 - **Zeitgewinn** (früh-/ggf. rechtzeitiger Beginn einer wirksamen Therapie)
 - **Einsparung Toxizität** (nicht wirksame Therapie muss nicht erst abgeschlossen werden)

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

18

Volkskrankheit Mammakarzinom

Gepar-PET-Studie

Primäres Studienziel:

- Senkung der Mastektomiequote bei der Behandlung des Hochrisikomammakarzinoms

Sekundäre Studienziele (u. a.):

- Bestimmung des Therapieansprechens durch Intermediate Staging
- Frühzeitige Detektion einer Complete Response (pCR)
- Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der PET/CT in der frühzeitigen Ausbreitungsdiagnostik
- Prüfung des prädiktiven Werts der PET/CT im Vergleich zur Sonografie und Palpation

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

19

Volkskrankheit Mammakarzinom

Gepar-PET-Studie

Start Anbahnung:	2008
Start der Studie:	11/2014
Rekrutierung 100 Patienten:	Q3/2016
Interims- und Tiefenanalyse:	Q2–Q3/2017
Ergebnisse:	Oktober 2017

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

20

Volkskrankheit Mammakarzinom

Gepar-PET-Studie

Rekrutierung: Aktueller Stand

Gepar octo	950 / 100 %
Gepar-PET	134 / 14,1 %
INTERIMSANALYSE	103 / 10,8 %

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

21

Fallbeispiel
für Verzahnung Diagnostik & Therapie

¹⁸F-FDG-PET/CT
vor und nach Strahlentherapie

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

22

Mammakarzinom mit Lymphknotenmetastasierung

Anamnese:

- 73-jährige Patientin mit Zustand nach Mammakarzinom vor 14
- Vor 3 Jahren PET/CT mit Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung in der rechten Axilla mit anschließender Radiatio

PET/CT-Befund vor Strahlentherapie:

- Komplette Regredienz im ehemaligen Bestrahlungsgebiet
- Morphologische Progredienz mediastinal

PET/CT-Befund nach Strahlentherapie

- Komplette metabolische Remission bei partieller morphologischer Regredienz

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum

23

Mammakarzinom mit Lymphknotenmetastasierung

Vor PET/CT:
Mediastinale Lymphknoten



PET



CT



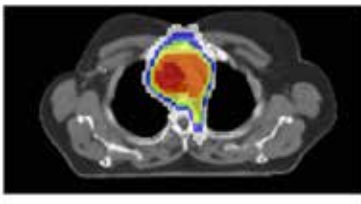
PET/CT

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

24

Mammakarzinom mit Lymphknotenmetastasierung

Bestrahlungsplan des Mediastinums mit umschriebener Dosisaufsättigung für das PET-positive Areal



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

25

Mammakarzinom mit Lymphknotenmetastasierung

Nach PET/CT:
Vollständiges Therapieansprechen der vorbeschriebenen mediastinalen Lymphknoten



PET



CT



PET/CT

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

26

Prostatakarzinom

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

27

Volkskrankheit Prostatakarzinom

- Stärkere Verzahnung von Diagnostik und Therapie durch frühere und präzise Ausbreitungsdiagnostik
- Theranostik möglich:
⇒ Ein identischer Ligand für Diagnostik und Therapie:

⁶⁸Ga-PSMA-PET

für die Diagnostik des Prostatakarzinoms bzw. eines -rezidivs

¹⁷⁷Lutetium-PSMA

für die Therapie des Prostatakarzinoms mit Weichteilmetastasen

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

28

Verzahnung Diagnostik & Therapie

Anzahl Patienten mit Befund	Primärdiagnostik (15)	Rekurdagnostik (42)	Alle Patienten
Konventionelle CT	2/15	10/42	12/57 (21,1 %) (mind. 1 Lokalisation)
⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT	9/15	25/42	34/57 (59,6 %) (mag. 85 Lokalisationen!)
Änderung TNM-Klassifikation	4/15 (26,7 %)	25/42 (59,5 %)	29/57 (50,9 %)

Barling F, Kratochwil C, Fodder H et al. (2018) ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34–41

- Auf Basis der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT wurde bei 50,88 % (29/57) der Patienten die TNM-Klassifikation geändert
- Der geänderte TNM-Status hatte bei allen Patienten eine Änderung der (radio)therapeutischen Strategie zur Folge
- Bei angepasster Strahlentherapie deutlich erhöhte Heilungsrate

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum 

29

Volkskrankheit Prostatakarzinom

⁶⁸Ga-PSMA

- Für Hybridbildgebung mit PET/CT und PET/MR
- Weitgehende Substitution von ¹⁸F-Cholin
- Ermöglicht erhöhte Empfindlichkeit
- Sicherer Nachweis auch von sehr kleinen Lymphknotenmetastasen (die rein morphologischen Verfahren wie CT und MRT zumeist entgehen)

➤ ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT für Ganzkörper,
⁶⁸Ga-PSMA-PET/MR für gesonderte Beckenaufnahme
 (mit derselben Aktivität)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum


30

Volkskrankheit Prostatakarzinom

¹⁷⁷Lutetium-PSMA

- PSMA-Ligand zur Bindung an das PSMA der Zelloberfläche von Prostatakarzinomen
- Therapieoption für Prostatakrebspatienten mit Metastasen in den Weichteilen nach Ausschöpfen der therapeutischen Optionen
- Punktgenaue Bestrahlung dank geringer Reichweite von ¹⁷⁷Lutetium

Theranostik

Kombination mit ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bzw. -PET/MR

- Identischer Ligand für Diagnostik und Therapie
- ⇒ Behandlungsergebnis kann vorhergesagt und kontrolliert werden

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

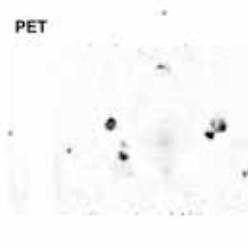

31

⁶⁸Ga-PSMA-PET/MR



PET

PCa dorsal paramedian links



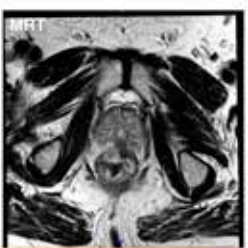
PET

Skelettmetastasierung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum


32

⁶⁸Ga-PSMA-PET/MR



MRT

PCa dorsal paramedian links



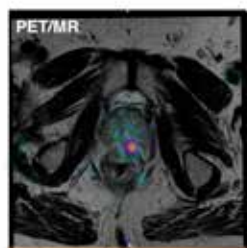
MRT

Skelettmetastasierung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum


33

⁶⁸Ga-PSMA-PET/MR



PET/MR

PCa dorsal paramedian links



PET/MR

Skelettmetastasierung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum


34

Fallbeispiel für Theranostik

⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT
vor und nach ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum


35

Vor Lutetiumtherapie: Knochen- und LK-Metastasen

Anamnese:

- 84-jähriger Patient mit Zustand nach radikaler Prostatektomie vor 12 Jahren und wegen PSA-Wert-Anstiegs antihormonelle Therapie
- MRT in Moskau wies 3 Skelettmetastasen und 1 Lokalrezidiv nach
- Aktueller PSA-Wert: 17 ng/ml

PET/CT-Befund:

- Tumöses Substrat präsakral, differenzialdiagnostisch Lymphknotenkonglomerat mit angrenzender Lymphknotenmetastase
- Ossäre Filiae im Os ischii, zusätzliche ossäre Filia im LWK 3
- Metabol aktiver Herd der 9. Rippe linksilateral

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



Nach Lutetiumtherapie: Regredienz aller Metastasen

⇒ Im Anschluss an die PET/CT-Untersuchung wurden 2 Zyklen einer ^{177}Lu -PSMA-Therapie durchgeführt.

- PET/CT-Verlaufskontrolle 6 Monate nach der letzten PET/CT
- Aktueller PSA-Wert: 5,7 ng/ml

PET/CT-Befund:

- Komplette metabol/morphologische Regredienz der präsakralen Lymphknotenmetastasen
- Variables Ansprechen der vorbeschriebenen Skelettmetastasen: Neben einer partiellen, teils auch kompletten Regredienz einiger Herde, keine neu aufgetretenen Skelettmetastasen
- Kein Lokalrezidiv

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



37

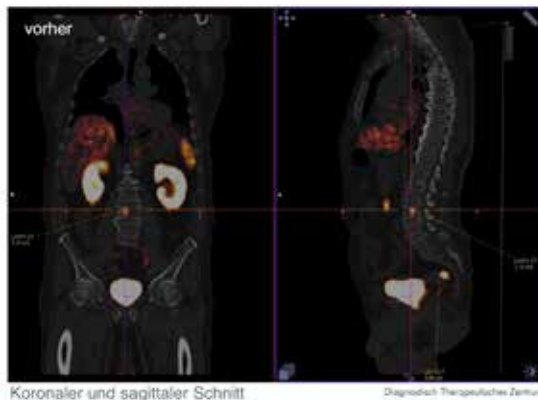
Tumöses Substrat präsakral, ossäre Filiae im Os ischii, metabol aktiver Herd der 9. Rippe linksilateral



Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



Präsakrale LK-Metastase und ossäre Filia LWK 3



Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



39

Präsakrale LK-Metastase und ossäre Filia LWK 3

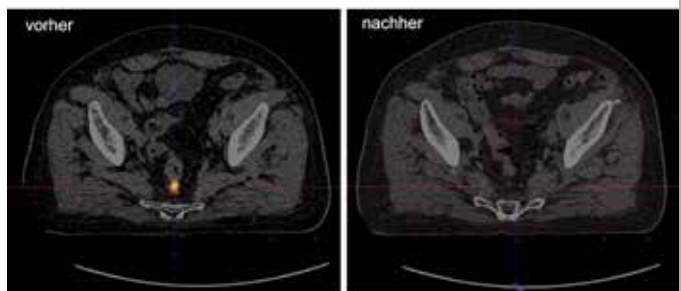


Koronärer und sagittaler Schnitt

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



Präsakraler Lymphknoten vor und nach Therapie



Transaxialer Schnitt

Diagnostisch Therapieutzes Zentrum



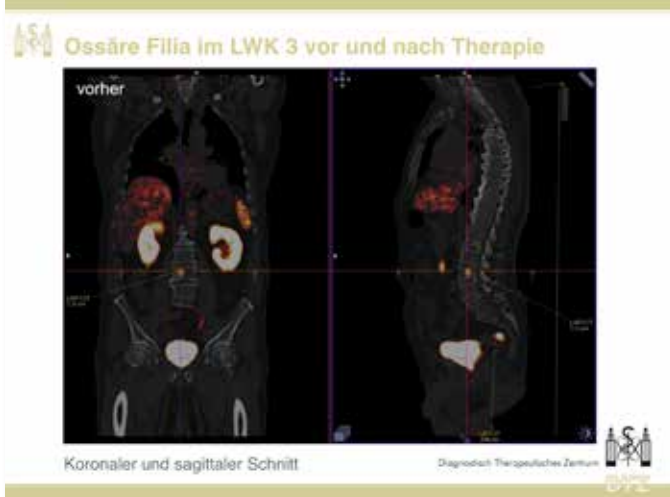
41



42



43



44



45



46



47



Resümee

- Unterscheidung zwischen Verzahnung der Diagnostik & Therapie und Theranostik
- Basis beider Ansätze: frühzeitige Erkennung von Krankheiten
- Wachsende Bedeutung der molekularen Bildgebung (Stoffwechseländerungen im Körper geschehen vor anatomischen Umbauprozessen)
- Potenzial der frühzeitigen Detektion auf die Therapie:
 - Wahl des Therapieregimes
 - Steuerung der Therapie
 - Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie
 - Vermeidung von Risiken und Nebenwirkungen (z. B. durch Dosisersparung bei Strahlentfeldengrenzung, Toxizitätseinsparung durch Absetzen einer nichtwirksamen Chemotherapie)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



48



Die Zukunft soll man nicht
voraussehen wollen,
sondern möglich machen.

Antoine de Saint-Exupéry



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

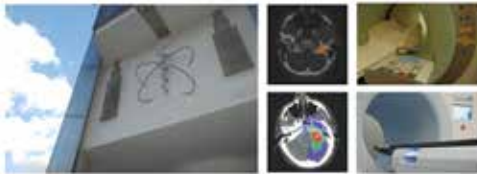


49



DTZ Berlin

Zentrum für Hybridbildgebung und Strahlentherapie



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



2. Das Potenzial der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften am Beispiel des Prostatakarzinoms

Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

Präsident der DGN e.V. und Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock

01

Universität Rostock

Universitätsmedizin Rostock

Das Potenzial der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften am Beispiel des Prostatakarzinoms
 15. Berliner PET/CT-Symposium
 17. Mai 2017
 Bernd Joachim Krause
 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
 Universitätsmedizin Rostock

02

Disclosures (2014-2016) – Bernd Joachim Krause

Travel Grants

- Janssen-Cilag
- Astellas

Research Grants

- Bayer Schering/Pharma
- TauRx Therapeutics
- Piramal
- AMGEN

Honoraria

- Janssen-Cilag
- Astellas

Advisory Board/Consultancy

A. J. Krause – Prostaglandin, Thrombozytose / Thrombozytose, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

03

Nuklearmedizin in Deutschland

DGN ↔ BDN ↔ Industrie

A. J. Krause – Prostaglandin, Thrombozytose / Thrombozytose, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

04

Molekulare Bildgebung – ein Weg-weisendes Verfahren in der Präzisionsmedizin

Vergangenheit: **Imaging Biomarker** → Welcher Patient spricht am besten an?

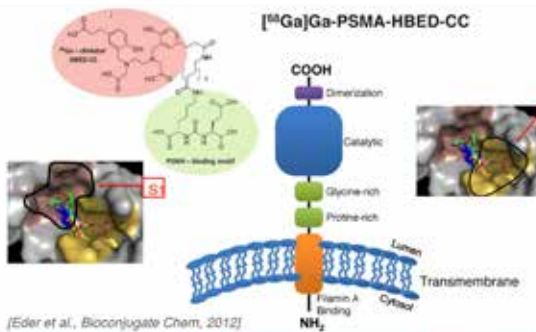
Heute und Zukunft: **Imaging Biomarker** → Molekulares Profil des Tumors → **Imaging Biomarker** → Welche Medikamente sind am geeignetsten?

A. J. Krause – Prostaglandin, Thrombozytose / Thrombozytose, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

05

PSMA Bildgebung – Zielstruktur



A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

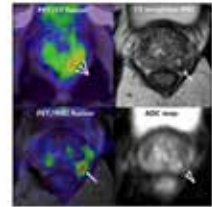
Universitätsmedizin
Rostock

06

PSMA Bildgebung und Therapie – Zielstruktur

Bild des Monats, EJNMMI, Juli 2013

- Patient, 68 Jahre
- Biopsie gesicherte Diagnose - Prostatakrebs
- PSA 18.5 ng/ml
- Gleason Score 7
- Ganzkörper PET/CT
- 1 Stunde nach Injektion von 171 MBq ⁶⁸Ga-PSMA



[Afshar-Oromieh et al., EJNMMI 2013, 40, 1629-1630]

A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

07

Ga-68-PSMA PET/CT: Evidenz Stand 2016

Review und Meta Analyse
Perera et al., Eur Urol, 2016

Meta Analyse:

16 Artikel mit 1309 Patienten
Staging und Re-Staging des Prostatakarzinoms mit Ga-68-PSMA-PET/CT

- Prozentsatz gesamt von 68Ga-PSMA positiven PETs: 40% (95% Konfidenzintervall [CI] 19–64%) für primäres Staging
- Prozentsatz gesamt von 68Ga-PSMA positiven PETs: 76% (95% CI 66–85%) für biochemisches Rezidiv
- Für die PSA Werte 0–0.2, 0.2–1, 1–2, und >2 ng/ml: Positivität 42%, 58%, 76%, und 95%

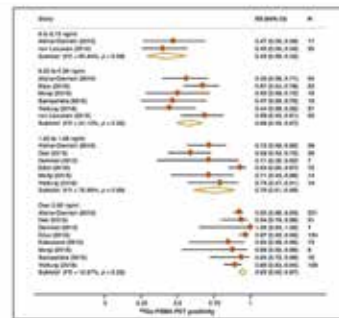
[Perera et al., Eur Urol, 2016]

A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

08

Ga-68-PSMA PET/CT: Evidenz Stand 2016



Forest Plot des Anteils der Ga-68-PSMA PET Positivität in Abhängigkeit vom PSA-Wert

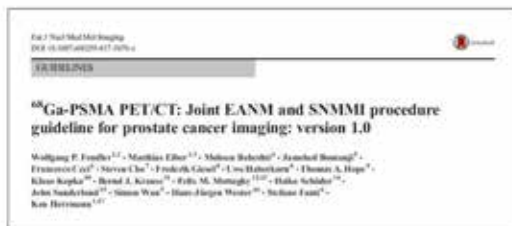
[Perera et al., Eur Urol, 2016]

A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

09

Ga-68-PSMA PET/CT: Joint EANM/SNMMI GL



Fendler et al., EJNMMI 2017, 10. März

A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

10

Ga-68-PSMA PET/CT: Deutsche Evidenz-basierte LL

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Evidenzbasierte, interdisziplinäre Leitlinie der PSMA-Liganden PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Afshar-Oromieh et al., Prostate Cancer, 2016, 17(1), 1–11

Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, evidenzbasierte und interdisziplinäre Standards für die Indikation, Durchführung, Interpretation und Dokumentation einer PSMA-Liganden PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa) zu etablieren. Diese Empfehlungen sollen helfen, sowohl die Sensitivität als auch die Reproduzierbarkeit der PSMA-Liganden PET/CT zu verbessern.

Afshar-Oromieh et al., in preparation

A. J. Krause – Prostatadruck, Theragnostik / urologische, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

Ga-68-PSMA PET/CT: Deutsche Evidenz-basierte LL

- Evidenztabelle, Methodik, Evidenzbewertung

Ahsae-Cromie et al. in preparation

© 2016 John Wiley & Sons, Ltd. *J. Forecast.* **35**, 1–12 (2016)
DOI: 10.1002/for

Universitätsmedizin
Rostock

Ga-68-PSMA PET/CT: Ziel – Klinische Leitlinien

Deutsche S3 Leitlinie

- Evidenz-basiert, höchster Level

Interdisziplinäre Leitlinie der
Qualität 58 zur Früherkennung,
Diagnose und Therapie der ver-
schiedensten Stadien des
Prostatakarzinoms • Mei

- Mehr DGN / DRG Mandatsträger
- Abstimmung DGN /DRG vor der Konsensuskonferenz im Detail
- Evidenzrecherche zu PSMA-PET/CT (DGN / DGU: geteilte Kosten)

S. J. Koppelman – *University of Wisconsin / International Studies Center* – 17-006 | 2007

Universitätsmedizin
Rostock

Ga-68-PSMA PET/CT: Ziel – Klinische Leitlinien

Deutsche S3 Leitlinie

• Evidenz-basiert, höchster Level

Interdisziplinäre Leitlinie der
Qualität 53 zur Früherkennung,
Diagnose und Therapie der ver-
schiedensten Stadien des
Prostatakarzinoms

[illegible]

© 2017 John Wiley & Sons, Ltd. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 55, 113–124 (2017)

Universitätsmedizin
Flensburg

Prostatakarzinom - Krankheitsmanagement

Operation

Bestrahlung

anti-androgene Therapie

Zweitlinien Therapien

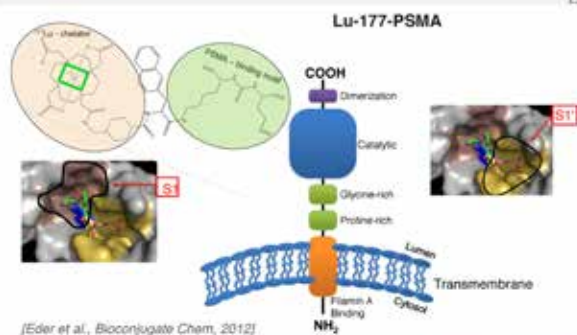
Radionuklid-basierte Therapien

- lokal
- regional
- **distante Metastasen**

B. L. Krause – Prostatokarzinom: Theragnostica / Interdisziplinäre, Berlin, 17. Mai 2013

Universitätsmedizin
Rostock

PSMA Bildgebung – Zielstruktur

(Eder et al., *Bioconjugate Chem.*, 2012)

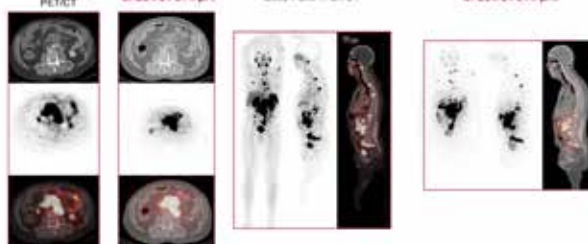
© 2006 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 260: 103–110

Universitätsmedizin
Erlangen

Prostatakrebs: Lu-177-PSMA Therapie

Prätherapeutische
Gastr-PSMA
positivPosttherapeutische
SPECTACT 24 h p. i.Prätherapeutische
Gewebe-PSMA-PET/CT

Posttherapeutische
SPECT/CT 24 h p. i.



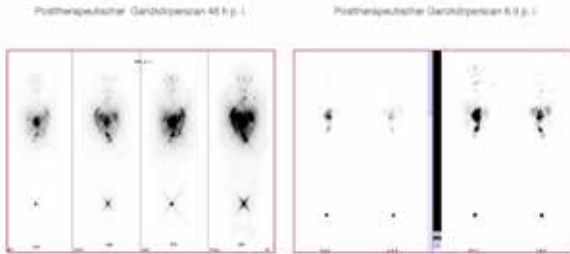
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.107604>

Universitätsmedizin
Erlangen

17

Prostatakrebs: Lu-177-PSMA Therapie

17



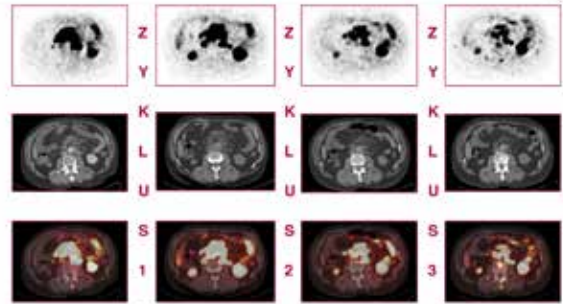
B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

18

Prostatakrebs: Lu-177-PSMA Therapie

18



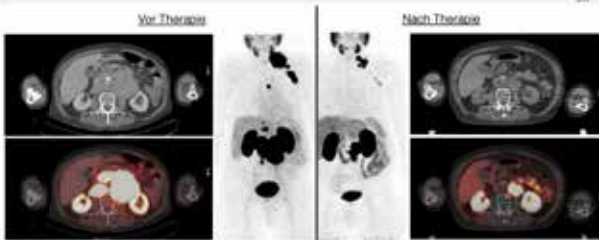
B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

19

Ga-68-PSMA-PET/CT – Ermittlung des Therapieansprechens

19



77 Jahre alter Patient mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (initial cT3a/cN1/cM0 G2b, Gleason Score von 7). Patient erhielt anti-hormonale Therapie, lokale Bestrahlungstherapie und mehrere systemische Therapien (Zytostatika, Taxantherien und Klandriol). Aufgrund der progredienten Erkrankung erhielt der Patient 3 Zyklen einer Lu-177-PSMA Therapie. Die ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT zeigte PSMA-positive Lymphknotenmetastasen und ein Therapieansprechen nach 3 Zyklen Lu-177-PSMA Therapie.

[Eiber et al., JNM, 2017, im Druck]

B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

20

Deutsche Lu-177-PSMA Therapie Initiative: Meilensteine I

20

24. April 2014
Jul – August 2015
November 2015

Kick Off Meeting

Datenakquisition

Rechtssicherung:

- Datenakquisition I & II
- Datenanforderung DGN / Sponsor
- Interessenkonflikterklärung
- Publikationen

7. Dezember 2015

Dezember 2015

Dez. 2015 – Feb. 2016

25. Februar 2016

11. März 2016

29. März 2016

29. Juni 2016

1. Workshop: Treffen der Studienzentren / Konsortium

Datenakquisition I – Review durch das Konsortium

Datenakquisition II – retrospektive Datenanalyse

Konsensus zum Protokoll „RLT mit dem Lutetium-177 markierten PSMA

Antagonist (Lu-177 DCFZ-PSMA-617)“

Vertrag mit dem potentiellen Sponsor

Datenanforderung zum potentiellen Sponsor

Publikation der Konsensusempfehlung „Therapie mit Lu-177-PSMA: Dosimetrie und

Nachfolge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom“

in „RadioMedizin 3/2016“

B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

21

Meilensteine II

21

Juni/Juli 2016

20. Oktober 2016

16. Dezember 2016

16. Januar 2017

24. Januar 2017

April 2017

27. April 2017

Vorbereitungsbemühungen für ein Treffen mit dem BfArM inklusive einer präliminären Übersicht zu dosimetrischen Daten zur Lu-177-PSMA Therapie

Publikation der retrospektiven Analyse der Daten im JNM „German multi-center study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide therapy in advanced prostate cancer patients“

Präsentation SMMI „New Therapeutic Agent Proves More Effective Treatment for Advanced Prostate Cancer“

2. Workshop: Treffen der Studienzentren des Konsortiums

Treffen mit potentiellen Sponsor – Abstimmung Vorgehen

Präsentation „Prostatakrebs: Vielseitige Resonanz auf neue Form der Diagnose und Therapie“

Erhebung von Daten zu Therapie 2016 aus dem Konsortium

Treffen der Studienzentren des Konsortiums mit dem potentiellen Sponsor zur Abstimmung des weiteren Vorgehens

B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

22

DGN: Konsensus-Leitlinie - Lu-177-PSMA Therapie

22



► Konsensus von 12 Zentren in Deutschland

Förder: BfArM, ... und Krause BJ, RadioMedizin, 2016

B. J. Krause – Protoplastikum, Theragnostik / Onkologie, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

23

Lu-177-PSMA: retrospektive Multicenter-Studie - DGN

23

German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients

Kathrin Rahbar¹, Stefan Altmann², Christian Klotz³, Sven Klotz⁴, Michael Schöler⁵, Markus Enders⁶, Richard P. Baum⁷, Ralf B. Kallweit⁸, Matthias Schmidt⁹, Alexander Dörner¹⁰, Peter Bartsch¹¹, Andreas Pott¹², Markus Lohr¹³, Ulf Lohr¹⁴, Markus Mueh¹⁵, Ulf Pösch¹⁶, Wolfgang Bönigk¹⁷, Alexander Hainke¹⁸, Felix M. Wenzel¹⁹, Jan Kahl²⁰, Philipp Simon Meyer²¹, Maria Henschel²², Maria Böttger²³, Maria Bruggemann²⁴, Wolfgang Peter Fendler²⁵, and Bernd Joachim Krause²⁶

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany; ²Department of Nuclear Medicine, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴Department of Nuclear Medicine, University of Würzburg, Würzburg, Germany; ⁵Department of Nuclear Medicine, University of Göttingen, Göttingen, Germany; ⁶Department of Nuclear Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁷Department of Nuclear Medicine, University of Jena, Jena, Germany; ⁸Department of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁹Department of Nuclear Medicine, University of Mainz, Mainz, Germany; ¹⁰Department of Nuclear Medicine, University of Mannheim, Mannheim, Germany; ¹¹Department of Nuclear Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany; ¹²Department of Nuclear Medicine, University of Münster, Münster, Germany; ¹³Department of Nuclear Medicine, University of Regensburg, Regensburg, Germany; ¹⁴Department of Nuclear Medicine, University of Rostock, Rostock, Germany; ¹⁵Department of Nuclear Medicine, University of Tübingen, Tübingen, Germany; ¹⁶Department of Nuclear Medicine, University of Ulm, Ulm, Germany; ¹⁷Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ¹⁸Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ¹⁹Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²⁰Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²¹Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²²Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²³Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²⁴Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²⁵Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany; ²⁶Department of Nuclear Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is a promising new therapeutic agent for advanced prostate cancer (mCRPC). Aim of the study was to evaluate efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in a large cohort of patients. Methods: One hundred forty-five patients (median age, 70.4 years, 40-85 years mCRPC, mean treated with...

abstract to evaluate the clinical benefit of the new therapy in patients with mCRPC. Key Words: prostate cancer, PSMA-617, mCRPC, radioligand therapy. J Nucl Med 2017; 58:44-49 DOI: 10.2967/jnumed.116.12696

Rahbar K., ... und Krause B.J. J Nucl Med. 2017, Januar

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

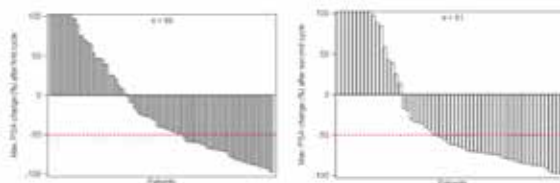
Universitätsmedizin Rostock

24

Lu-177-PSMA: retrospektive Multicenter-Studie - DGN

24

248 Therapiezyklen bei 145 Patienten



Waterfall plots of maximum PSA change (%) after the first cycle (A) and after the second cycle (B). PSA increase of more than 100% was cropped due to simplification.

Rahbar K., ... und Krause B.J. J Nucl Med. 2017, Januar

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

25

Lu-177-PSMA: retrospektive Multicenter-Studie - DGN

25

Aktueller Stand

- Die retrospektive Multicenterstudie mit Lu-177-PSMA-617 Radio-Liganden-Therapie zeigt ein günstiges Sicherheitsprofil und eine hohe Effizienz
- Die Daten erlauben den Schluss, dass die Lu-177-PSMA-617 Radio-Liganden-Therapie **günstigeres Sicherheitsprofil** und eine höhere Effizienz als andere Drittlinien-Therapien bei Patienten mit mCRPC aufweist
- Zukünftige Phase I/III Studien sind auf dem Weg, um einen potentiellen Überlebensvorteil für Patienten zu untersuchen

Rahbar K., ... und Krause B.J. J Nucl Med. 2017, Januar

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

26

Pressemitteilung USA

26

SNM SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING

Press Release
For Immediate Release
Media Contact: Laura Collins
703-632-6771, lcollins@snmmi.org

New Therapeutic Agent Proves More Effective Treatment for Advanced Prostate Cancer

Roanoke, Virginia – A German multicenter study, initiated by the German Society of Nuclear Medicine, demonstrates that Lutetium-177 (Lu-177)-labeled PSMA-617 is a promising new therapeutic agent for radioligand therapy (RLT) of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The study is published in the January 2017 issue of *The Journal of Nuclear Medicine*.

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is overexpressed in prostate cancer and even more so with castration-resistant disease. This makes development of new tracers for PSMA-targeted radionuclide therapy a promising treatment approach. Prostate cancer deaths are usually the result of mCRPC, and the standard treatment for men with mCRPC has been less than ideal.

"Previous studies, with small numbers of patients have indicated the high potential of this new therapeutic option," explains Kathrin Rahbar, MD, University Hospital Münster. "This study of a large number of patients at multiple healthcare facilities, however, confirms the efficacy and safety of Lu-177-PSMA-617 radioligand therapy."

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

27

Pressemitteilung Deutschland

27

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



Spezialisierte
Nuklearmedizin, 15
0-1000-10000000
Tel.: 030 260 100-0 Fax: 030 260 100-100
E-Mail: info@dgn-germany.de
www.dgn-germany.de

Pressemitteilung Prostatokrebs: Weltweite Resonanz auf neue Form der Diagnose und Therapie

(Witten, 23. Januar 2017) Das Prostatokarzinom ist die häufigste Kreislaserkrankung des Mannes. In jedem Jahr erkranken allein in Deutschland mehr als 60.000 Männer. Durch die Entdeckung des Wirkstoffs PSMA-617 können mit einem nuklearmedizinischen Verfahren jetzt wichtige Hinweise über die Ausbreitung dieser Tumorerkrankung gegeben werden, was entscheidend zu einer genauen Diagnose beiträgt. Außerdem ist mit dem neuen Verfahren eine wirksame Therapie des Prostatokarzinoms möglich, welche unter Experten weltweit große Aufmerksamkeit hervorgerufen hat.

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

28

Lu-177-PSMA: Aktuell publizierte (retrospektive) Studien

28

Table 2. Overview of currently published trials.					
	First cycle (n=100%)	Second cycle (n=100%)	Third cycle (n=100%)	Fourth cycle (n=100%)	Overall (n=100%)
Study 1 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 2 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 3 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 4 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 5 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 6 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 7 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 8 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 9 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 10 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 11 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 12 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 13 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 14 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 15 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 16 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 17 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 18 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 19 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%
Study 20 (2016, n=100)	100%	100%	100%	100%	100%

Emmett L., et al. J. Nucl Med. 2017; 58:60

B. J. Krause - Prostatokrebs: Therapien / Internistik, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin Rostock

29

Lu-177-PSMA: klinische Studien

29

1. Phase I Dose-escalation Study of Fractionated ^{177}Lu -PSMA-617 for Progressive Metastatic CRPC" (USA)
2. Phase II: "PSMA-directed EndoRadiotherapy of Castration-resistant prostate cancer (PERCIST). A phase II clinical trial" (USA)
3. Phase I/Phase II: "Radionuclide therapy using Lutetium-177 prostate specific membrane antigen (PSMA): a pilot study in men with CRPC (LuPSMA trial)" (Australia)
4. **Phase II (transition to Phase III?): International multi-center trial - protocol in the process of being drafted (International)**
5. Phase II Lu-177-PSMA + Enzalutamide: National multi-center Investigator Initiated Trial (Germany)

B. J. Krause - Prostate Cancer: Precision / Personalized, Berlin, 17. Mai 2017

Universitätsmedizin
Rostock

30

Universität
Rostock

Universitätsmedizin
Rostock


Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Universitätsmedizin Rostock, Universität Rostock

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. B. J. Krause, bernd.krause@med.uni-rostock.de

ALZHEIMERDEMENTZ

► Referenten:



PD Dr. O. Peters



Dr. N. Koglin



Dr. H. Stobbe



Dr. P. Franz

TEIL A

3.

Die Herausforderung der Früh- und Differenzialdiagnose bei leichten kognitiven Defiziten aus klinischer Perspektive

PD Dr. med. Oliver Peters

Oberarzt der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

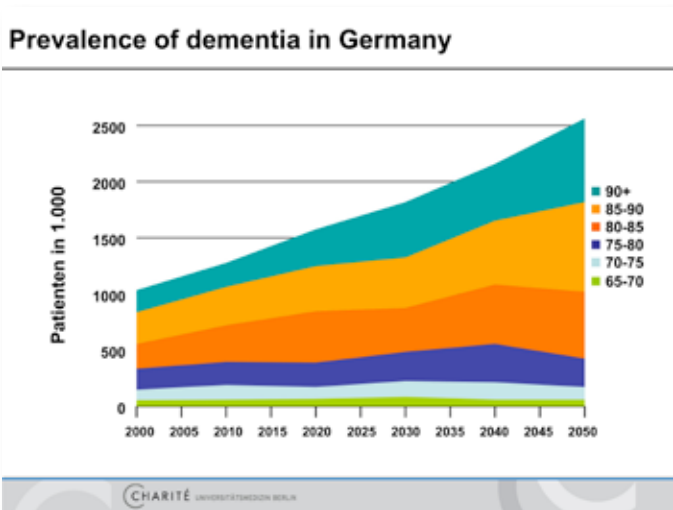
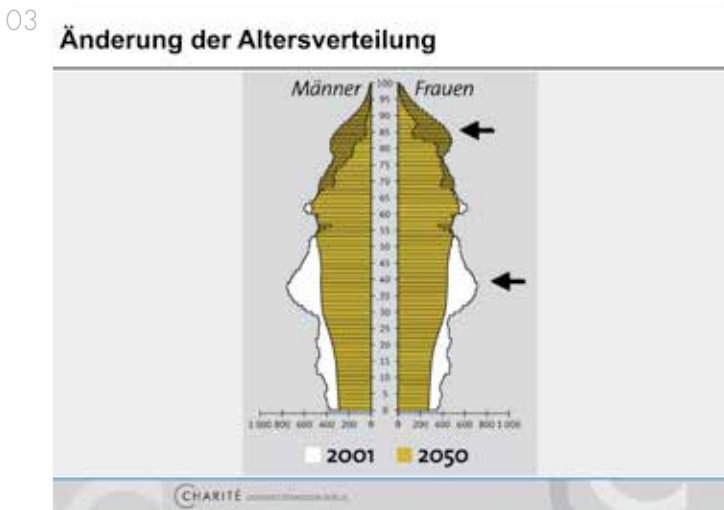
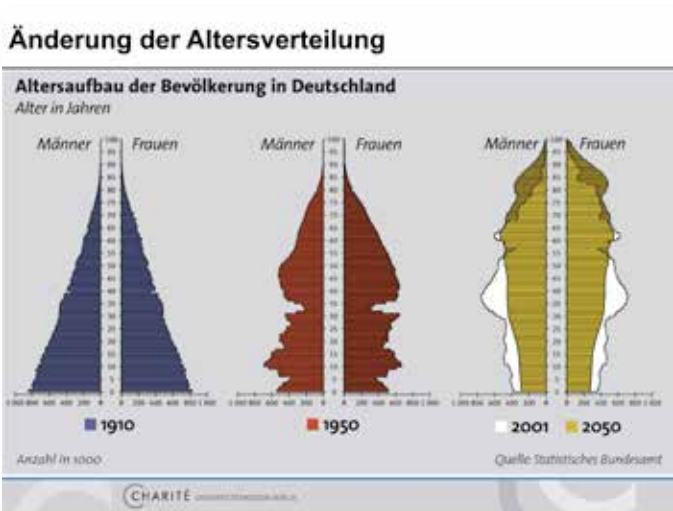
01

15. Berliner PET/CT-Symposium, 17.05.2017
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

Die Herausforderung der Früh- und Differentialdiagnose bei leichten kognitiven Defiziten aus klinischer Perspektive

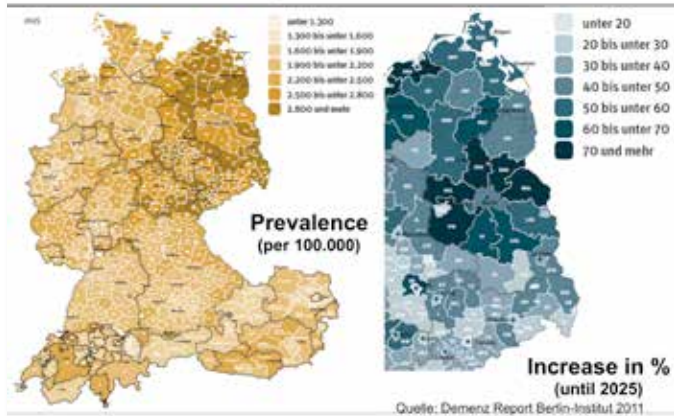


PD Dr. Oliver Peters
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



05

Dementia in Germany



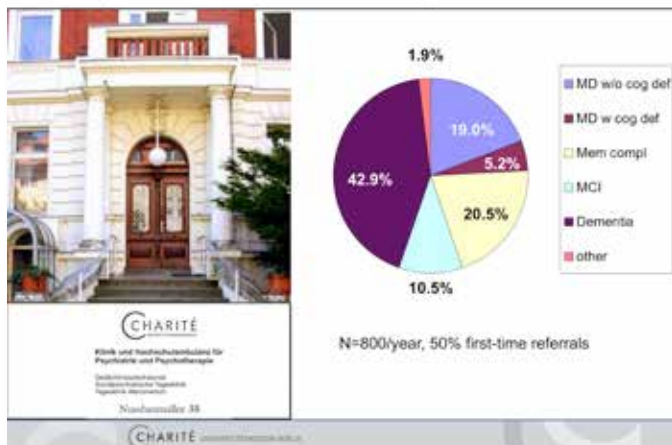
Wer wird dement?



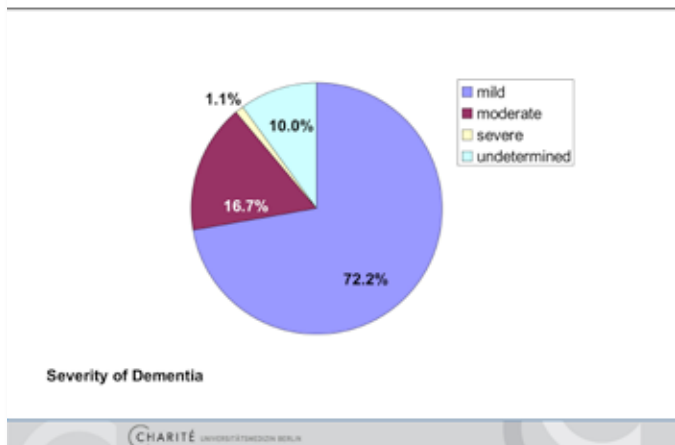
'MCI refers to the state of cognition and functional ability between normal aging and very mild AD' (Petersen, 2001)

07

Memory Clinic: Diagnostisches Spektrum

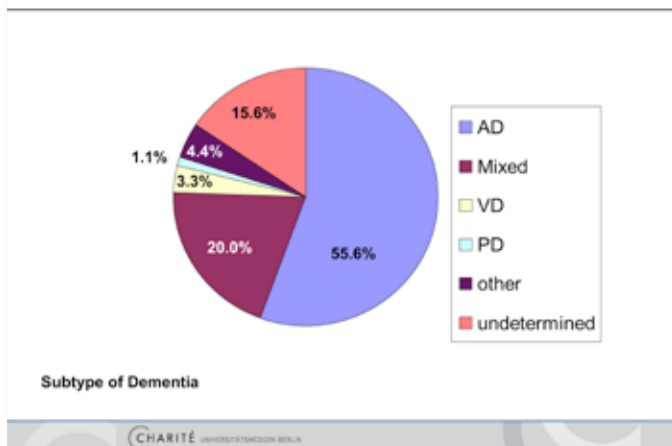


Schweregrad der Demenz und Ätiologie

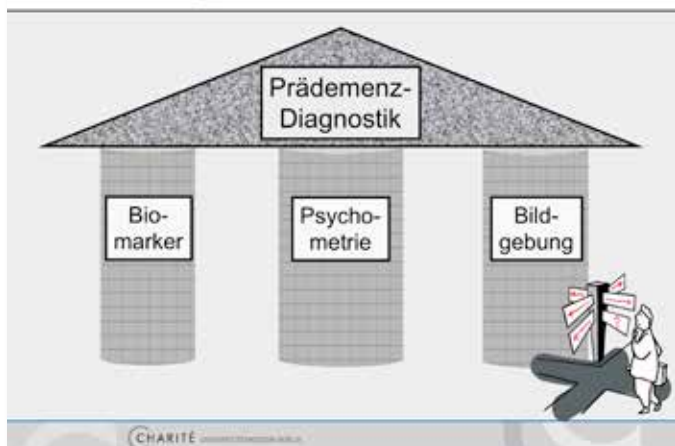


09

Schweregrad der Demenz und Ätiologie

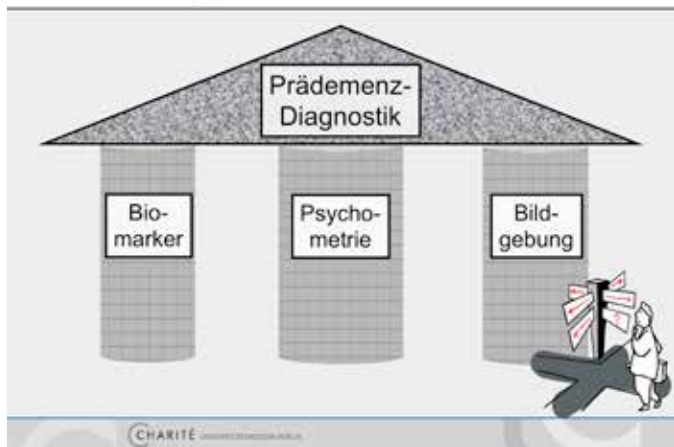


Säulen der Diagnostik



17

Säulen der Diagnostik



18

Gedächtnissprechstunde und Zentrum für Demenzprävention Klinik für Psychiatrie - CBF und Experimental Research Center - CBB

This block contains a collage of information about the Memory Clinic and Center for Dementia Prevention. It includes a photograph of a modern building, a list of staff members, a grid of faces, a group photo of people in orange vests, and logos for Charité and DZNE.

Mitarbeiter

- Manuel Fuentes-Casan
- Brigitte Haas
- Diemar Hauser
- Marie-Charlotte Heilmann
- Ame Kostermann
- Katja Lindner
- Katja Lutter
- Herind Megges
- Heidrun Mehling
- Felix Menne
- Miriam Pöglinger
- Sophia Röhling
- Carola Schipke
- Katja Stille

Kooperationspartner National

- Wolfgang Maier (Bonn)
- Johannes Kornhuber (Erlangen)
- Jens Wittang (Göttingen)
- Frank Jessen (Köln)
- Lutz Felsch (Mannheim)
- Stefan Teipel (Rostock)
- Adriano Ramirez (Bonn)
- Piotr Lewczuk (Erlangen)
- Alexander Drosch (Köln)

Kooperationspartner International

- Gert Multhaup (Montreal)
- Peter Jelle Visser (Maastricht)

Kooperationspartner Charité & MDC (Bf)

- Ralph Buchert
- Frank Heppner
- Holmut Köttemann
- Thoralf Niendorf
- Josef Priller
- Nikolaus Rajmisky
- Ench Wanker

Mitglied von:

- DZNE
- Neuroallianz

Plaques als Indikator für Alzheimer? Funktionsweise von Amyloid-Tracern in der nuklearmedizinischen Bildgebung

Dr. rer. nat. Norman Koglin

Leiter der Abteilung Translational Medicine/Scientific Operations
der Piramal Imaging GmbH, Berlin



Plaques als Indikator für Alzheimer?

Funktionsweise von Amyloid-Tracern in der nuklearmedizinischen Bildgebung

Dr. Norman Koglin
Piramal Imaging GmbH, Berlin

Morbus Alzheimer – Eine globale Herausforderung des 21. Jahrhunderts

Steigende Belastungen (Zahlen für Deutschland)

Demenz-Patienten! (Taus.)	>1.5 2014	>2.6 2040
Kosten der AD Demenz! (pro Jahr / pro Patient)	Leichte AD: 15.739€ Mittlere AD: 28.941€ Schwere AD: 44.662€	

Welche Möglich- keiten bietet die Amyloid PET- Bildgebung?

Alzheimer-Diagnose

- Frühere und genauere Diagnose ist wichtig
- 20-30% der Patienten mit milder Form von AD werden ohne Einsatz von Biomarkern falsch diagnostiziert
- Biomarker: Hohe Übereinstimmung von Aβ42 Liquor-Messungen & Amyloid-PET

1. Frühere und genauere Diagnose
2. Verbesserung des Patientenmanagements
3. Entwicklung kausaler Therapien

*Dt. Alzheimer-Gesellschaft e.V. Informationsblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen (2016)
/Boess et al. Kosten der Alzheimer-Erkrankung in Deutschland. Gesundheitsökonomik Qual. Manag. 2016; 21: 232-241
Norman Koglin • Amyloid PET • 15. Berliner PET/CT-Symposium 2017

Seite 8

Amyloid-beta und Tau Ablagerungen – Pathologische Kennzeichen der AD

Amyloid-beta

"Plaque"
Ablagerungen beginnen lange Zeit
vor dem kognitiven Abbau



Tau

"Neurofibrilläre Bündel"
Ablagerung korreliert mit
kognitivem Abbau

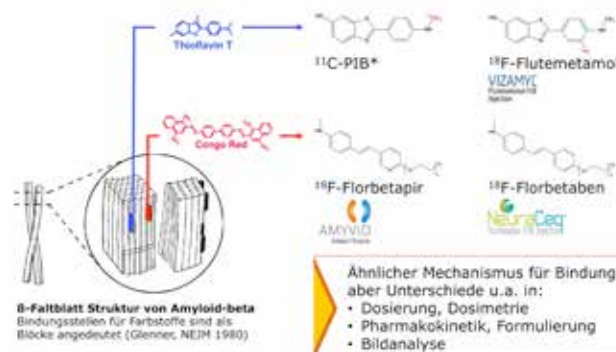


**Das Vorliegen einer AD-Pathologie war bisher nur durch
den Nachweis von amyloid-beta Plaques und neurofibrillären
Tau-Bündeln durch Autopsie möglich**

Abbildungen: Spielmeyer, W. Histopathologie des Nervensystems (Julius Springer, 1922)
Norman Koglin • Amyloid PET • 15. Berliner PET/CT-Symposium 2017

Seite 9

Von Farbstoffen zu Amyloid-beta PET-Tracern



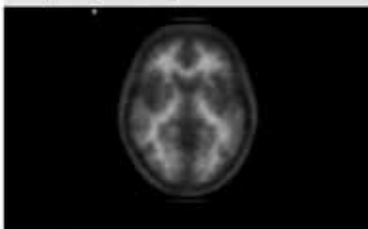
* 11C-PIB ist nicht zugelassen
Norman Koglin • Amyloid PET • 15. Berliner PET/CT-Symposium 2017

Seite 10

05

Amyloid-PET: Beispiele

Amyloid-beta negativ



Bestätigt in Phase3
Histopathologie Studien
Birchowsky
Silber färbung

Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 5

06

Amyloid-PET: Beispiele

Amyloid-beta positiv



Bestätigt in Phase3
Histopathologie Studien
Birchowsky
Silber färbung

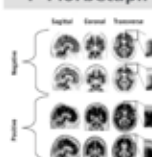
Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 6

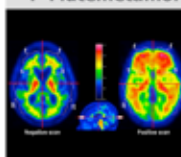
07

Amyloid-PET Tracer: Zugelassen zur Darstellung der Plaque-Dichte

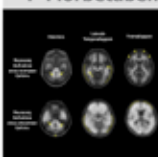
¹⁸F-Florbetapir



¹⁸F-Flutemetamol



¹⁸F-Florbetaben



- Jeder Tracer hat seine eigenen Richtlinien zur Darstellung und Befundung
- Alle zugelassenen Amyloid PET-Tracer erfordern die Absolvierung einer speziellen Schulung für die visuelle Befundung

Quellen: Fachinformationen von Florbetapir, Flutemetamol und Florbetaben

Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 7

08

Aktuelle Anwendungen der Amyloid-PET

Zugelassen und verfügbar in der klinischen Routine:

„Zur Darstellung der Dichte neuritischer β -Amyloid-Plaques im Gehirn von Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf eine Alzheimer Erkrankung oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden. Der Einsatz erfolgt in Verbindung mit anderen klinischen Untersuchungen.“

→ Gegenwärtig jedoch keine Erstattung

Studien zum Nachweis des klinischen Nutzens laufen

Zum Beispiel: USA (IDEAS), EU (AMYPAD), u.a. nationale/regionale Studien

→ Grundlage für zukünftige Erstattung

Unterstützung der Entwicklung kausaler Therapien

Zum Patienten-Screening & Therapie-Monitoring

Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 8

09

Meta-Analyse bereits publizierter Daten zum klinischen Nutzen der Amyloid-PET

Publikationen der letzten 3-4 Jahre in verschiedenen Populationen

19 Datensätze (2.111 Personen) zu Diagnose-Änderungen nach PET

12 Datensätze (1.546 Personen) zu Änderungen des Patientenmanagements



Quelle: unveröffentlichte Meta-Analyse Pirmal Imaging

Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 9

10

Meta-Analyse bereits publizierter Daten zum klinischen Nutzen der Amyloid-PET

Publikationen der letzten 3-4 Jahre in verschiedenen Populationen

12 Datensätze (1.499 Personen) zu Diagnose-Änderungen nach PET +/-

7 Datensätze (1.054 Personen) zu Änderungen der Medikation nach PET +/-

~31% der Diagnosen werden nach Amyloid-PET verändert
• Amyloid-PET negativ: ~42%
• Amyloid-PET positiv: ~25%

Konfidenz in die klinische Diagnose erhöht sich nach Einbeziehung von Amyloid-PET
+16-44%

In ~33% der Fälle ändert sich die Medikation nach Amyloid-PET
• Amyloid-PET negativ: ~20%
• Amyloid-PET positiv: ~42%

Quelle: unveröffentlichte Meta-Analyse Pirmal Imaging

Norman Koglin • Amyloid-PET • 25. Berliner PET/CT Symposium 2017

Seite 10

11

Amyloid-PET ist jetzt Bestandteil bei der Entwicklung vieler kausaler AD Therapien



Seite 11

12

Beispiel: Bedeutung der Amyloid-PET in der Biogen Aducanumab-Studie

Amyloid-PET zum Patienten-Screening & zur Therapieverlaufs-kontrolle
39% der untersuchten Patienten (mild-pro-dromale AD) wurden aufgrund negativer Amyloid-PET ausgeschlossen

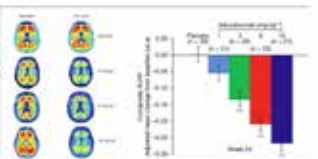


Sept 1 2016

Sevigny et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature. 2016; 537(7618):50-6.
Norman Koglin • Amyloid PET • 25. Basiskonferenz PET/CT Symposium 2017

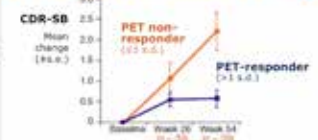
Seite 12

Dosis-abhängige Reduzierung der Amyloid-Plaques



→ Laufende Phase 3 Studie muss Ergebnisse bestätigen

Verringerung des PET-Signals korreliert mit Stabilisierung der kognitiven Leistung



13

Zusammenfassung

Amyloid-PET: Direkte Detektion von Amyloid-Plaques

- Plaques sind notwendig aber nicht ausreichend für AD Diagnose → Indikator
- Positiver Scan: Konsistent mit einer AD Diagnose, aber nicht diagnostisch
- Negativer Scan: Keine Plaques → AD kann sicher ausgeschlossen werden

Klinischer Nutzen

Nachweis wird gegenwärtig erbracht: Änderungen in Diagnose und Patienten-Management nach Amyloid-PET

Entwicklung kausaler AD Therapien

Ein positiver Amyloid-PET Scan ist jetzt Einschlusskriterium in den meisten Phase 3 Studien mit vielversprechenden neuen Wirkstoff-Kandidaten

Norman Koglin • Amyloid PET • 25. Basiskonferenz PET/CT Symposium 2017

Seite 13

Differenzialdiagnostik der Demenz mittels bildgebender Verfahren

Dr. med. Hanno Stobbe

Facharzt für Radiologie am DTZ Berlin

01



Die Differenzialdiagnose der Demenz mittels bildgebender Verfahren

H. Stobbe
17. Mai 2017

Dr. Alois Alzheimer
(1864-1915)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

02



Demenzerkrankungen

Häufige demenzassoziierte Erkrankungen

- Alzheimer-Erkrankung: 60% (60 J.: 1%, 85 J.: 25%)
- Vaskuläre Demenz: <15%
- Mischformen (M. Alzheimer – vaskuläre Demenz): 15%
- Lewy-Körperchen-Demenz (DLB): 5%
- Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) und Parkinson-assoziierte Demenz (PDD): 5%

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

03



Demenzerkrankungen

Weitere demenzassoziierte Erkrankungen (2%)

- Degenerativ (Progressive supranukleäre Paralyse, Huntington-Erkrankung)
- Entzündlich (z.B. Limbische Enzephalitis)
- Strukturell (Normaldruckhydrozephalus)
- Vaskulär (Durale av-Fistel, Leptomeningeale Hämorrhagie)
- Metabol (Wernicke-Enzephalopathie)
- Tumoren (z.B. Meningeom, GBM, Lymphom)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

04



Demenzerkrankungen

Leukenzephalopathien bei (älteren) Demenzpatienten (1)

- Metachromatische Leukodystrophie (adulte Form)
- Globoide Leukodystrophie (Krabbe)
- Adrenomyeloneuropathie
- Mitochondriopathien
- Fabry-Erkrankung
- Leukoencephalopathy with vanishing white matter
- Zerebrotendinöse Xanthomatose

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

05

5.4 Demenzerkrankungen

Leukenzephalopathien bei (älteren) Demenzpatienten (2)

Fragiles X-Prämutations-Tremor-Ataxie-Syndrom

HIV-Enzephalitis

CADASIL

Vaskulitis (SLE, M. Behcet, Riesenzellarteriitis, Sjögren-Syndrom, Polyarteriitis nodosa)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

06

5.4 M. Alzheimer: In vivo-Biomarker

Amyloid- β -Plaques-Ablagerung:

- Liquor: Amyloid- β erniedrigt
- PET: Retention von Amyloid-Tracern

Neurodegeneration:

- Liquor: Tau- und Phosphotau-Protein erhöht
- FDG-PET: Hypometabolismus temporal und/oder parietal
- MRT: Atrophie temporomesial
 - Ablagerung der Neurofibrillen im entorhinalen Kortex
 - Entspricht Stadien I-II nach Braak (insg. Stadien I-VI)
 - Frühe Störungen Gedächtnis/Geruchswahrnehmung

Serrano-Pozo A, Froesch MP, Masliah E, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

07

5.4 M. Alzheimer: Amyloidplaque-Verteilung

Price JC, et al. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 25: 1528-1547, 2005

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

08

5.4 M. Alzheimer: Neurodegeneration (Braak 1991)

Serrano-Pozo A, Froesch MP, Masliah E, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

09

5.4 M. Alzheimer: In vivo-Biomarker

A.

B.

Jack CR, Jr, Vemuri P, Wiste HJ, et al. Arch Neurol. 2011;68:1526-1535

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

10

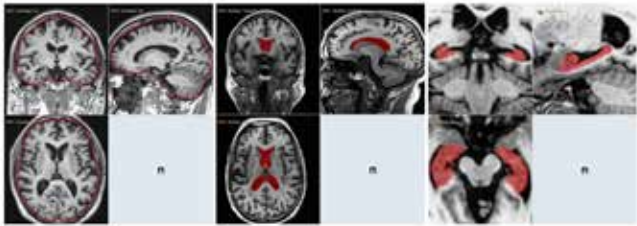
5.4 M. Alzheimer: In vivo-Biomarker

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Lancet Neurol. 2013; 12(2): 207-216

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum UPE

11

M. Alzheimer – MR-Volumetrie



Hirn Seitenventrikel Hippocampus

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

12

M. Alzheimer – MR-Volumetrie

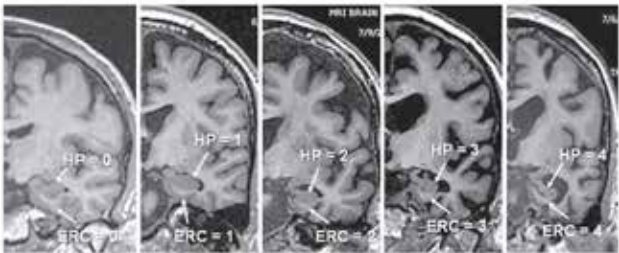
- Längsschnittuntersuchungen
 - Wirkung von Medikation, Spontanverlauf
- Subtile Volumenänderung visuell nicht erfassbar
- Automatisierte volumetrische Analyse (3D-GRE)
- Jährl. Volumenverlust:
 - Alzheimer-Pat.: 4,66%
 - Gesunde: 1,41%
- MCI, Übergang in M. Alzheimer
 - mit Atrophie: 29%
 - ohne Atrophie: 8%

McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC. Radiology 2009; 251: 195–205

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

13

M. Alzheimer: Temporomesiale Atrophie



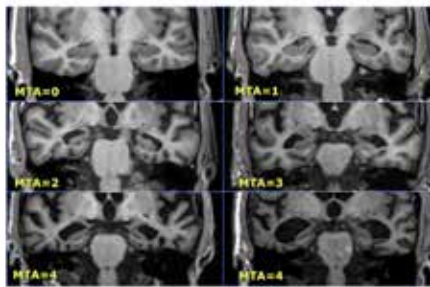
HP = 0, ERC = 1 HP = 1, ERC = 2 HP = 2, ERC = 3 HP = 3, ERC = 4 HP = 4, ERC = 5

Veron D, Loewenstein DA, Potter E, et al: Dement Geriatr Cogn Disord 2011;31:276-283.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

14

M. Alzheimer: Temporomesiale Atrophie



Score 0: normal
Score 1: erweiterte Fissura choroidea
Score 2: auch erweitertes Temporalhorn
Score 3: moderate Atrophie Hippocampus
Score 4: deutliche Atrophie Hippocampus

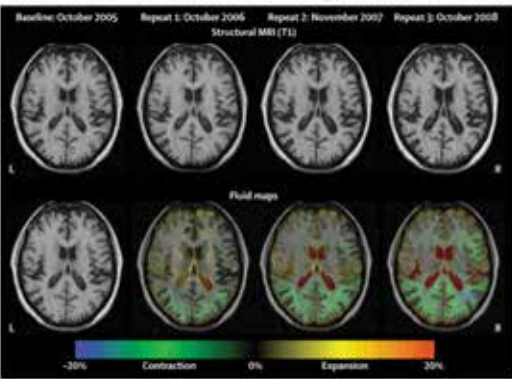
< 75 J.: Score ≥ 2 pathol.
> 75 J.: Score ≥ 3 pathol.

Westman E et al. Sensitivity and Specificity of Medial Temporal Lobe Visual Ratings and Multivariate Regional MRI Classification in Alzheimer's Disease. PLoS ONE 6: 07 e22506. doi:10.1371/journal.pone.0022506

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

15

M. Alzheimer: Parietale Atrophie



Baseline: October 2005 Repeat 1: October 2006 Repeat 2: November 2007 Repeat 3: October 2008

Structural MRI (T1)

Fluid maps

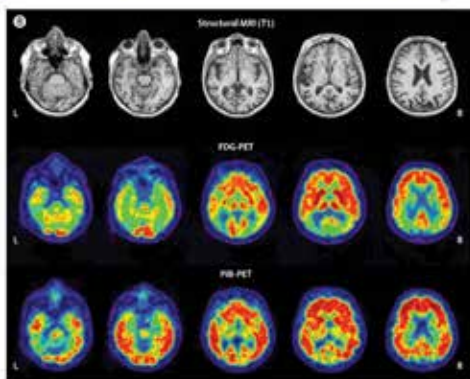
~30% Contraction 0% Expansion 20%

Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM. The Lancet/Neurology, Vol. 11, No. 2, p170–17, 2012.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

16

M. Alzheimer: Posteriore cortikale Atrophie



Structural MRI (T1)

FDG-PET

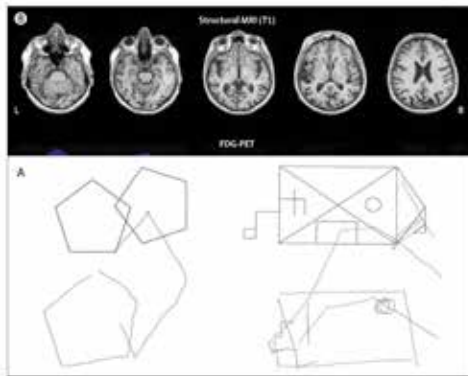
PS-PET

Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM. The Lancet/Neurology, Vol. 11, No. 2, p170–17, 2012.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

17

M. Alzheimer: Posteriore kortikale Atrophie



Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM. The Lancet/Neurology. Vol. 11, No. 2, p170-17, 2012.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



18

M. Alzheimer – MR-Volumetrie

		Sensitivität	Spezifität
AD	FDG-PET	100%	92%
	MRT	74%	92%
MCI	FDG-PET	89%	85%
	MRT	73%	81%

n=1112 Pat.!

Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. AJNR. 2009; 30(2):404-10

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



19

M. Alzheimer – MR-Volumetrie:

- Vergleich Genauigkeit bei Pat. mit leichter AD
 - FDG-PET: 89%
 - MR-Volumetrie: 83%
 - PET/MR: 94%

Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:801-09

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



20

Vaskuläre Demenzen

- Problematische Unterscheidung M. Alzheimer – vaskuläre Demenz
- Hachinski-Ischämie-Score
- NINDS-AIREN-Kriterien
 - Klin. Charakteristika einer Demenz
 - Klin. Charakteristika zerebrale Gefäßerkrankung
 - Zeitl. Zusammenhang zw. beiden oder plötzlicher Beginn und/oder fluktuierender Verlauf der Demenz
 - Bestätigung vaskulärer Läsionen durch zerebrale Bildgebung/Histopathologie

Hachinski VC, Iliff LD, Zihka E et al. Arch Neurol 1975; 32: 632-637

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Neurology 1993; 43: 250-260

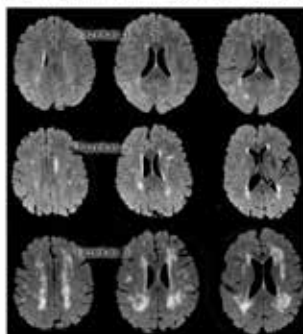
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



21

Vaskuläre Demenzen

Leukenzephalopathie in mdst. 1/4 der weißen Substanz: ausreichend für Demenz-Entwicklung (Fazekas-Stadien)



www.radiologyassistant.nl

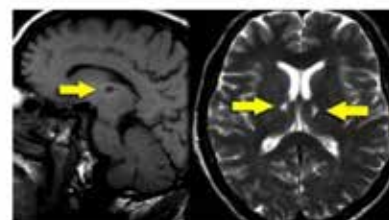
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



22

Vaskuläre Demenzen: Strategische Infarkte

- A. cerebri media: Parietotemporale/ temporooccipitale Areale, Gyrus angularis
- A. cerebri posterior: Thalamus paramedian, Inferioren medialer Temporalappen
- Grenzoneninfarkte: Superior frontal/parietal
- Lakunäre Infarkte: Thalamus bilateral



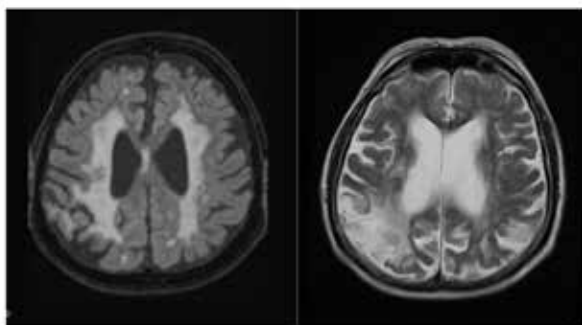
www.radiologyassistant.nl

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



23

Vaskuläre Demenzen: Strategische Infarkte



Leukenzephalopathie und Grenzzoneninfarkt

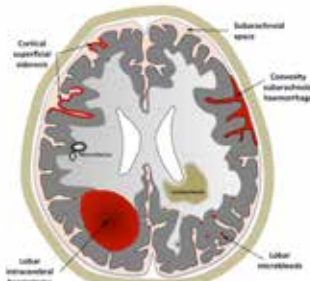
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



24

Mischformen – Zerebrale Amyloidangiopathie

- Mischformen M. Alzheimer – vaskuläre Demenz häufig
- 27-32% „gesunde“ ältere Menschen
- 82-88% der Alzheimer-Patienten



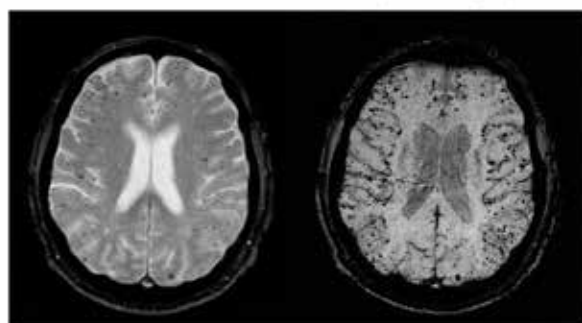
Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:124-137.

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



25

Mischformen – Zerebrale Amyloidangiopathie



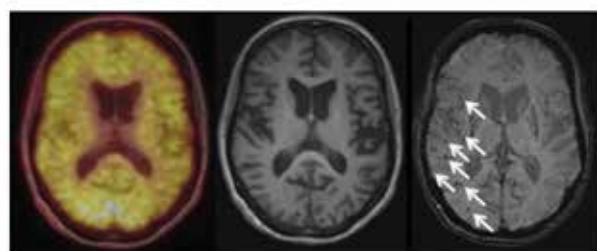
E.M. Haacke, Z.S. Dell'Proposto, S. Chaturvedi, et al. AJNR 2007; 28 (2):316-317

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



26

Mischformen – Zerebrale Amyloidangiopathie



Amyloid-PET/MRT

MRT (T1 MPRAGE)

MRT (SWI)

Drzezga A, Barthel H, Minoshima S, Sabri O. J Nucl Med 2014

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



27

Lewy-Körperchen-Erkrankung

Formen:

- Demenz mit Lewy-Körperchen
- Morbus Parkinson mit begleitender Alzheimer-Pathologie
- Lewy-Körperchen-Variante des Morbus Alzheimer

Symptome:

- Fluktuation der kognitiven Leistung
- visuelle Halluzinationen
- Parkinsonähnliche Symptomatik

Amyloid-PET:

- ca. 2/3 der Fälle positiv

Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET imaging in Lewy Body Disorders. Am J Geriatr Psychiatry 2013; pii: S1064 – 7481 (13) 00168-1.

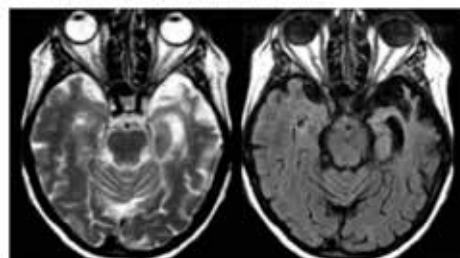
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



28

Frontotemporale Lobärdegeneration

- Syn.: M. Pick, semantische Demenz, logopenische progressive Aphasie
- Ablagerung von Tau- oder Nicht-Tau-Proteinen
- Amyloid-PET: negativ
- Frontotemporale, asymmetrische Atrophie



www.radiologyassistant.nl

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



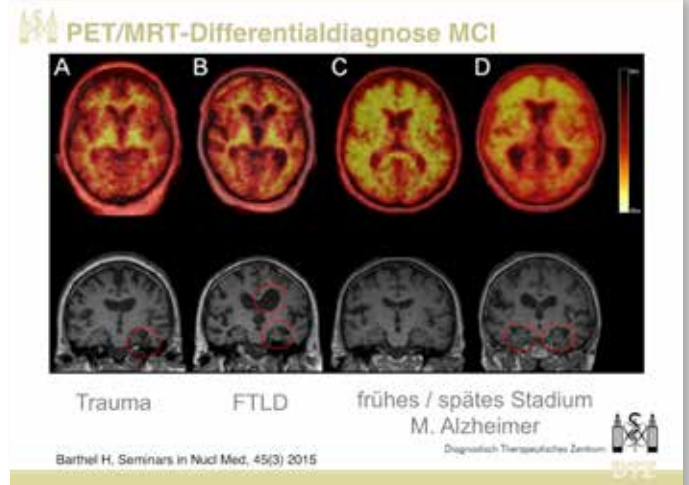
29

MRT-Differentialdiagnose Demenz

	AD	VasD	FTLD
Hippocampusatrophie	+++	++	++
Temporale Atrophie	++	+	+++
Frontale Atrophie	-	+	+++
Parietale Atrophie	++	+	-
Lakunen	-	+++	-
WM-Läsionen	-	+++	-
Strateg. Infarkte	-	+++	-

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum UPE

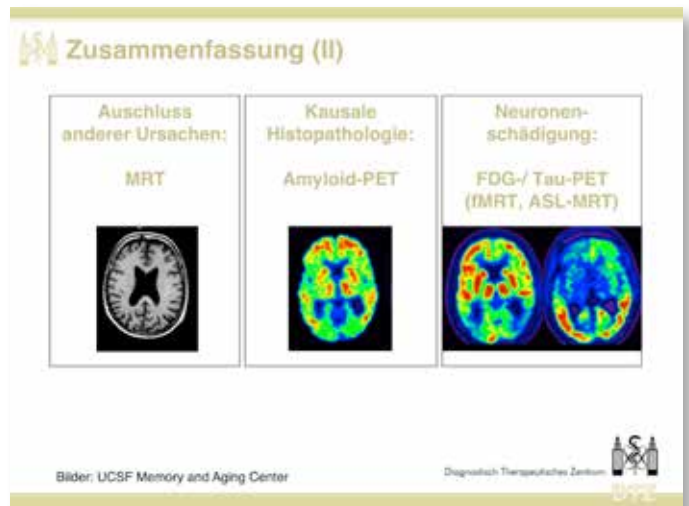
30



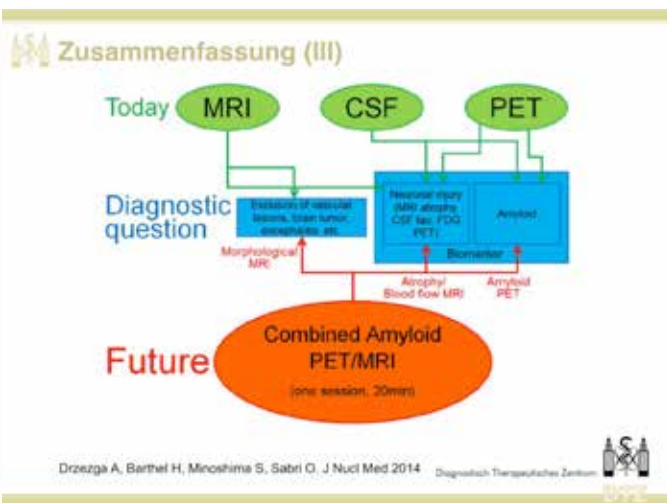
31

- ### Zusammenfassung (I)
- Frühd Diagnose :**
frühe Detektion histopathologischer Befunde
Bewertung der neuronalen Schädigung
 - Differentialdiagnose:**
kausales pathologisches Korrelat
topographisches Muster der neuronalen Schädigung
 - Follow up/Therapiekontrolle:**
Patientenauswahl und Therapiekontrolle für neue, spezifische Therapieformen
 - Biomarker-System**
Integration von klinisch/neuropsychologischer Diagnostik und Bildgebungsmethoden - PET, MRT (fMRT, ASL-MRT)
- Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum UPE

32



33



34

"Aristotle taught that the brain exists merely to cool the blood and is not involved in the process of thinking. This is true only of certain persons."

Will Cuppy

Wir bedanken uns für die gute Zusammenarbeit

MVZ Ärztehaus am KEH mit Epilepsie-Zentrum GmbH
Herzbergstraße 82
10365 Berlin

Dr. Peter Franz Siegrun Franz

Piramal | Life Sciences
knowledge action care
Tegeler Str. 6
13353 Berlin

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum UPE

Richtige Diagnose, richtige Therapie? Erste Erfahrungen der VDBB-02-Studie

Dr. med. Peter Franz

Arzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie,
MVZ Ärztehaus am KEH mit Epilepsie-Zentrum, Berlin

01



MVZ Ärztehaus am KEH
mit Epilepsie-Zentrum GmbH

Richtige Diagnose, richtige Therapie?
Erste Erfahrungen der VDBB-02-Studie
(Versorgungsstudie Demenz Berlin/Brandenburg)

15. Berliner PET/CT Symposium
17. Mai 2017

02

Versorgungsstudie Demenz Berlin-Brandenburg (VDBB)

Epidemiologische Untersuchung zum Einfluss
der Diagnostik nach Biomarker-Kriterien auf
die Behandlungsstrategie von Patienten mit
kognitiven Störungen im Sinne der
wissensgenerierenden Medizin

03

Synopse

Patienten	Männer und Frauen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) oder leichter Demenz vom Alzheimer-Typ
Zeitraumen	Rekrutierungszeit: 12 Monate Beobachtungsdauer: 24 Monate
Studiendesign	Prospektive, einarmige, multizentrische nicht-interventionelle Studie mit 5 Arztbesuchen und 1 PET-Scan mit ¹⁸ F-Florbetaben in Berlin und Brandenburg

04

Einschlusskriterien

1. Erwachsene Personen im Alter ≤ 75 Jahren
2. Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) oder leichter Demenz (MMST ≥ 20 Punkte oder DemTect ≥ 9 Punkte) mit Verdacht auf Alzheimer-Demenz (Hachinski-Test < 4 Punkte)
3. Eine weiterführende, leitliniengerechte Diagnostik mit Biomarkern wird vom behandelnden Arzt empfohlen.
4. Der Patient nimmt freiwillig an der Studie teil und gibt die schriftliche Zustimmung zur Verwendung seiner pseudonymisierten Patientendaten.

05

Ausschlusskriterien

1. Früherer Amyloid-PET-Scan mit vorhandenem Untersuchungsergebnis
2. Gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Prüfung von krankheitsmodifizierenden Therapien bei Alzheimer-Krankheit
3. Schwere Depression (GDS > 10 Punkte)
4. Vorliegen einer neurologischen Erkrankung, die häufig mit einer Demenz assoziiert ist, z. B. Parkinson-Erkrankung
5. Signifikante Abweichungen im Ergebnis der körperlichen Untersuchung, Vitalfunktionen und Laboruntersuchung, die eine weitere Untersuchung bzw. Behandlung erfordern
6. Abhängigkeitserkrankungen (z. B. Benzodiazepin, Alkohol)
7. Einnahme kognitiv beeinträchtigender Medikamente
8. Schwerwiegende Erkrankung, die eine Teilnahme über den gesamten Beobachtungszeitraum verhindern könnten
9. Lebt im Pflegeheim

06

Studienziel

Einfluss einer frühzeitigen sicheren Diagnose mithilfe der in den S3-Leitlinien empfohlenen diagnostischen Maßnahmen nach klinischen und Biomarker-Kriterien auf den Patienten und den behandelnden Arzt bezüglich Therapiemanagement und andere patientenrelevante Behandlungsergebnisse bei kognitiven Störungen unklarer Ätiologie

07

Primäre Zielgröße

Prozentanteil der Patienten, bei denen sich die Diagnose nach Diagnostik nach Biomarker-Kriterien von der klinischen Diagnose unterscheidet

08

Sekundäre Zielgrößen

- a. Prozentanteil der Patienten mit Therapieplanänderung nach Diagnostik nach Biomarker-Kriterien
- b. Veränderung der kognitiven Einschränkungen in den Patientengruppen (DemTect, MMST, Uhrentest)
- c. Veränderung der Lebensqualität des Patienten (QoL-AD, EQ-5D-3L)
- d. Veränderung der psychischen und Verhaltenssymptome (GDS)
- e. Veränderung der Ressourcennutzung/Kosten

09

Hypothesen

- Erhöhung der Sicherheit bei der Bestimmung der zugrunde liegenden Ursache für kognitive Beeinträchtigungen unter Hinzuziehung der Diagnostik nach Biomarker-Kriterien
- Früherkennung der zugrunde liegenden Ursache für kognitive Beeinträchtigungen
- Verbesserung der Differenzialdiagnostik der verschiedenen Demenzformen
- Untersuchung der Auswirkungen auf das Therapiemanagement, den Krankheitsverlauf und die Versorgungskosten

10

Jetzt geht's los



11

Pilotstudie PIRAMAL – AD

- Untersuchung von Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) und Verdacht auf Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) mit NeuraCeq 300 MBq durch PET/CT, MRT und neuropsychologischen Tests;
- Überprüfung der Logistik der Zusammenarbeit zwischen dem Ärztehaus am KEH und dem DTZ am Frankfurter Tor

12

- **Indikation**
 - leichte kognitive Beeinträchtigungen (MCI)
 - Verdacht auf Alzheimer-Demenz
- **Ziele**
 - Erhöhung der diagnostischen Sicherheit bei klinischer Diagnose Demenz vom Alzheimer-Typ
 - Funktionalität und Kooperation
- **Studiendauer** Januar bis Dezember 2015
- **Anzahl der Patienten** 16

13

Prüfzentren

1. Diagnostisches Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor (DTZ), PI Prof. Mohnike
2. Ärztehaus am KEH mit Epilepsie-Zentrum (MVZ), Co-Inv. Dr. Franz

Methodik

Im MVZ unter Verwendung neuropsychologischer Tests diagnostizierte Patienten mit einer MCI oder der Verdachtsdiagnose Demenz vom Alzheimer-Typ werden im DTZ mit F18-Amyloid PET/CT, MRT untersucht.

14

Haupteinschlusskriterien

Männliche und weibliche Patienten ab 50 Jahre, die die Kriterien einer leichten kognitiven Beeinträchtigung oder eines Verdachts auf Demenz vom Alzheimer-Typ nach ICD-10 / DSM-V erfüllen.

Primäre Zielparameter

Beurteilung der Eignung von F18-Amyloid PET als klinische Routineuntersuchung

15

Richtige Diagnose – richtige Therapie?

- Eine sichere Diagnostik der Alzheimer-Demenz ist im ambulanten klinischen Setting praktisch nicht möglich.
- Klinische Exploration einschließlich psychometrischer Tests, Basislabor und MRT, ggf. LP sowie der Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit Demenz einhergehen können, machen die Diagnose Alzheimer-Krankheit wahrscheinlich.
- Eine falsch positive Diagnose kann zu einer unwirksamen, den Patienten und das Gesundheitssystem unnötig belastenden Behandlung führen.
- Bei einer falsch negativen Diagnose kann dem Patienten eine progressionsverzögernde Behandlung vorenthalten werden, und es können vermeidbare Pflegekosten entstehen.

16

Methodik

- klinische Exploration und testpsychologische Untersuchung
- klinisches Basislabor
- cMRT
- PET mit NeuraCeq 300 MBq/ml Injektionslösung

Datenanalyse

- Vergleich von testpsychologischen Summenwerten und PET-Ergebnis

Patienten - Ergebnisse und Bewertung

- 16 Patienten wurden gescreent.
- 11 Pat. befanden sich bereits in neuropsychiatrischer Behandlung, 5 Pat. waren Neuvorstellungen.
- Die vollständige Diagnostik (neuropsychiatrisch und nuklearmedizinisch- radiologisch konnten nur bei 13 Patienten durchgeführt werden.
- 3 Pat. waren Screenfailure wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien bzw. nicht erfolgter PET-Untersuchung (Pat. 3, 5 und 8).



Geschlecht der Patienten



klinische Diagnosen

- 6 x MCI (milde Hirnleistungsminderung)
- 7 x DAT (Demenz vom Alzheimer-Typ)

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	klinische Diagnose	PET-Nachweis von β -Amyloid	Übereinstimmung klin. Diagnose/PET	Medikament
1	80	w	MCI	nein	ja	Ginkgo
2	83	m	DAT	nein	nein	Donepezil
4	88	m	DAT	nein	nein	ohne
6	84	w	DAT	nein	nein	Memantine
7	79	m	MCI	ja	nein	ohne
9	79	m	MCI	nein	ja	ohne
10	80	w	DAT	ja	ja	Bemantyl
11	87	w	DAT	ja	ja	Rivastigmin
12	83	w	MCI	ja	nein	ohne
13	78	m	DAT	ja	ja	ohne
14	86	m	MCI	nein	ja	Donepezil
15	67	m	MCI	nein	ja	Donepezil
16	80	w	DAT	ja	ja	ohne

4 Ergebnisgruppen

1. Alzheimer-Erkrankung mit β -Amyloid-Nachweis (DAT+A)
2. Demenz vom Alzheimer-Typ ohne β -Amyloid-Nachweis (DAT-A)
3. MCI mit β -Amyloid-Nachweis = Alzheimer-Krankheit ohne Demenz (MCI+A)
4. MCI ohne β -Amyloid-Nachweis (MCI-A)

Übereinstimmungen zwischen

- Klin. Dg. und PET-Befund: 61% (8x ja, 5x nein)
- Klin. Dg. und MRT-Befund: 77% (10x ja, 3x nein)
- MRT/CT-Befund und PET-Befund: 69% (9x ja, 5x nein)

Beta-Amyloid-Nachweis bei

- 2 von 6 MCI-Patienten
- 4 von 7 DAT-Patienten

23

Histopathology and Florbetaben PET in Patients Incorrectly Diagnosed with Alzheimer's Disease. *Sabbagh MN et al. J Alzheimers Dis. 2017; 56(2):441-446*

- Von 57 Pat. mit Dg. Alzheimer-Krankheit einer Phase III-Studie hatten 13 (23%) post mortem in der Histopathologie ein Beta-Amyloid-Level, das die Demenz nicht erklärte (DD frontotemporale Demenz, Hippocampus-Sklerose, Lewy-Körper-Demenz)
- Bei allen Pat., die ante mortem mit Florbetaben-PET als Beta-Amyloid-negativ eingestuft wurden, bestätigte dies die histopathologische Untersuchung.
- „So kann Florbetaben PET Ärzte bei der Differentialdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen unterstützen, indem es eine Beta-Amyloid-Pathologie zuverlässig ausschließt.“

24

Zusammenfassung

- Zerstörte Hirnsubstanz kann durch kein Medikament wieder aufgebaut werden.
- Man kann das Fortschreiten der Krankheit bremsen.
- Ziel ist, vorhandene Ablagerungen zu entfernen und neue nicht entstehen zu lassen.
- 18F-PET erleichtert die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und kann helfen, den optimalen Zeitpunkt für verschiedene Therapien zu ermitteln.
- Der Routineeinsatz zur Früherkennung oder Risikoabschätzung bei Gesunden wird nicht empfohlen.

DGPPN/DGN-S3-Leitlinie "Demenzen", 2010

24

25

Studienteam

➡ Gemeinsame Studie des PET e.V. und des DTZ mit Prof. Mohnike als Studienleiter

Studienärzte – Ärzte der GIT

Berlin

- Dr. Peter Franz
- Dr. Kirsten Hahn
- Dr. Alexander Schulze
- Dr. med. Volker Schumann

Brandenburg

- Dr. Martin Delf
- Dr. Bernd Gestewitz
- Uwe Patzelt

26

Unterstützer

- Piramal Imaging (u. a. kostenfreier Tracer ¹⁸F-Florbetaben)
- Siemens Healthcare
- Studienleiter Prof. Mohnike (kostenlose Aufbereitung der ¹⁸F-Florbetaben-Kassetten sowie PET/MR- bzw. PET/CT-Untersuchung mit Befunderstellung)

MAMMAKARZINOM

► Referenten:



S. Dresel



F. H. Müller



M. Lampe

TEIL B



Auf einem guten Weg: Aktueller Stand der Gepar-PET-Studie

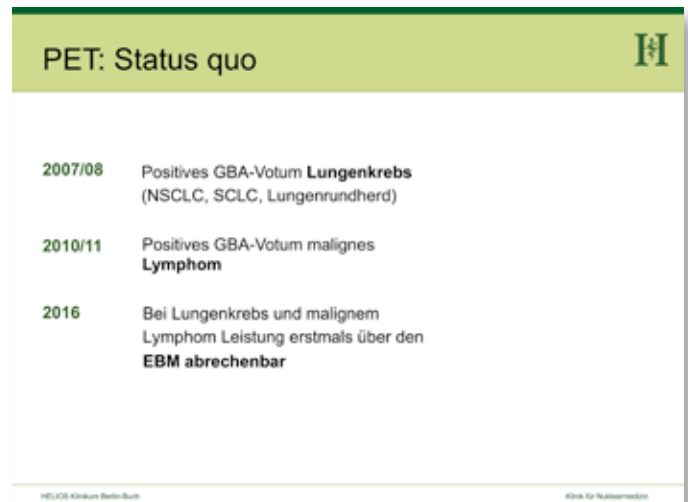
Prof. Dr. med. Stefan Dresel

Chefarzt der Klinik für Nuklearmedizin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch

01



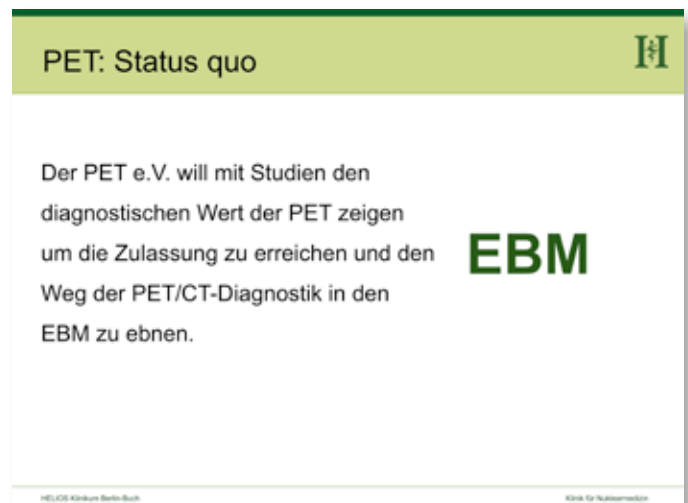
02



03



04



05

Gepar-PET-Studie

Studientitel

„Positron emission tomography – computed tomography as an add-on diagnostic tool to reduce the frequency of mastectomy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy“

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

06

Gepar-PET-Studie

Studienziel

Primär Senkung der Mastektomie bei der Behandlung des Hochrisikomammakarzinoms

Sekundär Bestimmung des Therapieansprechens durch Intermediate Staging

Frühzeitige Detektion einer Complete Response (CR)

Bestimmung der **Sensitivität und Spezifität der PET/CT** in der frühzeitigen Ausbreitungsdiagnostik

Prüfung des **prädiktiven Werts der PET/CT** im Vergleich zu Sonografie und Palpation

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

07

Gepar-PET-Studie

Intention

Versorgungsforschung mit dem Ziel, **Fortschritte in der Diagnostik** möglichst unmittelbar **verfügbar zu machen**

Verzahnung von Diagnostik und Therapie: PET/CT als Instrument, das Therapieansprechen beurteilen und eine **nicht wirksame Therapie vorzeitig ändern zu können**

Zeitgewinn
(früh-vgg. rechtzeitiger Beginn einer wirksamen Therapie)

Einsparung Toxizität
(eine nicht wirksame Therapie muss nicht erst abgeschlossen werden)

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

08

Gepar-PET-Studie

High-risk-Mammakarzinom

- Lokaler + systemischer Befund
- Frühe Fernmetastasen
- Notwendigkeit einer lokalen und systemischen Therapie

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

09

Gepar-PET-Studie

Warum Mammakarzinom?

Anbindung an etablierte Studie

Umfangreicher Patientenpool

Etablierter Partner

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

10

Gepar-PET-Studie

Planung

2008 Gespräche mit G-SA, IOWG, Krankenkassen, Industrie

2011 Entwicklung und Abstimmung des Studiendesigns mit Fachkreisen

2014 Studienkoordination

2017 Studienmanagement

2008 Ende Sondersitzungsgespräche

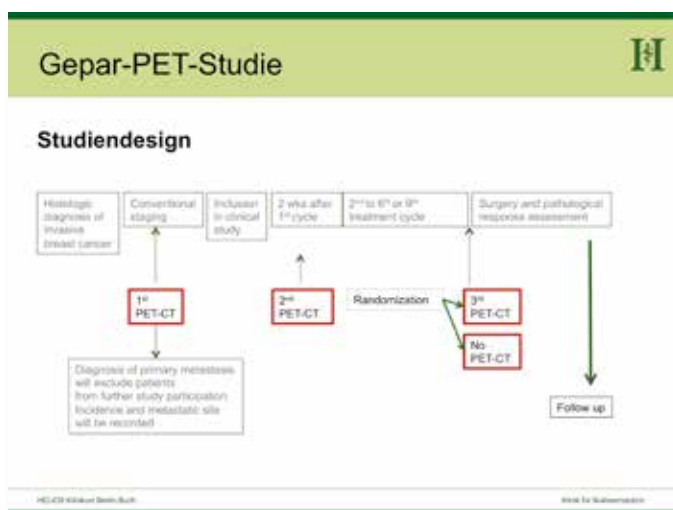
2011 Idee der Anbindung an Gepar-Studienreihe der OBG (Prof. Ulrich, 9. PET/CT-Symposium)

2014 Ethikvotum und Zulassung durch BfArM, erste Patienten

2017 Analyse

HEUJG Klinikum Berlin-Buch Klinik für Nuklearmedizin

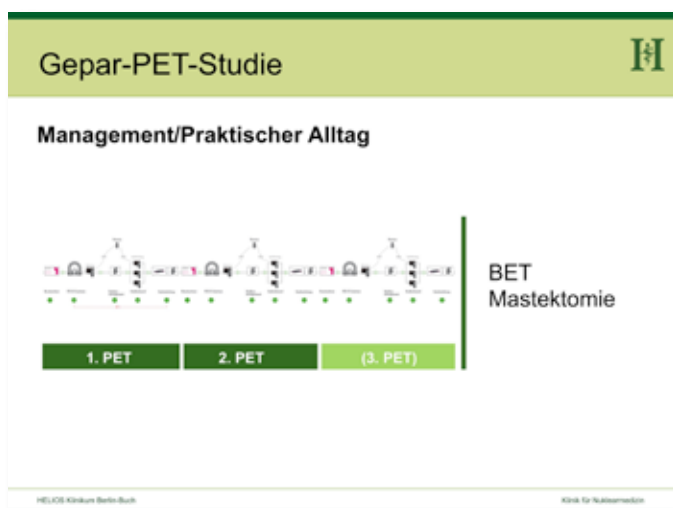
11



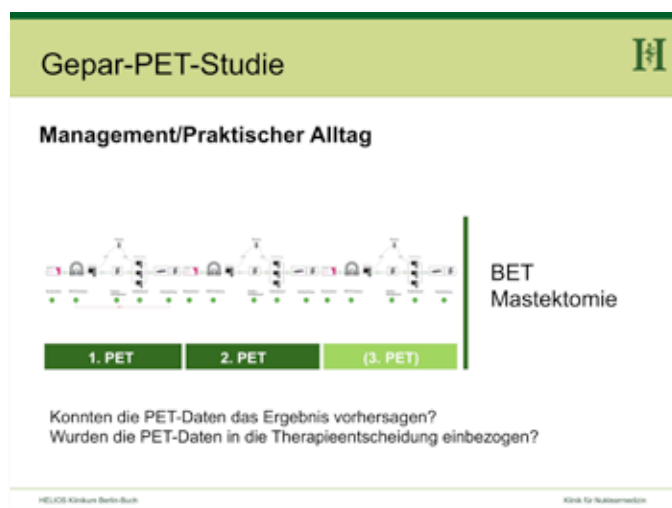
12



13



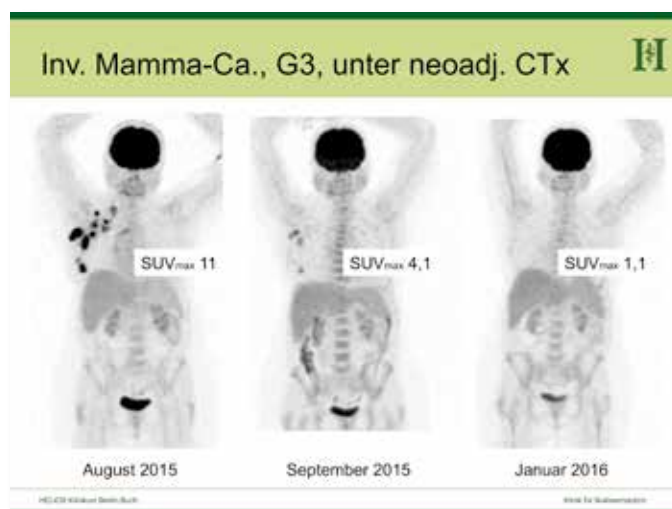
14



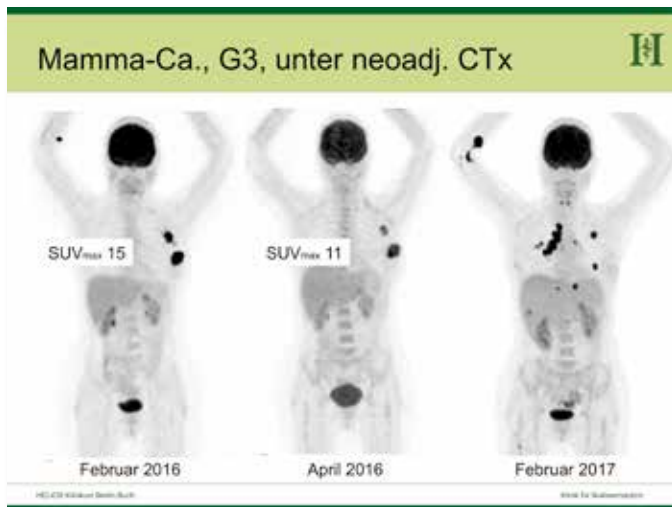
15



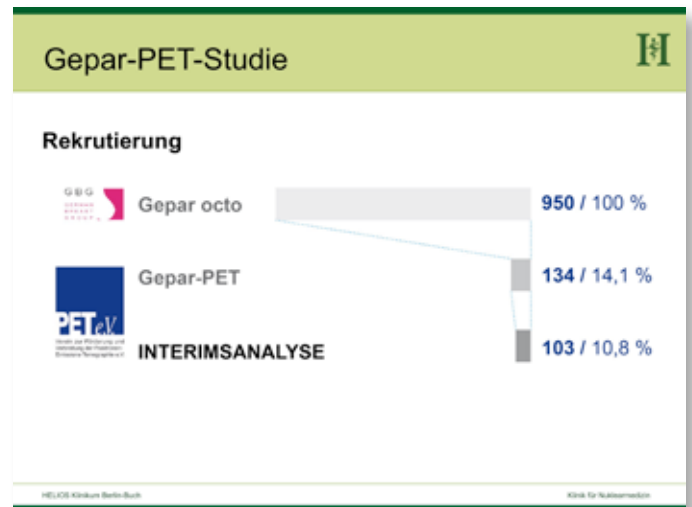
16



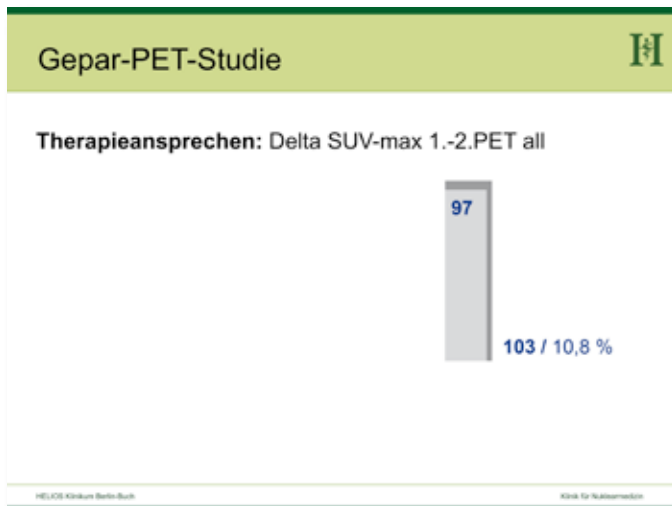
17



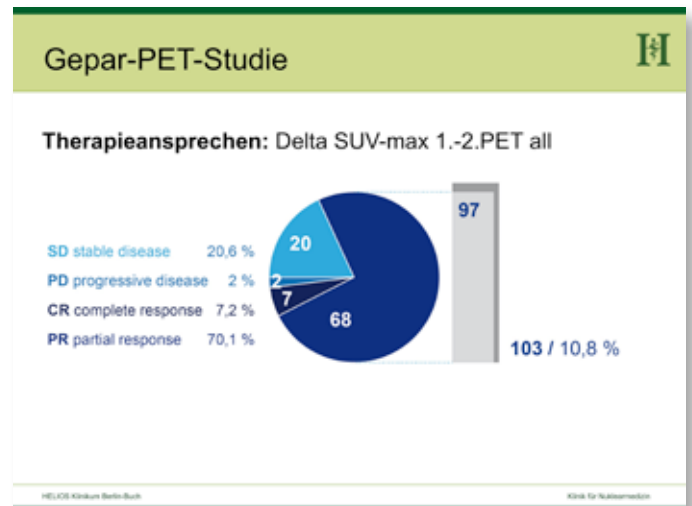
18



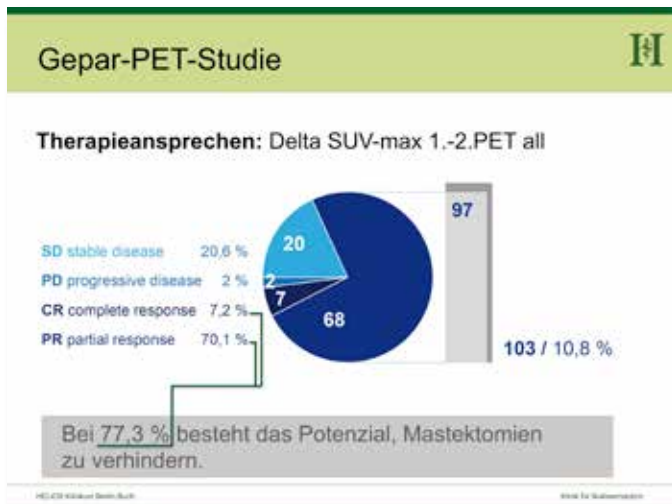
19



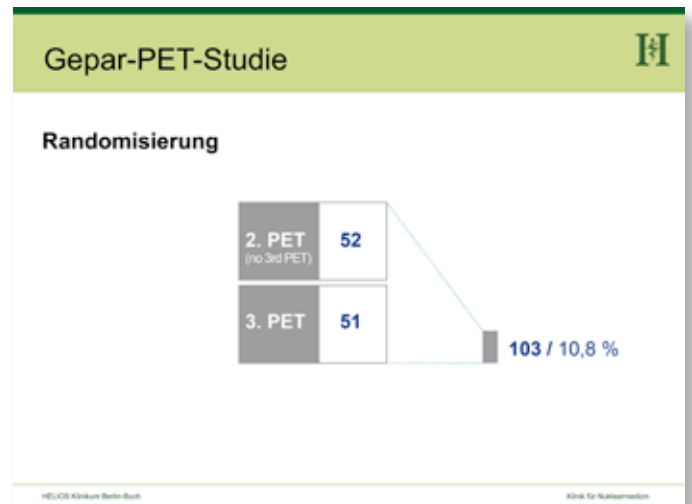
20



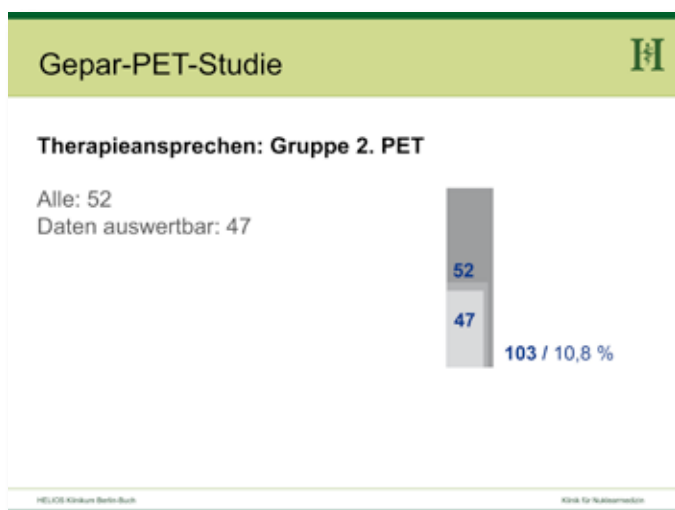
21



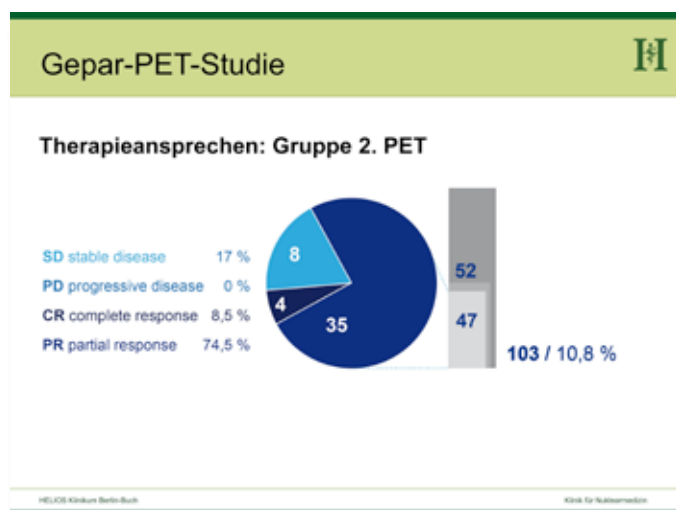
22



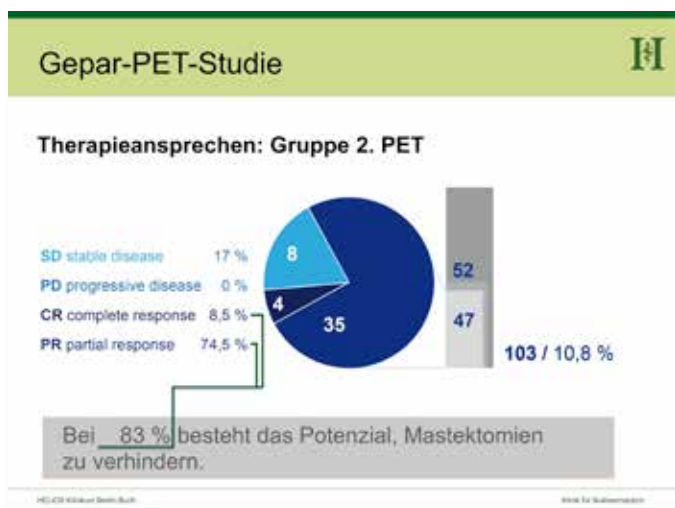
23



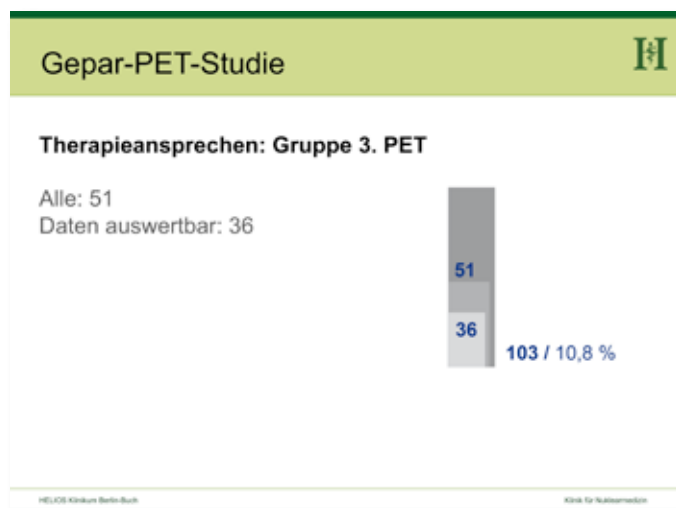
24



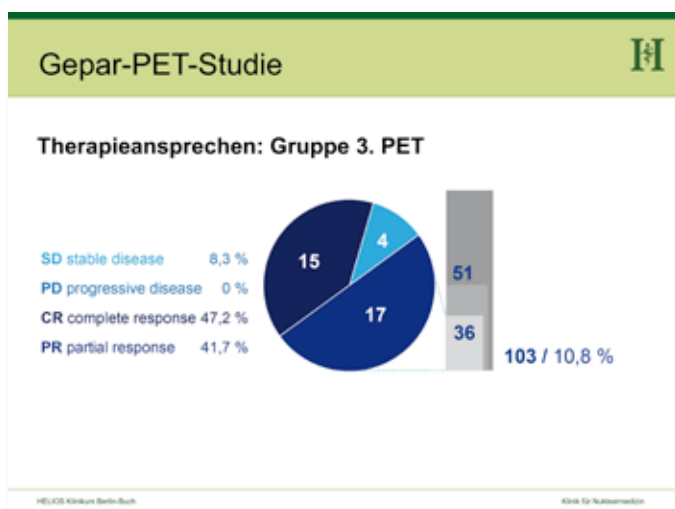
25



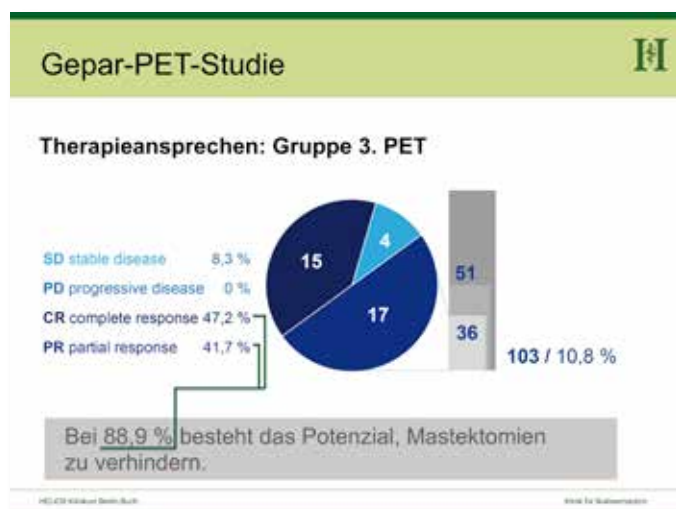
26



27



28



29

Gepar-PET-Studie

Metastasierung

Fernmetastasen: 4/103 (3,8 %)

LK: 54/103 (52,4 %)

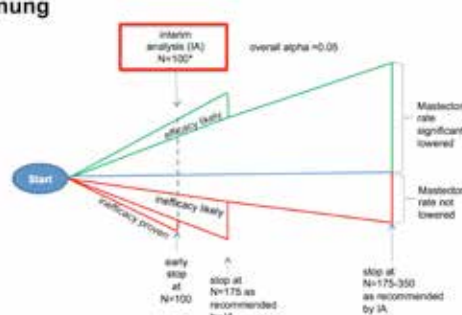
LK axillär: 51/103 (49,5 %)

HEUJOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Strahlentherapie

30

Gepar-PET-Studie

Planung



HEUJOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Strahlentherapie

31

Gepar-PET-Studie

Planung



HEUJOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Strahlentherapie

32

Gepar-PET-Studie

Potenzial

Studie, die in Abstimmung mit dem IQWiG konzipiert wurde und die somit das Potenzial hat, die Entscheidungsfindung für die Aufnahme in den EBM positiv zu beeinflussen.

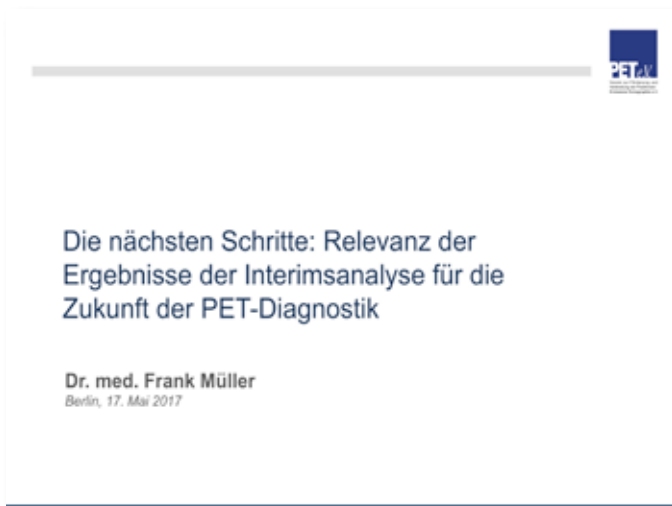
HEUJOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Strahlentherapie

8. Die nächsten Schritte: Relevanz der Ergebnisse der Interimsanalyse für die Zukunft der PET-Diagnostik

Dr. med. Frank Hugo Müller

*Vorsitzender des PET e.V. und Arzt für radiologische Diagnostik und
Nuklearmedizin in der Praxis Radiologie und Nuklearmedizin, Ludwigshafen*

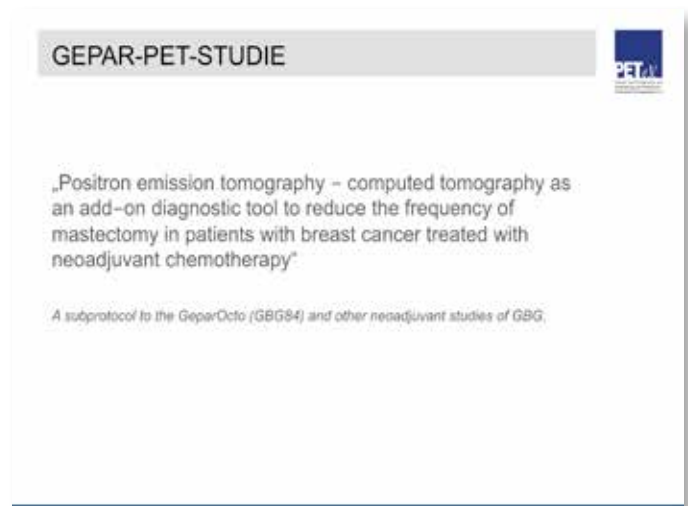
01



Die nächsten Schritte: Relevanz der
Ergebnisse der Interimsanalyse für die
Zukunft der PET-Diagnostik

Dr. med. Frank Müller
Berlin, 17. Mai 2017

02

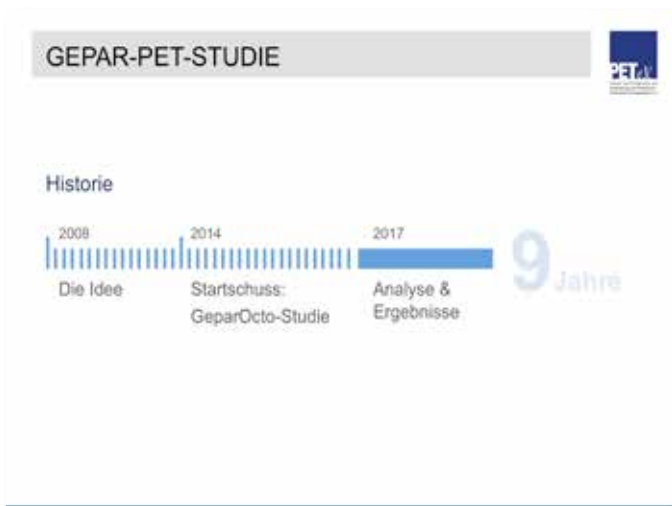


GEPAR-PET-STUDIE

„Positron emission tomography – computed tomography as
an add-on diagnostic tool to reduce the frequency of
mastectomy in patients with breast cancer treated with
neoadjuvant chemotherapy“

A subprotocol to the GeparOcto (GBG84) and other neoadjuvant studies of GBG.

03



GEPAR-PET-STUDIE

Historie

2008 Die Idee

2014 Startschuss:
GeparOcto-Studie

2017 Analyse &
Ergebnisse

9 Jahre

04



GEPAR-PET-STUDIE

Fachübergreifende Zusammenarbeit

Fundament für Durchführbarkeit der Studie:
Existierende renommierte Studienreihe mit relevanter
Rekrutierungskohorte und passender Indikation

05

GEPAR-PET-STUDIE



Multicenterstudie

- 19 Brustzentren in 12 Regionen
- 10 flankierende PET/CT-Einrichtungen



06

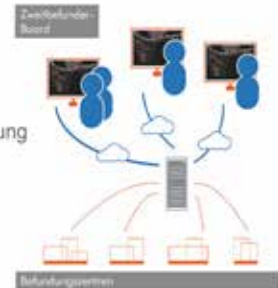
GEPAR-PET-STUDIE



Studiendaten

Nahezu 300 Untersuchungen

Vernetzte Studienboardbefundung



07

GEPAR-PET-STUDIE



Stolpersteine

- Schleppende Rekrutierung
- Nicht aktive Zentren in stark rekrutierenden Regionen
- Keine Flächenabdeckung
- Universitäre Studienzentren
- Bürokratie
- Partizipationswille/-Möglichkeit

08

GEPAR-PET-STUDIE



Analyse

Ergebnisse sind in der Tiefenanalyse

Was wollen wir nachweisen:

Prädiktiver Wert der PET/CT für die Verlaufskontrolle und Therapieerfolgsmessung

09

Gepar-PET-Studie

Relevanz der Studie für das dt. Gesundheitssystem



10

Relevanz der Gepar-PET-Studie



Zielsetzung

Beschleunigung der Aufnahme der PET/CT in den EBM

aktuell

März 2017: Kopf-Hals-Tumoren



11

Relevanz der Gepar-PET-Studie

Studienlandschaft Deutschland

Keine Zulassung ohne Prüfung in deutscher Studie.

Internationale Studien bewerten die PET/CT-Diagnostik seit Jahren positiv.

12

Relevanz der Gepar-PET-Studie

Studienlandschaft Deutschland

Erfolg der Ergebnisse der Gepar-PET-Studie kann wegweisend für andere Indikationen sein, die dann auch nach internationalen Studien bewertet werden könnten ohne langwierige deutsche Ergänzungsstudien.

13

Relevanz der Gepar-PET-Studie

PET/CT in Deutschland

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
Lungenrundherd

Kopf-Hals-Tumoren

Andere: nach Abstimmung mit KK

14

Relevanz der Gepar-PET-Studie

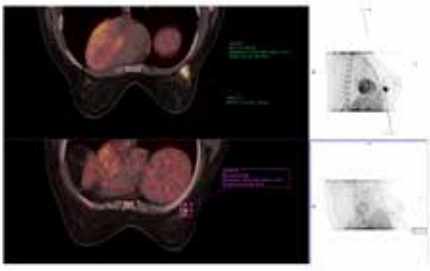
PET/CT in Deutschland: Ausblick

Pankreas-CA	Ösophagus-CA
Ovarial-CA	Schilddrüsen-CA
Knochen- und Weichteiltumore	Alzheimerdemenz
Gastrointestinale Stromatumore	Prostata-CA
Lymphome	Neuroendokrine CA
Kolorektales Karzinom	u. a.
Mammakarzinom	

15

Relevanz der Gepar-PET-Studie

PET/CT in der Verlaufskontrolle



16

Relevanz der Gepar-PET-Studie

Ausblick

Q4/2017: Erkenntnisse der Gepar-PET-Studie

9.

Ausblick: Einfluss der molekularen Bildgebung auf die Strahlentherapie?

Dr. med. Matthias Lampe

Arzt für Strahlentherapie am DTZ Berlin

01

Ausblick: Einfluss der molekularen Bildgebung auf die Strahlentherapie?

Dr. med. Matthias Lampe

Berlin, 17. Mai 2017

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

02

AGENDA

- A Individualisierung**
- B Boost**
- C Hypofraktionierung**
- D Lymphabfluss**

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

03

Strahlentherapie beim Mammakarzinom

Zielstellung der adjuvanten Bestrahlung

- Eradikation von verbliebenen Tumorzellen nach OP
- Verminderung von Lokalrezidiven
- Verbesserung des Überlebens

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

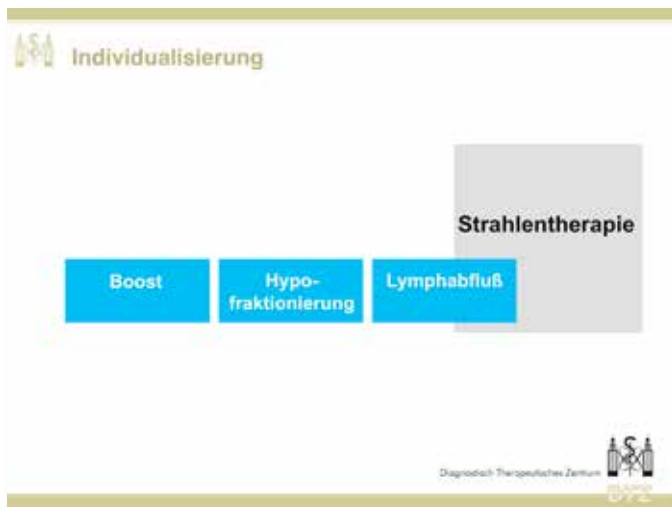
04

Individualisierung

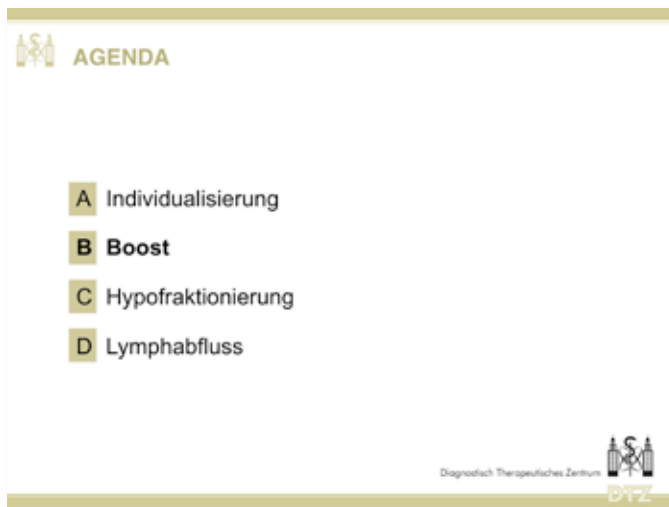
- neoadjuvante Chemotherapie
- BET vs. Mastektomie
- Strahlentherapie

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

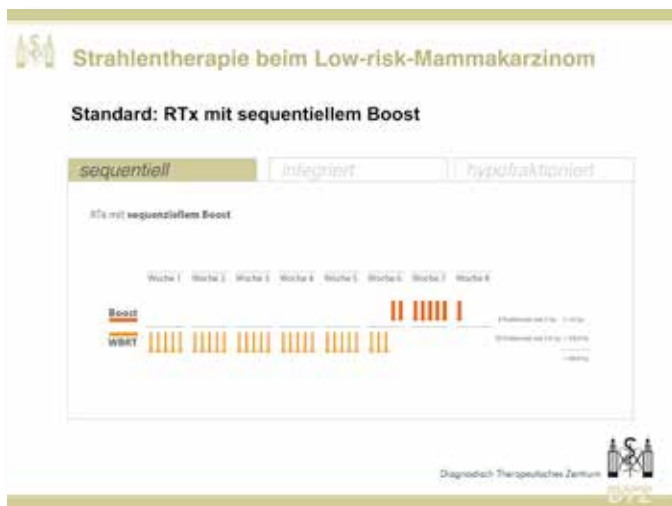
05



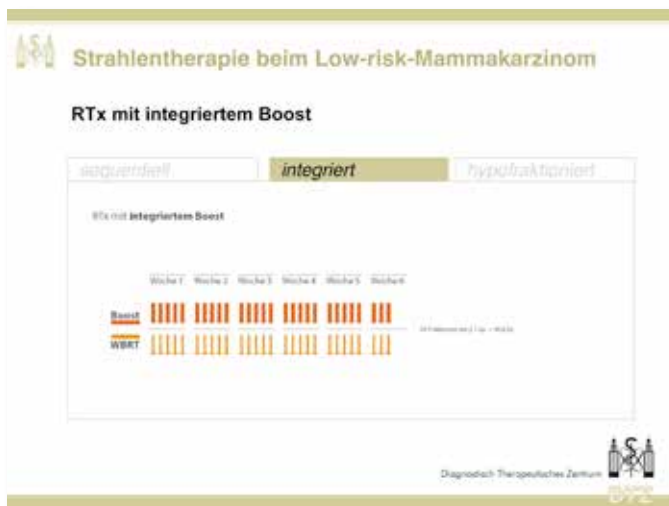
06



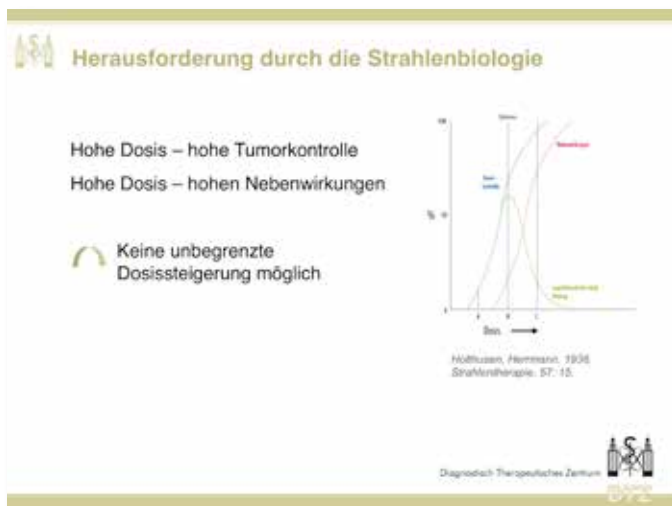
07



08



09



10



11



AGENDA

- A Individualisierung
- B Boost
- C Hypofraktionierung
- D Lymphabfluss

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



Hintergrund der Hypofraktionierung

- Ressourcen-/Kosteneinsparungen
- Geringerer Zeitaufwand für Patienten
- Strahlenbiologische Tumoreigenschaften

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



12

13



Hypofraktionierung: Was spricht dagegen?

- Keine Langzeiterfahrung für Toxizität, insb. Kardiotoxizität
- Erfahrung begrenzt auf Bestrahlung der Brust
 - nicht Lymphabfluss
 - nicht Boostbestrahlung

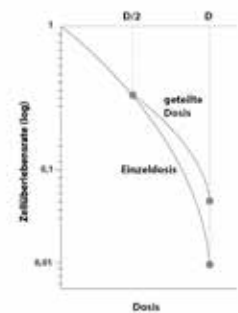
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



Linearquadratisches Modell

α/β angegeben in Gy

- α/β niedrig Breite Schulter
Im Vordergrund: exponentielle Komponente der Zellabtötung
- α/β hoch Schmale Schulter
Im Vordergrund: lineare Komponente der Zellabtötung



Douglas BG, Fowler JF, 1976

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



14

15



Hypofraktionierung: der optimale Patient

S3-Leitlinie:

Option bei pT1/2 pN0, Patientenalter über 65 Jahre

ASTRO:

Option bei pT1/2 pN0, Patientenalter über 50 Jahre

Heute ist die Hypofraktionierung eine Option für Einzelfälle, vermutlich wird dies ca. 50 % der Patienten betreffen

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



Strahlentherapie beim Low-risk-Mammakarzinom

Hypofraktionierung



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



16

17

Strahlentherapie beim Low-risk-Mammakarzinom

Hypofraktionierung

sequentiell | integriert | **hypofraktioniert 2**

RTx mit integrierter Hypofraktionierung

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

18

Strahlentherapie beim Low-risk-Mammakarzinom

HYPOSIB-Studie

Nachweis der Nichtunterlegenheit einer hypofraktionierten Bestrahlung mit stark verkürzter Behandlungszeit im Vergleich zu einer Standard-Strahlentherapie

- multizentrische randomisierte Phase-III-Therapieoptimierungsstudie
- aufwändige RT-Technik (3D-CRT oder IMRT)
- strikte Qualitätsstandards, umfangreiche Dokumentation der RT

Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

Leiter: Prof. J. Dunst, Prof. K. Dellas
Direktor der Klinik für Strahlentherapie
Medizinische Fakultät der CAU und UKSH

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

19

Phase-III-Studie HYPOSIB (ARO-2014-01)

Invasives Mammakarzinom, Z. n. brusterhaltender Operation
Nachbestrahlung der Brust inklusive Boost indiziert

Randomisation
ggf. adjuvante Chemotherapie

Kontrollarm*

Brust-RT plus Boost:

- 28x 1,8Gy plus sequentiell 5-8 x 2 Gy Boost
- 28x 1,8Gy plus simultan 0,3 Gy Boost
- 16x 2,5Gy plus sequentiell 5-8 x 2 Gy Boost

Behandlungszeit laut Protokoll: 30-45 d

ggf. endokrine Therapie und/oder Antikörpertherapie

Prüfarm (RT wie in ARO-2010-01)

Brust-RT 16 x 2,5 Gy
mit simultanem integr. Boost mit 16 x 3,00 Gy (=2,5Gy+0,5Gy) im Boostvolumen

Behandlungszeit laut Protokoll: 22 d

ggf. endokrine Therapie und/oder Antikörpertherapie

* Fraktionierung kann individuell festgelegt werden entsprechend LL oder DEGRO-Empfehlung von April 2013

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

20

Strahlentherapie beim Low-risk-Mammakarzinom

Vergleich

konventionelle RTx	hypofraktionierte RTx
	gleiches Risiko für ipsilaterales Rezidiv (RR 0.93, 95% CI 0.73-1.19)
	gleiches Gesamtüberleben (RR 0.89, 95% CI 0.77-1.04)
	gleiches kosmetisches Ergebnis (RR 1.17, 95% CI 0.98-1.39)
Bessere Kontrolle bei G3-Tumoren	Abnahme der Toxizität (RR 0.21, 95% CI 0.07-0.64)

James ME, et al., Cochrane Database Syst Rev 2010

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

21

Strahlentherapie beim Low-risk-Mammakarzinom

Vergleich

konventionelle RTx	hypofraktionierte RTx
	gleiches Risiko für ipsilaterales Rezidiv (RR 0.93, 95% CI 0.73-1.19)
	gleiches Gesamtüberleben (RR 0.89, 95% CI 0.77-1.04)
	gleiches kosmetisches Ergebnis (RR 1.17, 95% CI 0.98-1.39)
Bessere Kontrolle bei G3-Tumoren	Abnahme der Toxizität (RR 0.21, 95% CI 0.07-0.64)

James ME, et al., Cochrane Database Syst Rev 2010

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

22

AGENDA

- Individualisierung
- Boost
- Hypofraktionierung
- Lymphabfluss

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

23

Lymphabfluss

Hals
Supraklavikuläre
Lymphabflusswege

III
II
I

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

24

Lymphabfluss

Hals
Supraklavikuläre
Lymphabflusswege

III
II
I

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

25

Lymphabfluss

Hals
Supraklavikuläre
Lymphabflusswege

III
II
I
Axilla

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

26

Lymphabfluss

Warum sind Indikationen so restriktiv für RTx Axilla bzw. deren Vorteil so gering?

a) Primär operative Therapie

Sentinel + : Axilla-, also sieht der Strahlentherapeut von den N+-Patientinnen nur die operierten

Hals
Supraklavikuläre
Lymphabflusswege

III
II
I
Axilla

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

27

Lymphabfluss

Warum sind Indikationen so restriktiv für RTx Axilla bzw. deren Vorteil so gering?

b) Strahlenphysik

Tangentiale Bestrahlungstechnik

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

28

Lymphabfluss

Warum sind Indikationen so restriktiv für RTx Axilla bzw. deren Vorteil so gering?

b) Strahlenphysik

Tangentiale Bestrahlungstechnik

- Einfache Technik
- Einfache Planung, da geringe Fehleranfälligkeit durch Lagerungsfehler oder Anschwellen der Brust
- Kurze Bestrahlungszeit
- Geringe Low-dose-Belastung
- ➖ Keine optimale Schonung von Herz und Lunge
- ➖ Keine optimale Berücksichtigung der Anatomie

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum
DTZ

29

Lymphabfluss

Warum sind Indikationen so restriktiv für RTx Axilla bzw. deren Vorteil so gering?

b) Strahlenphysik

Tangentiale Bestrahlungstechnik



IMRT



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

30

Lymphabfluss

Warum sind Indikationen so restriktiv für RTx Axilla bzw. deren Vorteil so gering?

b) Strahlenphysik

- Optimale Dosisverteilung in der Brust
- Optimale Schonung von Herz und Lunge
- Dosisverteilung ist nicht mehr zwingend tangential

IMRT



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

31

Individualisierung

Kombination IMRT und tangential

- Robust, Anschwellen/Lage der Brust ist relativ unkritisch
- Optimale Dosisverteilung in der Brust
- Sehr geringe Low-dose-Belastung
- Optimale Schonung von Risikoorganen



80% der Dosis tangential
20% der Dosis IMRT

Aber: Lymphabfluss ist nur im Feld, wenn dies bei der Planung berücksichtigt wird

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

32

Molekulare Bildgebung für Strahlentherapie

Axillary Management of Stage II/III Breast Cancer in Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy: Results of CALGB 40601 (HER2-Positive) and CALGB 40603 (Triple-Negative)

David W Ollila, MD, FACS, Constance T Cirincione, MS, Donald A Berry, PhD, Lisa A Carey, MD, William M Sikov, MD, Clifford A Hudis, MD, Eric P Winer, MD, Mehra Gobban, MD, FACS

2017 by the American College of Surgeons.

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

33

Molekulare Bildgebung für Strahlentherapie

Impact of Pretreatment Combined ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging on Radiation Therapy Treatment Decisions in Locally Advanced Breast Cancer

Sweet Ping Ng, MBBS,* Steven David, FRANZCR,* Muhammad Alamgeer, FRACP,* and Vinod Ganju, FRACP*

International Journal of Radiation Oncology • biology • physics
www.ijrojournal.org

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

34

Molekulare Bildgebung für Strahlentherapie

Bessere lokale Tumorkontrolle

Bessere Schonung von Risikoorganen

Moderne Strahlentherapie benötigt mehr diagnostische Informationen



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

35

 **Hypofraktionierung: Was spricht dagegen?**

- Keine Langzeiterfahrung für Toxizität, insb. Kardiotoxizität
- Erfahrung begrenzt auf Bestrahlung der Brust
 - nicht Lymphabfluss
 - nicht Boostbestrahlung

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

36

 **Hypofraktionierung: der optimale Patient**

S3-Leitlinie:
Option bei pT1/2 pN0, Patientenalter über 65 Jahre

ASTRO:
Option bei pT1/2 pN0, Patientenalter über 50 Jahre

Heute ist die Hypofraktionierung eine Option für Einzelfälle, vermutlich wird dies ca. 50 % der Patienten betreffen

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 

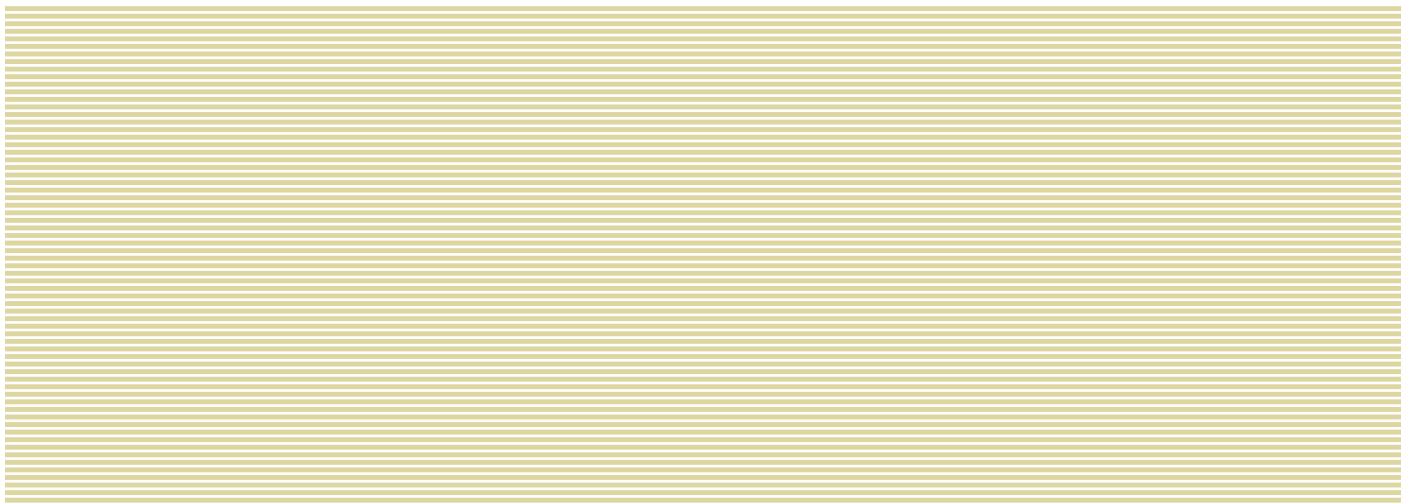
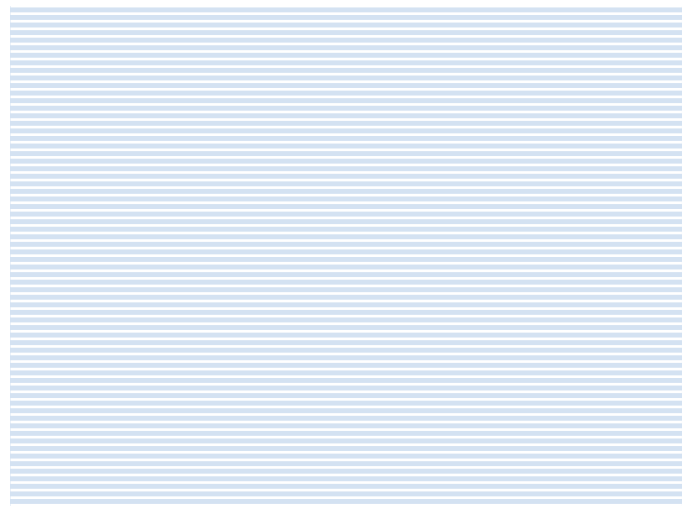
37

 **DTZ Berlin**
Zentrum für Hybridbildgebung und Strahlentherapie



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum 



GESUNDHEITSPOLITIK

► Referenten:



T. Forst

TEIL C

Die (Früh-)Diagnose mittels PET/CT in der gesundheitspolitischen Realität

Thomas Forst

Manager Political Affairs & Reimbursement, GE Healthcare, München

01

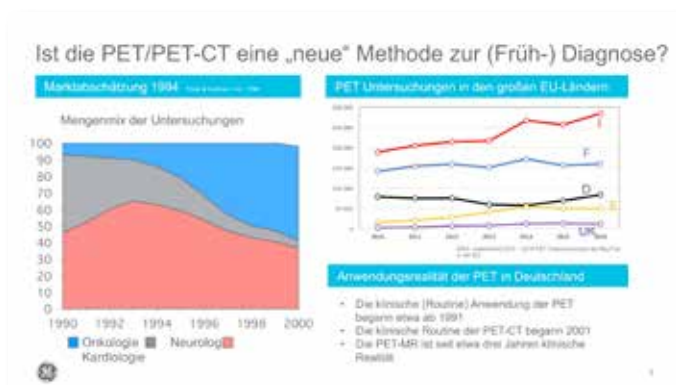


02

Fragestellungen

1. Ist die PET respektive die PET-CT eine neue Methode zur (Früh-) Diagnose?
2. Wie wird die Rolle der PET/PET-CT vom G-BA und den Vertragspartnern im Gesundheitssystem hinsichtlich ihrer diagnostischen Potentiale wahrgenommen/bewertet?
3. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Entwicklung und Anwendung der Methode?

03



04

Die Definition „neuer“ Methoden durch G-BA und Vertragspartner

(Neue) Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

Nach ständiger Rechtsprechung werden als **Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden** in einem umfassenden Sinne medizinische Vorgehensweisen verstanden, deren ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt, welches sie von anderen Therapieverfahren unterscheidet und das ihre systematische Anwendung in der Untersuchung und Behandlung bestimmter Krankheiten rechtfertigen soll.

Eine Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist als eine i.S.d. gesetzlichen Regelung anzusehen, wenn sie zum Zeitpunkt der Behandlung nicht als abrechnungsfähige Leistung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für vertragsärztliche Leistungen (EBM) aufgeführt wird oder aber zwar aufgeführt wird, deren Indikation aber wesentliche Änderungen und Erweiterungen erfahren hat.

§ 22 (3) VerfG-G-BA „Neues Begriffe“

Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem **Medizinprodukt**, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, die von anderen Vergleichsmethoden unterschiedenes, **theoretisch-wissenschaftliches Konzept** verlieren würde.

§ 135 Bewertung von I & B-Methoden (Auszug)

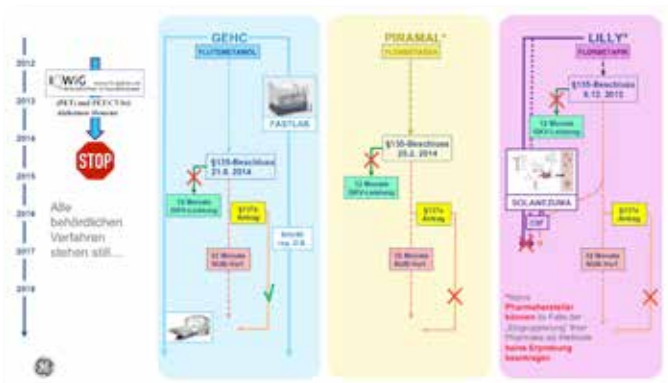
Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der G-BA auf Antrag eines Ungeheueren, der KfV, einer KV oder des GKV-SV Empfehlungen abgegeben hat über:

- die Anerkennung
- des **diagnostischen und therapeutischen Nutzens**
- seiner medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits erlaubten Methoden
- die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung ...
- die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

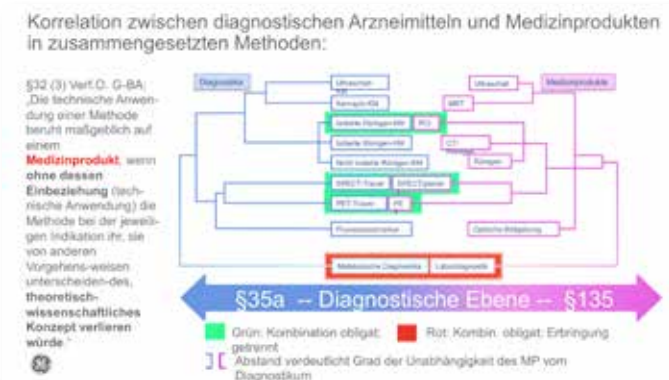
05



06



07



08



09



10



11

Zurück zu unseren Fragestellungen:

1. Ist die PET respektive die PET-CT eine neue Methode zur (Früh-) Diagnose?
Antwort: Medizinisch-technisch: **nein**; Verwaltungsverfahren seit nunmehr 16 Jahren: **ja**
2. Wie wird die Rolle der PET/PET-CT vom G-BA und den Vertragspartnern im Gesundheitssystem hinsichtlich ihrer diagnostischen Potentiale wahrgenommen/bewertet?
Antwort: **ambivalent; überwiegend ablehnend**
3. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Entwicklung und Anwendung der Methode?
Antwort: Die Methodenbewertung (und Erprobung) **passt** für PET-(Früh-)Diagnostik nicht wirklich. Reine **Pharmahersteller** werden durch den Methodenurteil und den Ausschluss von der Erprobung ihrer Produkte gegenüber Therapieherstellern **zweifach diskriminiert**. PET-Eigenherstellung und DRV-Verträge sind mutige Aussage aus dem unbefriedigenden System und sichern eine moderne Patientenversorgung.



18

12



13





IMPRESSUM

Diese Broschüre ist eine Zusammenfassung des 15. medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums vom 17. Mai 2017 in Berlin.

Herausgeber:

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor (DTZ Berlin)
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike, Dr. Hanno Stobbe, Irina Volkova,
Dr. Matthias Lampe, Dr. Hendrik Herm

PET e. V.
Verein zur Förderung
und Verbreitung der
Positronen-Emissions-
Tomographie e. V.

Kadiner Straße 23
10243 Berlin

info@berlin-dtz.de

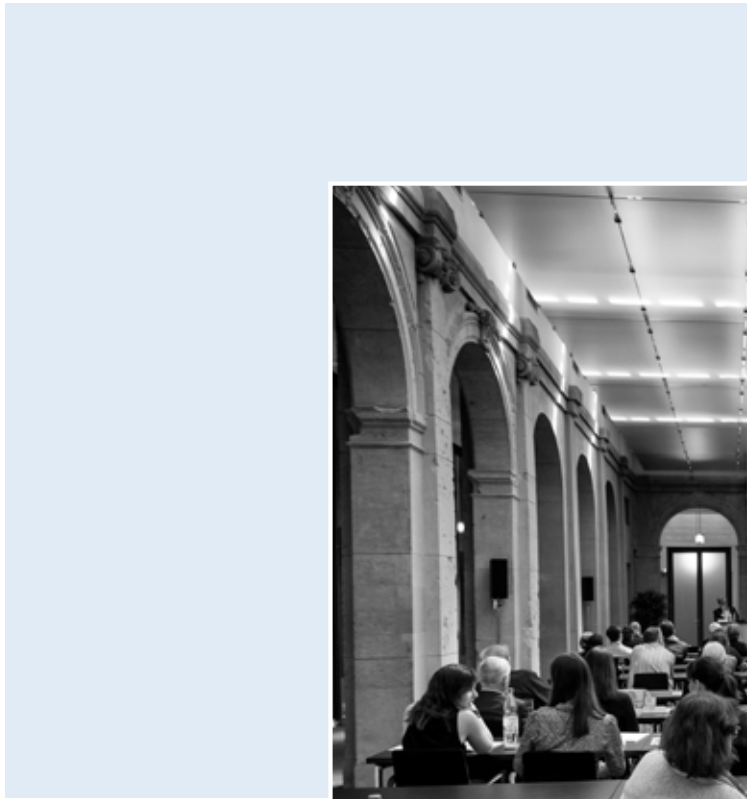
www.berlin-dtz.de

Veranstaltungsorganisation und -management, Redaktion, Fotografie, Layout und Satz:

alesco.concepts

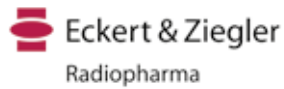
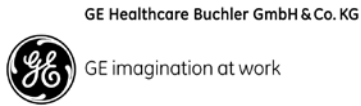
Atelierhaus Meinblau
Christinenstraße 18–19, 10119 Berlin

www.alesco-concepts.de



Für die freundliche Unterstützung
danken wir:

ABX



PHILIPS

SIEMENS

Das 16. Berliner PET/CT-Symposium 2018

Wir freuen uns, Sie schon jetzt zu unserem 16. Berliner PET/CT-Symposium im kommenden Jahr einladen zu können. Am 16. Mai 2018 erwarten Sie wieder interessante Beiträge und angeregte Diskussionen in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

