

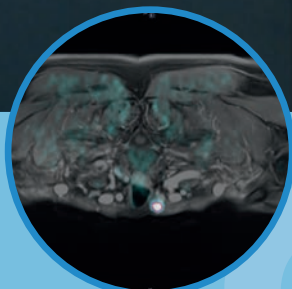
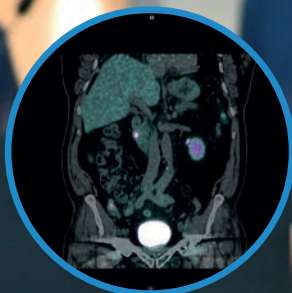
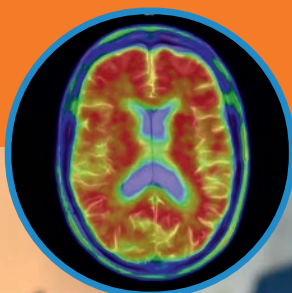
20.

BERLINER PET/CT-SYMPOSIUM

24. Mai 2023

PET/CT ALS ROUTINEDIAGNOSTIK?

Neue Perspektiven in der
onkologischen und neurologischen
Diagnostik und Therapie





VORWORT

Sehr geehrte Damen und Herren,

am 24. Mai 2023 feierte das Berliner PET/CT-Symposium sein 20. Jubiläum in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Anlässlich dieses Jubiläums wurden die PET/CT und das PET/CT-Symposium im Wandel der Zeit betrachtet: Wie hat sich die Methode weiterentwickelt? Wer hat sich mit dem Verfahren im Rahmen des Symposiums aus der Medizin, Politik und Wirtschaft auseinandergesetzt? Nach diesen spannenden Einführungen wurde das Thema der Veranstaltung „PET/CT als Routinediagnostik? Neue Perspektiven in der onkologischen und neurologischen Diagnostik und Therapie“ von hochkarätigen Referenten beleuchtet. Im Rahmen der Veranstaltung fand auch eine Podiumsdiskussion statt, die sich auf die problematische Versorgung mit nuklearmedizinischen Substanzen konzentrierte.

Der Schwerpunkt des Symposiums lag auf den Innovationen, die die PET/CT zu einem unverzichtbaren Werkzeug in der Diagnostik, Therapiesteuerung und Theranostik machen. Es wurden sowohl neue als auch etablierte radiopharmazeutische Substanzen und Bildgebungsprotokolle präsentiert sowie deren Anwendungsmöglichkeiten in der individualisierten Patientenversorgung. Weiterhin wurde auf dem Podium eine oft übersehene Konsequenz der Energiewende diskutiert: der Versorgungsengpass bei Radionukliden. Deutschland ist z. B. in seiner wöchentlichen Durchführung mehrerer tausend Szintigraphien auf andere Länder angewiesen, die die benötigten

Substanzen produzieren und liefern. Lieferengpässe haben erhebliche Auswirkungen auf die Diagnose und Behandlung von Krebs-, Herz- und Schilddrüsenpatienten.

Unser aufrichtiger Dank gilt den Referenten, allen Beteiligten und Sponsoren. Ohne sie wäre das PET/CT-Symposium als etablierte Plattform für den Austausch von Best Practices und für die Diskussion zukünftiger Herausforderungen nicht möglich. Ebenso möchten wir Sabine Rieser herzlich danken, die auch in diesem Jahr eloquent durch die Veranstaltung führte.

Eine digitale Ausgabe dieser Broschüre steht Ihnen kostenfrei auf den Internetseiten des PET e. V. (www.petev.de) und des DTZ Berlin (www.berlin-dtz.de/downloadcenter.html) zum Einsehen und Herunterladen zur Verfügung. Darüber hinaus haben wir einen Link eingerichtet, unter dem Sie sich die Videoaufzeichnungen der Veranstaltung anschauen können: [Videos zum 20. Berliner PET/CT-Symposium](#). Alternativ gelangen Sie über den untenstehenden QR-Code zu den Videos.

Bereits heute möchten wir Sie herzlich zum 21. PET/CT-Symposium am 15. Mai 2024 in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften einladen und würden uns sehr freuen, Sie dort begrüßen zu dürfen.

Konrad Mohnike und Wolfgang Mohnike



Videos zum 20. Berliner
PET/CT-Symposium

PET/CT ALS ROUTINEDIAGNOSTIK?

Neue Perspektiven in der
onkologischen und neurologischen
Diagnostik und Therapie

20 PET/CT-Symposien — eine Institution?

Wolfgang Mohnike

Seite 04



Die Wertschätzung der PET/CT in Deutschland im Wandel der Zeit

Thomas Forst

Seite 08



Neuer Ansatz für ein Altersproblem: ^{18}F -Amyloid-PET-Erprobungsstudie zur Demenzabklärung

Konrad Mohnike

Seite 10



Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus:
Am Ende steht das ^{18}F -Cholin PET

Thomas Steinmüller

Seite 16



PSMA als Schlüsselement für gezielte Diagnostik und Therapie beim
Prostatakarzinom: Chancen, Evidenzen, Erstattung

Bernd Joachim Krause

Seite 24



PSMA-PET/CT im klinischen Alltag: Sicht des Urologen

Julien Kushner

Seite 29

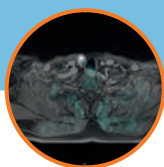
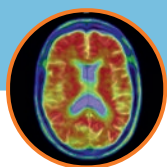


PSMA-PET/CT im klinischen Alltag: Sicht des Strahlentherapeuten

Stefan Körber

Seite 32





Moderation

Sabine Rieser



Die neue Sicht der Dinge: Wird FAPI zum neuen Goldstandard der PET-Krebsdiagnostik?

Frederick Giesel

Seite 37



Pan-Tumor-Therapie mit FAP-Inhibitoren: Paul Ehrlichs Zauberkekeln ein Jahrhundert später

Frank Rösch

Seite 47



Individualisiert, spezifisch, präzise: Innovative Tracer in der Onkologie

Wolfgang Fendler

Seite 55



Ist alles Tumor, was leuchtet und leuchtet alles, was Tumor ist? Welche biologische Information braucht die Bestrahlungsplanung?

Matthias Lampe

Seite 59



Zugelassene neue Produkte vs. Eigenherstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG: Möglichkeiten in Klinik und Praxis

Sarah Hildebrandt

Seite 64



Podiumsdiskussion

Der unbeachtete Aspekt der Energiewende: Neue Wege zur Vermeidung von Versorgungslücken

Seite 67



Moderation: Sabine Thürk, M.A.

Diskussionsteilnehmer: Thomas Forst, Bernd Joachim Krause, Matthias Lampe, Wolfgang Mohnike

PROF. DR. MED. WOLFGANG MOHNIKE
 Ärztlicher Direktor der ÜBAG MVZ DTZ am Frankfurter Tor/
 MVZ DTZ am OZB Onkozentrum Berlin



20 PET/CT-Symposien – eine Institution?

01

20 PET/CT-Symposien – eine Institution?

Wolfgang Mohnike
 Berlin, 24.05.2023

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

02

20 Berliner PET-Symposien: ein Rückblick

05.05.2004 1. Symposium zum Thema Erstattung

v.l.n.r.: J. Liminski, R. Felix, D. Munz, W. Mohnike, G. Hör

03

2. Berliner PET-Symposium

09.12.2004 zum Thema Kinderonkologie

v.l.n.r.: M. Paul, H. Amthauer

04

3. Berliner PET-Symposium

01.06.2005 zum Thema Prostatakarzinom

v.l.n.r.: P. Althaus im Gespräch mit dem Patienten S. Kurzer, T. Speck im Gespräch mit einer Teilnehmerin

05

4. Berliner PET-Symposium

17.05.2006 zum Thema Therapiesteuerung



v.l.n.r.: E. T. Rietschel, V. Budach, J. Mahlstedt



DTZ

06

5. Berliner PET-Symposium

09.05.2007 zum Thema Herzerkrankungen



v.l.n.r.: H. Schelbert, G. Hör



DTZ

07

6. Berliner PET-Symposium

07.05.2008 zum Thema Fortschritte



v.l.n.r.: K. Kittel, D. Elling, C. Straub, K. Mohnike



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

DTZ

08

7. Berliner PET-Symposium

13.05.2009 zum Thema Erstattung



v.l.n.r.: W.-D. Ludwig, S. Lange, K. Schily



DTZ

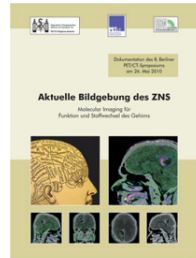
09

8. Berliner PET-Symposium

26.05.2010 zum Thema ZNS



v.l.n.r.: S. Vogel, J. Liminski, O. Sabri



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

DTZ

10

9. Berliner PET-Symposium

25.05.2011 zum Thema Mammakarzinom



v.l.n.r.: M. Untch, S. Dresel, K. Rupp, J. Liminski, J. Kalinyak, M. Brenske



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

DTZ

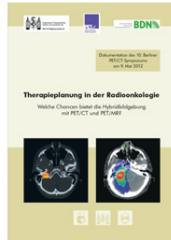
11

10. Berliner PET-Symposium

09.05.2012 zum Thema Radioonkologie



v.l.n.r.: R. Krempien, L. Hejgaard, A. Ligia Grosu, J. Dunst



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

12

11. Berliner PET-Symposium

15.05.2013 zum Thema M. Alzheimer und Mammakarzinom



v.l.n.r.: J.-U. Blohmer, J. Krocke, E. M. Meisenzahl, F. Jessen



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

13

12. Berliner PET-Symposium

14.05.2014 zum Thema Prostatakarzinom



v.l.n.r.: U. Haberkorn, P. Althaus, F. Müller



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

14

13. Berliner PET-Symposium

06.05.2015 zum Thema gastrointestinale Tumoren



v.l.n.r.: C. Peters, H. Scherübl, K. Gellert, D. Parow



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

15

14. Berliner PET-Symposium

25.05.2016 zum Thema Rahmenbedingungen



v.l.n.r.: J. Czernin, B. M. Fischer, M. V. Knopp



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

16

15. Berliner PET-Symposium

17.05.2017 zum Thema therapeutische Konsequenzen



v.l.n.r.: B. J. Krause, O. Peters, S. Dresel



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
DTZ

17

16. Berliner PET-Symposium

16.05.2018 zum Thema multimodaler Therapie



v.l.n.r.: M. Pross, H. Ahmadzadehfar, J. Ricke



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

18

17. Berliner PET-Symposium

15.05.2019 zum Thema Krebs- und Demenzerkrankungen im Alter



v.l.n.r.: A. Fellgiebel, M. Ebert, H. Riess

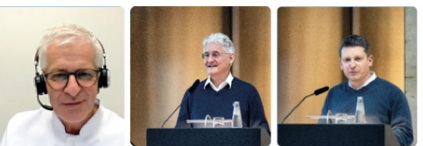


Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ


19

18. Berliner PET-Symposium

17.11.2021 zum Thema Targeted Therapy und Reimbursement



v.l.n.r.: D. Arnold, W. Barthlen, K. Hermann



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

20

19. Berliner PET/CT-Symposium

18.05.2022 zum Thema Zukunft der PET/CT



v.l.n.r.: S. Teipel, B. J. Krause, F. L. Giesel, F. Rösch



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

21

20. Berliner PET/CT-Symposium

24.05.2023 zum Thema PET/CT als Routinediagnostik?



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

22

20 PET/CT-Symposien – eine Institution?



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum DTZ

THOMAS FORST

Manager Political Affairs, Reimbursement,
Pharmaceutical Diagnostics, GE Healthcare



Die Wertschätzung der PET/CT in Deutschland im Wandel der Zeit

01

**Die Wertschätzung
der PET-CT in
Deutschland im
Wandel der Zeit**

20. Berliner PET/CT-Symposium 24. Mai 2023

 **GE HealthCare**

© 2023 GE HealthCare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.



02

Die PET (-CT) in historischen (behördlichen) Schlagzeilen:

- 1999: Das BfArM spricht eine Duldung für FDG von Einrichtungen aus, die dafür einen Zulassungsantrag einreichen
- 26.02.2002: Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen: **Die PET keine GKV-Leistung im ambulanten Bereich!** („Verteufelungsbeschluss“)
- Dazu schreibt der BDN an seine Mitglieder:
„Der Vorstand des BDN sowie der Vorstand DGN wird in Zusammenarbeit mit dem neu gegründeten **PET-Förderverein** (Näheres hierzu auf der Jahrestagung der DGN in Freiburg, 07.-13. April 2002) mit allen Mitteln versuchen, ein Inkrafttreten dieses Beschlusses zu verhindern, da hierdurch ein wesentlicher Zukunftsaspekt unseres Faches blockiert wird.“
- 28.1.2005: Anfrage von Bundestagsabgeordneten bestätigt: G-BA prüft auf Antrag einer berechtigten Institution gemäß §137c SGB V **ob die PET im stationären Bereich eine Leistung der GKV bleibt**

 GE HealthCare

Presentation name | Month-Year Use Insert Reader/Poster to update the disclosure

© 2023 GE HealthCare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license. 2

03

Was war die Rationale dafür, die PET als Leistung in Deutschland nahezu gänzlich verbieten zu wollen?

Auszüge aus einer Stellungnahme des Vorsitzenden des G-BA, Dr. Hess, zur PET

Formeller Anlass der Prüfung im Klinikbereich:

„Beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist zur Zeit nur ein **Antrag auf Beurteilung des therapeutischen Nutzens der PET für den stationären Bereich** anhängig. Dabei geht es nicht um die Zulassung von PET, sondern um die Überprüfung, ob PET im stationären Bereich eine Leistung der GKV bleibt. **§137 C SGB V** bildet für diese Überprüfung die rechtliche Grundlage.“

Ressentiment „Mengenausweitung“ im ambulanten Bereich:

„Die von Ihnen angesprochene Entscheidung des damaligen Bundesausschusses aus dem Frühjahr 2002 bezieht sich ausschließlich auf die ambulante Versorgung. Nur insoweit besteht aufgrund dieser Entscheidung ein Ausschluss von der Erstattungsfähigkeit dieser Leistung zulasten der Krankenkassen.“

...

Vor diesem Hintergrund stellt sich für mich die Frage, ob nicht solche Studien zunächst abgewartet werden müssen, bevor über die Zulassung derart kostenaufwändiger Leistungen für die vertragsärztliche Versorgung entschieden wird. Ihren Optimismus zur Vermeidung ungerechtfertigter **Mengenausweitungen** vermag ich in diesem Zusammenhang nicht zu teilen. Die **Erfahrungen mit CT und MRT** beweisen vielmehr das Gegenteil.“

 GE HealthCare

Presentation name | Month-Year Use Insert Reader/Poster to update the disclosure

© 2023 GE HealthCare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license. 3

04

Die PET (-CT) in historischen (behördlichen) Schlagzeilen:

Nach umfassenden Aktivitäten und Stellungnahmen

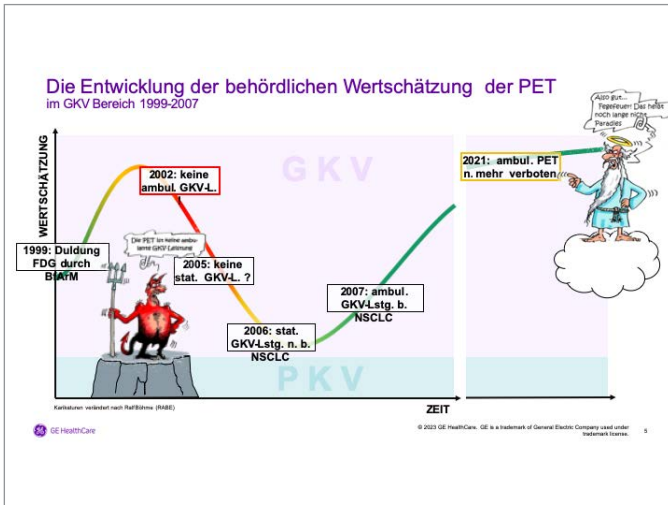
- 20.12.2005: Beschluss des G-BA: **PET bleibt bei der Indikation „Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen“ im Klinikbereich eine Leistung der GKV**
- 24.05.2006: G-BA leitet Methodenbewertung nach §135 SGB V für die PET und die PET-CT ein:
- 18.1.2007: G-BA Beschluss: **PET-CT wird für drei Indikationen ambulante Leistung**
- Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen
 - Rezidivnachweis bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen
 - Abklärung von Lungenrundherden
- 15.12.2015: **EBM (Ganzkörper,**
- Beschluss des Bewertungsausschusses: **PET-CT wird für drei Indikationen ab 1.1.2016 über erstattet, die Erstattung aber bereits analog zur SPECT systematisch nutzbar angelegt**
- Teilkörper)

 GE HealthCare

Presentation name | Month-Year Use Insert Reader/Poster to update the disclosure

© 2023 GE HealthCare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license. 4

05



06

Die PET-CT als ambulante GKV-Leistung heute:

Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung; Ziffer 14 (ERLAUBT)

1. Tumorstadium von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) incl. Fernmetastasen.
 2. Rezidive (bei begründetem Verdacht) bei primären NSCLC
 3. Charakterisierung von Lungenrundherden
 4. Tumorstadium von kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) incl. Fernmetastasen in kurativen Fällen
 5. Rezidivs bei SCLC (second line)
 6. Staging beim Hodgkin-Lymphom bei ersterkrankten Erwachsenen und bei Rezidiven.
 7. Neck Dissection bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren oder unbek. Primärt. im Kopf-Hals-Bereich
 8. Entscheidung ü. laryngoskop. Biopsie beim Larynxkarzinom, zur Persistenz- oder Rezidivdiagnose
 9. Maligne Lymphome bei Kindern und Jugendlichen.
 10. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.
- Tumorstadium bei SCLC incl. Lungenfermetastasen in Fällen ohne Aussicht auf kurativen Therapieansatz
- Rezidiv kurativ behandelte SCLC;
- Maligne Lymphome mit Ausnahme der in Anlage I u. III genannten Indikationen

© 2023 GE Healthcare

Presentation name | Month Year Use Insert Header/Footer to update the disclosure

© 2023 GE Healthcare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

07

Die PET-CT als ambulante GKV-Leistung heute:

Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung; Ziffer 14 (ERLAUBT)

1. Tumorstadium von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) incl. Fernmetastasen.
2. Rezidive (bei begründetem Verdacht) bei primären NSCLC
3. Charakterisierung von Lungenrundherden
4. Tumorstadium von kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) incl. Fernmetastasen in kurativen Fällen
5. Rezidivs bei SCLC (second line)
6. Staging beim Hodgkin-Lymphom bei ersterkrankten Erwachsenen und bei Rezidiven.
7. Neck Dissection bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren oder unbek. Primärt. im Kopf-Hals-Bereich
8. Entscheidung ü. laryngoskop. Biopsie beim Larynxkarzinom, zur Persistenz- oder Rezidivdiagnose

Anlage II der Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung; Ziffer 39 (VERBOTEN)

10. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen
- Tumorstadium bei SCLC incl. Lungenfermetastasen in Fällen ohne Aussicht auf kurativen Therapieansatz
- Rezidiv kurativ behandelte SCLC;
- Maligne Lymphome mit Ausnahme der in Anlage I u. III genannten Indikationen

Presentation name | Month Year Use Insert Header/Footer to update the disclosure

© 2023 GE Healthcare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

08

Die PET-CT als ambulante GKV-Leistung heute:

Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung; Ziffer 14 (ERLAUBT)

1. Tumorstadium von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) incl. Fernmetastasen.
2. Rezidive (bei begründetem Verdacht) bei primären NSCLC
3. Charakterisierung von Lungenrundherden
4. Tumorstadium von kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) incl. Fernmetastasen in kurativen Fällen
5. Rezidivs bei SCLC (second line)
6. Staging beim Hodgkin-Lymphom bei ersterkrankten Erwachsenen und bei Rezidiven.
7. Neck Dissection bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren oder unbek. Primärt. im Kopf-Hals-Bereich

Nicht ERLAUBT, aber auch nicht VERBOTEN: die "Fegfeuerindikationen" der PET-CT: z.B. AMYLOID-PET, Herz, Mamma CA, Neuroindikationen etc.

Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung; Ziffer 39 (VERBOTEN)

10. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen
- Tumorstadium bei SCLC incl. Lungenfermetastasen in Fällen ohne Aussicht auf kurativen Therapieansatz
- Rezidiv kurativ behandelte SCLC;
- Maligne Lymphome mit Ausnahme der in Anlage I u. III genannten Indikationen

© 2023 GE Healthcare

Presentation name | Month Year Use Insert Header/Footer to update the disclosure

© 2023 GE Healthcare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

09

FAZIT

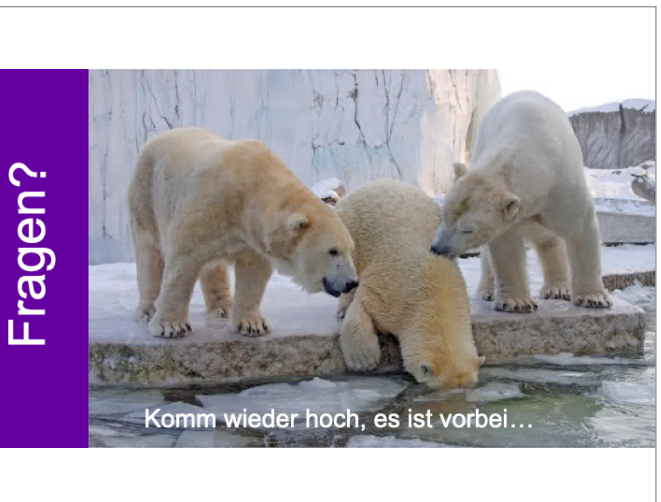
- Über 30 Jahre nach der Verfügbarkeit der PET-(CT) in Deutschland ist deren Wert jenseits aller klinischen Leitlinien von Amts wegen nur für eine begrenzte Zahl onkologischer Fragestellungen bei GKV-PatientInnen akzeptiert.
- ASV und andere Ansätze führen nur zur kleinteiligen Erstattung der Methode
- Die Bewertung der PET-CT bei nicht onkologischen Fragestellungen kommt verfahrenstechnisch nicht oder nur schleppend voran und scheint von der klinischen Realität (Beispiel: AMYLOID-PET) zum Teil überholt zu werden

© 2023 GE Healthcare

Presentation name | Month Year Use Insert Header/Footer to update the disclosure

© 2023 GE Healthcare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

10



PD DR. MED. KONRAD MOHNIKE
Vorsitzender des PET e.V. und
Ärztlicher Leiter des DTZ am Frankfurter Tor



Neuer Ansatz für ein Altersproblem: ^{18}F -Amyloid-PET-Erprobungsstudie zur Demenzabklärung

01

Neuer Ansatz für ein Altersproblem:
 ^{18}F -Amyloid-PET-Erprobungsstudie zur Demenzabklärung

Konrad Mohnike
24.05.2022

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

02

Übersicht Demenzerkrankungen

- Alzheimer-Erkrankung
- Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD)
- Lewy-Körperchen-Demenz (DLB)
- Parkinson-assoziierte Demenz (PDD)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

03

Übersicht Demenzerkrankungen

- Neurodegenerative Erkrankungen
- Deutliche Überlappung der Symptome
- Progredienter Verlauf

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

04

Klinischer Bedarf einer frühzeitigen Detektion

100 % Kognitive Leistungsfähigkeit

Amyloid-ablagerung

Therapeutische Intervention

15–30 Jahre Vorklinische Phase

5–10 Jahre Klinische Phase

Vorklinischer Beginn der Erkrankung

Klinischer Beginn der Erkrankung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

05

Diagnostik Demenzerkrankungen

- Sicherung der Diagnose mittels definierter Diagnosekriterien (Fremdanamnese, neuropsychologische Tests)
- Ausschluss nichtneurodegenerativer Ursachen (Stoffwechselstörung, Tumor, Normaldruckhydrocephalus, vaskuläre/entzündliche Veränderungen)
- Zuordnung zu einer typischen Demenzerkrankung nach neuropsychologischen Kriterien

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



06

Zusätzliche Diagnostik?

- Bisherige Bildgebung: eingeschränkte Sensitivität/ Spezifität (MRT, CT, FDG-PET)
- PET-Tracer: Bindung an Amyloid-Plaques als pathologisches Substrat

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



07

Leitlinie: FDG-PET bei Demenzdiagnostik

24 **FDG-PET und HMPAO-SPECT** können bei Unsicherheit in der Differenzialdiagnostik von Demenzen (AD, FTD, VD) zur Klärung beitragen. Ein regelhafter Einsatz in der Diagnostik wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

25 Ein PET oder SPECT zur Feststellung eines dopaminergen Defizits kann in klinisch unklaren Fällen für die Differenzialdiagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz vs. Nicht-Lewy-Körperchen-Demenz eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ib

26 Die Darstellung des zerebralen Amyloids mittels PET kann in klinisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung erfolgen. Ein positiver Amyloid-Nachweis mittels PET muss im Gesamtkontext insbesondere unter Beachtung des klinischen Befundes und anderer Biomarker-Informationen interpretiert werden. Bei Demenz kann ein positiver Amyloid-PET-Befund auf eine zugrunde liegende Alzheimer-Krankheit hindeuten, während ein negativer Amyloid-PET-Befund gegen eine zugrunde liegende Alzheimer-Krankheit spricht.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ib

S3-Leitlinie "Demenzen": Langversion (Januar 2016)

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



08

Aktuelle Empfehlung von Fachgesellschaften

zur Anwendung der Amyloid-PET (AUC, Appropriate Use Criteria)

Die Amyloid-PET ist **angebracht** bei:

1. Personen, die über anhaltende oder fortschreitende unerklärliche Gedächtnisprobleme oder Verwirrtheit klagen und die bei Standardtests für Kognition und Gedächtnis Beeinträchtigungen aufweisen
2. Personen, die die Tests für eine mögliche Alzheimer-Krankheit erfüllen, aber in ihrem klinischen Erscheinungsbild ungewöhnlich sind.
3. Personen mit fortschreitender Demenz und atypisch frühem Erkrankungsalter (vor dem 65. Lebensjahr)

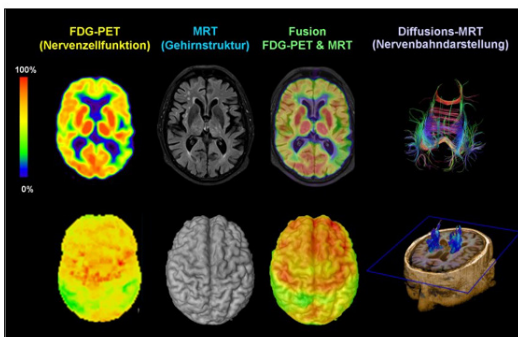
<https://www.snmmin.org/ClinicalPractice/content.aspx?ItemNumber=15664>
(abgerufen am 22.05.2023)

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



09

Multimodale Bildgebung M. Alzheimer



Spiegel Online

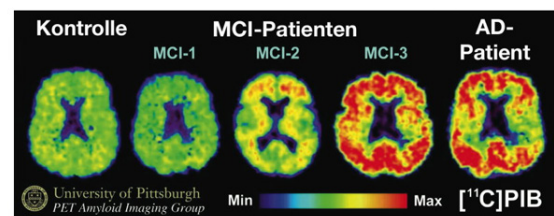
Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



10

Amyloid-Plaque-Bildgebung

MCI: Korrelation Amyloid-PET und Symptomatik



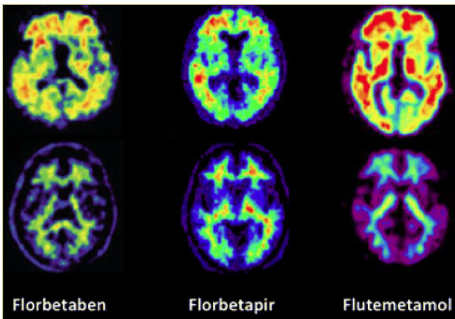
Aus: Harrison's Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



11

Amyloid-PET-Tracer



Brooks DJ et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



12

Morbus Alzheimer mit ^{18}F -Amyloid-PET/MR

Anamnese:

- 73-jähriger Patient mit leichtem kognitiven Defizit
- Externe MRT: Leukenzephalopathie ohne Atrophie

Befund:

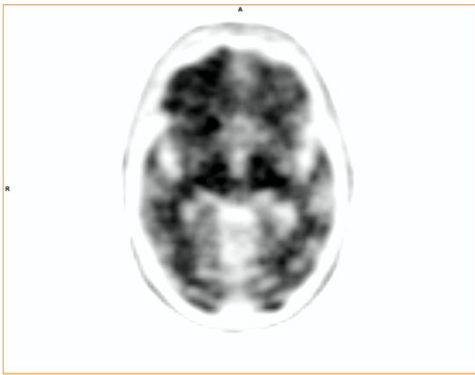
- Pathologische Amyloidakkumulation zerebral kortikal rechts frontal
- Hinweis auf kortikale Atrophie zerebral

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



13

Morbus Alzheimer mit ^{18}F -Amyloid-PET/MR

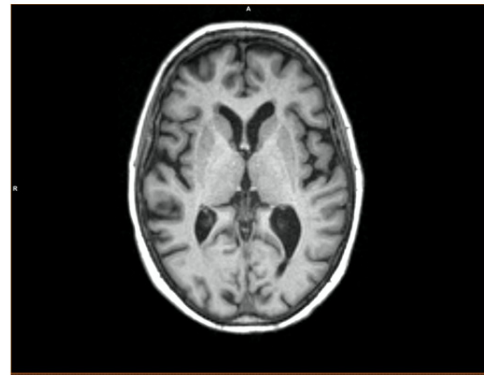


Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



14

Morbus Alzheimer mit ^{18}F -Amyloid-PET/MR

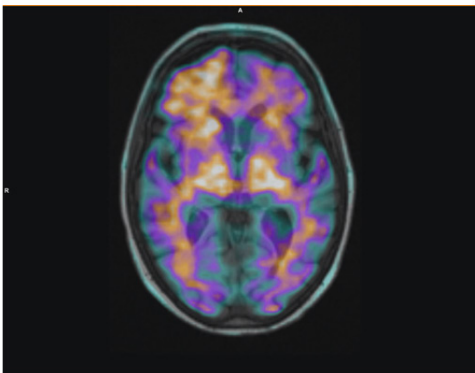


Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



15

Morbus Alzheimer mit ^{18}F -Amyloid-PET/MR



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



16

Medikamentöse Behandlung – aktueller Stand

- Erfolgreiche Phase-III-Studie von Eisai und Biogen mit 1.795 Probanden:
 - ^{18}F -Amyloid-PET-Nachweis eines Amyloid-Abbaus bei Einnahme von **Lecanemab** (Leqembi)
 - Verzögerung des Krankheitsverlaufs um 27 %

Site Quality Assessment Report

Description: 1213

Study: EISAI Protocol
BAN2401-G000-201

Site Number: 1213

Date: 25-Jan-2019

QC-Report für Site 1213
(DTZ Berlin) im Rahmen der
Phase-III-Studie

⇒ 01/23 Marktzulassung durch FDA in USA

⇒ Zulassung bei EMA beantragt, Zulassung für Q3/Q4 in Europa erwartet

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



17



Medikamentöse Behandlung – aktueller Stand

- **Aktuelle Phase-III-Studie Trailblazer-Alz 2** von Lilly mit 1.700 Probanden:
 - ¹⁸F-Amyloid-PET-Nachweis eines Amyloid-Abbaus bei Einnahme von **Donanemab**
 - Verlangsamung des geistigen Abbaus
 - Forschungszentren in Deutschland bisher nicht beteiligt

⇒ Angekündigte Beantragung einer Zulassung bei der US-Arzneimittelbehörde FDA für Q2/23
 ⇒ Zulassungsbeantragung des Wirkstoffes in Europa bisher nicht geplant

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



18



Aktueller Stand Amyloid-PET in D: Erprobungsstudie

G-BA-Beschluss vom 06.02.2020, in Kraft seit 02.06.2020:

Erprobungs-Richtlinie zur Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie nach § 137e SGB V

- Finanzielle Förderung durch den G-BA

Ziel

Generierung von Evidenzen aus der Versorgungsforschung und Ermöglichung einer abschließenden Nutzenbewertung

§ 137e SGB V: Verfahren zur Erprobung von Methoden, deren Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, jedoch das Potenzial einer Behandlungsalternative erkennen lassen

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



19



Kosten für die PET-Untersuchung

10/2020 Aufnahme des Abschnitts 61.5 „Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET“ in das Kapitel 61 des EBM

⇒ ABER:

- Keine Berücksichtigung der CT oder MRT
- Keine weiteren Zuschläge (z. B. Visite) gestattet

Abstimmungen/Verhandlungen des DTZ Berlin im Auftrag des Konsortiums mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)

01.01.2023 Beschluss des Ergänzten Bewertungsausschusses zur Änderung des EBM
 - **Neue Leistungsziffern für CT und MRT sowie Visiten im Kapitel 61 des Leistungskatalogs**

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



20



Kosten für die PET-Untersuchung

BESCHLUSS

des ergänzten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 5a SGB V in seiner 88. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung)

zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM)

mit Wirkung zum 1. Januar 2023

Neue Ziffern für CT und MRT sowie Visiten im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET im EBM-Leistungskatalog

61072 Diagnostische CT (Amyloid-PET/CT)

61073 MRT (Amyloid-PET/MR)

61074 Visite

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



21



Synapse ENABLE-Studie

TITEL DER PRÜFUNG	Patienten- und Versorgungsbezogener Nutzen der Amyloid-PET-Bildgebung (ENABLE)
ERKRANKUNG	Demenzdiagnose unklarer oder unsicherer Ätiologie, einschließlich der Diagnose einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit
ZIEL DER PRÜFUNG	Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien-Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätsendpunkte
INTERVENTION	Intervention: Die Prüflintervention ist die Durchführung einer Amyloid-PET und das auf deren Befund aufbauende leitliniengerechte diagnostische und therapeutische Management. Kontrollintervention: Die Vergleichsintervention ist das leitliniengerechte diagnostische und therapeutische Management ohne Durchführung einer Amyloid-PET.
HAUPT- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	Einschlusskriterien: Patientinnen und Patienten mit einer Demenz unklarer Ursache bzw. mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (operationalisiert als Diagnosesicherheit < 85% gemäß [2, 3] nach durchgeführter fachärztlicher Diagnostik gemäß S3-Leitlinie), bei denen eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem konklusiven Ergebnis führte. Ausschlusskriterien: Schweregradiges Stadium einer Demenzerkrankung oder Fehlen eines Informanten

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



22



Synapse ENABLE-Studie

ENDPUNKTE	Primärer Endpunkt (erhoben durch bezgl. der Interventionsbedingung verbundene Untersucher): Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen durch den Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire (A-IADL-Q) Score 78 Wochen nach Randomisierung Sekundäre Endpunkte: Gemessen über den Facharzt am PET-Zentrum: Auftreten unerwünschter Wirkungen der Amyloid-PET-Untersuchung in einem Zeitraum von 2 Wochen nach Durchführung der Amyloid-PET-Untersuchung
STUDIENTYP	Zweimarmige, offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign mit verbundener Endpunkterhebung und -auswertung
FALLZAHL	Zahl der gescreenten Teilnehmer der Prüfung: (n=1877) Zahl der einzuschließenden Teilnehmer: (n = 1126) Zahl der auszuwertenden Teilnehmer: (n = 1126) ITT
LAUFZEIT DER PRÜFUNG	Erstellung Prüfprotokoll (Monate): 3 Vorbereitungszeit (Monate): 6 (inkl. Protokoll) Rekrutierungszeit (Monate): 18 Dauer der Nachbeobachtungszeit pro Patient/Patient (Monate): 24 First patient in / last patient out (Monate): 42 Zeit zur Datenauswertung inkl. Übergabe Abschlussbericht (Monate): 6 Laufzeit der gesamten Prüfung (Monate): 54
ERFORDERLICHER UMFANG AN PRÜFZENTREN	Geschätzter erforderlicher Umfang an notwendigen Prüfzentren: (n=24)



23

Prüfzentren I

Standort	Klinisches Prüfzentrum	PET-Zentrum
Berlin*	Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und ECRC Prof. Dr. O. Peters	Charité Universitätsmedizin Berlin Prof. Dr. H. Amthauer DTZ Berlin Prof. Dr. W. Mohnike PD Dr. K. Mohnike
Bonn*	Zentrum für klinische Forschung des DZNE Dr. A. Spottke Universitätsklinikum Bonn Prof. Dr. A. Schneider	Universitätsklinikum Bonn Prof. Dr. M. Essler
Dresden*	Universitätsklinikum an der TU Dresden Prof. Dr. M. Donix Universitätsklinikum an der TU Dresden, Klinik für Neurologie Prof. Dr. B. Falkenburger	Universitätsklinikum an der TU Dresden Prof. Dr. J. Kotzerke

24

Prüfzentren II

Standort	Klinisches Prüfzentrum	PET-Zentrum
Duisburg/ Essen	Universität Duisburg-Essen Prof. Dr. R. Dodel	Universitätsklinikum Essen Prof. Dr. K. Hermann
Freiburg	Universitätsklinikum Freiburg Prof. Dr. B. Heimbach/Dr. Frings	Universitätsklinikum Freiburg Prof. Dr. P. Meyer
Göttingen*	Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Prof. Dr. J. Wiltfang Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie Prof. Dr. I. Zerr	Universitätsmedizin Göttingen Prof. Dr. J. Bucerius
Halle	Universitätsklinikum Halle Prof. Dr. M. Otto	Universitätsklinikum Halle PD Dr. A. Odparlik
Hamburg	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Prof. Dr. J. Gallinat, Dr. F. Oberhauser	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Prof. Dr. S. Kluthmann, Dr. R. Buchert

25

Prüfzentren III

Standort	Klinisches Prüfzentrum	PET-Zentrum
Köln/Bonn*	Universitätsklinik Köln, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Prof. Dr. F. Jessen	Universitätsklinik Köln Prof. Dr. A. Drzezga
Köln	Universitätsklinik Köln, Klinik für Neurologie Prof. Dr. Ö. Onur	
Leipzig	Universitätsklinikum Leipzig Prof. Dr. D. Saur Prof. Dr. J. Claßen	Universitätsklinikum Leipzig Prof. Dr. O. Sabri Prof. Dr. H. Barthel
Magdeburg*	Universitätsklinikum Magdeburg Prof. Dr. W. Düzel Dr. W. Glanz	Universitätsklinikum Magdeburg Prof. Dr. M. Kreißl
Mainz	Universitätsmedizin Mainz Prof. Dr. O. Tüscher	Universitätsmedizin Mainz Prof. Dr. M. Schreckenberger

26

Prüfzentren IV

Standort	Klinisches Prüfzentrum	PET-Zentrum
Mannheim	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Prof. Dr. L. Frölich Prof. Dr. G. Gründer	Universitätsmedizin Mannheim Prof. Dr. S. Schönberg
Marburg	Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Psychiatrie Prof. Dr. T. Kirchner Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie Prof. Dr. L. Timmermann	Universitätsklinikum Marburg Prof. Dr. M. Luster
München*	LMU, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung PD Dr. K. Bürger LMU, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Prof. Dr. R. Perneczky	LMU Prof. Dr. P. Bartenstein

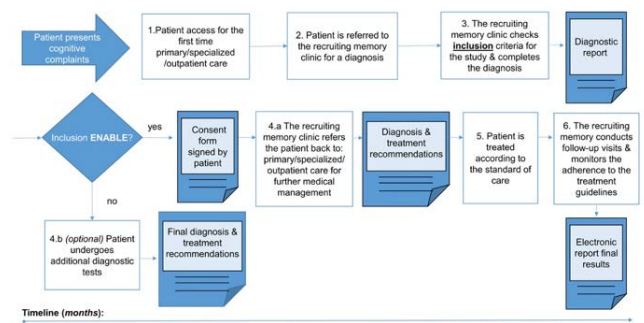
27

Prüfzentren V

Standort	Klinisches Prüfzentrum	PET-Zentrum
München	TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. T. Grimmer	TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. W. Weber
Rostock/Greifswald*	Universitätsmedizin Rostock Prof. Dr. S. Teipel Universitätsmedizin Greifswald Prof. Dr. A. Flöel	Universitätsmedizin Rostock Prof. Dr. B. Krause
Tübingen*	Universitätsmedizin Tübingen Prof. Dr. C. Laske	Universitätsklinik Tübingen Prof. Dr. C. la Fougère
Ulm*	Universitätsklinikum Ulm Prof. Dr. A.-C. Ludolph	Universitätsklinikum Ulm Prof. Dr. A. Beer

28

Exchange between treating outpatient physicians and memory clinics



29



Resümee Erprobungsstudien

- ^{18}F -Amyloid-PET ist ein Verfahren mit Potenzial für die Demenzabklärung
- Langer zeitlicher Vorlauf mit hohem organisatorischen Aufwand von der ersten Idee bis zur Realisierung der Erprobungsstudie
- Möglichkeit einer langfristigen Aufnahme einer bestimmten Indikation mit Potenzial in den Leistungskatalog der GKV

⇒ Es handelt sich um eine indikationsbezogene Erprobungsstudie – kein gangbarer Weg für die lange Liste der onkologischen Indikationen

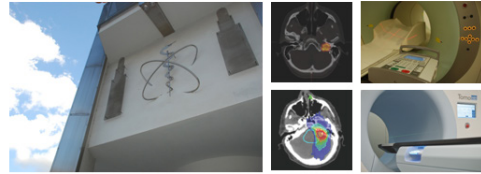
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



30



DTZ Berlin



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



PROF. DR. MED. THOMAS STEINMÜLLER
 Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
 Minimalinvasive Chirurgie, DRK Kliniken Berlin Westend



Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus: Am Ende steht das ^{18}F -Cholin PET

01

DRK KLINIKEN BERLIN

**Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus:
 Am Ende steht das ^{18}F -Cholin PET**

20. BERLINER PET/CT-SYMPOSIUM
 24. Mai 2023

PET/CT ALS ROUTINEDIAGNOSTIK
 Neue Perspektiven in der onkologischen und neurologischen Diagnostik und Therapie

Klinik für
 Allgemein- und Viszeralchirurgie
 Zentrum für Endokrine Chirurgie
 DRK - Kliniken Westend
 Thomas Steinmüller

02

Primärer Hyperparathyreoidismus

Rhinozoros, London 1848

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 2

03

Primärer Hyperparathyreoidismus

Rhinozoros,

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 3

04

Primärer Hyperparathyreoidismus

✓ iPTH: HWZ intra vitam 1,68 – 21,5 min

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 4

05

Primärer Hyperparathyreoidismus




Adenom 1,68 – 21,5 min

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 5

06

Primärer Hyperparathyreoidismus

Symptome




Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 6

07

Primärer Hyperparathyreoidismus

Symptome

- renal
 - Nephrolithiasis
 - Nephrokalzinose
- ossär
 - diff. Osteopathie, Schmerzen
- gastrointestinal
 - Appetitlosigkeit, Obstipation
 - Ulcera ventriculi/duodeni
 - Pankreatitis
- neuromuskulär
 - Adynamie, Gedächtnisstörungen
 - Depression, Psychosen
- assoziiert
 - Hypertonus, Rhythmusstörungen
 - Diabetes, Leberzirrhose, Malignome



Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 7

08

Primärer Hyperparathyreoidismus

Kasuistik

- 76-jährige alte Dame mit Altersdepression
- seit 6 Jahren Heimunterbringung
- psychiatrische Medikation

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 8

09

Primärer Hyperparathyreoidismus

Kasuistik

- 76-jährige alte Dame mit Altersdepression
- seit 6 Jahren Heimunterbringung
- psychiatrische Medikation
- Hyperkalzämie als Zufallsbefund entdeckt
- lange Diskussion um die Operationsindikation
- Operation

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 9

10

Primärer Hyperparathyreoidismus

Kasuistik

- 76-jährige alte Dame mit Altersdepression
- seit 6 Jahren Heimunterbringung
- psychiatrische Medikation
- Hyperkalzämie als Zufallsbefund entdeckt
- lange Diskussion um die Operationsindikation
- Operation



Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 10

12

Primärer Hyperparathyreoidismus

1. Lebensqualität vor und nach PTX

Table 2.
Health-related quality of life measures before and after parathyroidectomy

Measure	Mean score (SE)			P	Explanation of scores
	Preop	Postop 1	Postop 2		
Parathyroid Assessment of Symptoms Scale (PAS)					
Mean	399.7 (70.6)	232.0 (105.3)	146 (41.1)	0.0095	Lower score \Rightarrow improvement
Quality of life	5.5 (7.6)	7.7 (0.5)	8.0 (5.2)	0.0162	Higher score \Rightarrow improvement
Wellness	5.8 (1.1)	7.2 (0.8)	8.2 (0.5)	0.0885	Higher score \Rightarrow improved perception of wellness
General health	–	30.2 (7.2)	34.5 (5.4)	0.5476	–
Result of surgery	–	80.7 (8.0)	84.7 (6.6)	0.2894	–
Fatigue Severity Scale	32.2 (3)	38.7 (6.3)	35.8 (6.1)	0.0916	Lower score \Rightarrow less fatigue
Beck Depression Inventory	13.3 (3.8)	4.2 (1.8)	4.2 (1.9)	0.0602	Lower score \Rightarrow less depression
Sickness Impact Profile (SIP)					
Sleep	3.83 (0.703)	1.17 (0.65)	1.67 (0.83)	0.0202	Lower score \Rightarrow better rest
Social interactions	7.0 (2.06)	1.59 (1.15)	2.0 (1.37)	0.0436	Lower score \Rightarrow better social functioning
ADLs behavior	4.83 (1.68)	2.53 (1.43)	1.00 (0.63)	0.1384	Lower score \Rightarrow improved cognition

\Rightarrow suggests, SE: standard error of mean.

Perrier ND et al, *WJS* 30; 2006

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin

12

14

3. Kardiovaskuläre Komplikationen

- Hypertension
- KHK
- Klappenkalzifikationen
- myokardiale Kalzifikationen
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Diastolische Dysfunktion
- Carotidenplaques
- „Vascular Stiffness“
- Mortalität

16

Primärer Hyperparathyreoidismus

Nebenschilddrüsenanatomie

Anlage

Pharynx
Schilddrüse
dorsal
ventral
Schilddrüsenzellen
Nebenschilddrüsen
Schilddrüse
Pharynxzellen
Thymus

Entwicklung

Pharynx
Schilddrüse
dorsal
ventral
Schilddrüsenzellen
Nebenschilddrüsen
Schilddrüse
Pharynxzellen
Thymus

Anatomie

Pharynx
Schilddrüse
dorsal
ventral
Schilddrüsenzellen
Nebenschilddrüsen
Schilddrüse
Pharynxzellen
Thymus

Thomas Steinröder

DRK Kliniken Westend Berlin

16

17

Primärer Hyperparathyroidismus

Nebenschilddrüsenanatomie

mod. nach Rothmund 1991

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 17

18

Kaudale Nebenschilddrüse nicht auffindbar

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 18

19

Kaudale Nebenschilddrüse nicht auffindbar

Zervikale Thymektomie

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 19

20

Kaudale Nebenschilddrüse nicht auffindbar

Zervikale Thymektomie

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 20

21

Kraniale (dorsale) Nebenschilddrüse nicht auffindbar

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 21

22

Kraniale (dorsale) Nebenschilddrüse nicht auffindbar

Intrathyreoidale Nebenschilddrüsen

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 22

29

HPT: Lokalisationsdiagnostik

99mTcTechnetium-Sestamibi Szintigraphie

20 min p.i.

20 min p.i.

20 min p.i.

20 min p.i.

R. anterior

L. posterior

R. lateral

L. lateral

3 h p.i.

3 h p.i.

3 h p.i.

3 h p.i.

R. anterior

R. anterior

R. lateral

L. lateral

planar

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

29

30

Sensitivität und Spezifität

Sensitivität (%)

Spezifität (%)

• Sonographie

34-94

41-97

• Computertomographie

76-81

96-99

• Szintigraphie (Tl/Tc)

60-88

91-99

• Szintigraphie (99mTc-MIBI)

59-94

82-100

• Kernspintomographie

64-94

88-95

• selektive PTH-Bestimmung

29-50

95-99

• Operation

>95

>95

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

31

31

Sensitivität und Spezifität

Sensitivität (%)

Spezifität (%)

• Sonographie

34-94

41-97

• Computertomographie

76-81

96-99

• Szintigraphie (Tl/Tc)

60-88

91-99

• Szintigraphie (99mTc-MIBI)

59-94

82-100

• Kernspintomographie

64-94

88-95

• selektive PTH-Bestimmung

29-50

95-99

• Operation

>95

>95

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

31

32

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Mediastinaler Herd in Sestamibi: MRT oder CT

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

32

33

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Nebenschilddrüsenadenom

Mediastinal im aortapulmonalen Fenster

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

33

34

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Preoperative localization of parathyroid glands

Use of MRI, scintigraphy, and image fusion

J. Raß, E. Lopez-Hilsmann, Th. Steinmüller, I. Rabl, H. Kretsch, M. Gubler, A. J. Lankes, R. Fink, M. Kretsch

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Visceral and Transplant Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Clinic, Germany

Neuroendocrine Laboratory, Department of Neurosurgery, Stanford University

Präoperative Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsen: Nutzen der MRT, Szintigraphie und Bildfusion

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

720156 (15. 000.00 Hz)

MED Zoom 3

Fig. 1. T1-weighted coronal MR images (a), transaxial reconstruction of SPECT data acquired 1.5 hours p.i. (b). Visualization of the corresponding MR, SPECT and PET data (c) is one of images (1.5 hours p.i.) provides the most detailed information.

Nuklearmedizin 3/2004

Verbesserung der Lokalisation in 54 %

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

34

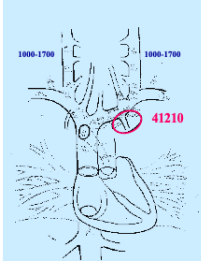
PET/CT-SYMPOSIUM – Berlin 2023

Seite 21

35

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Nebenschilddrüsenadenom mediastinal

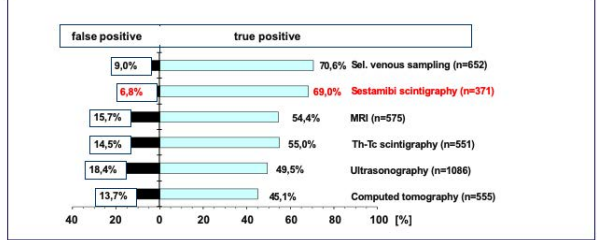


Venous sampling

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 35

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Lokalisationsdiagnostik vor Re-Operation



Method	n	Sensitivity (%)
Sel. venous sampling	652	70,0%
Sestamibi scintigraphy	371	68,0%
MRI	575	54,4%
Th-Tc scintigraphy	551	55,0%
Ultrasonography	1086	49,5%
Computed tomography	555	45,1%

Seehofer D, Steinmüller Th et al, Arch Surg 139, 2004

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 36

37

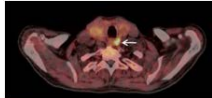
HPT: Lokalisationsdiagnostik

Is C-11 Methionine PET/CT Able to Localise Sestamibi-Negative Parathyroid Adenomas?

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 37

1° HPT
Sestamibi negativ

	Sensitivity (%)	PPV (%)
All patients with pHPT (n = 50)	76	97
Single-gland adenomas (n = 45)	74	97
Double parathyroid adenomas (n = 6)	83	100
Parathyroid hyperplasia (n = 7)	29	100



HPT: Lokalisationsdiagnostik

F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 38



39

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2

Thomas Steinmüller DRK Kliniken Westend Berlin 39

STUDY PROTOCOL

Open Access

Check for updates

HPT: Lokalisationsdiagnostik

18F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature

Thomas Steinmüller

Authors, ref	Year publ.	Patient-based analysis				
		N	TP	TN	FP	FN
Michaud et al. [12]	2014	12	11	0	0	1
Lezaic et al. [24]	2014	24	23	0	0	1
Michaud et al. [13]	2015	16	15	0	0	1
Kluythout et al. [16]	2016	33	30	0	1	2
Kluythout et al. [14]	2017	10	9	0	0	1
Fischli et al. [23]	2017	23	21	0	1	1
Hocevar et al. [26]	2017	151	144	1	4	2
Thamseer et al. [32]	2017	54	52	0	2	0
Quak et al. [17]	2018	24	19	0	3	2
Grimaldi et al. [18]	2018	21	17	0	1	3
Huber et al. [19]	2018	26	25	0	0	1
Zajickova et al. [22]	2018	13	11	0	1	1
Rep et al. [25]	2018	144	39	103	1	1
Beheshti et al. [29]	2018	82	76	3	0	3
Piccardo et al. [21]	2019	31	25	0	0	6
Amadou et al. [4]	2019	25	23	1	0	1
Bossert et al. [30]	2019	17	15	0	0	2
Broos et al. [33]	2019	137	131	0	0	6

TP true positive, TN true negative, FP false positive, FN false negative

41

Auffinden von Nebenschilddrüsenadenomen

Lee S, Shim SR, Jeong SY, Kim S.
Direct Comparison of Preoperative Imaging Modalities for Localization of Primary Hyperparathyroidism:
A Systematic Review and Network Meta-analysis.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(8)

Source	Odds ratio (95% CrI)
Choline PET-CT	17.70 (5.79-60.10)
MIBI planar	0.71 (0.39-1.26)
Dual tracer	1.21 (0.68-2.14)
US	0.72 (0.41-1.27)
CT	1.19 (0.61-2.38)
MRI	0.54 (0.19-1.43)

Less sensitive More sensitive

Odds ratio (95% CrI)

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

41

42

Auffinden von ektopen Nebenschilddrüsen

Präoperative Lokalisationsdiagnostik

	Advantages	Disadvantages
Ultrasoundography	Inexpensive Lack of radiation exposure Convenient Widely available	Operator-dependent Limited ability to assess ectopic glands
Technetium 99m sestamibi scan SPECT/CT	Assessment of ectopic glands Acquisition of both functional and anatomical information	False-positive results Low sensitivity in detecting multiglandular disease
¹⁸ F-sodium fluoride positron emission tomography	Assessment of ectopic glands	Low availability Short half-life (20 minutes) Low sensitivity in detecting multiglandular disease
Choline-positron emission tomography	High sensitivity Assessment of ectopic glands	High costs Low availability
Free-dimensional computed tomography	Anatomical detail Assessment of multiglandular disease and ectopic glands	High radiation dose Difficult interpretation Low availability
Parathyroid venous sampling	Assessment of ectopic glands, recurrent disease, and discordant or undetected lesions by various imaging studies	Invasive High cost An experienced endocrinologist is required
New labeled somatostatin analogs	Real-time, rapid technique	Not well validated in detecting hyperfunctioning parathyroid tissue

SPECT/CT, single photon emission computed tomography/computed tomography

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

42

43

Auffinden von ektopen Nebenschilddrüsen

Trick: Intraoperative Lokalisationsdiagnostik



Figure 2. Thyroid gland after ICG application.

Mph ACR et al., Head Neck 2019, 41

Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

43

44

HPT: Lokalisationsdiagnostik

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Thomas Steinmüller

DRK Kliniken Westend Berlin

44

PROF. DR. MED. BERND JOACHIM KRAUSE
Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin,
Universitätsmedizin Rostock



PSMA als Schlüsselement für gezielte Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom: Chancen, Evidenzen, Erstattung

01

PSMA als Schlüsselement für gezielte Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom: Chancen, Evidenzen, Erstattung

24. Mai 2023

20. Berliner PET/CT-Symposium

Prof. Dr. med. Bernd J. Krause

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

02

Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten

<u>Reisen</u> <ul style="list-style-type: none"> • AAA/Novartis 	<u>Drittmittel</u> <ul style="list-style-type: none"> • AMGEN • Eisai • AAA/Novartis 	
<u>Honorare</u> <ul style="list-style-type: none"> • AAA/Novartis • Bayer • Janssen 	<u>Beirat/Beratung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Terumo • Rotop • AAA/Novartis • PSI CRO • ITM 	<ul style="list-style-type: none"> • Bayer • Janssen

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

03

Bestrahlung von innen

Für Zehntausende Männer, die an fortgeschrittenem Prostata-Krebs leiden, gibt es seit Kurzem auf Kosten der Krankenkassen eine neue Therapie mit teils überraschenden Erfolgen

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

04

Struktur der Präsentation

- PSMA PET-Hybridbildgebung – aktueller Stand
- Lu-177-PSMA-617 Therapie
 - VISION Studie
 - Zulassung Pluvicto®
 - Perspektiven
- Zusammenfassung

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

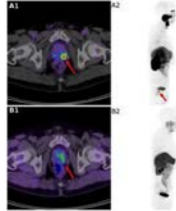
Universitätsmedizin Rostock

05

Beispiel Ga-68-PSMA

Bild des Monats, EJNMMI, Juni 2012

- Patient, 67 Jahre
- Z. n. primärer Strahlentherapie
- Anti-androgene Therapie
- PSA Anstieg 7.4 ng/ml
- Ganzkörper PET/CT
- 1 Stunde nach Injektion von ^{68}Ga -PSMA



[Afshar-Oromieh et al., EJNMMI 2012, 39, 1085-1086]

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

06

Beispiel Ga-68-PSMA: Zulassung Locametz®

24. März 2023

Anwendungsgebiete des Diagnostikums (EMA Seite, Merkmale des Arzneimittels; Punkt 4.1):

[Locametz®, Ga-68-gezetotide](#)

4.1 Anwendungsgebiete: Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Locametz ist ... angezeigt für die Detektion von (PSMA-) positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie
- Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des PSA im Serum nach einer initialen kurativen Therapie
- Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

07

Ga-68-PSMA-PET-Hybridbildgebung – heute Standard

Keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen !

- Einzelfall-Entscheidung Kostenträger
- Privatpatienten
- ASV
- Selektivverträge
- IGEL
- Selbstzahler
- Stationär (vor-, nach-)

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

08

Ga-68-PSMA-PET-Hybridbildgebung – heute Standard

Keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen !

- Einzelfall-Entscheidung Kostenträger
- Privatpatienten
- ASV
- Selektivverträge
- IGEL
- Selbstzahler
- Stationär (vor-, nach-)

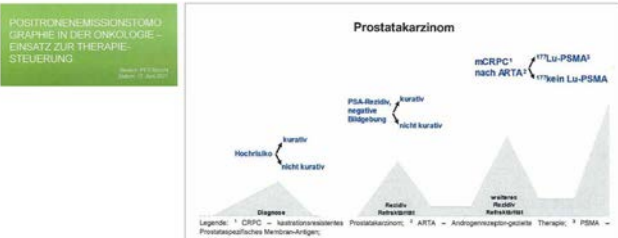
20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

09

Ga-68-PSMA-PET-Hybridbildgebung

Initiative DGHO / DGN (aus dem Sommer 2021)

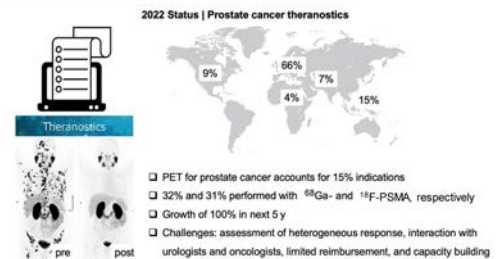


20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

10

PSMA-Radiopharmaka - Theranostik



Beyer T, ... Krause BJ. JNM. 2023; 64: 47-53

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock

17

VISION Dosimetrie Substudie – keine Nephrotoxizität

30 patients were enrolled in the sub-study
 - 21 patients received cycles 1 and 3
 - 10 patients received cycle 4
 - 13 patients received cycle 5
 - 11 patients received cycle 6

Table 1. Radiation-absorbed doses per unit activity in cycle 1 (Gy/Gbq; N = 29)

	Mean	Min	Max	SD	% SD
Lacrimal glands	2.10	1.20	3.20	0.47	23
Salivary glands	0.63	0.22	1.50	0.36	58
Kidneys	0.43	0.22	0.85	0.18	38
Red marrow	0.04	0.02	0.13	0.02	59

90, median deviation

Table 2. Predicted 6-cycle cumulative absorbed doses (Gy per 44.4 GBq; N = 29)

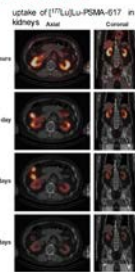
	Mean	Min	Max	SD	% SD
Lacrimal glands	92.0	54.0	140.0	21.0	23
Salivary glands	29.0	10.0	85.0	18.0	58
Kidneys	19.0	10.0	37.0	7.3	38
Red marrow	1.5	0.9	5.9	0.9	59

90, median deviation

Kuhn, L. et al. Dose-limiting toxicity of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A sub-study of the VISION trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(30):suppl 6: 175265-175265.

Herrmann, K. et al. Dose-limiting toxicity of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the VISION trial sub-study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(5):suppl 6: 91-91.

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023



Universitätsmedizin Rostock 17

18

Gesundheits-bezogene Lebensqualität und Schmerz Outcomes¹

Methodik

- Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)

Andere sekundäre Endpunkte:

- HRQoL; ermittelt mit *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*
- EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) Erfassung (Mobilität, Eigenpflege, Aktivitäten, Schmerz, und Angst/Depression)
- Schmerz; erfasst mit *Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)*

1. Fizazi K, et al. *Lancet Oncology*. 1/2023 under revision

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock 18

19

Gesundheits-bezogene Lebensqualität und Schmerz Outcomes¹

Ergebnisse

- Zeit bis zum ersten SSE oder Tod verzögert in Subgruppen mit (HR, 0.49; 95% CI: 0.36, 0.68) und ohne (HR, 0.50; 95% CI: 0.37, 0.68) laufende Knochen-gerichtete Therapie

Zeit bis zur Verschlechterung war verzögert für die Lu-177-PSMA-617 plus SoC Gruppe (n = 385) vs. SoC alleine (n = 196):

- FACT-P Gesamt-Score (hazard ratio [HR], 0.46; 95% confidence interval [CI]: 0.35, 0.61) und Sub-Domänen
- EQ-5D-5L Score (HR, 0.49; 95% CI: 0.40, 0.62)
- BPI-SF pain intensity score (HR, 0.45; 95% CI: 0.33, 0.60)

1. Fizazi K, et al. *Lancet Oncology*. 1/2023 under revision

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock 19

20

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock 20

21

20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock 21

22

Pluvicto® – Zulassung Deutschland: 09.12.2022

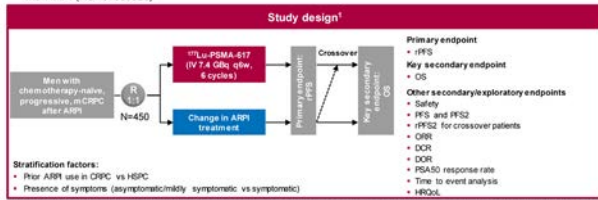
20. Berliner PET/CT-Symposium „PSMA Theraonstik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätsmedizin Rostock 22

23

PSMAfore: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. Änderung der ARPI Therapie bei Patienten mit Chemotherapie-naïvem mCRPC

- PSMAfore is a prospective, open-label, randomized, Phase III study to assess efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs change of ARPI in chemotherapy-naïve men with PSMA-positive mCRPC, and progression after prior treatment with ARPI (NCT04689828)¹



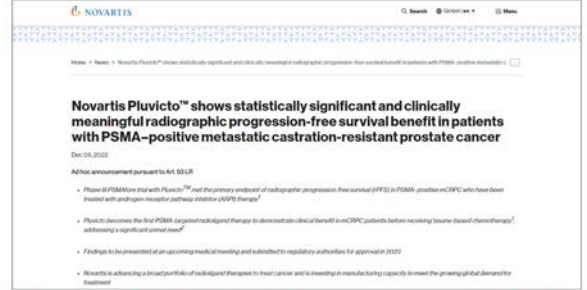
¹⁷⁷Lu, Lutetium-177; ARPI, androgen receptor pathway inhibitor; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HSPC, hormone-sensitive prostate cancer; HRQoL, health-related quality of life; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PSA, prostate-specific antigen; PSMA, prostate-specific membrane antigen; rPFS, radiographic progression-free survival.

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

24

PSMAfore: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. Änderung der ARPI Therapie bei Patienten mit Chemotherapie-naïvem mCRPC



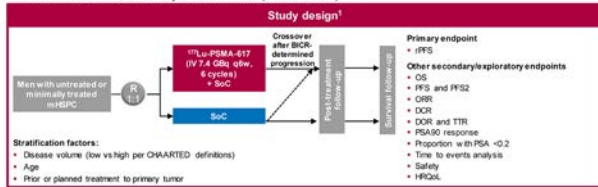
20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

25

PSMAAddition: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Patienten mit unbehandeltem oder minimal behandeltem mHSPC

- PSMAAddition is a randomized, phase 3 study to assess the efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC vs SoC in men with untreated/minimally treated mHSPC (NCT04720157)¹



¹⁷⁷Lu, Lutetium-177; ADT, androgen deprivation therapy; ARPI, androgen receptor pathway inhibitor; BCR, blinded independent central review; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HRQoL, health-related quality of life; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PSA, prostate-specific antigen; PSMA, prostate-specific membrane antigen; qbw, every 6 weeks; rPFS, radiographic progression-free survival; SoC, standard of care; TTR, time to response.

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

26

PSMA Theranostik

- PSMA PET-Hybridbildgebung – aktueller Stand
- Lu-177-PSMA-617 Therapie
 - VISION Studie
 - Zulassung Pluvicto®
 - Perspektiven
- Zusammenfassung

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

27

Zusammenfassung I

- Radioliganden-Therapie (RLT):**
 - Personalisierte Behandlung und Patientenfokus**
 - RLT = Innovation aus Deutschland für die Patientenversorgung weltweit**
 - Große Chancen für den globalen Gesundheitsmarkt**

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

28

Zusammenfassung II

- VISION:**¹ ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zusätzlich zum SoC bei Patienten mit mCRPC und vorherigen Androgen-Rezeptor Signalweg Inhibitoren und Taxan basierter Chemotherapie:
 - Verlängertes Gesamtüberleben
 - Verzögerte radiographische Erkrankungs-Progression
 - Wurde gut vertragen
- Weitere onkologische Anwendungsgebiete:**
 - Solide Tumoren, Mammakarzinom, Hirntumoren

20. Berliner PET/CT-Symposium, „PSMA Theranostik“ – B.J. Krause, 24.05.2023

Universitätmedizin Rostock

DR. MED. JULIEN KUSHNER

Facharzt für Urologie und Medikamentöse Tumorthherapie, F.E.B.U.,
Teamleiter ASV Urologische Tumoren, St. Hedwig-Krankenhaus Berlin



PSMA-PET/CT im klinischen Alltag: Sicht des Urologen (Teil1)

01




PET/CT im klinischen Alltag aus Sicht des Urologen



Dr. med. Julien Kushner

02




Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Urologischer Tumore (ASV-ur)

Gemeinsamer Bundesausschuss:

- Überweisung Haus- oder Facharzt bzw. Veranlassung nach Krankenhausaufenthaltes vom Krankenhausarzt
- Diagnostik und Behandlung urologischer Tumoren
- Vollendung 18. Lebensjahr
- multimodale Therapie oder Kombinationschemotherapie
- interdisziplinäre Versorgung

03



PET-CT in der Urologie


PSMA-PET CT beim Prostatakarzinom

- Primär-Diagnostik
- Rezidiv-Diagnostik

FDG-PET-CT beim Seminom des Hodens

- Rezidiv-Diagnostik

04



Primärdiagnostik Prostatakarzinom

	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
5.25	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
	a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie.	
5.25	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.	

05

Rezidiv-Diagnostik des Prostatakarzinoms

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 7.2 und 7.3) kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.	
Empfehlungsgrad A	b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.	

06

Biochemisches Rezidiv des Prostatakarzinoms

7.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	
7.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.	

07

Rezidiv-Diagnostik des Prostatakarzinoms

7.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Eine biopsische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	
7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Eine biopsische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	
7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen <ul style="list-style-type: none"> • die PSA-Verdopplungszeit; • die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und • der Gleason-Score herangezogen werden.	

08

Therapie des PSA-Rezidivs nach RPX

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	
7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT > 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	
7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit < 12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	

09

Therapie des PSA-Rezidivs nach RTX

7.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 2-3	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	
7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	a. Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	

10

Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.53	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 1-	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraösäre viszerale Metastasen verstanden.	
7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.	

11

„System“- Therapie des Prostatakarzinoms

Therapie des hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinoms

- Androgendeprivation + Apalutamid
- Androgendeprivation + Enzalutamid
- Androgendeprivation + Abirateron mit Prednison (beim high risk)
- Androgendeprivation + Docetaxel (beim high volume)

Therapie des kastrationsresistente nicht-metastasierten Prostatakarzinoms

- Androgendeprivation + Apalutamid / Darolutamid / Enzalutamid

Therapie des kastrationsresistente metastasierten Prostatakarzinoms

- Androgendeprivation + Abirateron mit Prednison / Docetaxel / Enzalutamid
- Cabazitaxel
- Radium-223 (keine viszerale Metastasen)
- Lutetium-177-PSMA (vorausgegangene Taxan-Therapie+PSMA-PET-CT)
- Olaparib
 - Monotherapie bei BRCA1/2 Mutation
 - Kombination mit Abirateron mit Prednison

12

Keimzelltumor

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die FDG-PET/CT soll in der primären Ausbreitungsdiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt werden.
6.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die FDG-PET/CT soll bei Patienten mit einem nichtseminomatosen KZT nicht zum Einsatz kommen.

13

Rezidiv-Diagnostik des Seminoms

6.6./8.65.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Die FDG-PET/CT kann bei Seminom-Patienten, die nach abgeschlossener Therapie bei normalen oder normalisierten Serumtumormarkern Residualtumoren mit einem Durchmesser größer als 3 cm aufweisen, eingesetzt werden.
EK	Die CT im Rahmen der FDG-PET/CT Untersuchung sollte vorzugsweise als Kontrastmittel-CT durchgeführt werden.
6.7./8.66.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Zeitpunkt der FDG-PET/CT zur Beurteilung von Serumtumormarker-negativen Residualtumoren bei Patienten mit einem Seminom soll frühestens sechs Wochen nach dem Ende des letzten Zyklus der Chemotherapie liegen.

14

Vielen Dank!



PD DR. MED. STEFAN KÖRBER
Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie,
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg



PSMA-PET/CT im klinischen Alltag: Sicht des Strahlentherapeuten (Teil 2)

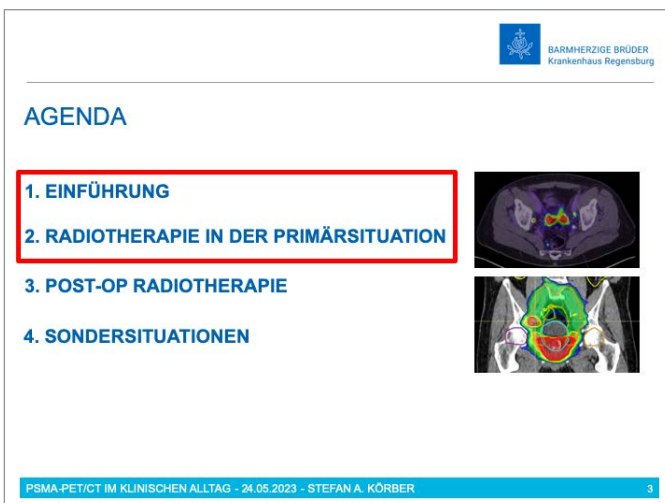
01



02



03



04



05

2. Radiotherapie in der Primärsituation

ERSTDIAGNOSE PROSTATAKARZINOM

Patientenbeispiel

ED Prostata-Ca,
GS 8/ WHO 4, iPSA 13 ng/ml

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

06

2. Radiotherapie in der Primärsituation

STELLENWERT PSMA-PET/CT

Studienlage (1)

retrospektiv

Initial diagnosis

Änderung Management: 20-50%

prospektiv

Australien Cohort (n = 431*)

Änderung Management: 21%

proPSMA (n = 302)

*nicht nur Primärfälle/ RT-Patienten

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

07

2. Radiotherapie in der Primärsituation

STELLENWERT PSMA-PET/CT

Studienlage (1)

retrospektiv

Initial diagnosis

Änderung Management: 20-50%

prospektiv

Australien Cohort (n = 431*)

Änderung Management: 21%

proPSMA (n = 302)

*nicht nur Primärfälle/ RT-Patienten

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

08

2. Radiotherapie in der Primärsituation

STELLENWERT PSMA-PET/CT

Studienlage (2)

prospektiv

DKTK (n = 139)

PSMA dRT (n = 312)

Änderung Management: knapp 21%

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

09

2. Radiotherapie in der Primärsituation

STELLENWERT PSMA-PET/CT

Studienlage (2)

prospektiv

DKTK (n = 139)

PSMA dRT (n = 312)

Änderung Management: knapp 21%

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

10

2. Radiotherapie in der Primärsituation

STELLENWERT PSMA-PET/CT

Offene Punkte

■ Verbesserung Outcome?

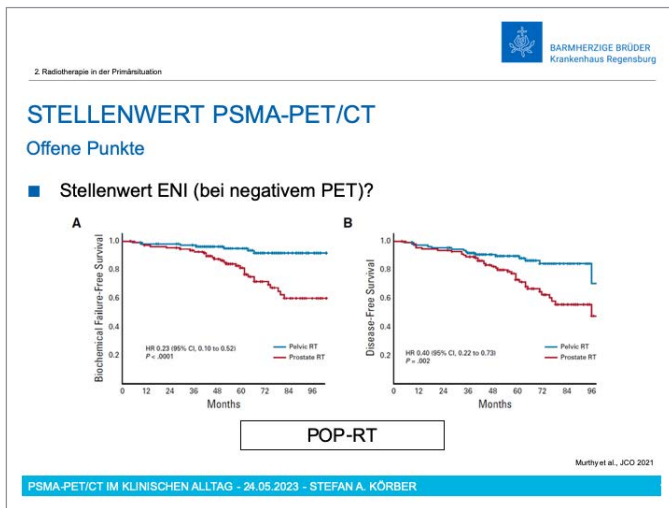
■ Änderung Therapiemanagement

■ Berücksichtigung DIL

FLAME-trial

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

11



12

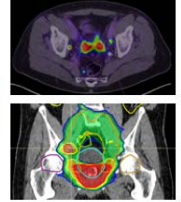
AGENDA

1. EINFÜHRUNG

2. RADIOTHERAPIE IN DER PRIMÄRSITUATION

3. POST-OP RADIOTHERAPIE

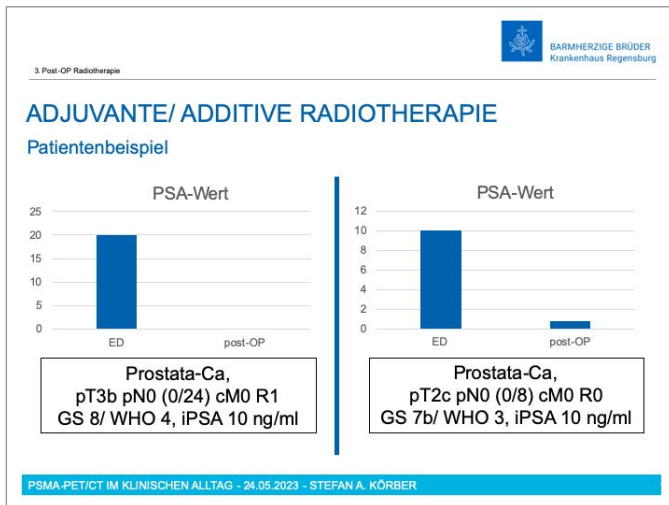
4. SONDERSITUATIONEN



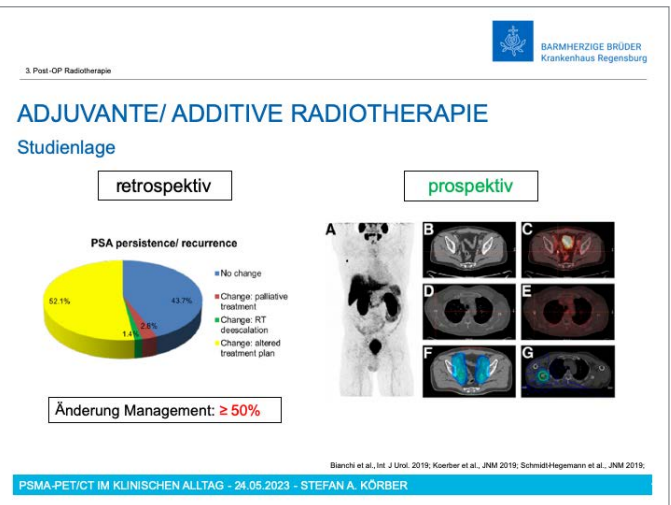
PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

12

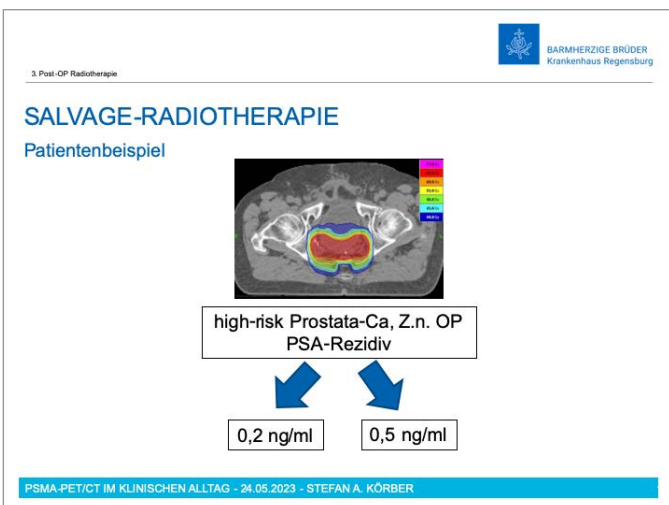
13



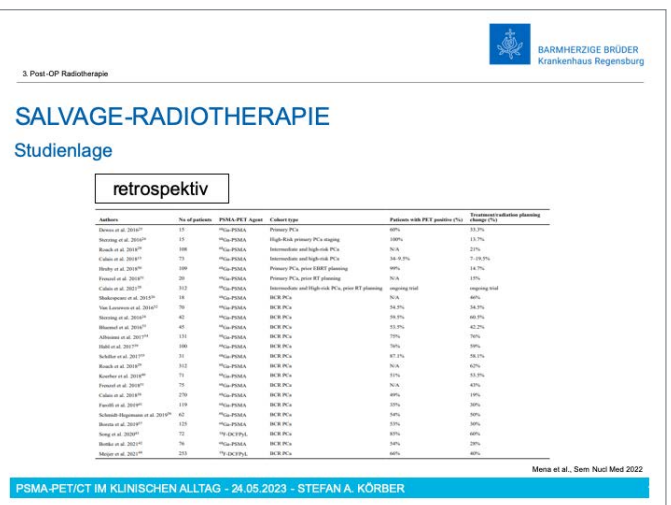
14



15



16



23

4. Sondersituationen

OLIGOMETASTASIERUNG
metachron (mHSPC)

prospektiv

- STOMP (n = 62)
- ORIOLE (n = 54)*
- PSMA MRgRT trial (n = 37)*
- EXTEND (n = 87)
- SABR-COMET (n = 99)

Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial

Stellenwert Systemtherapie!?

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

24

4. Sondersituationen

OLIGOMETASTASIERUNG
Studienlandschaft

41 Studien (17 randomisiert, kontroll.)

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

25

4. Sondersituationen

FAZIT

- PSMA-PET/CT** ❤️ **STRAHLENTHERAPIE**
- RADITHERAPIE IN DER PRIMÄRSITUATION**
 - Option bei Risikofaktoren
 - Verbesserung Outcome (Management; DIL)?
- POST-OPERATIVE RADITHERAPIE**
 - Adjuvante/ additive RT: bei PSA-Persistenz!
 - Salvage-RT: oft hilfreich (PSA und RF beachten!); CAVE: Therapieverzögerung vermeiden (bisher keine Outcome-Daten!)
- SONDERSITUATIONEN**
 - Oligometast. (synchron): (bisher) dünne Datenlage
 - Oligometast. (metachron): besseres PFS durch MDT +/- ADT im Vgl. zu Observation/ADT
 - Palliative Radiotherapie: -

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

26

4. Sondersituationen

VIelen DANK!

PD Dr. Stefan A. Körber
Klinik für Strahlentherapie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86, 93049 Regensburg
stefan.koerber@barmherzige-regensburg.de

PSMA-PET/CT IM KLINISCHEN ALLTAG - 24.05.2023 - STEFAN A. KÖRBER

PROF. DR. MED. FREDERICK L. GIESEL
Direktor der Klinik für Nuklearmedizin,
Universitätsklinikum Düsseldorf



Die neue Sicht der Dinge: Wird FAPI zum neuen Goldstandard der PET-Krebsdiagnostik?

01

UKD

Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu

Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

FAPI PET

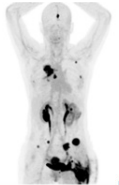
**Die neue Sicht der Dinge:
Wird FAPI zum neuen Goldstandard der PET-
Krebsdiagnostik? -**

Univ.-Prof. Dr. Frederik L. Giesel
Department of Nuclear Medicine
University Hospital Düsseldorf
Germany

02

Disclosure

- Advisor: ABX, Telix, SOFIE Bioscience, AlphaFusion
- Co-Inventor: FAP-ligand / PSMA-1007



UKD

Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu

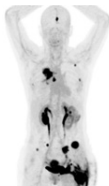
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

03

FAPI-PET: State of the art

Overview

- Current statistics
- Background/ basic physiology
 - FAP/ Cancer stroma (TME)/ Cancer-associated fibroblasts (CAFs)
 - Development history of FAP tracers
- Clinical imaging
 - Overview / Organ specific studies
- FAPI PET beyond oncology
- Summary / Future perspectives



UKD

Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu

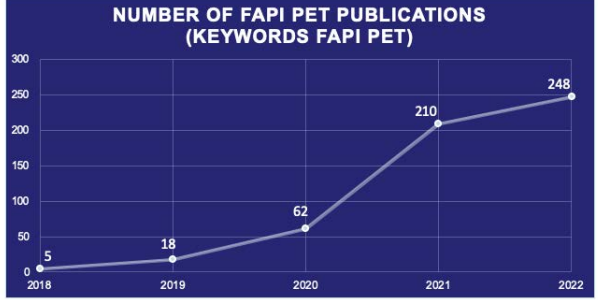
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

04

FAPI-PET: Current statistics

497 publications on FAPI-PET

NUMBER OF FAPI PET PUBLICATIONS (KEYWORDS FAPI PET)



Year	Number of Publications
2018	5
2019	18
2020	62
2021	210
2022	248

UKD

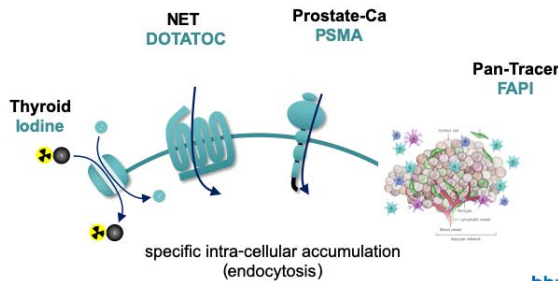
Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu

Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

05

FAPI-PET: Current statistics



hhu
UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

06

FAPI-PET: Current statistics

frontiers | Frontiers in Oncology

published: 25 May 2022
doi: 10.3389/fonc.2022.854658

REVIEW

FAPI-PET/CT in Cancer Imaging: A Potential Novel Molecule of the Century

Rong Huang^{1†}, Yu Pu^{2†}, Shun Huang^{3†}, Conghui Yang¹, Fake Yang¹, Yongzhu Pu¹, Jindan Li¹, Long Chen^{1,2*} and Yunchao Huang^{4*}

¹ Department of PET/CT Center, Yunnan Cancer Hospital, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Cancer Center of Yunnan Province, Kunming, China, ² Medical Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, North Sichuan Medical College, Nanchong, China, ³ Department of Nuclear Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, ⁴ Department of Thoracic Surgery I, Yunnan Cancer Hospital, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Cancer Center of Yunnan Province, Kunming, China

OPEN ACCESS

Edited by: Bradley T. Scroggins, National Cancer Institute (NIH), United States

Reviewed by: Fibroblast activation protein (FAP), a type II transmembrane serine protease, is highly expressed in more than 90% of epithelial tumors and is closely associated with various tumor invasion, metastasis, and prognosis. Using FAP as a target, various FAP inhibitors (FAPIs) have been developed, most of which have nanomolar levels of FAP affinity and high

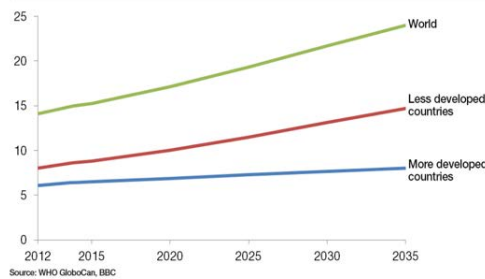
hhu
UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

07

FAPI-PET: Current statistics

Predicted global cancer cases, 2012-2035

Cases (millions)



Increasing demand for more effective, rapid and reliable cancer imaging

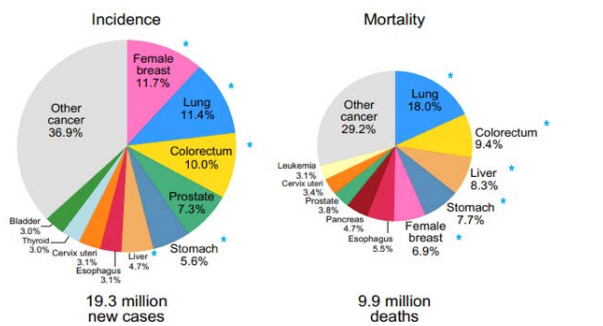
UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Universitätsklinikum
Düsseldorf

08

Nuclear Medicine: Current statistic

Global cancer statistic



Sung et al. Global cancer statistics 2020. CA CANCER J CLIN 2021

hhu
UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

09

FAPI-PET: Current statistics

Radiology

REVIEWS AND COMMENTARY · REVIEW

FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease

Yoriko Mori, MD • Katharina Devall, BS • Jero Cardinale, PhD • Clemens Kratochwil, MD • Frederick L. Giesel, MD, MBA* • Uwe Haberkorn, MD*

From the Department of Nuclear Medicine, Medical Faculty of Heinrich Heine University, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany (YM, K.D., J.C., F.L.G.); Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Germany (K.D., J.C., C.K., F.L.G., U.H.); and Clinical Cooperation Unit Nuclear Medicine, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany (F.L.G., U.H.). Received April 14, 2022; revision received June 1; final revision received August 30; accepted September 1. Address correspondence to U.H. (email: uwe.haberkorn@med.uni-heidelberg.de).

* F.L.G. and U.H. are co-senior authors.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

Radiology 2023; 306(2):e220749 • <https://doi.org/10.1148/radiol.220749> • Content codes: **ON NM**

Gallium 68 (⁶⁸Ga)-labeled fibroblast activation protein (FAP) inhibitor (FAPI) PET is based on the molecular targeting of the FAP, which is known to be highly expressed in the major cell population in tumor stroma, termed cancer-associated fibroblasts. Among many FAP-targeted radiopharmaceuticals developed to date, ⁶⁸Ga-FAPI exhibits rapid tracer accumulation in target lesions and low background signal, which results in excellent imaging features. FAPI PET can be integrated in the clinical workflow and enables the detection of small primary or metastatic lesions, especially in the brain, liver, pancreas, and gastrointestinal tract due to the low tracer accumulation in these organs. Moreover, the DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) chelator in the molecular structure allows coupling of the FAPI molecules with therapeutic emitters such as yttrium 90 for therapeutic applications. This review provides an overview of the state of the art in FAPI imaging, summarizes the current knowledge of relevant cancer biology, and highlights the latest findings in the clinical use of ⁶⁸Ga-FAPI PET and other current FAPI tracers.

Published under a CC BY 4.0 license

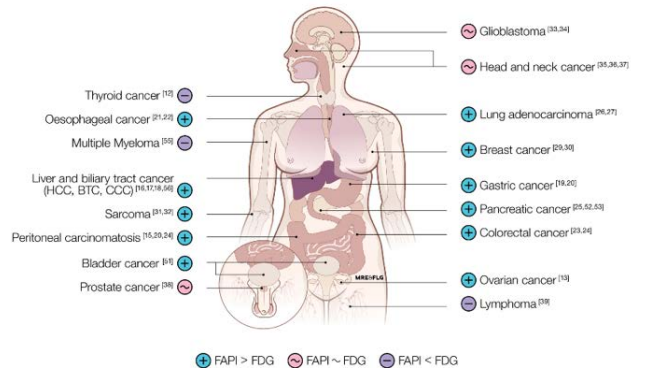
UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Universitätsklinikum
Düsseldorf

10

FAPI- vs. FDG-PET

Head-to-Head comparison to FDG



UKD
Universitätsklinikum
Düsseldorf

11

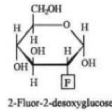
FAPI-PET: Current statistics

FDG PET

- FDG: Dominant tracer for cancer imaging for decades

Drawbacks of FDG:

- Dependence on glucose metabolism
Fasting 4-6 h
No insulin injection within 4 h before scan
Blood sugar level < 120-150 mg/dl
- High background uptake e.g. in the head-neck regions, brain, liver, GI-tract
- Not sensitive for cancer types such as liver cancer, pancreatic cancer, lung adenocarcinoma, also not suitable for detecting malignancies in brain (need cMRI for complete diagnostic)



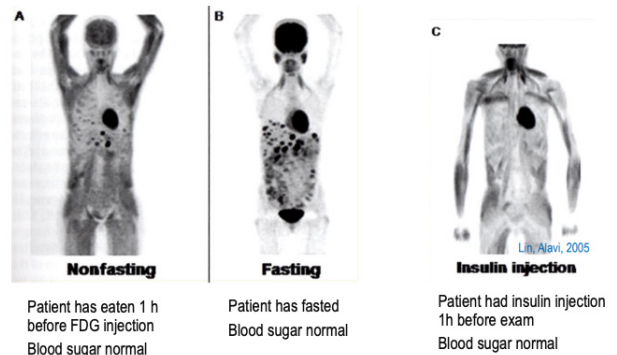
UKD

hhu

12

FAPI-PET: Current statistics

FDG PET: Effect of non-fasting



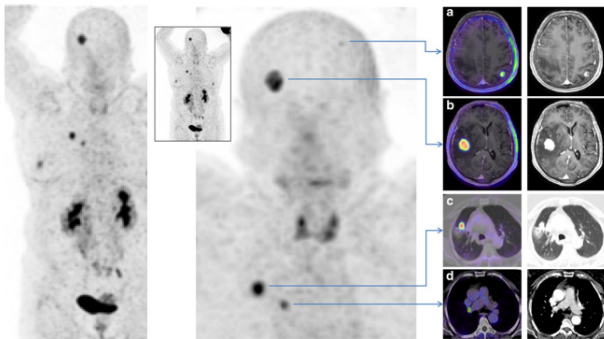
UKD

hhu

13

FAPI-PET: Current statistics

FAPI PET: Stable imaging characteristics Lung adenocarcinoma with single brain metastasis



UKD

Giesel et al. Image of the Month, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2019)

hhu

14

FAPI-PET: State of the art

Overview

- Current statistics
- Background/ basic physiology
FAP/ Cancer stroma (TME)/ Cancer-associated fibroblasts (CAFs)
Development history of FAP tracers
- Clinical imaging
Overview / Organ specific studies
- FAPI PET beyond oncology
- Summary / Future perspectives



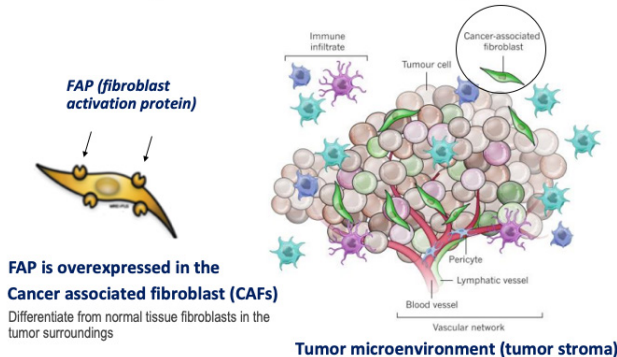
UKD

hhu

15

FAPI-PET: Background

Overview: Target structure of the FAP imaging



UKD

hhu

16

FAPI-PET: Background

FAP: Basic facts

- The most specific surface protein in CAF regardless of its origin
- Expression found in more than 90% of epithelial cancers
- No relevant expression in normal adult tissues
- High expression also in the fibrotic tissues/ inflammatory conditions e.g. healing wounds, arthritis, fibrosis → Pitfalls
- FAP expression is associated with a poor prognosis (reported for the colon/ pancreatic/ ovarian/ liver cancer)



UKD

Zi et al. Molecular Medicine Reports, 2015

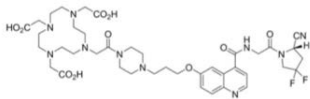
hhu

17

FAPI-PET: Background

FAP targeting strategies

- Antibodies
- Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells)
- Vaccines
- **Small molecule inhibitor of the FAP enzyme activity (FAPI)**



FAPI-04

UKD

hhu

18

FAPI-PET: State of the art

Overview

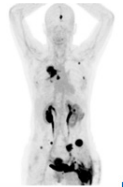
- Current statistics
- Background/ basic physiology

FAP/ Cancer stroma (TME)/ Cancer-associated fibroblasts (CAFs)
Development history of FAP tracers

- Clinical imaging

Overview / Organ specific studies

- FAPI PET beyond oncology
- Summary / Future perspectives

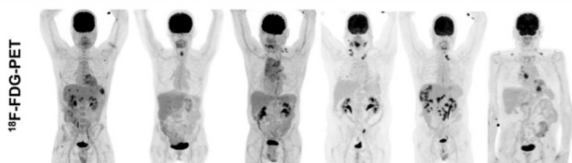


UKD

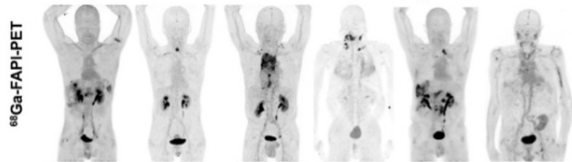
hhu

19

FAPI-PET: Clinical imaging



FDG: Assessment of glucose metabolism



FAPI: Tumor microenvironment/fibrotic changes

UKD

Giesel et al., JNM 2019

hhu

20

FAPI-PET: Clinical imaging

Overview of the larger studies (> 50 patients)

- Preliminary overview of the effectiveness of FAP imaging in the broad range of cancer diseases
- Overall **high detection rate for lymph nodes, bone and visceral metastasis**

	Tumor type	Compared imaging modalities			Authors	Number of patients
		FDG	FAPI	CE-CT or -MRI		
Mixed tumor entities	Various tumors		x		Kratochwil 2019 [12]	80
	Various tumors	x	x		Giesel et al 2019 [6]	50
	Various tumors	x	x		Chen et al 2020 [14]	75
	Various tumors	x	x		Giesel et al 2021 [11]	71
	Various tumors	x	x		Dendi et al 2021 [54]	55
	Various tumors	x	x		Chen et al 2021 [55]	68

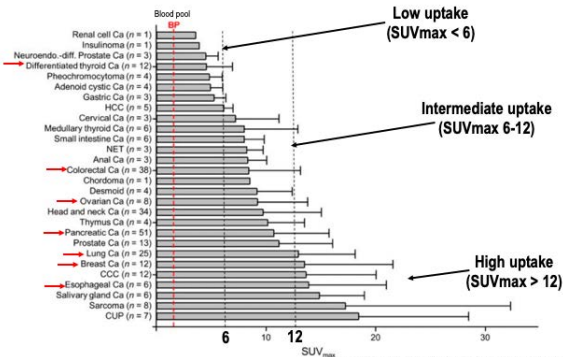
UKD

hhu

21

FAPI-PET: Clinical imaging

Overview of larger studies (> 50 patients)



UKD

Kratochwil et al., JNM 2019

hhu

22

FAPI-PET: State of the art

Overview

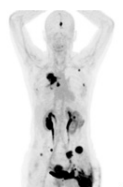
- Current statistics
- Background/ basic physiology

FAP/ Cancer stroma (TME)/ Cancer-associated fibroblasts (CAFs)
Development history of FAP tracers

- Clinical imaging

Overview / Organ specific studies

- FAPI PET beyond oncology
- Summary / Future perspectives



UKD

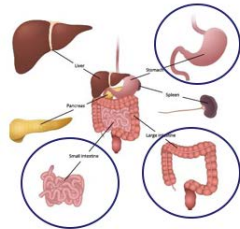
hhu

23

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric / colorectal cancer

- **FDG-PET has low sensitivity** in the detection of primary lesions of **gastric cancer**, low-to-moderate sensitivity for lymph node staging and for **liver** and **peritoneal metastases**
- **FDG-PET has low sensitivity** in the detection of primary lesions of gastric cancer, low-to-moderate sensitivity for lymph node staging and for liver and peritoneal metastases
- Certain histologic types of gastric cancer cause significant variation in FDG uptake



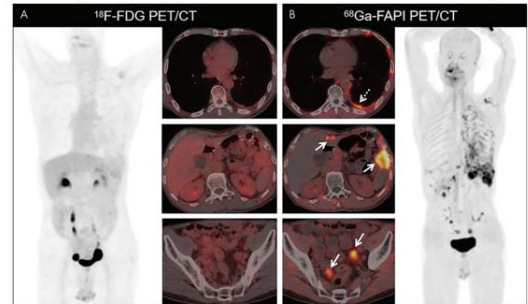
For example the non-intestinal diffuse type, mucinous carcinoma and signet-ring cell carcinoma often display low detectability

24

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric cancer

- **Detection rate** for primary tumor: FAPI- PET/MR **100% vs. 71.4%** in FDG-PET/CT.
- **SUVmax** of primary tumors: FAPI-PET **12.4±5.2 vs. 4.0±1.5** in FDG-PET (P<0.001)

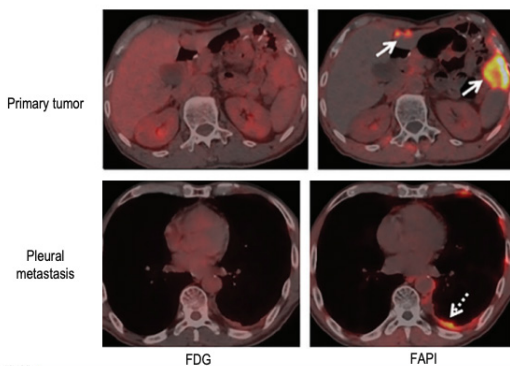


66-y Patient who had undergone radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma and presented with abdominal pain and rising tumor marker levels. Pang et al., Radiology 2021

25

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric cancer: Primary tumor/ pleural metastasis

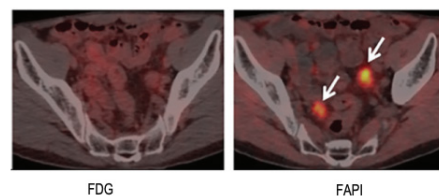


26

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric cancer

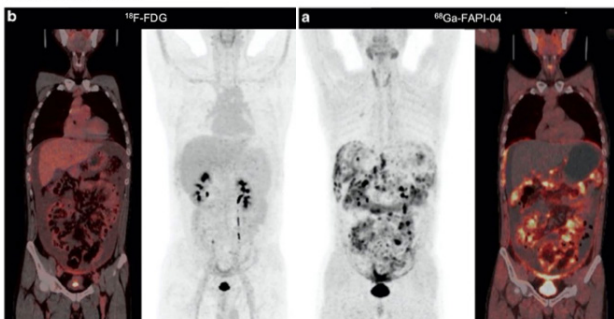
Peritoneal nodules (histologically confirmed metastases of gastric adenocarcinoma (poorly differentiated))



27

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric cancer

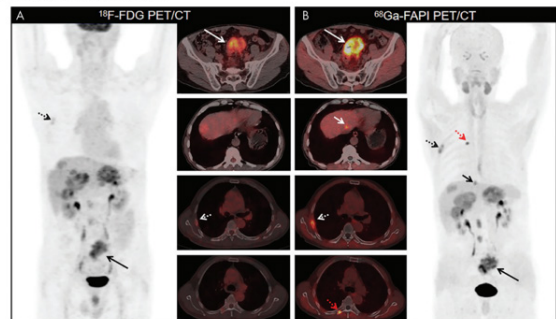


44-year-old man with a history of gastrectomy for gastric signet ring cell carcinoma presented with symptoms of abdominal pain and rising carcinoembryonic antigen levels. Images show intense activity throughout the abdomen and pelvis, especially around the liver and small bowel mesentery (a).

28

FAPI-PET: Clinical imaging

Colorectal cancer



Images in a 62-year-old man with known sigmoid colon cancer. Intense activity in the primary tumor and liver metastases. Moreover, increased 68Ga-FAPI uptake was observed in the dome of the left liver lobe and pedicle of the sixth thoracic vertebra. Biopsy of the sixth thoracic vertebra revealed the metastatic colon cancer.

29

FAPI-PET: Clinical imaging

Gastric/colorectal cancer

- Pang et al.: Compared with FDG-PET, FAPI-PET detected more metastatic lesions and led to upstaging of **TNM stage in 21% of patients** (4 of 19)
- FAPI-PET had **higher sensitivities** than FDG-PET for detecting primary tumors (**100%** [19 of 19] vs **53%** [10 of 19], $P = .004$), involved lymph nodes (**79%** [22 of 28] vs **54%** [15 of 28], $P = .001$), and bone and visceral metastases (**89%** [31 of 35] vs **57%** [20 of 35], $P = .001$).

Table 4: Diagnostic Performance of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in Assessment of Lymph Node Metastases

Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
^{18}F -FDG PET/CT	54 (5/28) [35, 72]	89 (10/56) [81, 97]	77 (65/84) [73, 82]
^{68}Ga -FAPI PET/CT	79 (12/28) [63, 94]	82 (16/56) [72, 92]	81 (68/84) [73, 89]

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

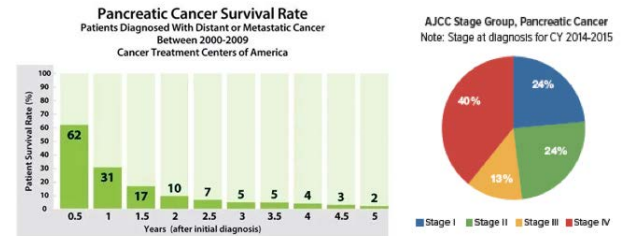
Pang et al., Radiology 2021

hhu

30

FAPI-PET: Clinical imaging

Pancreatic cancer



Early detection and initiation of therapy are crucial for survival

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

<http://cancerworldwide.com/pancreatic-cancer-prognosis-survival/>

<https://www.seerpath.org/states/default/View/2019-10/Pancreatic%20Cancer%20Survival%20Rate.png>

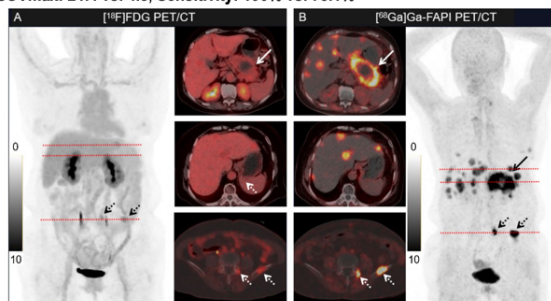
hhu

31

FAPI-PET: Clinical imaging

Pancreatic cancer

- Recently performed larger study: 26 patients with pancreatic cancer
- SUVmax: 21.4 vs. 4.8; Sensitivity: 100% vs. 73.1%



62-year-old woman with known pancreatic ductal adenocarcinoma. A greater number of liver metastases were observed in the FAPI-PET, most of these lesions were negative in the FDG-PET

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

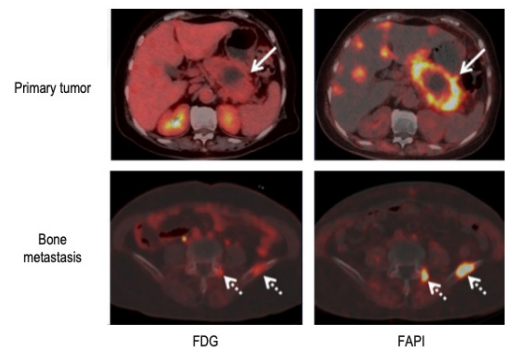
Pang et al., EUSMB 2022

hhu

32

FAPI-PET: Clinical imaging

Pancreatic cancer



UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

Pang et al., EUSMB 2022

hhu

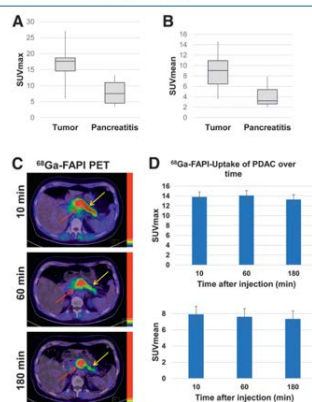
33

FAPI-PET: Clinical imaging

Pancreatic cancer

Pitfall: Pancreatitis

Differentiation possible by dynamic imaging acquisition in time course



Average SUVmax and SUVmean 1 h after injection of FAPI tracers in 8 PDAC and in accompanying pancreatitis in rest of pancreas. Exemplary images of tumor-related (red arrow) and pancreatitis-related (yellow arrow) ^{68}Ga -FAPI uptake 10, 60, and 180 min after application.

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

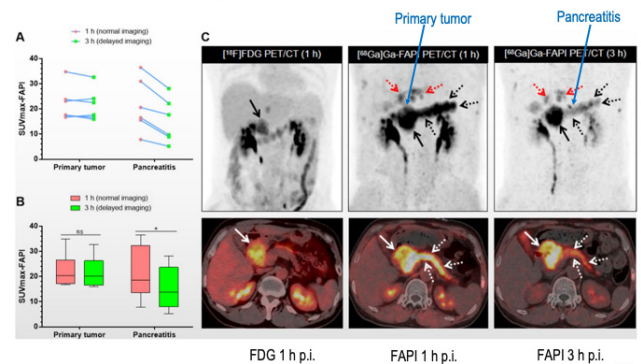
Rohrig et al., JNM 2022

hhu

34

FAPI-PET: Clinical imaging

Differentiation of pancreatic cancer/ pancreatitis



UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

Pang et al., EUSMB 2022

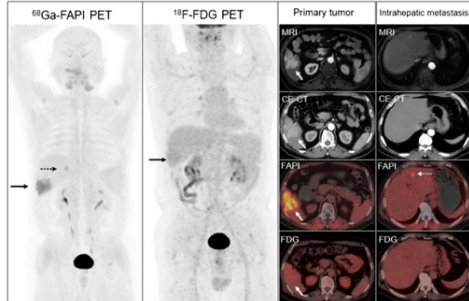
hhu

35

FAPI-PET: Clinical imaging

Hepatocellular carcinoma

- Guo et al. 2021: 34 patients with primary liver tumors
- Equivalent performance to CE-CT and liver MRI, but superior to FDG-PET



A 68-year-old man with a 30-year history of hepatitis B virus infection, and previous ultrasound imaging revealed a mass lesion in the liver and malignant tumor was considered.

UKD

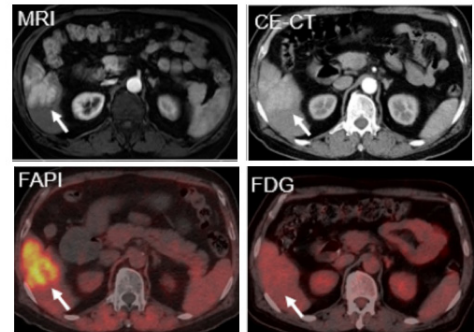
Guo et al. EJNMMI 2020

hhu

36

FAPI-PET: Clinical imaging

Hepatocellular carcinoma: Primary tumor



FAPI- and FDG PET/CT concordantly showed the primary lesion at the right lower lobe. This primary lesion is clearly visualized on the liver MRI and contrast-enhanced CT.

UKD

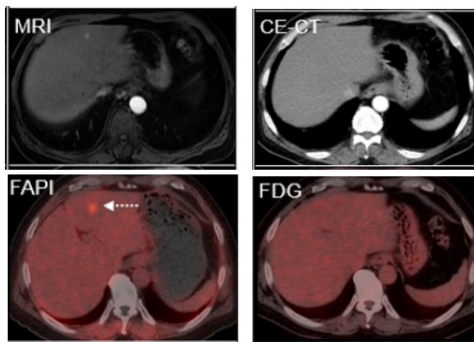
Guo et al. EJNMMI 2020

hhu

37

FAPI-PET: Clinical imaging

Hepatocellular carcinoma: Intrahepatic metastasis



However, FAPI PET/CT and liver MRI confirmed an extra 0.9 cm metastasis at the left lobe, which is not shown on CE-CT and FDG PET/CT. A liver biopsy at the primary lesion revealed moderately differentiated hepatocellular carcinoma

UKD

Guo et al. EJNMMI 2020

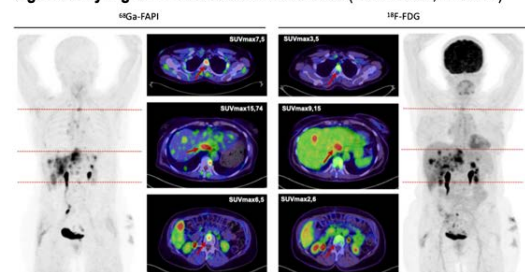
hhu

38

FAPI-PET: Clinical imaging

Gynecological cancer

- Dendl et al. 2021: 31 patients with gynecological tumors
- High mean SUVmax in both the primary (SUVmax 11.6) and metastatic lesions (SUVmax 9.7)
- Significantly higher TBR for distant metastases (13.0 vs. 5.7; $P=0.047$)



UKD

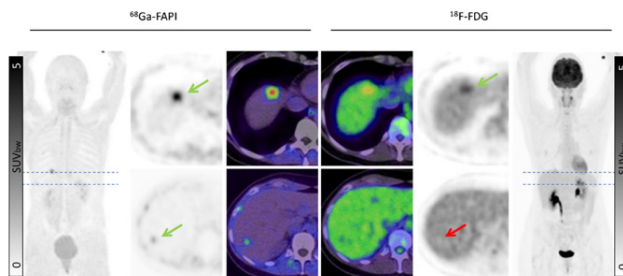
Dendl et al. EJNMMI 2021

hhu

39

FAPI-PET: Clinical imaging

Ovarian cancer: liver metastasis



A 40-year-old woman with ovarian cancer underwent restaging due to a suspicious subdiaphragmatic hepatic lesion. Tracer uptake in the normal liver parenchyma was markedly different on the two tracers: ^{68}Ga -FAPI SUVmax 0.79 vs. ^{18}F -FDG SUVmax 2.69, resulting in the higher TBR in FAPI PET. FAPI PET detected an additional metastatic lesion in segment VII.

UKD

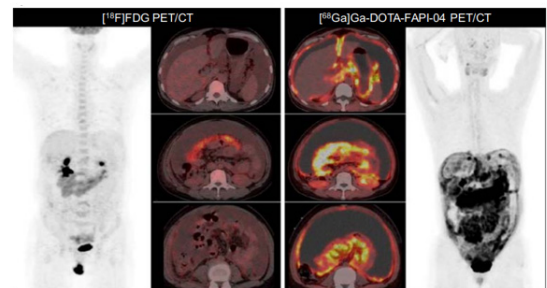
Giesel et al. EJNMMI 2021

hhu

40

FAPI-PET: Clinical imaging

Ovarian cancer: liver metastasis



A 47-year-old woman who was diagnosed with ovarian cancer based on the cytology of her ascitic fluid. In the FAPI PET, the higher activity is observed in the omental and peritoneal surfaces, especially around the liver and small bowel mesentery. The patient subsequently underwent an extended surgery with hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and partial omentectomy, during which multiple small carcinoma nodules were observed on the peritoneal and omental surfaces, which is consistent with the FAPI PET/CT findings.

UKD

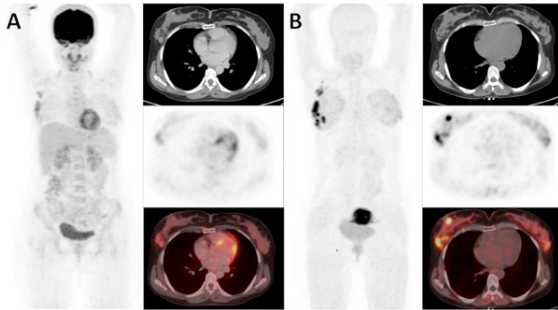
Chen et al. EJNMMI 2020

hhu

41

FAPI-PET: Clinical imaging

Breast cancer



A 37-year-old patient with nodular lesion in the right breast. Invasive ductal carcinoma that did not appear on FDG PET/CT imaging but showed a high uptake in FAPI-PET/CT (SUVmax: 18.6).

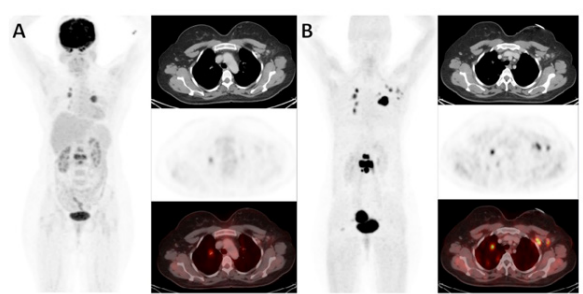
UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Konek et al. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021

hhu

42

FAPI-PET: Clinical imaging

Breast cancer



A 50-year-old patient with multiple metastatic nodular lesions in both lungs, axillary lymph node metastasis and bone metastasis. Left axillary lymph nodes exhibited no uptake on FDG PET/CT, but FAPI PET/CT showed high uptake in all lesions.

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Konek et al. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021

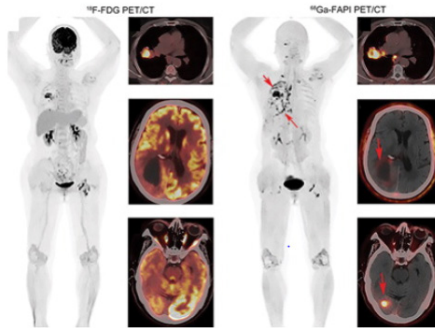
hhu

43

FAPI-PET: Clinical imaging

Lung cancer

- Wang et al. 2022: 34 patients with advanced lung cancer
- Higher SUVmax in FAPI-PET ($P < .01$)
- Higher TBR in FAPI-PET for brain metastases



A 63-year-old woman with lung adenocarcinoma. FAPI PET depict positive lesions that are not visible on FDG PET images.

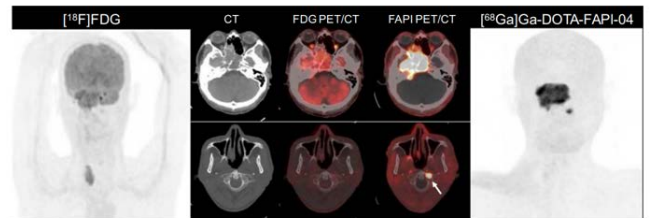
UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Wang et al. *Radiology*. 2022

hhu

44

FAPI-PET: Clinical imaging

Head neck cancer



A 50-year-old man with recently diagnosed nasopharyngeal carcinoma before external radiotherapy. FDG PET/CT images reveal a large nasopharyngeal mass with involvement of the skull base and right temporal lobe. FAPI PET/CT shows a clearer border of the intracranial and skull base extension than does FDG PET/CT. Moreover, FAPI PET/CT images reveal a focus of intense activity involving the cervical vertebra (C2), which was strongly suspected to be osseous metastasis but was not visualized on the CT or FDG PET images (lower row). The involvement of the cervical vertebra has been further confirmed in the corresponding MR images.

FAPI-PET superior especially in case of skull base infiltration

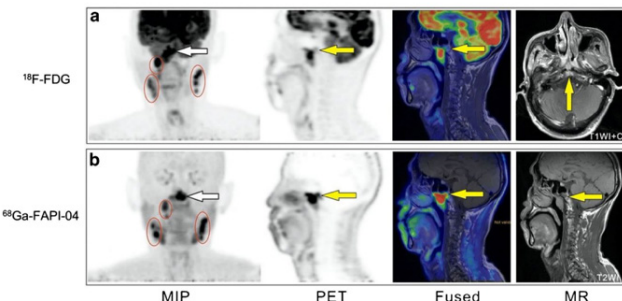
UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Chen et al. *UNIMM*. 2020

hhu

45

FAPI-PET: Clinical imaging

Head neck cancer



A 58-year-old man with undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. FDG PET/CT (a) and FAPI PET/CT (b) both demonstrate intense tracer uptake at the primary tumor site (white arrow) and at multiple lymph nodes (circles) on both sides of the neck. FAPI PET/CT revealed the involvement of the occipital slope (yellow arrow) more clearly than 18F-FDG. Figure adapted from Qin et al.

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Qi et al. *ENMM*. 2022

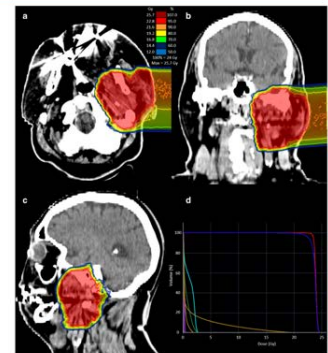
hhu

46

FAPI-PET: Clinical imaging

Head neck cancer

Impact on radiation planning Estimation of radiation volume



Radiation treatment plan of the patient with: a axial, b coronal and c sagittal dose distribution and the d dose-volume histogram. After partial resection of the tumor, the patient received IMRT with photons with a total dose of 50 Gy in 25 fractions, followed by a carbon-ion boost on the GTV with a total dose of 24 Gy (RBE) in 8 fractions. IMRT, intensity-modulated radiotherapy; RBE, relative biological effectiveness.

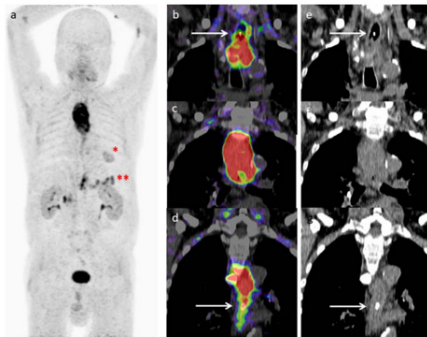
UKD Universitätsklinikum Düsseldorf Speck et al. *ENMM*. 2020

hhu

47

FAPI-PET: Clinical imaging

Radiation planning: Esophageal cancer



Patient with clipping of proximal and distal tumor margins (e-g) and correlating FAPI uptake (b-d). MIP (a) demonstrated nonmalignant FAPI uptake within a cardiac scar after heart attack (*) and within pancreas to chronic pancreatitis (**)

UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

hhu

48

FAPI-PET: Varies cancer

Initial Evaluation of [^{18}F]FAPI-74 PET for Various Histopathologically Confirmed Cancers and Benign Lesions

Tadashi Watabe^{1,2}, Sadahiro Naka³, Mitsuaki Tatsumi⁴, Takashi Kamiya⁴, Toru Kimura⁵, Yasushi Shintani⁵, Kaori Abe⁶, Tomohiro Miyake⁶, Kenzo Shimazu⁶, Shogo Kobayashi⁷, Yukinori Kurokawa⁷, Hidetoshi Eguchi⁷, Yuichiro Doki⁷, Hidenori Inohara⁸, Hiroki Kato^{1,2}, Yuriko Mori⁹, Jens Cardinale⁹, and Frederik L. Giesel^{1,9}

¹Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ²Institute for Radiation Sciences, Osaka University, Osaka, Japan; ³Department of Pharmacy, Osaka University Hospital, Osaka, Japan; ⁴Department of Radiology, Osaka University Hospital, Osaka, Japan; ⁵Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ⁶Department of Breast and Endocrine Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ⁷Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ⁸Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; and ⁹Department of Nuclear Medicine, University Hospital Duesseldorf, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany

UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

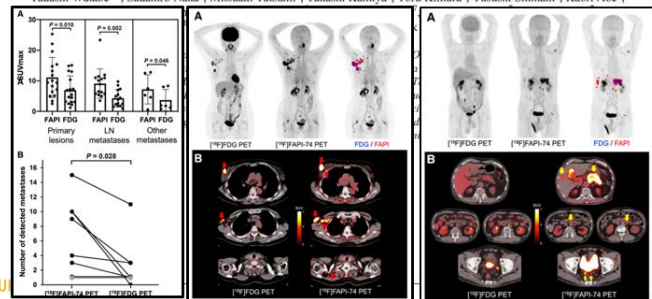
hhu

49

FAPI-PET: Varies cancer

Initial Evaluation of [^{18}F]FAPI-74 PET for Various Histopathologically Confirmed Cancers and Benign Lesions

Tadashi Watabe^{1,2}, Sadahiro Naka³, Mitsuaki Tatsumi⁴, Takashi Kamiya⁴, Toru Kimura⁵, Yasushi Shintani⁵, Kaori Abe⁶,



UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

50

FAPI-PET: State of the art

Overview

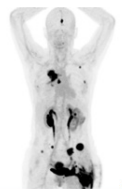
- Current statistics
- Background/ basic physiology

FAP/ Cancer stroma (TME)/ Cancer-associated fibroblasts (CAFs)
Development history of FAP tracers

- Clinical imaging

Overview / Organ specific studies

- FAPI PET beyond oncology
- Summary / Future perspectives



UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

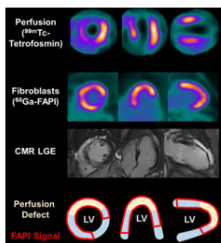
hhu

51

FAPI-PET beyond oncology

FAP-targeted PET imaging in oncological diseases + beyond

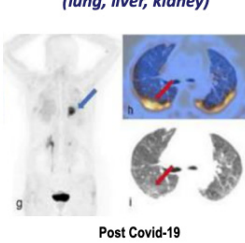
Cardiac ischemia



Rheumatology



Organ fibrosis (lung, liver, kidney)



Post Covid-19

UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

Diekmann et al. SNMMI Image of the Year 2022.

Courtesy: Prof. Robert, Dr. Schmidts, University Erlangen

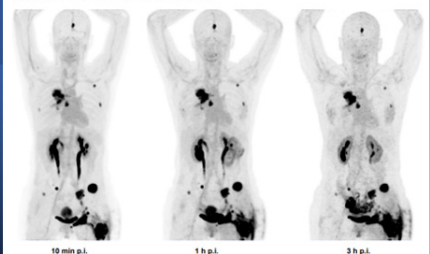
Telo et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022

hhu

52

FAPI-PET: Future perspectives

Tracer kinetics in lung cancer FAPI-74 (18F-FAPI) PET imaging



FAPI
- Pan Tracer of the future?

UKD Interstitium
Reisner et al. Mol Imaging Biol. 2020

Giesel et al. JNM. 2021

hhu

53

FAPI-PET: Future perspectives

Theranostic/RLT

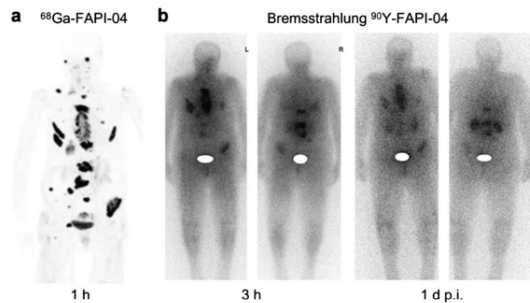


Fig. 10 PET maximum-intensity projection of a patient with metastasized breast cancer 1 h after administration of 270 MBq of ^{68}Ga -FAPI-04. Robust uptake is seen in metastases (a). Bremsstrahlung images showing uptake at 3 h and even 1 day after treatment with ^{90}Y -FAPI-04 in same patient (b).

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf
Lindner et al. JNM 2018

hhu
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

54

FAPI-PET: Future perspectives

FAP tracers

FAP ligands	Diagnostic emitters	Therapeutic emitters	Features
FAPI-02	^{68}Ga		Early small molecule FAP tracer
FAPI-04	^{68}Ga	^{90}Y , ^{225}Ac	First clinically applied small molecule FAP tracer
FAPI-34	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{188}Re	Applied for diagnostic scintigraphy and SPECT, theranostic possible
FAPI-46	^{68}Ga	^{90}Y , ^{153}Sm	Applied for diagnostic PET, potential theranostic applications
FAPI-74	^{68}Ga , ^{18}F		Applied for diagnostic PET with ^{18}F , potential application with ^{68}Ga
OncoFAP-DOTAGA	^{68}Ga		Applied for diagnostic PET, considered for theranostic applications
DOTA-SA-FAPI	^{68}Ga		Applied for diagnostic PET
DOTAGA-(SA-FAPI)2	^{68}Ga	^{177}Lu	Applied for diagnostic PET, theranostic application

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

55

FAPI-PET: Summary

- **FAPI-PET** is a new diagnostic method in imaging various **oncological diseases and even beyond**
- **FAPI-PET** needs **no dietary preparation** of the patients → smooth clinical workflow



UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

56

FAPI-PET: Summary

- **FAPI-PET** is a new diagnostic method in imaging various **oncological diseases and even beyond**
- **FAPI-PET** needs **no dietary preparation** of the patients → smooth clinical workflow
- **FAPI-PET** presents **higher TBR** compared to **FDG-PET** in varies cancer subtypes / => higher sensitivity
- **Prospective Phase-II trials** are initiated in the US for **Ga68** and **F18-labelled FAP-compounds**

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

57

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf



University Hospital Düsseldorf, Germany
Department of Nuclear Medicine

frederik.giesel@med.uni-duesseldorf.de

PROF. DR. RER. NAT. FRANK RÖSCH
Em. Leiter des Instituts für Kernchemie,
Johannes Gutenberg Universität Mainz



Pan-Tumor-Therapie mit FAP-Inhibitoren: Paul Ehrlichs Zauberkekeln ein Jahrhundert später

01

Pan-Tumor-Therapie mit FAP-Inhibitoren: Paul Ehrlichs Zauberkekeln ein Jahrhundert später

Frank Roesch
Institute of Nuclear Chemistry
Johannes Gutenberg University
Mainz
Germany



02

Cancer-associated-fibroblasts (CAFs) & FAP inhibitors
Medicinal Chemistry for FAPi theranostics

Diagnostic FAPi PET-radiopharmaceuticals: monomers
THE HANDICAP OF FAPi MONOMERS = TUMOR RETENTION
Therapeutic FAPi radiopharmaceuticals: dimers

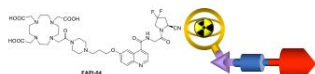
Next generation design of FAPi theranostics

Combination strategies

03

FAP inhibitor-based theranostics

⁶⁸Ga-monomeric
FAP inhibitors for PET/CT



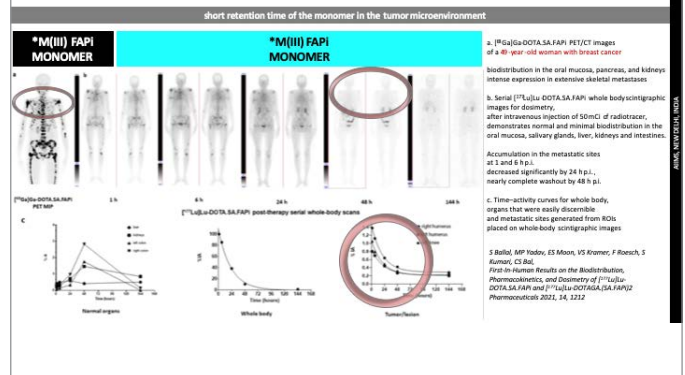
effective half-life
= radiation dose

$$t_{1/2}(\text{eff}) = \frac{t_{1/2}(\text{phys}) \times t_{1/2}(\text{biol})}{t_{1/2}(\text{phys}) + t_{1/2}(\text{biol})}$$

	$t_{1/2}(\text{biol})$	$t_{1/2}(\text{phys})$	$t_{1/2}(\text{phys})$	$t_{1/2}(\text{eff})$
		⁹⁰ Y	¹⁷⁷ Lu	
FAPI-04	Ca. 2 h	64 h	161 h	2 h 8 h
FAPI-45	Ca. 8 h	64 h	161 h	12.8 h 14.5 h

04

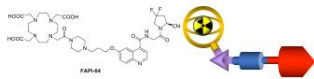
[¹⁷⁷Lu]-Lu-DOTAGA.SA.FAPi MONOMER | Kinetics



05

FAP inhibitor-based theranostics

⁶⁸Ga-monomeric
FAP inhibitors for PET/CT



effective half-life
= radiation dose

$$t_{1/2}^{eff} = \frac{t_{1/2}^{phys} \times t_{1/2}^{biol}}{t_{1/2}^{phys} + t_{1/2}^{biol}}$$

	$t_{1/2}^{biol}$	$t_{1/2}^{phys}$	$t_{1/2}^{phys}$	$t_{1/2}^{eff}$
		90y	¹⁷⁷ Lu	
FAPI-04	Ca. 2 h	64 h	161 h	2 h
				8 h
FAPI-46	Ca. 8 h	64 h	161 h	12.8 h
				14.5 h

challenge:
prolong TME residence time
without adding radiation doses
to healthy tissue

modify linker and/or spacer moieties

introduce albumin-binding structures

use peptides instead of inhibitors

try FAPI dimers

FAP inhibitor-based theranostics

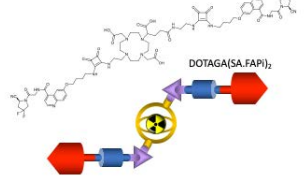
Clinical data reported first at:
SNMMI Annual Meeting, Washington, D.C.
June 11-15, 2021

JNM
The Journal of Nuclear Medicine

First clinical experience and initial outcomes of ¹⁷⁷Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ therapy in patients with end-stage radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A Salvage treatment option

Sanjana Bhatia, Madhav Yadav, Eui-Sung Moon, Santa Kumar, Frank Rösch, Madhav Tripathi, Anirban Tiplak and Chandralekha Bal
Journal of Nuclear Medicine May 2021; 62 (supplement 1): 1575.

dimeric ¹⁷⁷Lu analogs
for therapy



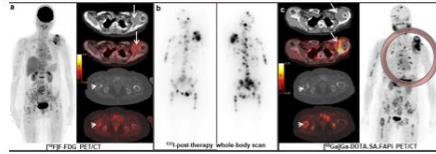
ES Moon, S Bhatia, MP Yadav, CS Bal, V Var Rymenont, S Stephan, A Bracke, F Van der Veken, I De Meester, F Rösch, Homediment: Fluoride Activation Protein (FAP) targeting radiotherapeutics to improve tumor uptake and retention time.
Ann J Nucl Med Imaging. 2021 Dec; 15:1180-476-491. eCollection 2021. PMID: 35055885

07

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ DIMER | Kinetics

50-year-old woman with follicular variant of papillary carcinoma
post radioiodine therapy (cumulative dose of 22.2 GBq)

long retention time of the dimer in the tumor microenvironment



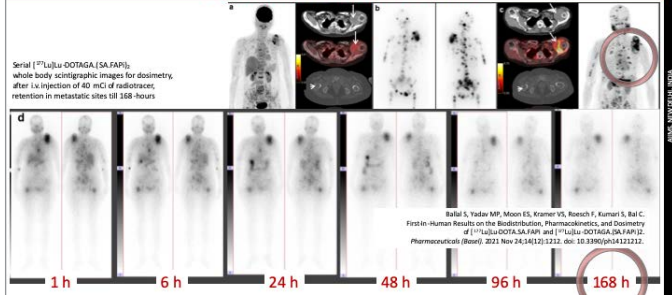
Bhatia S, Yadav MP, Moon ES, Kramer VS, Rösch F, Kumar S, Bal C.
First-In-Human Results on the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ and [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂.
Pharmacokinetics (Basel). 2021 Nov 24;14(12):1212. doi: 10.3390/ph14121212.

08

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ DIMER | Kinetics

50-year-old woman with follicular variant of papillary carcinoma
post radioiodine therapy (cumulative dose of 22.2 GBq)

long retention time of the dimer in the tumor microenvironment



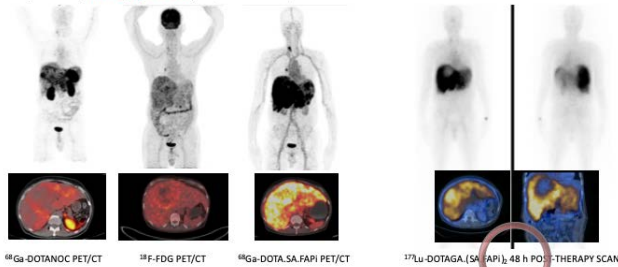
Bhatia S, Yadav MP, Moon ES, Kramer VS, Rösch F, Kumar S, Bal C.
First-In-Human Results on the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ and [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂.
Pharmacokinetics (Basel). 2021 Nov 24;14(12):1212. doi: 10.3390/ph14121212.

09

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ | Kinetics

long retention time of the monomer in the tumor microenvironment

62-year-old male | Medullary thyroid cancer | Progressed on sorafenib, vandetanib



⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT | ¹⁸F-FDG PET/CT | ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPI PET/CT | ¹⁷⁷Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ 48 h p.i. THERAPY SCAN

10

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ | Kinetics

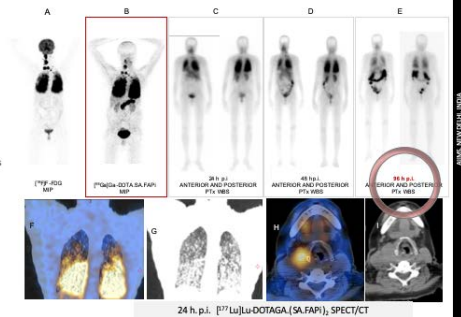
62-year-old female
papillary carcinoma of thyroid
received >22.2 GBq of RAI treatment
followed by sorafenib treatment

multiple neck lymph nodes and extensive lung metastases
intense FDG uptake (A, MIP of FDG) and FAPI expression (B, MIP of FAPI)

complete concordance between the PET/CT scans

significant uptake and tumor retention in all lesions on the serial post-therapy [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ whole-body scintigraphy scans in anterior and posterior views at 24 (C), 48 (D) and 96 h (E) post-treatment.

transverse fused 24 h SPECT/CT image (F, H) and their corresponding CT sections (G, I) also show a better clarity of lung metastases and right neck lymph nodes



17

[illegible]

18

$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTAGA} \cdot (\text{SA.FAPI})_2$ | Therapies RRTC

15 patients, age: 55 ± 9 years

- each treatment
- 2, 3, 4 cycles
- primary endpoints
- secondary endpoints

3 – 4 GBq $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTAGA} \cdot (\text{SA.FAPI})_2$
8-weeks interval
Thyroidal response & functional imaging
VAS (visual analog score) &
EOG (eastern cooperative oncology)

- whole-body effective dose
- median whole-body half-life
- median absorbed tumor dose
- colon = main critical organ
- biochemical response

0.15 mSv/Mq
88 h
21 mSv/Mq
0.05 mSv/Mq
Colon Tg: baseline = 10549 ng/mL
at time of assessment = 5649 ng/mL

- molecular response
- clinical response

PR documented in 4, SD in 3 patients.
VASmax scores: 9 pre-treatment vs 6 follow-up
EOG: 3 vs 2
Performance scores significantly improved after treatment

- None of the patients experienced grade III/IV hematological, renal or hepatotoxicity

Thyroidal response
Thyroidal response
Thyroidal response

Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Based Targeted
Theranostics for Radioiodine-Refractory Differentiated
Thyroid Cancer Patients:
A Pilot Study

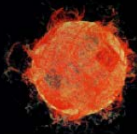
Sergio Latorre¹, Marlene Rios,
Diego Aguirre¹, Marlene Rios,
Karinne

19

Dimeric FAPi Radiotherapeutics

one targeting vector for many individual cancers
FAP inhibitors targeting tumor micro-environment

Breast Ca **RRTC** **NET**



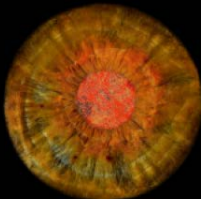
20

Dimeric FAPI Radiotherapeutics

one targeting vector for many individual cancers

FAPI inhibitors targeting tumor micro-environment

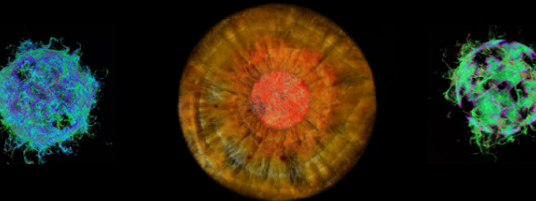
Breast Ca **RRTC** **NET**



21

Dimeric FAPi Radiotherapeutics
one targeting vector for many individual cancers
FAP inhibitors targeting tumor micro-environment

Breast Ca **RRTC** **NET**



22

Dimeric FAPI Radiotherapeutics

one targeting vector for many individual cancers

FAPI inhibitors targeting tumor micro-environment

Breast Ca **RRTC** **NET**

The image displays three circular fluorescence microscopy images, each representing a different cancer type. The first image, labeled 'Breast Ca', shows a central blue/green area surrounded by a yellow/orange ring. The second image, labeled 'RRTC', shows a central red area surrounded by a yellow/orange ring. The third image, labeled 'NET', shows a central green area surrounded by a yellow/orange ring. The images are arranged horizontally and are set against a black background.

23

Cancer-associated-fibroblasts (CAFs) & FAP inhibitors Medicinal Chemistry for FAPI theranostics

Diagnostic FAPI PET-radiopharmaceuticals: monomers
Therapeutic FAPI radiopharmaceuticals: dimers

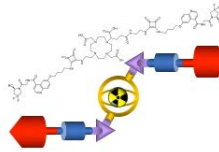
Next generation design of FAPI theranostics

Combination therapies

24

FAP inhibitor-based theranostics

challenge:
prolong TME residence time
try FAPI dimers



Clinical performance: promising !
but ...

Radiochemistry ?

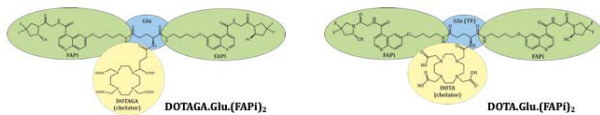
Perfect labelling with ^{68}Ga
Good labelling with ^{90}Y
Non-perfect labelling with ^{177}Lu
Weak / no labelling with ^{225}Ac

Sub-optimal arrangement of the chelator in endo-position
New design: chelator in exo-position



25

*M-DOTA(GA).Glu.(FAPi)₂



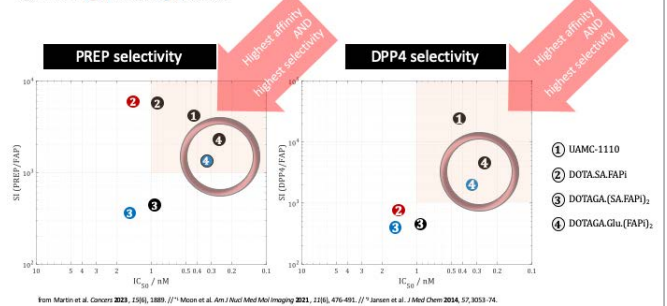
Organic synthesis ✓
Radiolabelling with ^{68}Ga + ^{177}Lu + ^{225}Ac ✓
High FAPI affinity ?
High FAPI selectivity ?
(better) hydrophilicity ?

Organic synthesis ✓
Radiolabelling with ^{68}Ga + ^{177}Lu + ^{90}Y ✓
High FAPI affinity ?
High FAPI selectivity ?
(better) hydrophilicity ?

26

Affinity vs Selectivity (*M)-DOTA(GA).Glu.(FAPi)₂

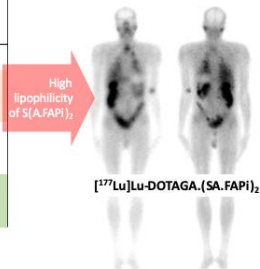
● Precursor ● Ga-complex ● Lu-complex



27

Lipophilicity *M-DOTA(GA).Glu.(FAPi)₂

Complex	$\log D_{7.4}$ Shake-flask method
^{68}Ga [Ga-DOTA.SA.FAPi]	$-2.68 \pm 0.06^{*1}$
^{68}Ga [Ga-DOTAGA.(SA.FAPi) ₂]	$-2.02 \pm 0.06^{*2}$
^{177}Lu [Lu-DOTAGA.(SA.FAPi) ₂]	$-1.71 \pm 0.01^{*3}$
^{68}Ga [Ga-DOTA.Glu.(FAPi) ₂]	-2.08 ± 0.07
^{177}Lu [Lu-DOTA.Glu.(FAPi) ₂]	-1.77 ± 0.10
^{68}Ga [Ga-DOTAGA.Glu.(FAPi) ₂]	-2.48 ± 0.05
^{177}Lu [Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi) ₂]	-2.77 ± 0.10



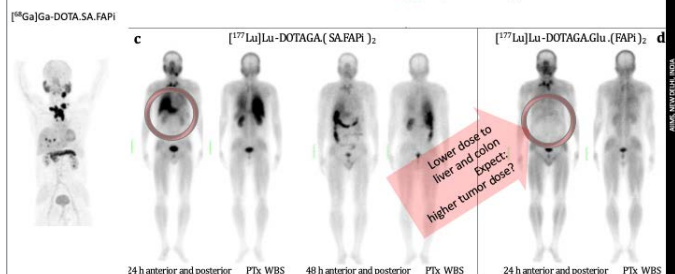
^{*1} Meunier et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2020, 191, 115.
^{*2} Meunier et al. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2021, 12(8), 476-491.
^{*3} Gaurier et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 2021, 64(1), 1-15.

28

[^{177}Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂ vs. [^{177}Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)₂

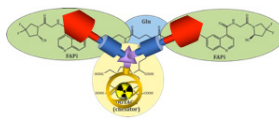
Clinics: Proof-of-principle

40-year old male, medullary thyroid carcinoma
Subsequent treatment with 5.5 GBq [^{177}Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂
only uptake in the neck lesions on 24 h p.i. SPECT/CT scan
negligible uptake in the liver (d).



29

*M-DOTA(GA).Glu.(FAPi)₂



Novel Generation of FAP Inhibitor-Based Homodimers for Improved Application in Radiotheranostics

Manuel Martin ^{1,2}, Sanjana Rathi ¹, Mathur Prasad Yadav ¹, Chandanika Bal ¹, Yael Van Renswael ¹, Just De Lener ¹, Emile Verhaef ¹, Ingrid De Meester ¹, Peter Van Der Veken ¹ and Frank Rösch ¹

¹ Department of Chemistry, TRIGA Site, Johannes Gutenberg University Mainz, 55128 Mainz, Germany; ² Department of Nuclear Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi 110029, India; and ³ Department of Radiology, University of Cologne, 50931 Cologne, Germany (M.M.)

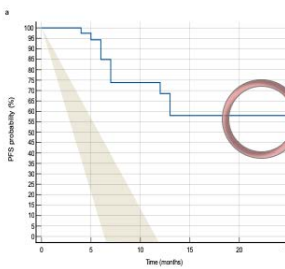
2021 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Organic synthesis ✓
Radiolabeling with ⁶⁸Ga + ¹⁷⁷Lu + ⁹⁰Y + ²²⁵Ac ✓
High FAPi affinity ✓
High FAPi selectivity ✓
(better) hydrophilicity ✓

30

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)₂ & DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

progression-free survival RRTC



total of 126 cycles of [¹⁷⁷Lu]Lu-FAPi dimer therapy with a median of 3 cycles (range: 2-8) and median administered activity per cycle of 5.5 GBq (range: 2GBq–9.25 GBq)

>50% thyroglobulin decline achieved in 51.2% (20/39) of patients compared to baseline

24% (7/39) patients demonstrated disease progression.

15.3% (6/39) deaths occurred during the median follow-up duration of 20 months (range: 4 to 33 months).

median PFS not attained with a 12-month progression-free survival probability of 81.9%

grade III anemia and thrombocytopenia in 5.1% (2/39) and 7.6% (3/39) patients, respectively.

transient grade II diarrhea observed in 11%.

no grade III renal or hepatotoxicities.

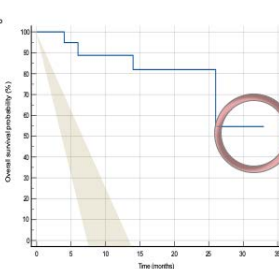
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.FAPi dimer therapy is well-tolerated, safe and improves survival in aggressive radioiodine resistant follicular cell-derived thyroid cancer patients.

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.FAPi dimer therapy opens a new avenue for the treatment of aggressive RAI-R FCTC patients who have exhausted available standard line of treatments.

31

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)₂ & DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

overall survival RRTC



total of 126 cycles of [¹⁷⁷Lu]Lu-FAPi dimer therapy with a median of 3 cycles (range: 2-8) and median administered activity per cycle of 5.5 GBq (range: 2GBq–9.25 GBq)

>50% thyroglobulin decline achieved in 51.2% (20/39) of patients compared to baseline

24% (7/39) patients demonstrated disease progression.

15.3% (6/39) deaths occurred during the median follow-up duration of 20 months (range: 4 to 33 months).

median OS not attained with a 12-month overall survival probability of 68.5%

grade III anemia and thrombocytopenia in 5.1% (2/39) and 7.6% (3/39) patients, respectively.

transient grade II diarrhea observed in 11%.

no grade III renal or hepatotoxicities.

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.FAPi dimer therapy is well-tolerated, safe and improves survival in aggressive radioiodine resistant follicular cell-derived thyroid cancer patients.

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.FAPi dimer therapy opens a new avenue for the treatment of aggressive RAI-R FCTC patients who have exhausted available standard line of treatments.

32

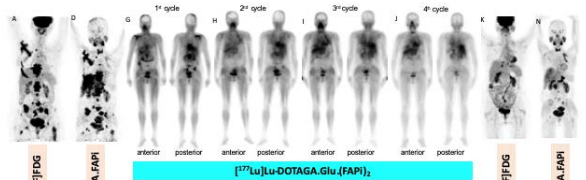
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

Breast Cancer

Clinics: Cases beyond RRTC

infiltrating ductal carcinoma (ER+ PR+ Her2neu-) of the breast with liver, extensive bone metastases of high FDG uptake and FAP expression on ¹⁸F-FDG PET/CT (A, J) and ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT (D, I).

¹⁷⁷Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂ uptake observed in the bone metastases on post-therapeutic whole-body scintigraphy in anterior and posterior view at 24 hours post-injection (G), as well as in subsequent cycles (H, I, J, K).



After four cycles of therapy, an interim ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT scan was conducted, which revealed a decrease in the uptake values in the bone metastases on both FDG and FAPi PET/CT (K, N).

33

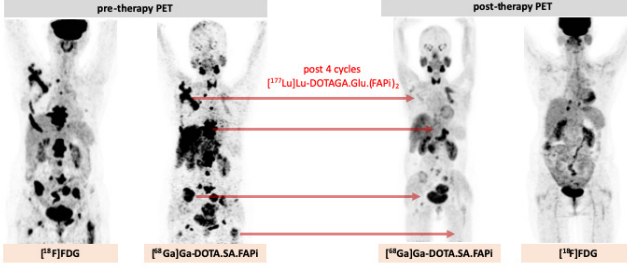
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

Breast Cancer

Clinics: Cases beyond RRTC

infiltrating ductal carcinoma (ER+ PR+ Her2neu-) of the breast with liver, extensive bone metastases that had a high FDG uptake and FAP expression on ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT after four cycles of therapy.

interim ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT revealed a decrease in the uptake values in the bone metastases on both FDG and FAPi PET/CT



pre-therapy PET post-therapy PET

post 4 cycles [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

[¹⁸F]FDG [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SA.FAPi [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SA.FAPi [¹⁸F]FDG

34

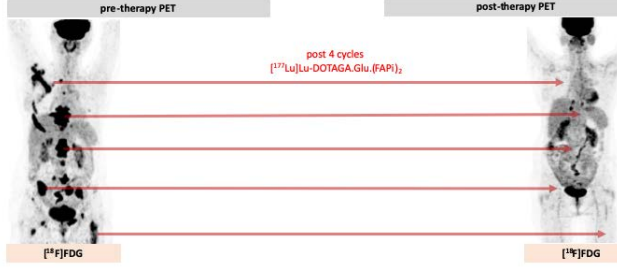
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

Breast Cancer

Clinics: Cases beyond RRTC

infiltrating ductal carcinoma (ER+ PR+ Her2neu-) of the breast with liver, extensive bone metastases that had a high FDG uptake and FAP expression on ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT after four cycles of therapy.

interim ⁶⁸Ga-DOTA-SA.FAPi PET/CT revealed a decrease in the uptake values in the bone metastases on both FDG and FAPi PET/CT



pre-therapy PET post-therapy PET

post 4 cycles [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)₂

[¹⁸F]FDG [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SA.FAPi [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SA.FAPi [¹⁸F]FDG

35

Conclusion CHEMISTRY
Conclusion BIOLOGY
Conclusion MEDICINE

FAPi dimers work!
Proof-of-principle = RR TC
Almost 100 patients treated in several cycles

More cancers: Breast, NET, glioblastoma

Safe
clear effects on OS / PFS

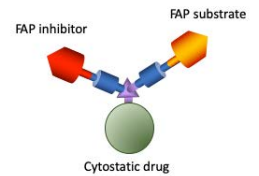
36

OUTLOOK

More compounds
More IP

From dimers to multimers
IP

Drug delivery based on FAP inhibitor
IP



37

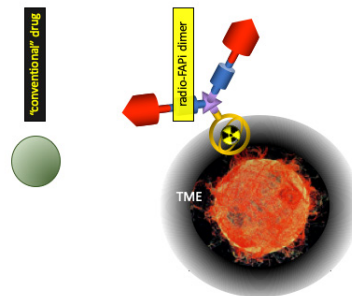
OUTLOOK

More compounds
More IP

From dimers to multimers
IP

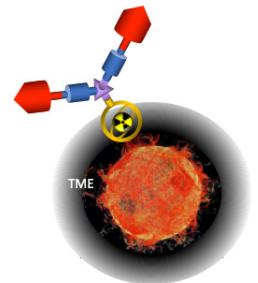
Drug delivery
IP

Combination Therapies



38

COMBINATION THERAPIES
to support endoradiotherapies

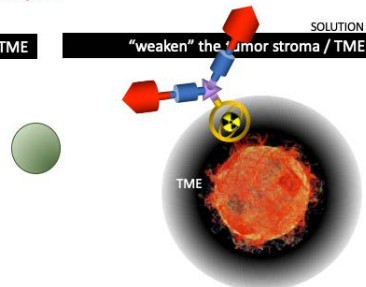


39

COMBINATION THERAPIES
to support "conventional" therapies

PROBLEM
The "stealth effect" of tumor stroma / TME

SOLUTION
"weaken" the tumor stroma / TME

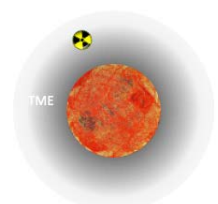


40

COMBINATION THERAPIES
to support "conventional" therapies

SOLUTION
"weaken" the tumor stroma / TME

Cytostatics
Immuno-Therapy*
CAR-T Cell-Therapy*



*TME known to be immuno-suppressive

CONCLUSION: Theranostic Pair
[⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi | [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA...(FAPi)₂
pan-tumor FAPi radiotherapeutics: one targeting vector for many cancers

Paul Ehrlich
Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908
Side Chain Theory | Antibodies and formation of antitoxins
Corpora non agunt nisi fixata
„Zauberkegel“ | Magic Bullets

Thank for your attention
... and see you 2024 in Chile!!!

**7th THERANOSTICS
WORLD CONGRES
MARCH 22-24, 2024
SANTIAGO, CHILE**

APL. PROF. DR. MED. WOLFGANG FENDLER

Leitender Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin, Translationale und
Onkologische Forschung, Universitätsklinikum Essen



Individualisiert, spezifisch, präzise: Innovative Tracer in der Onkologie

01

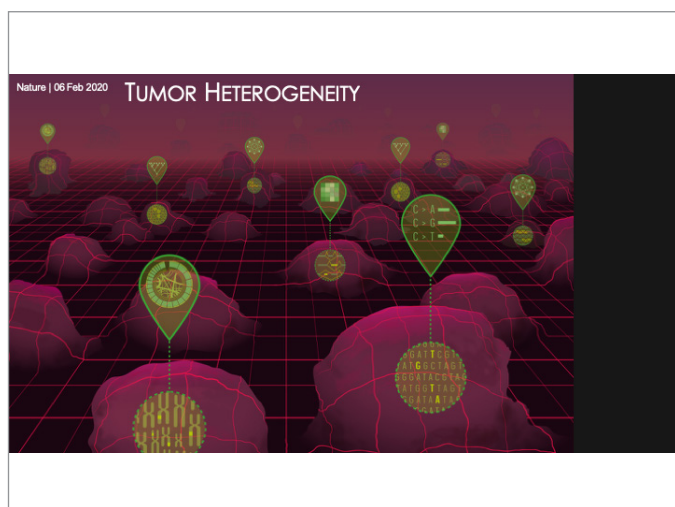


02

DISCLOSURE

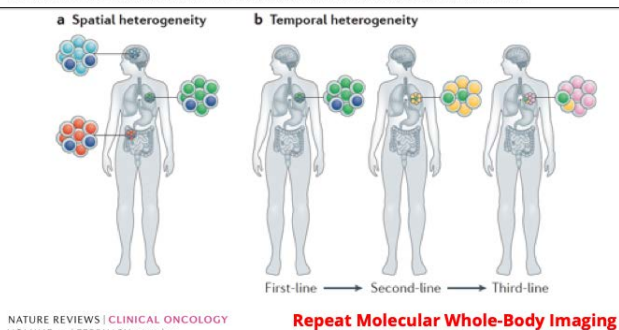
- SOFIE Bioscience (research funding)
- Janssen (consultant, speaker)
- Calyx (consultant, image review)
- Bayer (consultant, speaker, research funding)
- Novartis (speaker, consultant)
- Telix (speaker)
- GE Healthcare (speaker)
- Eczacıbaşı Monrol (speaker)

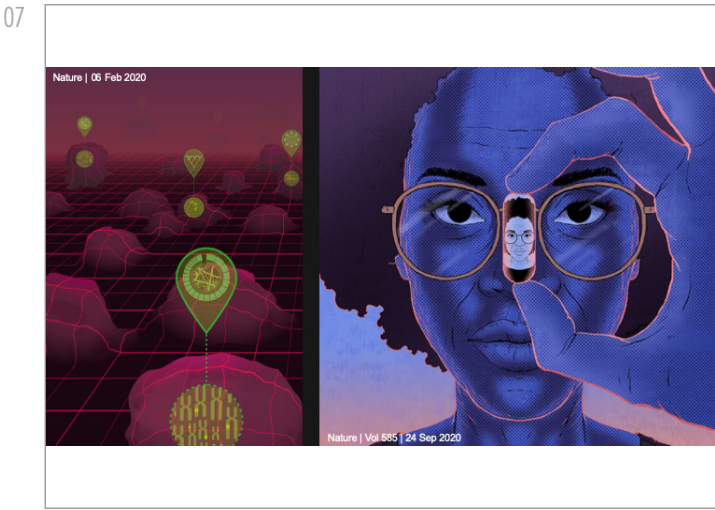
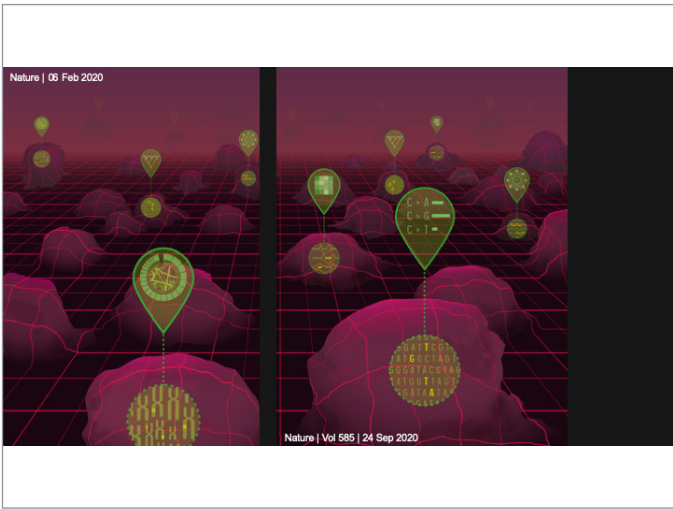
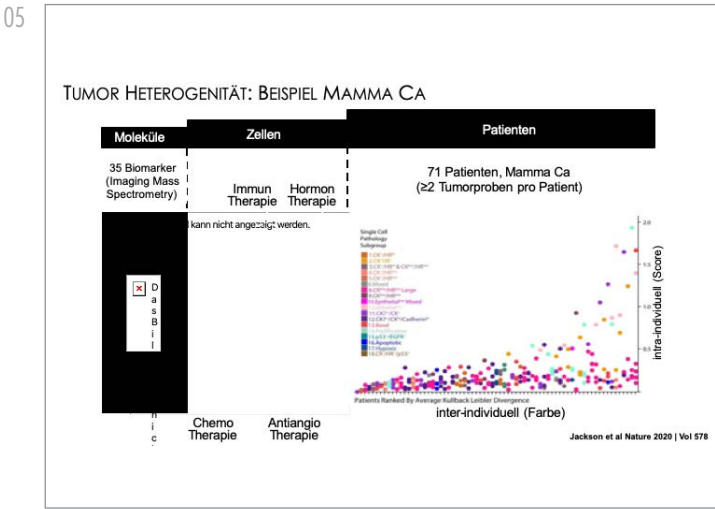
03



04

TUMOR HETEROGENEITY AND RESISTANCE TO CANCER TREATMENTS





08

ESTROGEN RECEPTOR (ER) IMAGING

- ^{18}F -FES is a radiolabeled form of estradiol that binds to ER.
- PET imaging with ^{18}F -FES allows non-invasive and whole-body evaluation of ER that is functional for binding.

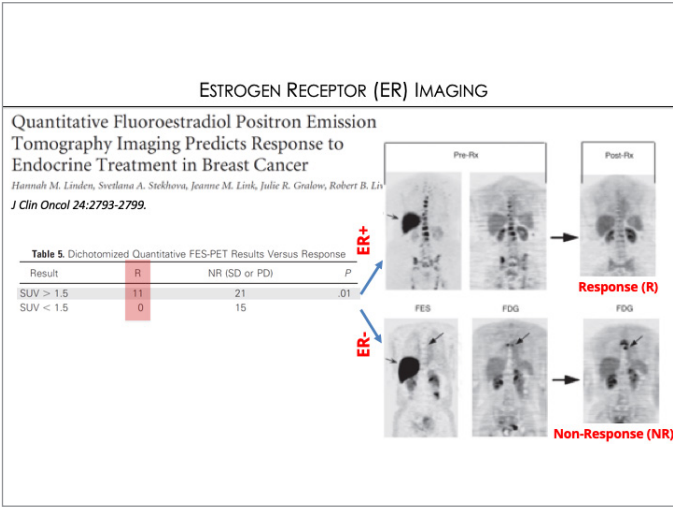
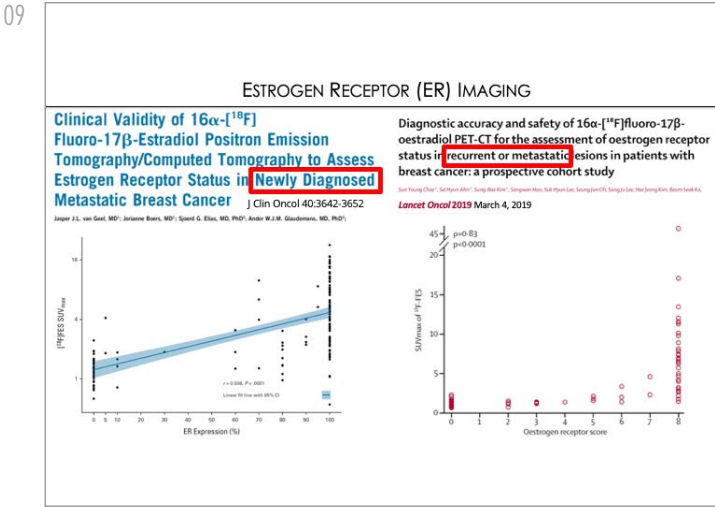
Estradiol **F-18 FES**

O=C1CC[C@H]2[C@@H]([C@H]1CC[C@@H]2O)O O=C1CC[C@H]2[C@@H]([C@H]1CC[C@@H]2O)O[18F]

According to SNMMI most appropriate uses of ^{18}F -FES PET are

- for considering **endocrine therapy** either after progression on a prior line of endocrine therapy or at initial diagnosis of metastatic disease
- for **assessing ER status of lesions** that are difficult or dangerous to biopsy
- for determining ER status in lesions when other imaging tests have inconclusive results

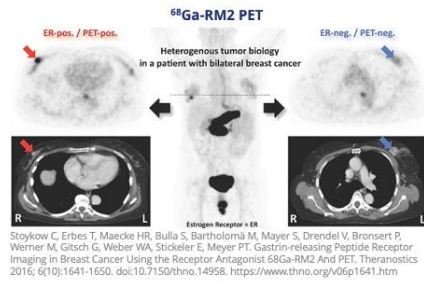
J Nucl Med. 2023 Mar;64(3):351-354.



11

GRPR PET/CT FÜR MAMMA CA BILDGEBUNG

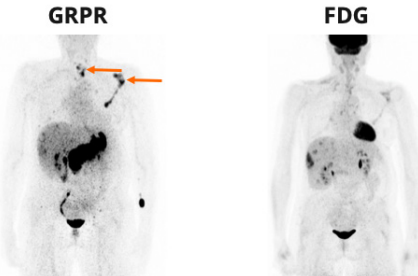
- GRPR-Überexpression in **75,8%** von 1432 Gewebeprobe
- Prädiktiver Faktor: **Östrogenrezeptor** Positivität
- Hohe Expression in Lymphknotenmetastasen (94.6%), wenn auch Primarius GRPR positiv



© Universitätsmedizin Essen

11

12

 ^{68}Ga -NEOB PET/CT FÜR MAMMA CA BILDGEBUNG

© Universitätsmedizin Essen

Kersting et al. 12

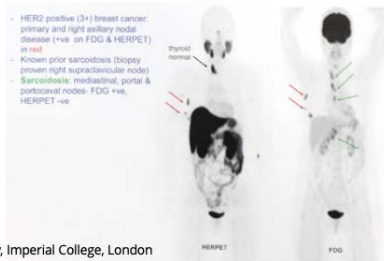
13

HER2 IMAGING

HERPET: Imaging HER2 expression in breast cancer using $[^{18}\text{F}]$ -affibody tracer positron emission tomography, a first-in patient study

N=20 patients

Significant **difference in PET uptake between biopsy proven HER2-positive vs. -negative lesions** as measured by SUV mean and SUV max ($p < 0.001$)

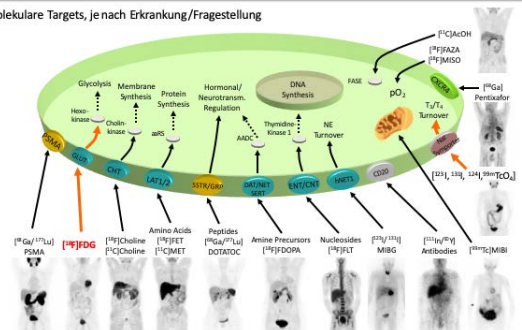


ASCO 2022, Abstract 3069, Poster Laura Kenny, Imperial College, London

14

TUMOR TARGETS FÜR MOLEKULARE BILDGEBUNG UND THERAPIE

>100 Molekulare Targets, je nach Erkrankung/Fragestellung

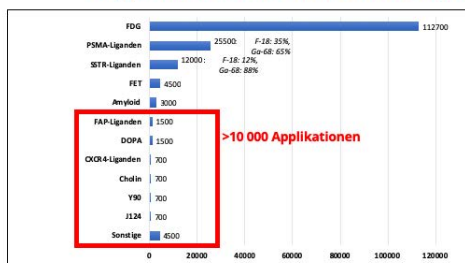


Modif. nach Wester et al.

15

Umfrage DGN/BDN

Frage: Welche PET Tracer wurden 2021 angewendet?



*Zahlen gerundet auf volle Hunderter

Sonstige (Auswahl):

- O-15 Wasser
- N-13 Ammonia
- F-18 Pi2620 (Tau)
- F-18 GP1
- C-11 Methionin
- F-18 Fluorid
- F-18 Fluorothymidin
- F-18 Fallypride
- Ga-68 RM2
- C-11 Acetat
- Exendin

M. Fendler, A. Hölzlgrube
Deutsche Gesellschaft
für Nuklearmedizin e.V.

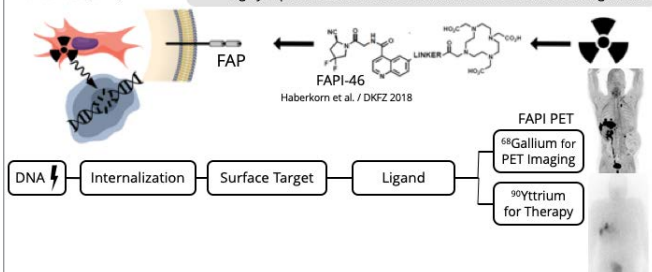
16

NEW TARGETS: FAP-DIRECTED THERAPY AND IMAGING (THERANOSTIC) OF CANCER

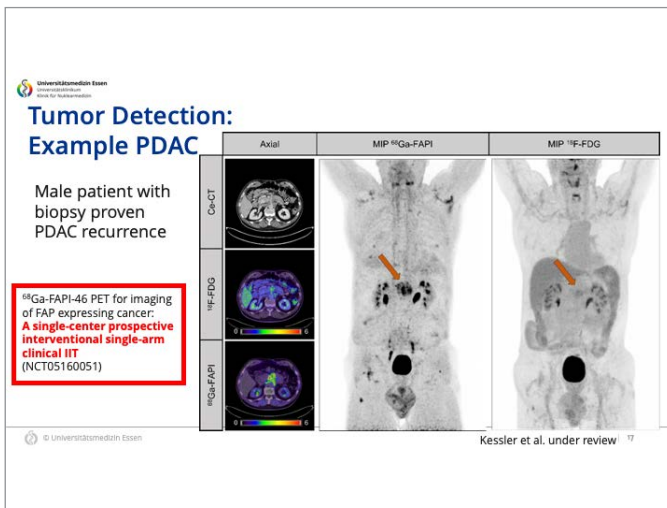
Cancer-associated Fibroblast (CAF)

Fibroblast Activation Protein (FAP)

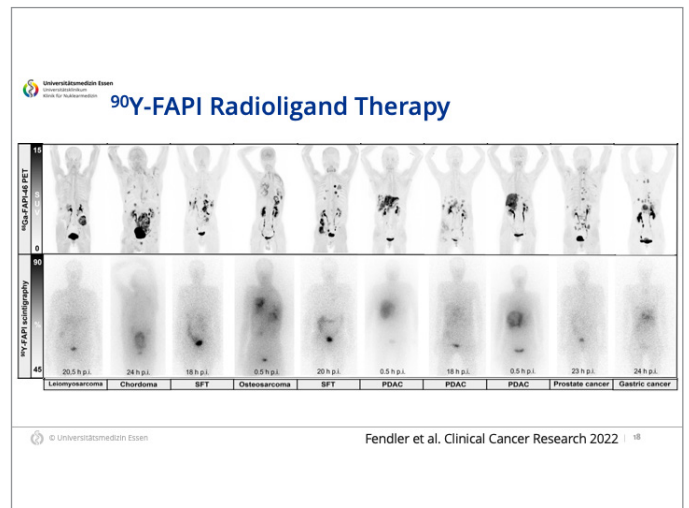
- Serin Protease
- Highly expressed on reactive stromal fibroblasts of various malignancies



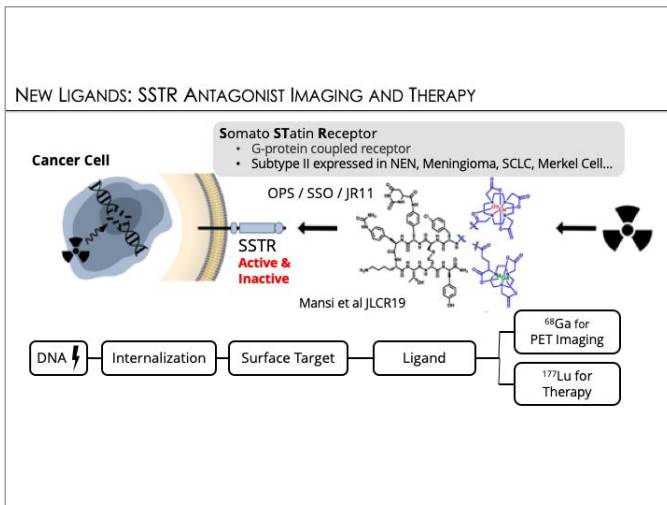
17



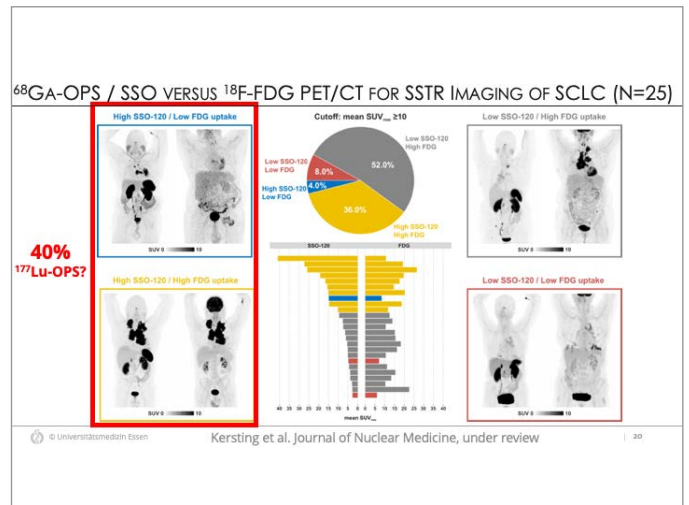
18



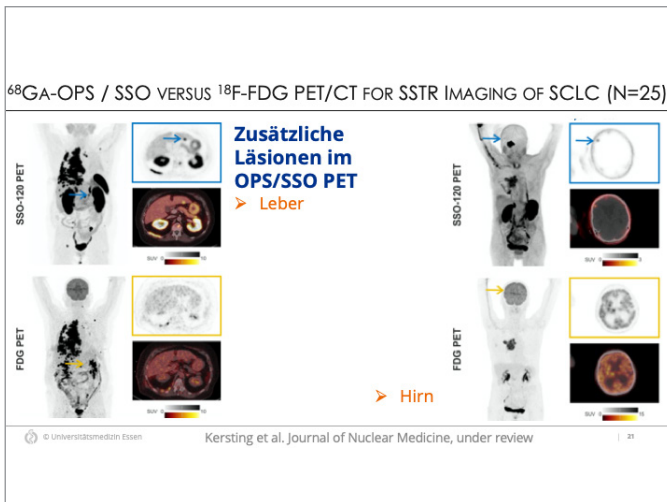
19



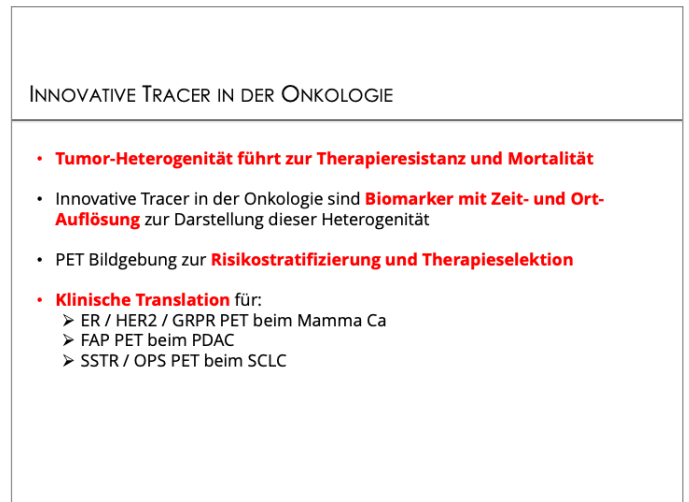
20



21



22




DR. MED. MATTHIAS LAMPE
Leiter der Strahlentherapie und
Ärztlicher Leiter des DTZ am OZB Onkozentrum Berlin




Ist alles Tumor, was leuchtet und leuchtet alles, was Tumor ist?
Welche biologische Information braucht die Bestrahlungsplanung?

01



Ist alles Tumor, was leuchtet und leuchtet alles, was Tumor ist? Welche biologische Information braucht die Bestrahlungsplanung?

Dr. med. Matthias Lampe
Berlin, 24. Mai 2023

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum 

02

20!

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum 


03

Was macht die Strahlentherapie?

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum 

04




Strahlentherapie behandelt durch präzise Anwendung von Energie auf Gewebe.

- Immunmodulation
- Apoptose
- Tumornekrose

... alles eine Frage der Dosis!

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum 

05

Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte Dosissteigerung mgl.

ZIEL: optimale Dosisverteilung

Dr. Matthias Lampe

06

Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte Dosissteigerung mgl.

ZIEL: optimale Dosisverteilung

Dr. Matthias Lampe

07

Hochpräzisionsbestrahlung ist heute Alltag!

Dr. Matthias Lampe

08

Diagnostische Voraussetzungen

Biologisches Ziel: Lokoregionaler Nachweis der Krebszellen

	Anatomie	Physiologie	Metabolismus	Molekulare Ebene
CT	■			
US	■			
MR	■	■	■	
PET, SPECT		■	■	■
Hybrid	■	■	■	■

mod. nach Weissleder

R. Weissleder et al.
Massachusetts General Hospital, Department of Radiology, Boston
Radiology 2007, 47:6-7

Dr. Matthias Lampe

09

Warum ist uns MI so wichtig?

Dr. Matthias Lampe

10

Bedeutung der MI für die Strahlentherapie

Indikation durch primäres Staging

Definition Zielvolumen

Therapieansprechen

Dr. Matthias Lampe

11

Molecular Imaging (MI)

Will Rogers Phänomen

"When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states."

The diagram shows two groups of smiley faces. The first group has 3 green (happy) and 1 yellow (neutral) face, labeled '75 %' and '100 %' with a green smiley. The second group has 1 green and 2 yellow faces, labeled '0 %' and '25 %' with a green smiley. A bracket connects the two groups, illustrating how the average shifts when the group changes.

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

12

THE GRAPES OF WRATH

John Steinbeck

"When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states."

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

13

Warum ist die MI bisher so unvollkommen?

Oder, wie ich lerne, Surrogate zu lieben.

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

14

Molecular Imaging (MI)

Otto Warburg

Nachweis des anaeroben Stoffwechsels von Tumorzellen

1923/1924

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

15

Molecular Imaging (MI)

FDG-PET

- Hypoxie
- Proliferation
- Entzündung
- ...

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

16

Molecular Imaging (MI)

Glucose

KEIN optimales Surrogat für Tumorgewebe

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum DTZ

17

*Welche anderen Tracer
gibt es?*

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

18



Tracer-Bandbreite

PSMA

Cholin

Tyrosin

DOTATOC

DOPA

FAPI

Flutemetamol

ESTROTEP

HER2-Peptid

Flurpiridaz

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

19



Tracer-Bandbreite

PSMA

Cholin

Tyrosin

DOTATOC

DOPA

FAPI

Flutemetamol

ESTROTEP

HER2-Peptid

Flurpiridaz

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

20



Tracer-Bandbreite

PSMA

Cholin

Tyrosin

DOTATOC

DOPA

FAPI

Flutemetamol

ESTROTEP

HER2-Peptid

Flurpiridaz

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

21



Tracer-Bandbreite

PSMA

Cholin

Tyrosin

DOTATOC

DOPA

FAPI

Flutemetamol

ESTROTEP

HER2-Peptid

Flurpiridaz

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

22

**Ist die Welt nun
perfekt?**

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

23

Eine perfekte (Tracer-)Welt?

Neue Tracer:
lange klinische
Expertise fehlt

Hochspezifische Tracer
zeigen nicht zwingend die
Ausbreitung des Tumors

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

Dr. Matthias Lampe

24

Die Lösung aus klinischer Sicht

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

Dr. Matthias Lampe

25

Lösung (Teil 1)

FDG

Lange klinische
Expertise



Hochspez. Tracer

Für Bewertung der
klinischen
Eigenschaften



CT

Anatomie/
Morphologie

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

Dr. Matthias Lampe

26

Lösung (Teil 2)

Der Anfang:

Explizite klinische
Fragestellung

Jede Untersuchung ist nur
so gut, wie die vorab
formulierte Fragestellung

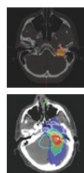
Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

Dr. Matthias Lampe

27



DTZ Berlin



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ


Dr. Matthias Lampe

DR. RER. NAT. SARAH HILDEBRANDT
Leitende Radiochemikerin des DTZ Berlin



Zugelassene neue Produkte vs. Eigenherstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG: Möglichkeiten in Klinik und Praxis

01



Zugelassene neue Produkte vs. Eigenherstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG: Möglichkeiten in Klinik und Praxis

Dr. Sarah Hildebrandt
20. PET/CT-Symposium
24.05.2023

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

02



Bedeutung der PET-Tracer

- weltweit eine Vielzahl hochpotenter PET-Tracer
- Verfügbarkeit außerordentlich eingeschränkt
- nur eingeschränkte Produktpalette
- im Wesentlichen auf 18F-FDG beschränkt
- weitere Radiopharmaka nur durch wenige Hersteller zugelassen

→ Diese Situation widerspricht dem dringenden Bedarf der angemessenen klinischen Versorgung der Patienten.



PET/CT

Um die Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln für die Anwendung beim Menschen zu gewährleisten, unterliegt deren Herstellung einer Reihe von Gesetzen, Verordnungen und Leitlinien.

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

03




Gesetzlicher Hintergrund

- „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“ (AMG)
 - wesentliche Vorschriften für die Zulassung, Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln, deren Vertrieb und die behördliche Überwachung.
 - europäische Richtlinie 2001/83/EG
- „Guten Herstellungspraxis“ (GMP)
 - detaillierte Anforderungen an die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
 - Verankerungen der Vorgaben der GMP-Richtlinie
- Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) & Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)
- Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AmRadV)
 - Regelungen zum Inverkehrbringen radioaktiver Arzneimittel





Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

04



Optionen

- Herstellung gemäß § 13 Abs. 1 AMG bzw. § 2 Abs. 1 AmRadV
- Herstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG
- Verwendung eines zugelassenen Arzneimittels bzw. Fertigarzneimittel für die Herstellung gemäß Vorgaben des Zulassungsinhabers



Diagnostisch Therapieutisches Zentrum
DTZ

05



Radiopharmaka-Herstellung nach § 13 Abs. 1 AMG und § 2 AmRadV

- „Wer Arzneimittel gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde.“

→ Herstellungserlaubnis

- Verantwortung, für die Einhaltung der arzneirechtlichen Vorschriften zur Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe liegt bei der **Sachkundigen Person**
- ermöglicht eine In-house-Abgabe und Anwendung für die Diagnostik in begrenztem Umfang (**20 Behandlungsfälle/Woche**)



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



06



Radiopharmaka-Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG

- ermöglicht eine erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte/Ärztinnen „soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung **bei einem bestimmten Patienten** hergestellt werden“
- Verantwortung, für die Einhaltung der arzneirechtlichen Vorschriften zur Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe liegt bei der sog. herstellenden ärztlichen Person
- Unterstützung bei der Herstellung durch unterstelltem Personal, weisungsbefugt und kann jederzeit in den Herstellungsprozess eingreifen
- gemäß der §§67 und 144 AMG Anzeigepflicht → unter Aufsicht und Kontrolle durch die für das AMG zuständige Aufsichtsbehörde



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



07



^{99m}Tc-Radiopharmaka

- mithilfe einer FMEA-Risikoanalyse konnte gezeigt werden, dass unter ausschließlicher Verwendung zugelassener Fertigarzneimittel unter den Bedingungen eines konventionellen Heißlabors nur ein **geringes Risiko für die Arzneimittelsicherheit** darstellt
- nach § 13 Abs. 2b AMG unter ausschließlicher Verwendung zugelassener Markierungskits und zugelassener Radionuklid-Generatoren
- z.B. MAG3, HDP, MIBI ...

Volumen V0200404	Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln	Seite 1 von 15
Zuständige Behörde für Gesundheitsbehörden bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		
Schlussbeurteilung	erlaubnisfreie Herstellung: allgemeine Anforderungen	
Querverweise, Bezug	Fragen- und Antwortpapier der EFG 02 zur erlaubnisfreien Herstellung in Verbindung mit TOP 02 der 29. sowie TOPs 07 und 08 der 32. Sitzung der EFG 02	
erstellt	EFG 02	
fachlich geprüft	Dr. Rainer Grottel (EFG 02)	09.06.2022
formell geprüft	Dr. Katrin Rieder-Christ (ZLG)	21.09.2022
Beschlussfassung durch:	<input type="checkbox"/> erstellende EFG <input checked="" type="checkbox"/> Landesreferentengemein	
Aktienummer 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	
Zuständige Behörde für Gesundheitsbehörden bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		
Schlussbeurteilung	Inpatiental	
Querverweise	AM 071208, Volumen V02004	
erstellt	EFG 12	
CoP-Relevanz	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
fachlich geprüft	Dr. Dirk Humann (EFG 12)	07.09.2021
formell geprüft	Dr. Katrin Rieder-Christ (ZLG)	07.09.2021
Beschlussfassung durch:	<input type="checkbox"/> erstellende EFG <input checked="" type="checkbox"/> Landesreferentengemein	

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



08



Zugelassene Produkte – PET/CT & Therapie

Produkt	Nuklid	Art	Anwendung	Hersteller	Zugelassen seit
FDG	¹⁸ F	Fertigarzneimittel	Diagnostik Tumore	divers	1999
Neuraqeq®	¹⁸ F	Fertigarzneimittel	Diagnostik Morbus Alzheimer	Piramal Imaging	02/2014
Vizamyl™	¹⁸ F	Fertigarzneimittel	Diagnostik Morbus Alzheimer	GE Healthcare	08/2014
Axumin®	¹⁸ F	Fertigarzneimittel	Diagnostik Prostatakarzinome	Blue Earth Diagnostics	05/2017
SomaKIT TOC®	⁶⁸ Ga	Markierungskit	Diagnostik NET	Novartis Pharma	12/2016
Locametz®	⁶⁸ Ga	Markierungskit	Diagnostik Prostatakarzinome	Novartis Pharma	12/2022
Ilucix®	⁶⁸ Ga	Markierungskit	Diagnostik Prostatakarzinome	Eckert & Ziegler	2023
Lutathera®	¹⁷⁷ Lu	Fertigarzneimittel	Therapie NET	Novartis Pharma	09/2017
Pluvicto®	¹⁷⁷ Lu	Fertigarzneimittel	Therapie Prostatakarzinome	Novartis Pharma	12/2022

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



09



Aktuelle Tracer im DTZ

PET/CT-Untersuchung	Tracer
Ganzkörper-Tumordiagnostik, Myokardvitalitätsnachweis	[¹⁸ F]Fluorodesoxyglucose (FDG)
Prostatakarzinome	[¹⁸ F]Fluor-PSMA-1007
Nebenschilddrüsenadenome	[¹⁸ F]Fluorocholin (FCH)
Neuroendokrine Tumore	[¹⁸ F]Fluor-DOPA
Hirntumore	[¹⁸ F]Fluorethyltyrosin (FET)
Morbus Alzheimer	[¹⁸ F]Flutemetamol
Prostatakarzinome	[⁶⁸ Ga]Gallium-PSMA-11
Neuroendokrine Tumore	[⁶⁸ Ga]Gallium-Dotatoc
inflammatorische Prozesse	[⁶⁸ Ga]Gallium-FAPI
Therapie	Tracer
Prostatakarzinome	[¹⁷⁷ Lu]Lutetium-PSMA-617
Neuroendokrine	[¹⁷⁷ Lu]Lutetium-DOTATOC
inflammatorische Prozesse	[¹⁷⁷ Lu]Lutetium-FAPI
Prostatakarzinome	[²²⁵ Ac]Actinium-PSMA-617

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



10



Eigenherstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG

- GMP-Radiopharmazie
- Die **Trendanalysen** der Radioaktivitätsausbeuten verschiedener PET- und Therapie-Radiopharmaka bestätigen die Robustheit der vorliegenden Herstellungsprozesse der GMP-Radiopharmazien.
- Mithilfe anderer Spezifikationsparameter wie z.B. der radiochemischen Reinheit kann die stabile Produktqualität nachgewiesen werden.
- Eine geringe Quote an Abweichungen und Chargensperrungen zeigt, dass die GMP-Radiopharmazie eine Radiopharmaka-Produktion mit hoher Arzneimittelsicherheit gewährleisten kann.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



11

Eigene Radiochemie

4.1 Grundsätzliches

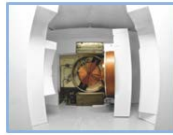
- geeignetes QS-System
- Risikobeurteilung bzgl. kritischer Parameter

4.2 Personal

- Qualifikation
- Schulung (initial, fortlaufend)
- Hygiene
- Bekleidungskonzept
- Gesundheit

4.3 Räume

- Hygieneplan (Raumreinigung/-desinfektion)
- Umkleebereich (nicht im Herstellungsraum)
- Herstellung
- Lagerung
- Temperaturkontrolle



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



12

Eigene Radiochemie

4.4 Ausstattung

- Bedienungsanweisungen
- Reinigung/Desinfektion
- Wartung/ Kalibrierung
- Verträge



4.5 Dokumentation

- Herstellungsanweisung/ Herstellungsprotokoll
- Prüfanweisung/ Prüfprotokoll
- Reinigungsprotokolle

4.6 Produktion

- Spezifikation
- Ausgangsstoffe
- Verbrauchsmaterialien
- detailliertes Vorbereitungs- und Herstellungsprozedere
- Prüfung Endprodukt
- Beschriftung und Kennzeichnung



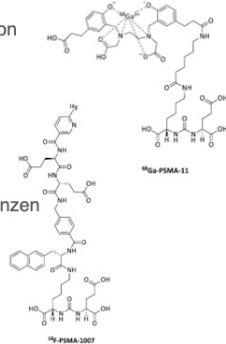
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



13

PET/CT mit PSMA

- Durchbruch und die zunehmende Verbreitung von Radiopharmaka mit PSMA-Liganden für die Diagnostik
- → Anstieg der Herstellungen und PET-Untersuchungen
- vielerorts mit ^{68}Ga -PSMA an den Kapazitätsgrenzen
- nur wenige PET/CT-Untersuchungen
- Lösung: ^{18}F -PSMA-1007



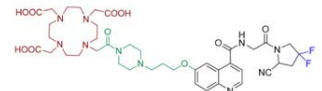
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



14

^{68}Ga -FAPi

- 2019 aus Heidelberg
- zur Bildgebung von FAP-exprimierenden Karzinomen
- Darstellung einer Vielzahl verschiedener Tumorentitäten
- durch § 13 Abs. 2b AMG Eigenherstellung und Anwendung des neuen Tracers erst möglich
- noch immer zahlreiche Publikationen und Studien
- großes Potential



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

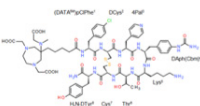


15

Zukünftige Möglichkeiten

SSTR-Antagonist ^{68}Ga -DATA^{5m}-LM₄

- bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren



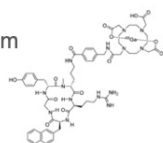
F18-TFB

- bei metastasiertem Schilddrüsenkrebs



CXCR4

- beim Marginalzonenlymphom



Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



16

Gegenüberstellung

Zugelassene Produkte	Eigenherstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG
geringe Anzahl	große Diversität an möglichen spezifischen Tracern
keine eigene Radiochemie nötig	Radiochemie nötig (GMP)
an den Hersteller gebunden	Herstellung (spontan) gemäß Bedarf
bedingte Lieferzeiten	unabhängig von Lieferzeiten
Logistik - Transport	in-house
Erstattung bei den Krankenkassen	Kostenübernahme schwieriger
mit unter höhere Kosten	mit unter wesentlich günstiger
an Angebot der Produktionstage gebunden/ mit unter lange Bestellzeiten	hohe Flexibilität

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



PODIUMSDISKUSSION

Teilnehmer: Thomas Forst, Bernd Joachim Krause, Matthias Lampe, Wolfgang Mohnike
Moderation: Sabine Thürk



Der unbeachtete Aspekt der Energiewende: Neue Wege zur Vermeidung von Versorgungslücken



Thomas Forst



Bernd Joachim Krause



Matthias Lampe



Wolfgang Mohnike



Sabine Thürk, Moderatorin

FAZIT DER DISKUSSION:

Radionuklide werden gezielt eingesetzt, um entweder krankhafte Stoffwechselprozesse sichtbar zu machen oder Tumorzellen gezielt zu zerstören. Versorgungslücken verzögern Behandlungen und können den Erfolg entscheidend beeinflussen. Zur Sicherstellung einer zuverlässigen Patientenversorgung wurden Vorschläge unterbreitet, die sich zum einen

auf den Ausbau der Forschungsneutronenquelle in Garching konzentrierten, zum anderen auf alternative Herstellungsverfahren und Untersuchungsmethoden abzielten. Im Ergebnis waren sich die Teilnehmer einig, dass eine verlässliche Infrastruktur im Interesse der Patientinnen und Patienten geschaffen werden müsse.





IMPRESSUM

Diese Broschüre ist eine Zusammenfassung des
20. Berliner PET/CT-Symposiums vom 24. Mai 2023 in Berlin.

HERAUSGEBER:

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

Vorsitzender: PD Dr. Konrad Mohnike

c/o DTZ Berlin
Kadiner Str. 23
10243 Berlin

info@petev.de
www.petev.de

VERANSTALTUNGSSORGANISATION:

Management, Redaktion,
Fotografie, Layout und Satz:

alesco.concepts
Atelierhaus Meinblau
Christinenstraße 18–19
10119 Berlin

info@alesco-concepts.de
www.alesco-concepts.de





Wir freuen uns, Sie zu unserem 21. Berliner PET/CT-Symposium einladen zu können. Am 15. Mai 2024 erwarten Sie wieder interessante Beiträge und angeregte Diskussionen in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften am Gendarmenmarkt.

Copyright 2023 PET e. V. | DTZ Berlin

Für die freundliche Unterstützung danken wir:

