WHL

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Nr. 15

Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung

Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.)
mit Beiträgen von:
Sonja Gerber, Stephan Richter,
Karina Schuck

AKAD
HOCHSCHULEN

Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung

Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) /
mit Beiträgen von:
Sonja Gerber, Stephan Richter, Karina Schuck

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Herausgeber: Prof. Dr. Tristan Nguyen
Prof. Dr. Andreas Otte
Prof. Dr. Martin Reckenfelderbäumer
Prof. Dr. Bernd Remmele
Prof. Dr. Stephan Schöning
Prof. Dr. Günther Seeber

Nr. 15 Lahr, November 2009

ISBN: 978-3-86692-114-6

© Copyright 2009 WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr
Hohbergweg 15-17
77933 Lahr
info@whl-lahr.de
www.whl-lahr.de

Alle Rechte vorbehalten

Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung

Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von
Sonja Gerber, Stephan Richter und Karina Schuck

Inhaltsverzeichnis

Seite

A Abstract II

B Einleitung in die Thematik III

C Literatur IV

D Vorwort V

Sonja Gerber: Functional Imaging - unterstützte klinische Studien in der Schlafforschung: Eine Gegenüberstellung der Verfahren MRT versus SPECT und PET (Vor- und Nachteile) G-1

Stephan Richter: Klinische Studien mit ionisierender Strahlung und die Strahlenangst der Bevölkerung R-1

Karina Schuck: Das neue Radioimmuntherapeutikum Zevalin und die Herausforderungen auf dem Markt S-1

A Abstract

Im Rahmen des Masterstudiengangs Clinical Research Management, einem Studiengang der WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr in Zusammenarbeit mit der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, haben Studierende im Jahr 2008 innerhalb des thematischen Blocks „Clinical Research“ Seminararbeiten zu Themen aus dem Modul *Angewandte Klinische Forschung II* verfasst. Drei dieser Arbeiten ließen sich inhaltlich unter dem Generalthema „Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung“ zusammenfassen und werden in der vorliegenden Schrift vorgestellt. Sie knüpfen thematisch an neue funktionelle diagnostische und therapeutische nuklearmedizinische Verfahren für die Arzneimittelentwicklung an.

B Einleitung in die Thematik

Die Integration funktioneller Bildgebung (Imaging) und therapeutischer nuklearmedizinischer Verfahren hauptsächlich in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung ist ein relativ junger Ansatz, der die Entwicklungskonzepte der Pharmazeutischen Industrie maßgeblich beeinflusst und in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer spürbaren Risiko-Reduktion bei der Arzneimittelentwicklung geführt hat. Diese Reduktion entstammt vornehmlich der Idee, schon während der Optimierungsphase des Medikamentendesigns die Pharmokokinetik und den Aktionsmechanismus des Arzneimittels zu testen anstatt Zielmoleküle erst im späten Stadium der klinischen Testung zu charakterisieren. Tiefgreifende Entscheidungen über die Persistenz oder den Abbruch eines Arzneimittelentwicklungsprogramms, ebenso wie der wichtige Bereich der Dosisfindung können mit Hilfe funktioneller Bildgebung erleichtert werden, was letztendlich zu Einsparungen von Zeit und Ressourcen beiträgt. Die funktionelle Bildgebung wird aber nicht nur in der (frühen) Arzneimittelentwicklung gewinnbringend eingesetzt, sondern kann ebenso in späteren klinischen Studienphasen (Phase 3b/4) im Rahmen des Therapiemonitorings/Follow-Ups als Instrument wertvoll sein.

Auch in der nuklearmedizinischen Therapie stellt der Einsatz von radioaktiv markierten[1] monoklonalen Antikörpern und Peptiden zur Behandlung unterschiedlicher hämatologisch-onkologischer Erkrankungen ein zukunftsträchtiges und interessantes Aufgabengebiet dar. Anwendungsbeispiele sind ^{90}Y-markiertes Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) zur internen antikörpervermittelten Radiotherapie des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms [1-5] oder z.B. die somatostatinrezeptorvermittelte Radiotherapie am Beispiel des ebenfalls mit ^{90}Y markierten Somatostatinanalogons DOTA-D-Phe$_1$-Tyr$_3$-Octreotid (DOTATOC) bei neuroendokrinen Tumoren [6-8].

Prof. Dr. med. Andreas Otte

Facharzt für Nuklearmedizin

[1] Hier kommen ß-Strahler, wie z.B. Yttrium-90 (^{90}Y), zum Einsatz.

C Literatur

1. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, Vo K, Theuer C, Pohlman B, Bartlett N, Wiseman G, Darif M, White C (2004) Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clinical Lymphoma 5: 98-101
2. Otte A, Thompson SL (2006) Practical and health economic aspects of radioimmunotherapy for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Comm 27: 753-756
3. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, Schilder RJ, Murray JL, Saleh M, Allen RS, Grillo-Lopez AJ, White CA (2002) Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 99: 4336-4342
4. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuzman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA (2002) Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 20: 3262-3269
5. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuzman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 2453-2463
6. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J (1999) Yttrium-90-DOTATOC: first clinical results. Eur J Nucl Med 26: 1439-1447
7. Otte A, Herrmann R, Maecke HR, Müller-Brand J (1999) Yttrium-90-DOTATOC: Ein neues Somatostatinanalogon zur Krebstherapie von neuroendokrinen Tu-moren. Yttrium-90-DOTATOC: A novel somatostatin analogue for the treatment of neuroendocrine carcinoma. Schweiz Rundschau Med Praxis 88: 1263-1268
8. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR (1998) Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. Lancet 351: 417-418

D Vorwort

"Wenn der Schüler seinen Meister nicht übertrifft,
dann war es ein schlechter Meister."

Leonardo da Vinci
(1452-1519)

Zum 1. Oktober 2007 startete erstmalig der Masterstudiengang Clinical Research Management an der WHL Wissenschaftlichen Hochschule Lahr. Dieser Studiengang, der in Zusammenarbeit mit der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg entstand und durchgeführt wird, vermittelt fundierte Kenntnisse der klinischen Forschung und der ökonomischen Zusammenhänge sowie Managementtechniken. Der Studiengang ist modular aufgebaut und setzt sich aus einem übergreifenden Grundblock sowie den thematischen Blöcken „Clinical Research" und „Management" zusammen.

Im Rahmen dieses Masterstudiengangs haben Studierende im Jahr 2008 innerhalb des thematischen Blocks „Clinical Research" Seminararbeiten zu Themen aus dem Modul CRC04 Angewandte Klinische Forschung II verfasst. Drei dieser Arbeiten lassen sich inhaltlich unter dem Generalthema „Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung" zusammenfassen und sollen in folgender Schrift dem interessierten Leser verfügbar gemacht werden. Sie knüpfen thematisch an die in der Einführung skizzierten neuen funktionellen diagnostischen und therapeutischen nuklearmedizinischen Verfahren an und bereichern unsere Vorstellung von diesem neuen und faszinierenden Aufgabengebiet.

Die Themen lauten im Einzelnen:

Dr. Sonja Gerber:

Functional Imaging - unterstützte klinische Studien in der Schlafforschung: Eine Gegenüberstellung der Verfahren MRT versus SPECT und PET (Vor- und Nachteile)

Seite G-1

Dr. Stephan Richter:

Klinische Studien mit ionisierender Strahlung und die Strahlenangst der Bevölkerung

Seite R-1

Dr. Karina Schuck:

Das neue Radioimmuntherapeutikum Zevalin und die Herausforderungen auf dem Markt

Seite S-1

Die vorliegenden Seminararbeiten spiegeln auch das hohe Niveau der Studierenden im Masterstudiengang Clinical Research Management in eindrucksvoller Weise wider und belegen einmal mehr das eingangs erwähnte Sprichwort des Universalmenschen der Renaissance Leonardo da Vinci.

Prof. Dr. Andreas Otte und Prof. Dr. Tristan Nguyen

Studiengangsleiter des Masterstudiengangs Clinical Research Management

Functional Imaging – unterstützte klinische Studien in der Schlafforschung: Eine Gegenüberstellung der Verfahren MRT versus SPECT und PET (Vor- und Nachteile)

von Dr. Sonja Gerber

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4

2 Schlaf-Physiologie und Erkrankungen 5

2.1 Der gesunde Schlaf 5

2.1.1 Schlafstadien, REM- und Non-REM-Schlaf 5

2.1.2 Schlafphasen 5

2.1.3 Schlafarchitektur 5

2.1.4 Funktionen des Schlafes 6

2.2 Schlafstörungen 6

2.2.1 Nicht-organische Schlafstörungen 6

2.2.1.1 Dyssomnien 6

2.2.1.2 Parasomnien 6

2.2.2 Organische Schlafstörungen 7

3 Bildgebende Verfahren / Nuklearmedizin 8

3.1 Historie 8

3.2 Physikalische Grundlagen 8

3.3 Radiopharmazie 9

3.4 Methoden 9

3.4.1 SPECT 9

3.4.2 PET 9

3.4.3 MRT, fMRT und MRS 10

4 Bildgebung in der Schlafforschung 11
4.1 Studien zur Schlafphysiologie 11
4.1.1 REM-Schlaf 11
4.1.2 Non-REM-Schlaf 11
4.1.3 Schlaf-Entzug 12
4.1.4 Bildgebung und Pharmakologie 12
4.2 Befunde bei ausgewählten Schlaf-Störungen 13
4.2.1 Primäre Insomnie 13
4.2.2 Narkolepsie 14
4.2.3 Restless-Legs-Syndrom 14
4.2.4 Schlaf-Apnoe-Syndrom 14
5 Vergleich einzelner Verfahren 15
5.1 Vergleich von PET und SPECT 15
5.2 Vergleich von (f)MRT und PET 16
6 Zusammenfassung 18
ANHANG A 19
Schlafstadien 19
ANHANG B 20
Schlaf-Wach-Rhythmus im Laufe der Lebensspanne 20
ANHANG C 21
Veränderungen in der Schlafarchitektur 21
ANHANG D 22
Funktionsweise eines Radiotracers 22
ANHANG E 23
Positronen-Emitter und Radioisotope bei PET und SPECT 23
ANHANG F 24
Radiopharmazeutika bei cerebraler PET und SPECT 24
ANHANG G 25
Vergleich von Neuroimaging-Verfahren 25
ANHANG H 26
Beispiel einer SPECT-Aufnahme 26

ANHANG I 27

Beispiele von PET-Aufnahmen 27

ANHANG J 29

Beispiele von fMRT-Aufnahmen 29

Literaturverzeichnis 31

Abkürzungsverzeichnis: 34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schlafstadien 19

Abbildung 2: Schlaf-Wach-Rhythmus im Laufe der Lebensspanne 20

Abbildung 3: Veränderungn in der Schlafarchitektur 21

Abbildung 4: Funktionsweise eines Radiotracers 22

Tabellenübersicht

Tabelle 1: Nuklide bei nuklearmedizinischen Untersuchungen 23

Tabelle 2: Radiopharmaka bei verschiedenen Fragestellungen 24

Tabelle 3: Methoden der funktionellen Bildgebung im Vergleich 25

1 Einleitung

Schon in der Antike waren die Menschen vom Mysterium Schlaf fasziniert. Träume erschienen als Botschaften aus einer anderen Welt, von Göttern und verstorbenen Ahnen gesandt, um den Träumenden zu warnen, anzuleiten und ihm im „Diesseits“ beizustehen. Asklepios, der griechische Gott der Heilkunst, soll den Kranken gar im Tempelschlaf erschienen sein, um sie von ihren Gebrechen zu erlösen. Man bediente sich zu allen Zeiten der verschiedensten narkotisierenden Substanzen, um Leiden zu lindern, aber auch, um schlafähnliche Zustände herbeizuführen und dem Geheimnis, das den Schlafenden zu umgeben schien, auf den Grund zu kommen.

Jahrhunderte später sieht der Begründer der Psychoanalyse Siegmund Freud im Schlaf, besser gesagt im Traum, bedeutende diagnostische Hinweise auf die Leiden seiner Patienten und sucht diese einzusetzen, um ihnen bei ihrer Suche nach den zugrundeliegenden Faktoren ihrer Störung den Weg zu weisen. Und auch wenn einige dieser Theorien später einer wissenschaftlichen Überprüfung nicht standzuhalten vermochten, ist doch unstrittig, dass Schlaf, Psyche und körperliche Gesundheit in untrennbarer Weise miteinander verbunden sind.

Heute steht uns dank der Erkenntnisse von Marie Curie, Max Planck, Albert Einstein und manch anderem ein ganzes Arsenal an Diagnostikinstrumenten zur Verfügung, um - auch und gerade im Schlaf - immer genauere Einsichten in die Funktionsweise des lebendigen Gehirns und Stoffwechselvorgänge des Körpers zu erhalten und Rückschlüsse auf die Bedeutung für psychische und somatische Erkrankungen zu ziehen, was jedoch nach wie vor mit komplexen technischen und methodischen Schwierigkeiten verbunden ist. Neben der Polysomnographie, bei welcher regelhaft das EEG, ein EMG und ein EOG aufgezeichnet werden, sind hierbei die MRT-Technik sowie die funktionellen Verfahren SPECT und PET von besonderer Bedeutung. Diese sollen im folgenden nach einem Überblick zur Funktion und Physiologie des Schlafes und schlaf-assoziierter Störungen mit Hinblick auf ihren Stellenwert für klinische Studien in der Schlafforschung genauer betrachtet werden.

2 Schlaf-Physiologie und Erkrankungen

2.1 Der gesunde Schlaf

2.1.1 Schlafstadien, REM- und Non-REM-Schlaf

Beim REM-Schlaf finden wir schnelle Augenbewegungen, charakteristische EEG-Aktivität sowie ausgeprägte Muskelatonie. Er nimmt ca. 25% (beim Säugling 50%) der Schlafzeit ein und ist oft Schauplatz lebhafter Träume.

Der Non-REM-Schlaf kann folgend eingeteilt werden (Vlg. Anhang A):

Stadium 1 ist der Übergang zwischen Wachen und Schlafen und nimmt 5 % der Schlafzeit ein. Es finden sich Theta-Wellen im EEG, langsame Augenbewegungen und leicht herabgesetzter Muskeltonus.

Ab Stadium 2 ist man eingeschlafen. 50% der Schlafzeit entfallen hierauf. Im EEG finden sich Schlafspindeln und K-Komplexe.

Die Stadien 3 und 4 werden als Tiefschlaf bezeichnet. Das EEG zeigt langsame Wellen (Slow Wave Sleep). 20% werden so verbracht[1].

2.1.2 Schlafphasen

Schlafstadien wiederholen sich mehrmals pro Nacht (REM erstmals nach 90 min.). Gegen Morgen werden die REM-Phasen länger, der Tiefschlaf kürzer. In den REM-Phasen kommt es zur im Laufe der Nacht nachlassenden autonomen Aktivierung. Beim Neugeborenen herrscht ein polyphasischer Schlafrhythmus vor. Kleinkinder schlafen mehr in den Nachtstunden, im Schulalter fällt der Mittagsschlaf weg. Die Schlafdauer pendelt sich auf 7-8 Stunden ein. Im Alter besteht ein biphasisches Schlafmuster (Anhang B).

2.1.3 Schlafarchitektur

Die Schlafarchitektur bezeichnet den Anteil der Stadien an der Gesamtschlafzeit. Die Gesamtschlafdauer bleibt im Laufe des Lebens gleich. Der Tiefschlaf nimmt im Alter ab (Anhang C).

[1] Vgl. Riemann et al. 2008, S. 816-818.

2.1.4 Funktionen des Schlafes

Dem Tiefschlaf wird eine restaurative Funktion zugeschrieben. Der REM-Schlaf scheint beim Neugeborenen für die Ausbildung neuronaler Regelkreise, beim Erwachsenen für Vorgänge zur Informationsverarbeitung, Lernen und Gedächtnis wichtig zu sein. Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen chronischem Schlafmangel und Immunschwäche vermutet[2].

2.2 Schlafstörungen

Die meisten Menschen kennen schlechte Nächte, in denen sich der sehnlich herbei gewünschte Schlaf einfach nicht einstellen will, sei es aufgrund trübsinniger Gedanken, handfester Sorgen oder körperlicher Beschwerden. Weder Schäfchenzählen noch heiße Milch mit Honig helfen, und der nächste Morgen beginnt schlecht gelaunt mit Kopfschmerzen. Die Diagnose einer echten Schlafstörung wird jedoch nach DSM-IV[3] und ICD-10 gestellt[4].

2.2.1 Nicht-organische Schlafstörungen

2.2.1.1 Dyssomnien

Ihnen liegen weder psychiatrische noch organische Ursachen zugrunde. Die primäre Insomnie vereint Einschlafstörungen, nicht erholsamem Schlaf und fehlende Leistungsfähigkeit mit einer Prävalenz von 15%[5]. Patienten mit primärer Hypersomnie berichten über verlängerten Nachtschlaf, Tagesmüdigkeit und morgendliche Desorientiertheit.

Die nicht-organischen Störungen des Schlaf-Wachrhythmus beschreiben eine Entkopplung des circadianen Rhythmus. Hierunter fallen das Syndrom der verzögerten Schlafphase mit unverrückbar späten Einschlaf- und Aufwachzeiten, das Jet-Lag-Syndrom sowie mit Schichtarbeit assoziierte Schlafsyndrome.

2.2.1.2 Parasomnien

Nächtliche Alpträume, meist zum Ende der Nacht, kennt beinahe jeder. Mit Belastung und Stress verbunden, scheinen sie REM - assoziiert zu sein.

---

2 Kryger, Meir H. et al. 2000.

3 American Psychiatric Association 1994.

4 World Health Organization 1992.

5 Weyerer, Siegfried, Dilling Horst 1991, S. 392-8.

Der Pavor nocturnus äußert sich durch einen angstbesetzten Schrei im ersten Nachtdrittel aus dem Tiefschlaf heraus. Die Angstreaktion ist von autonomer und motorischer Aktivierung begleitet. Oft besteht eine Amnesie.

Der Somnambulismus (Schlafwandeln) diente Dichtern wie Filmemachern als Inspiration. Entgegen der Metapher der „schlafwandlerischen Sicherheit“ ist der Betroffene neben ungerichteten Bewegungen allenfalls in der Lage, einfache Handlungen vorzunehmen und Hindernissen auszuweichen. Das Phänomen tritt aus dem Tiefschlaf im ersten Drittel der Nacht auf. Oft haben die meist kindlichen bis jugendlichen Patienten eine Amnesie.

2.2.2 Organische Schlafstörungen

Die Narkolepsie äußert sich durch imperative Einschlafattacken, Einschlaf- Halluzinationen, die Schlafparalyse, bei der die Patienten für Sekunden bis Minuten nach dem Erwachen bewegungslos sind, und kataplektische Attacken, was einen plötzlichen Abfall des Muskeltonus beschreibt. Die Erkrankung tritt relativ selten auf und zeigt REM-Schlaf-Auffälligkeiten.

Das Restless-legs-Syndrom ist durch unangenehme Missempfindungen in den Beinen in Ruhe sowie unwillkürliche periodische Beinbewegungen gekennzeichnet. Beide Symptomkomplexe stören den Schlaf mit deutlich reduziertem Tiefschlafanteil. Die Störung scheint auf eine gesteigerte zentralnervöse Erregbarkeit bei vermuteter Dysfunktion des dopaminergen Systems zurückzugehen.

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS), bei welchem eine obstruktive sowie eine zentrale Form unterschieden wird, bezeichnet Schnarchen mit nächtlichen Atemstillständen, Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit. Kardiovaskuläre Begleiterscheinungen sind möglich. Meist sind männliche Patienten betroffen, wobei höheres Lebensalter, Adipositas, Verengung der Atemwege und sedierende Substanzen Risikofaktoren darstellen. Selten sind beim zentralen SAS Hirnstammläsionen zu finden.

3 Bildgebende Verfahren / Nuklearmedizin

3.1 Historie

Die Entdeckung der Radioaktivität durch Henrie Bequerel 1896, Marie und Pierre Curie, die Quanten- und Relativitätstheorien nach Max Planck und Albert Einstein sowie das Atommodell (Ernest Rutherford, Niels Bohr) ebneten den Weg zur Ära der Nuklearmedizin 1923 (Georg v. Hevesy).

Mit der Entdeckung der Kernspaltung 1938 erfuhr die Kernphysik zugleich Fluch und Segen. Von letzterem berichten die ersten Therapien mit radioaktiven Isotopen bei malignen Erkrankungen im Jahre 1936 (John H. Lawrence) und die Entwicklung von immer feineren Diagnoseverfahren (1948 Messung der Hirnperfusion, 1960 Entwicklung des Radioimmunoassays, 1963 Einführung der SPECT, 1969 erste Emissionstomographie mit Positronenstrahlen, 1975 Einführung der PET, 2000 multimodale Bildgebung / PET-CT).[6]

3.2 Physikalische Grundlagen

Ein Nuklid ist ein Stoff aus gleichartigen Atomen, durch Protonen-, Massen- und Neutronenzahl determiniert. Isotope sind Nuklide eines Elementes, welche sich in ihrer Protonenzahl, aber nicht in der Neutronenzahl gleichen. Nuklide können auf verschiedene Arten zerfallen und Radioaktivität entfalten, womit die Abgabe von Energie beim Zerfall des Atomkerns bezeichnet wird. Die Halbwertszeit ist mit der statistischen Zerfallswahrscheinlichkeit über eine Konstante verknüpft.

Die Partikelstrahlung transportiert Energie in Form von kleinen Teilchen (gemessen in Joule oder Elektronenvolt) und liegt der wohl berühmtesten Formel der Neuzeit zugrunde ($E = m \square c^2$). Alphastrahlung besteht aus zweifach geladenen Heliumkernen, Betastrahlung aus Elektronen ($\square$-) und Positronen ($\square$+). Elektromagnetische Gammastrahlung besteht aus Photonen (elektromagnetische Wellen), die sich mit Lichtgeschwindigkeit bewegen.

Alle 3 Strahlenarten enthalten genügend Energie, um Elektronen aus der Atomhülle herauszulösen und werden daher ionisierend genannt. Alpha- und Betastrahler sind aufgrund ihrer kurzen Reichweite eher für die Therapie, Gammastrahler für die Diagnostik geeignet.[7]

---

[6] Vgl. Schicha, Harald und Schober, Otto 2007, S. 6-7.

[7] Vgl. Schicha, Harald und Schober, Otto 2007, S. 13-24.

3.3 Radiopharmazie

Tracer sind Radionuklide, welche in geringen Mengen (meist 10^{-9} bis 10^{-12} M) zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken in den Körper eingebracht werden. Die zu markierende Substanz wird Target genannt. Der Tracer gelangt durch Diffusion, Phagocytose, metabolische Vorgänge und andere körpereigene Prozesse zu seiner Zielregion. (Vgl. Anhang D).

Radionuklide können v.a. im sogenannten Cyclotron hergestellt werden, wobei die gewünschte Kernreaktion durch „Beschuss" der Kerne mit geladenen Teilchen künstlich erzeugt wird.

Die gebräuchlichsten Radionuklide für die SPECT sind [^{99m}Tc]Technetium und [^{123}I]Iod, für die PET [^{18}F]FDG (2-[^{18}F]Fluor-2-desoxy-D-glucose), um den lokalen Glukose-Verbrauch des Zielgewebes zu bestimmen. Weitere verbreitete PET-Tracer sind [^{15}O]H2O und [^{13}N]NH3.[8] (Vgl. Anhang E, F).

3.4 Methoden

3.4.1 SPECT

Im Gegensatz zur planaren Szintigraphie wird hier mit einer rotierenden Gamma-Kamera ein dreidimensionales Bild erzeugt. Die Kamera dreht sich dabei um die Längsachse des Patienten und erfasst die Verteilung des Nuklides, welches die Gamma-Strahlung entsendet. Die SPECT bildet längere Prozesse ab, wobei zwischen erster und letzter Aufnahme 30 Minuten vergehen können. Sie erlaubt die indirekte Untersuchung neuronaler Aktivität über die Intensität des Blutflusses (arterielle, venöse und parenchymatöse Diffusionsverteilung) sowie der Blut-Hirnschranke.

3.4.2 PET

Hier senden Positronen-Strahler positiv geladene Teilchen aus, die mit negativ geladenen Elektronen zusammenstoßen, wobei beide ihre Energie in Form von 2 Gammaquanten zu je 511 keV in 180 Grad entgegengesetzt abgeben und dabei vernichtet werden (Annihilations- oder Vernichtungsstrahlung). Beide Gammastrahlen entfernen sich in entgegengesetzter Richtung vom Entstehungsort und können vom PET-Scanner registriert werden. Bei einer schichtweisen Messung können so die Verteilung des Tracers gemessen und Stoffwechselvorgänge quantifiziert werden. Die PET erlaubt eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung.

[8] Vgl. Schicha, Harald und Otto Schober 2007, S. 27-44.

3.4.3 MRT, fMRT und MRS

Atomkerne weisen einen Spin mit den physikalischen Eigenschaften Drehimpuls und magnetisches Moment auf. Durch die Untersuchung in starken Magnetfeldern mit Hochfrequenzdetektoren können daraus ohne Strahlenbelastung Bilder errechnet werden[9]. Diverse Gewebetypen weisen Unterschiede in ihrer Protonendichte auf. So entstehen verschiedene Signalintensitäten, welche eine Auflösung weniger Millimeter sowie die gleichzeitige Abbildung mehrerer Ebenen erlauben. Zur genaueren Darstellung werden Kontrastmittel eingesetzt (z.B. Gadolinium-DTPA)[10].

Bei der fMRT kann anhand der magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin die Änderung der Sauerstoffkonzentration im venösen Blut gemessen werden, sie ermöglicht somit indirekt einen Rückschluss auf die Aktivität der Nervenzellen über den O2-Verbrauch (BOLD-Effekt)[11].

Die MRS ermöglicht eine nichtinvasive Analyse von Stoffwechselvorgängen in vivo durch die Ermittlung von verschiedenen Resonanzfrequenzen bei Wasserstoff-, Kohlenstoff- und Phosphor-Protonen, nachdem sich die Protonen innerhalb eines Magnetfeldes parallel zu den Feldlinien ausrichten und durch gepulste Radiowellen in bestimmter Weise ausgelenkt werden, wobei messbare Hochfrequenzsignale generiert werden.

[9] Vgl. Schicha, Harald und Schober, Otto 2007, S. 4.

[10] Vgl. Walden, Jörg et al. 2008, S. 98.

[11] Otte, Andreas 2006, S. 281-92.

4 Bildgebung in der Schlafforschung

Die Anwendung bildgebender Verfahren bei schlafassoziierten Studien ist ein relativ junges Forschungsfeld. Viele Untersuchungen verwenden polysomnographische Verfahren, wobei die funktionelle Bildgebung es erlaubt, tiefere, dem Oberflächen-EEG nicht ohne weiteres zugängliche Strukturen zu erforschen[12]. Viele nuklearmedizinische Studien haben aus methodischen Gründen den Schlaf gesunder Probanden zum Inhalt.

4.1 Studien zur Schlafphysiologie

4.1.1 REM-Schlaf

Eine ^{99m}TC-HMPAO-SPECT-Studie zum REM-Schlaf wies auf einen höheren Blutfluss im visuellen Assoziationskortex sowie eine Blutfluss-Abnahme im inferioren frontalen Kortex hin[13]. Untersuchungen mit der [^{15}O]H2O-PET[14] und der [^{18}F]FDG-PET[15] ergaben eine Aktivierung von limbischen und paralimbischen Strukturen sowie einen reduzierten Blutfluss in höheren assoziativen Kortexarealen im Vergleich zum Wachzustand.

Aufgrund dieser gut reproduzierbaren Aktivierungsmuster wird angenommen, dass der REM-Schlaf u.a. für emotionale Gedächtnisprozesse eine Rolle spielt[16].

4.1.2 Non-REM-Schlaf

Während des als restaurativ gewerteten Non-REM-Schlafes kommt es PET-Untersuchungen zu Folge u.a. zu einer globalen Verringerung des Blutflusses in höhergradigen fronto-temporo-parietalen Kortex-Arealen[17] sowie insbesondere im Thalamus[18].

[12] Vgl. Nofzinger, Eric 2004a, S. 16.

[13] Madsen, Per L. et al. 1991, S. 502-507.

[14] Braun, Allen R. et al. 1997, S. 1173-1197.

[15] Nofzinger, Eric et al. 1997, S. 192-201.

[16] Nofzinger, Eric 2004b, S. 425-56.

[17] Braun, Allen R. et al. 1997, S. 1173-1197.

[18] Nofzinger, Eric 1998, S. 191-198.

4.1.3 Schlaf-Entzug

Werden Probanden über 24 Stunden am Schlafen gehindert, so folgt in einer Untersuchung mit der [^{18}F]FDG-PET eine globaler Rückgang der Glukose-Metabolisierung mit besonderer Betonung des frontoparietalen Kortex sowie wiederum des Thalamus[19], was mit verminderter Aufmerksamkeit und reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit verbunden war und ebenfalls einen Hinweis auf die restaurative Funktion des Schlafes liefern kann.

4.1.4 Bildgebung und Pharmakologie

Für pharmakologische Fragestellungen ist die schlaf-assoziierte funktionelle Bildgebung gleich auf zweierlei Weise interessant:

Zum einen zur Erforschung von Neurotransmittersystemen über spezielle Radionuklide, die Auskunft über den Rezeptor-Status sowie spezifische Veränderungen während bestimmter Erkrankungen geben können. Die andere Art der Anwendung besteht in der Beobachtung von Hirnfunktionen nach Applikation bestimmter Pharmaka sowie ihrer Wirkung in vivo.

Dazu gehören Studien zum Dopamin-Rezeptor-Status sowie zur dopaminergen synaptischen Übertragung beispielweise beim Restless-Legs-Syndrom RLS anhand von [^{123}I]IBZM-SPECT-Untersuchungen[20].

Mit der [^{11}C]-Doxepin-PET können der Histamin-Rezeptorstatus und die sedierende Wirkung von Antihistaminika analysiert werden.

Mit funktioneller Bildgebung kann die Wirkung von Psychopharmaka im Gehirn überprüft werden, indem beispielsweise die Auswirkungen von Benzopdiazepinen auf den Blutfluss im Gehirn anhand von [^{15}O]-H2O-PET-Untersuchungen getestet und die reduzierten Blutfluss-Raten in bestimmten Hirnarealen als Erklärung für die mit einigen Benzodiazepinen verbundene anterograde Amnesie gewertet wurden[21]. Auch Antidepressiva wie Bupropion können in dieser Weise bezüglich ihrer Wirkung auf Hirnfunktionen untersucht werden[22].

Immer beliebter wird der Einsatz von nuklearmedizinischer Diagnostik auch bei Untersuchungen der pharmazeutischen Industrie. Insbesondere die PET-Technologie kann das Verständnis von Wirkmechanismus und Bioverfügbarkeit durch direkte radioaktive Markierung der Substanz deutlich verbessern und wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik vermitteln.

---

19 Thomas, Milt et al. 2000, S. 335-352.

20 Nofzinger, Eric 2004b, S. 430.

21 Reinsel, Ruth A. et al. 2000, S. 117-127.

22 Nofzinger, Eric 2001, S. 95-111.

2003 wurde z.B. ein Medikament gegen Migräne, das Eletriptan, erfolgreich mit 11C markiert und seine intrakranielle Verteilung sowie Aufnahme und das Verhalten an der Blut-Hirnschranke mittels PET ermittelt und festgestellt, dass die Aufnahme bei Migränepatienten gegenüber Kontrollprobanden vermehrt war und das Medikament vor allem an den Hirnhäuten und Plexus choroideus wirkt, also genau am Entstehungsort der Migräne-Attacken[23]. Es ist leicht vorstellbar, dass in Zukunft immer mehr Substanzen ggf. auch vor ihrer Zulassung auf diese Weise überprüft werden können, um Therapie-Formen zu entwickeln, die möglichst genau auf den Pathomechanismus der jeweiligen Krankheit einwirken, andere Gewebe und Strukturen wenig beeinflussen und somit eine größtmögliche Verträglichkeit und Sicherheit erreicht werden kann.

Ähnliche Untersuchungen sind bereits für Therapieformen, welche bei Schlafstörungen angewandt werden, durchgeführt worden, so zum Beispiel für Modafinil bei der Narkolepsie[24], für die CPAP-Behandlung beim SAS[25] und die Verhaltenstherapie bei primärer Insomnie[26].

4.2 Befunde bei ausgewählten Schlaf-Störungen

4.2.1 Primäre Insomnie

Es häufen sich trotz noch überschaubarer nuklearmedizinischer Studienlage die Hinweise, dass der primären Insomnie ein globale Übererregbarkeit (Hyperarousal) des Gehirns zugrunde liegen könnte. Nachweise erbrachte unlängst eine [18F]FDG-PET-Studie.

Es wurde bewiesen, dass der gesamte Hirn-Metabolismus während des Non-REM-Schlafes bei Insomnie-Patienten nicht den gleichen Abfall wie bei gesunden Probanden zeigt und umgekehrt auch nicht die selbe Aktivitätssteigerung im wachen Zustand, was erschwertes Einschlafen sowie die Tagesmüdigkeit erklären könnte[27].

[23] Vgl. Otte, Andreas et al. 2003b, S. 292.

[24] Ellis, Christine M et al. 1999, S. 85-93.

[25] Smith, Martyn T et al. 2005, S. 93-4.

[26] O'Donoghue, Fergal J. et al. 2005, S. 1185-90.

[27] Nofzinger, Eric 2004c, S. 2126-8.

4.2.2 Narkolepsie

2005 wurde ein Zusammenhang zwischen der Narkolepsie und einem Schwund bestimmter hypothalamischer Nervenzellen hergestellt, die das Peptid Hypocretin sezernieren, welches in das Arousal-System involviert zu sein scheint[28].

In MRT-Studien wurde eine verminderte Nervenzelldichte u.a. im Hypothalamus beschrieben[29], und die funktionelle Bildgebung ergab eine Reduktion von Glukose-Aufnahme u.a. im posterioren Hypothalamus[30] und Blutfluss im anterioren Hypothalamus[31].

4.2.3 Restless-Legs-Syndrom

Hier erbrachten sowohl PET- als auch SPECT-Studien inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der vermuteten Dopamin-Rezeptor-Störung[32]. fMRT-Befunde wiesen auf eine Aktivierung von Thalamus, Cerebellum und Hirnstamm in Zusammenhang mit unwillkürlicher Beinbewegung hin[33].

4.2.4 Schlaf-Apnoe-Syndrom

Hier existieren morphologisch orientierte MRT-Studien mit VBM-Technik, welche in bestimmten, für die Atemregulation und die kognitive Leistung wichtigen Hirnregionen Alterationen fanden[34], sowie Hinweise auf frontale Axon-Schäden in der MRS[35] und eine Hippokampus-Mitbeteiligung[36].

---

28 Baumann, Christian R. et al. 2005, S. 253-68.

29 Draganski, Bogdan et al. 2002, S. 1186-8.

30 Joo, Eun Yeon et al. 2004, S. 437-440.

31 Joo, Eun Yeon et al. 2005, S. 410-416.

32 Wetter, Thomas C. et al. 2004, S. 401-6.

33 Bucher, Stefan F. et al. 1997, S. 639-45.

34 Macey Paul M. et al. 2002, S. 1382-7.

35 Alchanatis Manos et al. 2004, S. 980-6.

36 Desseilles Martin et al. 2008, S. 777-794.

5 Vergleich einzelner Verfahren

Der Anteil von nuklearmedizinischen Untersuchungen in der Schlafforschung nimmt allmählich zu, nachdem dieser Forschungszweig lange vor allem durch polysomnographische Methoden dominiert war. Es gibt auch bereits Bestrebungen, z.B. die PET-Technologie mit der Polysomnographie (PSG) zu kombinieren. Trotzdem ist die Anwendung von funktioneller Bildgebung weiterhin keine Routine bei der Diagnostik von Schlafstörungen. Die fMRT-Technik ist – zumindest in den letzten Jahren – noch seltener zum Einsatz gekommen, wobei auch hier eine Trendwende zu verzeichnen ist. Gründe für den eher zurückhaltenden Einsatz des MRT liegen sicherlich auch in methodischen und logistischen Aspekten, da die MRT mit dem gleichzeitig abgeleiteten EEG interferieren kann und nach wie vor einigen Lärm verursacht, was die Tatsache, dass die Probanden und Patienten im Scanner schlafen müssen, deutlich erschwert[37].

5.1 Vergleich von PET und SPECT

Die SPECT ist in den letzten Jahren zu einer Art Routine-Untersuchung geworden. Sie ist im Vergleich zur PET verhältnismäßig preiswert und hat mittlerweile eine gute räumliche Auflösung im Bereich weniger Millimeter. Die verwendeten Tracer haben eine befriedigende Halbwertszeit im Bereich von Stunden und erlauben mehrere Messungen nacheinander. Die Tracer sind relativ unkompliziert herzustellen und erfordern – im Gegensatz zu den Tracern bei der PET – nicht die Existenz eines Cyclotrons sowie die Anwesenheit von speziell ausgebildetem Personal direkt vor Ort. Speziell für die Schlafforschung ist die SPECT interessant, da sie mit der Injektion des Tracers den aktuellen Zustand des Gehirns quasi „einfriert“, eine Messung aber noch nach Stunden erfolgen kann[38] (Vgl. Anhang G). Somit müssen die Probanden nicht unbedingt mit fixiertem Kopf im Scanner schlafen, was die Messung erschwert und überdies die Ergebnisse verfälschen kann. Außerdem ist die Strahlenexposition bei SPECT-Tracern trotz längerer Halbwertszeit meist geringer.

Die SPECT ist aufgrund ihrer leichteren Durchführbarkeit oftmals eher zugänglich als ein PET-Gerät, das meist spezialisierten Zentren vorbehalten bleibt.

[37] Otte, Andreas et al. 2002, S. 1417-1420.

[38] Otte, Andreas et al. 2003a, S. 227.

Allerdings hat die SPECT gegenüber der PET-Technik auch einige Nachteile. So sind Bildqualität und räumliche Auflösung bei der PET deutlich überlegen (Vgl. Anhang H, I). Die PET kann meist mit natürlich im Körper des Menschen vorkommenden Elementen durchgeführt werden, wohingegen die SPECT oftmals 99mTc-Verbindungen benutzt, deren Verhalten im Körper nicht immer vorhersagbar ist.

Neue Möglichkeiten bietet die PET sicher auch durch ihre „Fusion“ mit der CT, wodurch die funktionellen Möglichkeiten der Nuklearmedizin mit der anatomischen Korrektheit der CT-Technologie verbunden werden.

Eine der aktuellsten Forschungszweige in der Nuklearmedizin besteht in kombinierten Studien, welche fMRT, PET und EEG, PSG oder MEG (Magnetenzephalographie) vereinen und dabei sowohl methodisch wie auch datenanalytisch große Herausforderungen mit sich bringen, dafür aber exzellente Ergebnisse aufgrund ihrer immens verbesserten zeitlichen Auflösung erzielen (Vgl. Anhang J).

5.2 Vergleich von (f)MRT und PET

Ein großer Vorteil der fMRT-Technik besteht in der Tatsache, dass für MRT-Untersuchungen grundsätzlich keine Tracer hergestellt werden müssen und sich die Probanden keinerlei Strahlenbelastung aussetzen müssen. Beide Punkte sind insbesondere bei Wiederholungsmessungen sowie beispielsweise in der Pädiatrie von großem Wert.

Die räumliche und die zeitliche Auflösung der MRT sind denen der PET überlegen, und die benötigte Messzeit fällt - je nach Paradigma - ebenfalls ökonomischer aus. Und auch die übrigen Kosten der MRT liegen deutlich unter denen einer PET.

Die fMRT macht sich zu großen Teilen den BOLD-Effekt zu nutze, dieser ist jedoch von den hämodynamischen Eigenschaften des Blutes (Volumen, Fließgeschwindigkeit etc) abhängig. Dies schränkt ihre Aussagefähigkeit bei metabolischen Fragestellungen natürlich ein.

Bezüglich der besonderen Anforderungen der Schlafforschung treten noch weitere Probleme bei MRT-Untersuchungen auf:

Einerseits können die starken Magnet-Felder, in denen sich Patient bzw. Proband während der Messung befinden, die Aussagekraft von eventuell gleichzeitig abgeleiteten EEG-Befunden empfindlich stören. Dazu kommt, dass die Umgebung eines MRT-Gerätes nicht gerade schlaffördernd ist: es herrscht ein deutlicher Lärmpegel, der Scanner ist eng und oft muss auch der Kopf fixiert werden.

Da fällt das Einschlafen bereits gesunden Probanden schwer, ganz zu schweigen von Patienten mit einer Schlafstörung und / oder einer psychiatrischen Erkrankung, die oftmals zusätzlich unter der bedrückenden Enge des Gerätes zu leiden haben. Schlafentzug vor der Untersuchung ist trotz fortgesetzter Verbreitung auch keine Lösung, da dies die Ergebnisse direkt beeinträchtigen kann.

Die PET bietet da gerade in der Schlafforschung ähnlich der SPECT den großen Vorteil, dass der Tracer während der gewünschten polysomnographisch kontrollierte Schlafphase über einen zuvor gelegten Venen-Katheter injiziert werden und die Messung je nach gewähltem Radionuklid noch Stunden nach der Injektion am wachen Probanden vorgenommen werden kann[39].

Mithilfe neuer Designs und statistischer Modelle ist es auch durchaus möglich, sogenannte Aktivierungsstudien mit einer Kombination aus PET und MRT durchzuführen, welche zeigen, was auf neurochemischer Ebene nach einer Aktivierung bestimmter Nervenzellen (z.B. durch eine Denk-Aufgabe oder medikamenteninduziert) geschieht[40]. Dazu macht man sich die gute räumliche Auflösung des MRT als „Kartierung“ zu nutze, um in einem zweiten Schritt komplexe Stoffwechselvorgänge zu erfassen.

Ausgefeilte Statistikmethoden und Analysetechniken auf hohem Niveau wie SPM (Statistical Parametric Mapping, ein mathematisches Verfahren zur Darstellung der dreidimensionalen Topographie) erlauben dabei derart komplexe Berechnungen.

[39] Otte, Andreas et al. 2002, S. 1417-20.

[40] Alpert, Nathaniel M et al. 2003, S.1049-60.

6 Zusammenfassung

Die obigen Ausführungen verdeutlichen, dass nuklearmedizinische Methoden einen großen Beitrag zum besseren Verständnis von Schlafstörungen leisten und eine große Bereicherung und Ergänzung der lange etablierten Verfahren wie der Polysomnographie darstellen.

Für morphologische Fragestellungen haben sich dabei Verfahren wie die MRT und die voxelbasierte Morphometrie etabliert, sie verfügen über eine sehr gute räumliche Auflösung und sind verhältnismäßig einfach anzuwenden, so dass sie auch den Weg in die Routine-Diagnostik nicht nur von Schlafstörungen fanden.

PET und SPECT finden oft in der Forschung Anwendung, insbesondere, wenn die Neurotransmitter-Funktion, der Rezeptorenstatus und der Hirnstoffwechsel Gegenstand der Fragestellung sind. Die SPECT-Technik ist bei vielen anderen Indikationen (z.B. Demenz-Diagnostik) mittlerweile auch klinische Routine, die PET-Diagnostik ist oft spezialisierten Zentren vorbehalten, hat aber aufgrund ihrer innovativen Anwendungsmöglichkeiten einen hohen Stellenwert in der Grundlagenforschung und bei der pharmazeutischen Industrie. Sie eignen sich auch gut, um medikamentöse, interventionelle und psychotherapeutische Behandlungserfolge auf neurobiologischer Ebene zu validieren.

FMRT-Untersuchungen stellen sicher einige Herausforderungen an den Probanden, sind bei grundlegenden Fragestellungen zur Hirnfunktion bei wegfallender Strahlenbelastung aber oft Mittel der Wahl.

Die Kombination von nuklearmedizinischen Verfahren mit morphologischen Techniken wie MRT und CT sowie mit elektrophysiologischen Korrelaten wird in Zukunft sicher noch häufiger zur Anwendung kommen, da ungeachtet der komplexen Datenanalyse und der anspruchsvollen Durchführung die zu erwartenden Ergebnisse Grund zur Hoffnung geben, Schlafstörungen besser als bisher zu verstehen und sowohl neurobiologisch wie verhaltenstheoretisch einordnen und behandeln zu können. Wünschenswert ist dabei eine größere Basis an Daten, welche direkt am Schlafenden Patienten oder Probanden erhoben werden können.

ANHANG A

Schlafstadien[41]

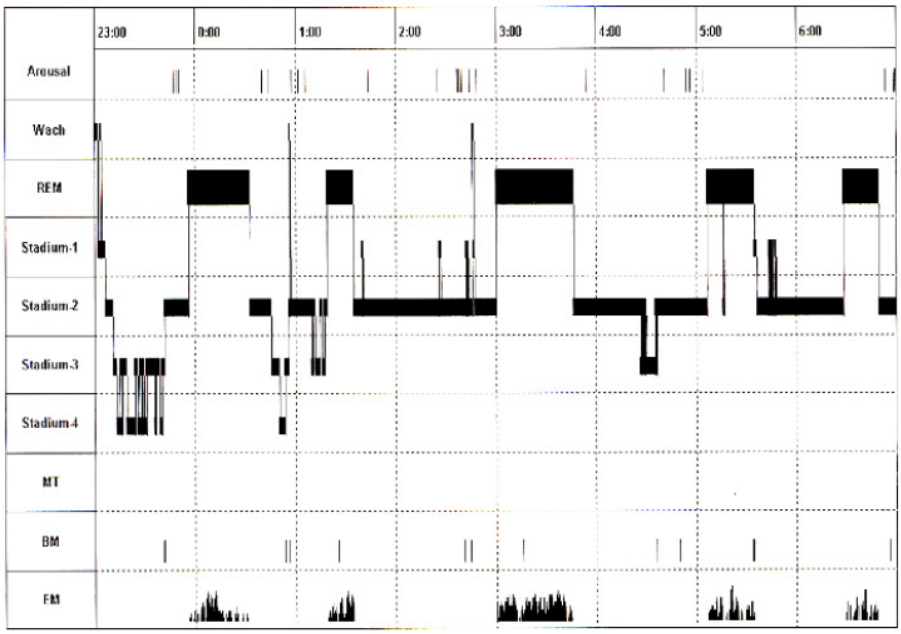


Abbildung 1: Schlafstadien

[41] Aus: Riemann, Dieter et al. 2008, S. 816.

ANHANG B

Schlaf-Wach-Rhythmus im Laufe der Lebensspanne[42]

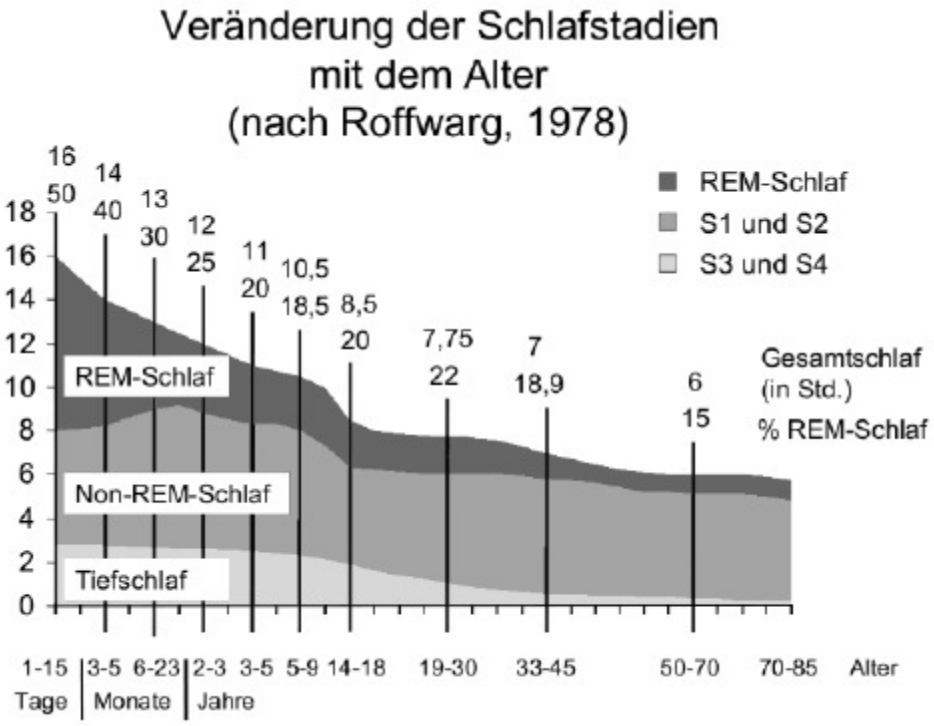


Abbildung 2: Schlaf-Wach-Rhythmus im Laufe der Lebensspanne

[42] Aus: Riemann, Dieter et al. 2008, S. 817.

ANHANG C

Veränderungen in der Schlafarchitektur[43]

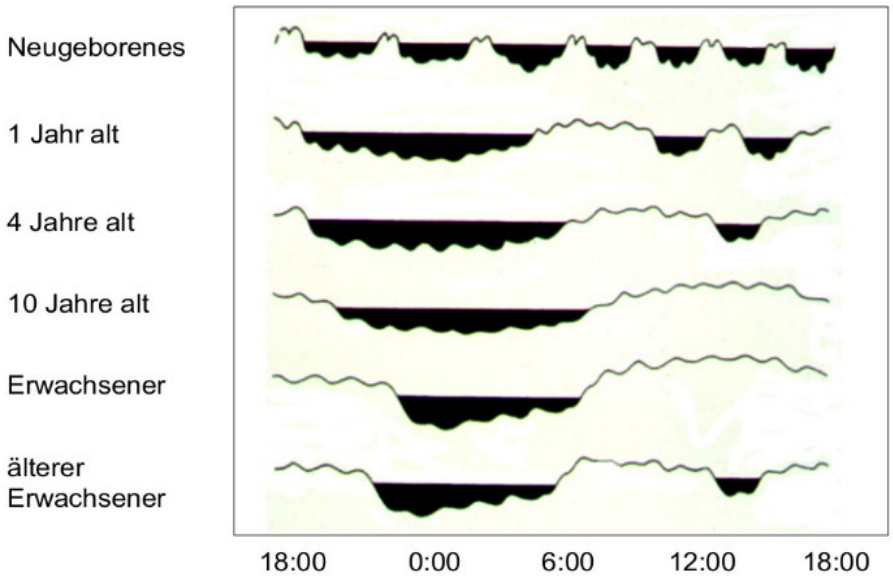
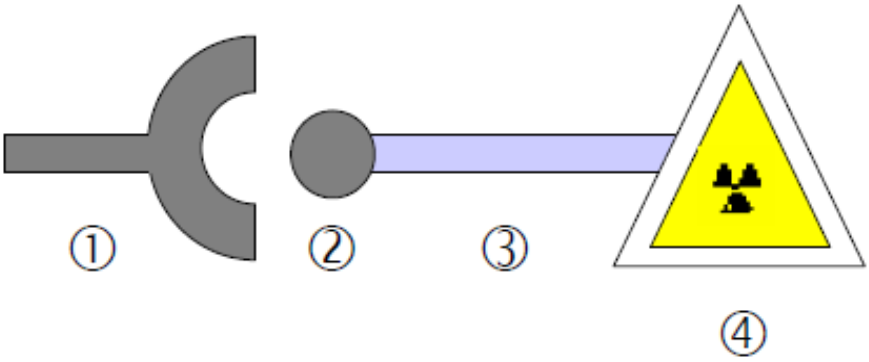


Abbildung 3: Veränderungn in der Schlafarchitektur

[43] Aus: Riemann, Dieter et al. 2008, S. 818.

ANHANG D

Funktionsweise eines Radiotracers[44]



① Target (Antigen, Rezeptor etc.)
② Träger (biologischer Tracer, Pharmakon)
③ Linker / Spacer (z.B. Kovalente Bindung, Komplexbildner etc.)
④ signalgebender Teil (Radionuklid)

Abbildung 4: Funktionsweise eines Radiotracers

Das signalgebende Nuklid ist mittels einer chemischen Verbindung (über eine kovalente Bindung, als Chelat-Komplex etc.) an den biologischen Tracer, zum Beispiel ein Pharmakon, gebunden. Der Tracer bindet an das Zielgewebe (Target), das somit über das ebenfalls gebundene Radionuklid markiert wird.

[44] Nach: Schicha, Harald und Schober, Otto 2007, S. 28.

ANHANG E

Positronen-Emitter und Radioisotope bei PET und SPECT[45]

Positronen-Emitter (PET)	Halbwertszeit
^{18}F	109,8 min
^{11}C	20,4 min
^{15}O	2,05 min
^{13}N	9,98 min
Radioisotope (SPECT)	**Halbwertszeit**
^{99m}Tc	6,0 h
^{123}I	13,3 h

Tabelle 1: Nuklide bei nuklearmedizinischen Untersuchungen

[45] Aus: Otte, Andreas 2006, S. 281-92.

ANHANG F

Radiopharmazeutika bei cerebraler PET und SPECT[46]

Messung (PET)	Radiopharmakon
Regionaler cerebraler Blutfluss	$[^{15}O]H_2O$
Regionales cerebrales Blutvolumen	$[^{15}O]CO$
Energie-Stoffwechsel	$[^{15}O]$ O
	$[^{18}F]$FDG
Protein-Stoffwechsel	$[^{11}O]$C-Methionin
Dopamin-Rezeptoren	$[^{18}F]$DOPA $[^{18}F]$Spiperon $[^{11}C]$Racloprid
Messung (SPECT)	**Radiopharmakon**
Gehirn-Perfusion	^{99m}Tc-HMPAO
	^{99m}Tc-ECD
	^{133}Xe-NaCl
Benzodiazepin-Rezeptoren	^{123}I-Iomazenil
Dopamin-D2-Rezeptoren	^{123}I-IBZM
Proteinstoffwechsel	^{123}I-α-Methyltyrosin

Tabelle 2: Radiopharmaka bei verschiedenen Fragestellungen

[46] Aus: Otte, Andreas 2006, S. 281-92.

ANHANG G

Vergleich von Neuroimaging-Verfahren[47]

	fMRI	[^{15}O]H_2O-PET	[^{18}F]FDG-PET	^{99m}Tc-SPECT
Messung	Blutfluss	Blutfluss	Metabolismus	Blutfluss und Metabolismus
Räumliche Auflösung	mm	< cm	cm	cm
Zeitliche Auflösung	Sekunden	Minuten	10-20 min	Minuten
Notwendigkeit, im Gerät zu schlafen	Ja	Ja	Nein	Nein
Besonderheiten	Lärm im Scanner, Interferenz mit EEG	Wiederholte Messungen möglich	Lange HWZ, erschwerte wiederholte Messungen	In der selben Nacht wiederholbar

Tabelle 3: Methoden der funktionellen Bildgebung im Vergleich

[47] Aus: Nofzinger, Eric 2004b, S. 425-56.

ANHANG H

Beispiel einer SPECT-Aufnahme[48]

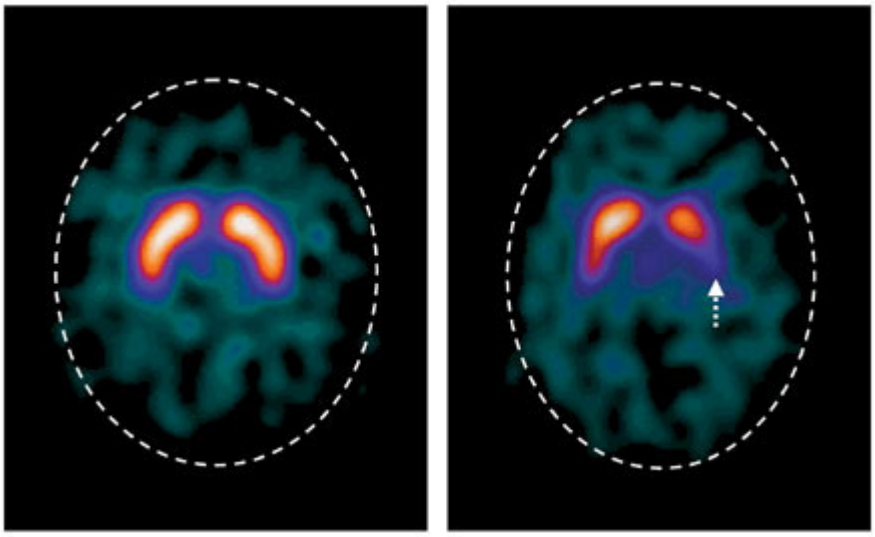


Abbildung 5: Dopamintransporter-SPECT

Dopamintransporter-SPECT bei einem gesunden Probanden (links) und einem Patienten mit rechtsbetontem Parkinson-Syndrom (rechts).

[48] Nach: Niehaus, Ludwig. et al. 2008.

ANHANG I

Beispiele von PET-Aufnahmen

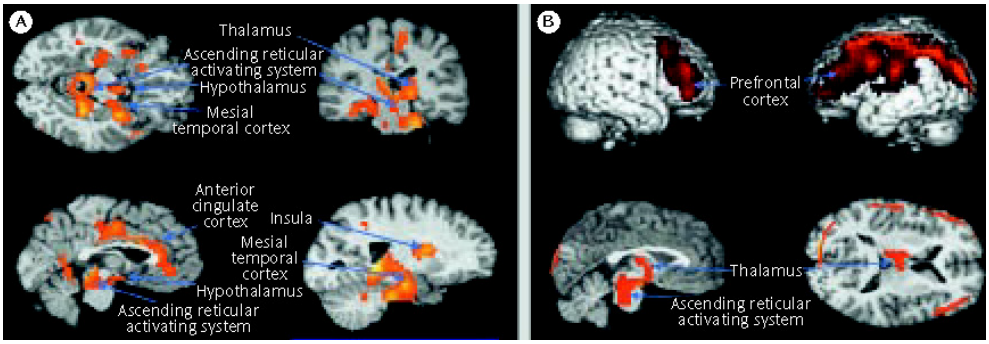


Abbildung 6: [^{18}F]FDG-PET 1

[^{18}F]FDG-PET bei 7 Patienten mit primärer Insomnie und 20 gesunden Probanden. Die Insomnie-Patienten zeigten sowohl im wachen wie auch im schlafenden Zustand einen höheren globalen Glukose-Metabolismus, was die Hyper-Arousal-Theorie der Insomnie stützt[49].

[49] Nofzinger, Eric et al. 2004c, S. 2128.

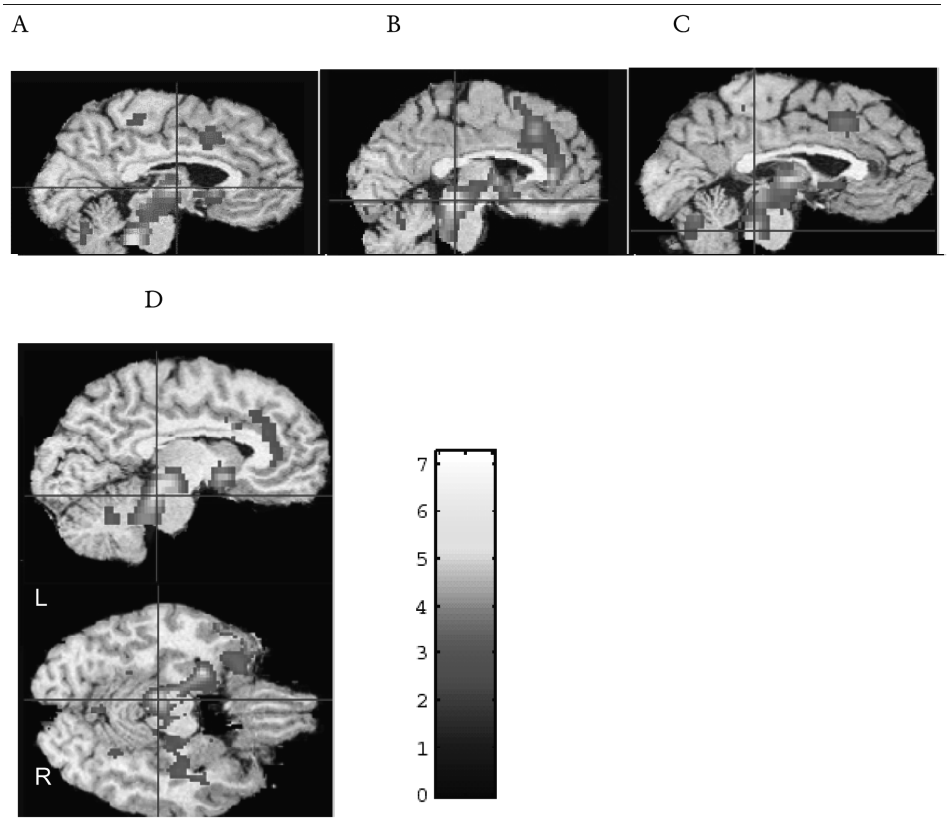


Abbildung 7: [^{18}F]FDG-PET 2

[^{18}F]FDG-PET von 13 gesunden Probanden zum Vergleich des Glukose-Metabolismus morgens und abends. Abgebildet ist eine Volume-of-Interest-Analyse, welche eine erhöhte abendliche Aktivierung des Hirnstamms, posteriorer kortikaler Areale sowie des Hypothalamus zeigt[50].

[50] Buysse, Daniel et al. 2004, S 1251.

ANHANG J

Beispiele von fMRT-Aufnahmen

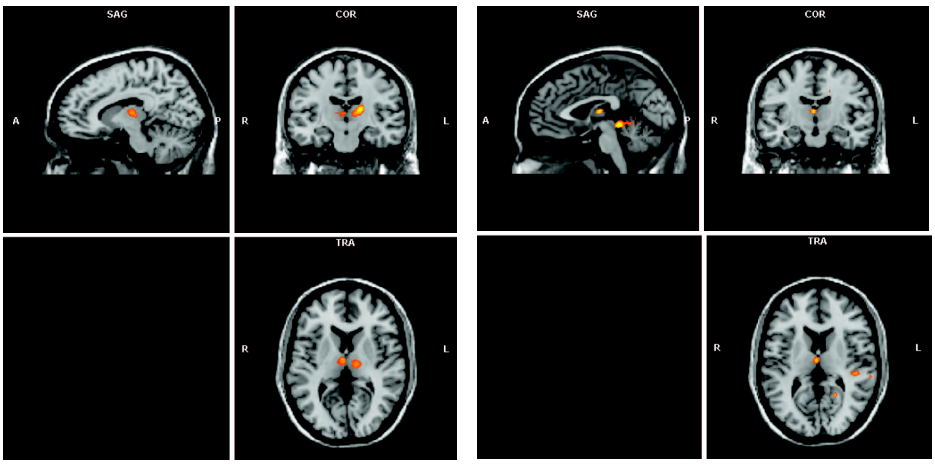


Abbildung 8: fMRT mit gleichzeitiger Ableitung des α-EEG

Gleichzeitige Ableitung eines Oberflächen-EEGs und Durchführung einer fMRT bei 7 gesunden Rechtshändern mit auditiven und visuellem Paradigma und positiver Korrelation zwischen EEG und Abnahme des okkzipitalen Metabolismus (nach BOLD-Technik)[51].

[51] Feige, Bernd et al. 2004, S. 2870.

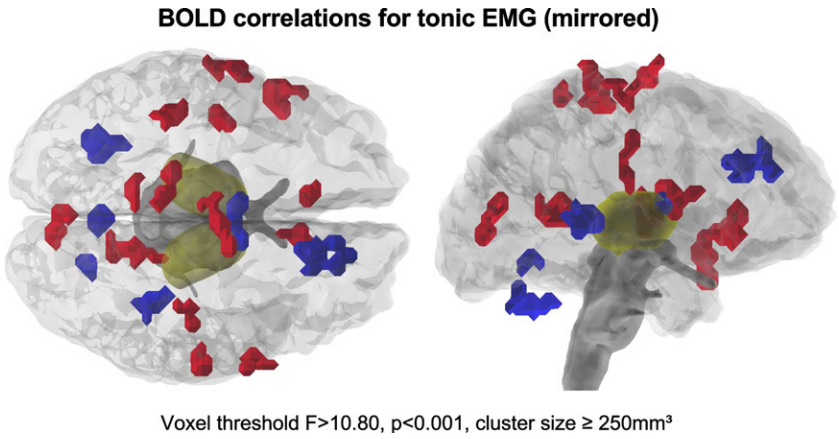


Abbildung 9: fMRT mit gleichzeitiger Ableitung eines EMG

Gleichzeitige Ableitung eines EMG über dem Musculus tibialis anterior und einer funktionellen MRT-Messung mit BOLD-Technik bei 7 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom. Bei unbewusster Eröhung des Muskeltonus im EMG kam es gleichzeitig zu Aktivitätssteigerungen in sensomotorischen Kortex-Anteilen sowie anderen Regionen[52]

[52] Spiegelhalder, Kai et al. 2007, S. 181.

Literaturverzeichnis

Alchanatis Manos et al. (2004): Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoa: a proton MR spectroscopy study. European Respiratory Journal, Vol. 24, No. 6, S. 980-6.

Alpert Nathaniel M. et al. (2003): A novel method for noninvasive detection of neuromodulatory changes in specific neurotransmitter systems, in: Neuroimage, Vol. 19, No. 3, S. 1049-60.

American Psychiatric Association APA (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington.

Baumann Christian R., Bassetti CL (2005): Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter, in: Sleep medicine reviews, Vol. 9, No. 4, S. 253-68.

Braun, Allen R., et al. (1997): Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An [15O] H2O PET study, in: Brain, Vol. 120, No. 7 S. 1173-1197.

Bucher Stefan F. et al. (1997): Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome, in: Annals of Neurology, Vol. 41, No. 5, S. 639-45.

Buysse Daniel et al. (2004): Regional brain glucose metabolism during morning and evening wakefulness in humans: preliminary findings, in: Sleep, Vol. 27, No. 4, S. 1245-1253.

Desseilles Martin et al. (2008): Neuroimaging Insights into the pathophysiology of sleep disorders, in: Sleep, Vol. 31, No. 6, S. 777-794.

Draganski Bogdan et al. (2002): Hypothalamic grey matter changes in narcoleptic patients, in: Nature Medicine, Vol. 8, No. 11, S. 1186-8.

Ellis Christine M. et al. (1999): Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. Actions of modafinile, in: Journal of Sleep Research, Vol. 8, No. 2, S. 85-93.

Joo Eun Yeon et al. (2004): Glucose hypometabolism of hypothalamus and thalamus in narcolepsy, in: Annals of Neurology, Vol. 56, No.3, S. 437-40.

Joo Eun Yeon et al. (2005): Cerebral perfusion abnormality in narcolepsy with cataplexie, in: Neuroimage, Vol. 28, No. 2, S. 410-6.

Kryger, Meir H. et al. (2000): Principles and practice of sleep medicine, 3rd edition, Philadelphia.

Madsen Per L. et al. (1991): Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep, in: Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism, Vol.11, No. 3, S. 502-507.

Macey Paul M. et al. (2002): Brain morphology associated with obstructive sleep disorder, in: American journal of respiratory and critical care medicine, Vol. 166, No. 10, S. 1382-7.

Niehaus, Ludwig (2008): Morbus Parkinson. Zertifizierte Medizin-Fortbildung. WWW-Dokument, verfügbar unter: http://www.aerztlichepraxis.de/rw_4_ Fortbildung_Themen2008_Thema14_Parkinson2.htm.

Nofzinger, Eric (1997): Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study, in: Brain Research, Vol. 770, No.3, S. 192-201.

Nofzinger, Eric (2004b): Functional Neuroimaging in sleep disorders, in: Otte, Andreas (Hrsg.): Nuclear Medicine in Psychiatry, 1. Auflage, Berlin, S. 425-56.

Nofzinger, Eric et al. (1998): A method for the assessment of the functional neuroanatomy of human sleep using FDG PET, in: Brain Research Protocols, Vol. 2, No. 3, S. 191-198.

Nofzinger, Eric et al. (2001): Effects of bupropione SR on anterior paralimbic function during waking and REM sleep in depression: preliminary findings using [18F]FDG-PET, in: Psychiatry Research, Vo. 106, No. 2, S. 95-111.

Nofzinger, Eric (2004a): What can neuroimaging findings tell us about sleep disorders? In: Sleep Medicine, Vol. 5, Suppl. 1, S. 16-22.

Nofzinger, Eric et al. (2004c): Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia, in: American Journal of Psychiatry, Vol. 161, S. 2126-8.

O'Donoghue Fergal J. et al. (2005): Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea, in : American journal of respiratory and critical care medicine, Vol. 171, No. 10, S. 1185-90.

Otte Andreas, Halsband, Ulrike (2006): Brain imaging tools in neurosciences, in: Journal of Physiology Paris, Vol. 99, no. 4-6 S. 281-92.

Otte Andreas et al. (2003a): Brain SPECT in sleep research, in: Sleep, Vol. 26, No. 2, S. 227.

Otte Andreas et al. (2003b): The intracranial distribution of eletriptan: a combined [11C]-eletriptan/[15O]-CO/[15O]H20 positron emission tomography (PET) study, in: European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 20, S. 292.

Otte Andreas et al. (2002): Nuclear medicine asleep in sleep research? in: European Journal of Nuclear Medicine, Vol. 29, No. 11, S. 1417-1420.

Reinsel Ruth A. et al. (2000): Midazolam decreases cerebral blood flow in the left prefrontal cortex in a dose-dependent fashion, in: International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol. 3, No. 2, S. 117-127.

Riemann, Dieter et al. (2008): Schlafstörungen, in: Berger, Mathias (Hrsg.): Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 2. Auflage (limitierte Sonderauflage), München, S. 816-818.

Schicha, Harald und Schober, Otto (2007): Nuklearmedizin, 6. Auflage, Stuttgart, S. 4-44.

Smith Martyn T et al. (2005): NREM sleep cerebral blood flow before and after behaviour therapy for chronic primary insmonia: preliminary single photon emission computed tomography (SPECT) data, in: Sleep Medicine, Vol. 6, No. 1, S. 93-4.

Spiegelhalder, Kai et al. (2007): Cerebral correlates to muscle tone fluctuations in restless legs syndrome: A pilot study with combined functional magnetic resonance im-

aging and anterior tibial muscle electromyography, in: Sleep Medicine, Vol. 9, No. 2, S. 177-183.

Thomas, Milt et al. (2000): Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity, in: Journal of Sleep Research, Vol. 9, No. 4, S. 335-352.

Walden, Jörg, et al. (2008): Zusatzdiagnostik, in: Berger, Mathias (Hrsg.): Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 2. Auflage (limitierte Sonderauflage), München, S. 98-102.

Wetter, Thomas C.F et al. (2004): Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome, in: Sleep medicine, Vol. 5, No. 4, S. 401-6.

Weyerer Siegfried, Dilling Horst (1991): Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from the upper Bavarian field study, in: Sleep, Vol. 14, No. 5, S. 392-398.

Word Health Organization WHO (1992): International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, Geneva.

Abkürzungsverzeichnis:

BOLD	„Blood Oxygenation Level Dependent", nutzt die paramagnetische Eigenschaft von desoxygeniertem Hämoglobin zur Analyse von cerebralem Blutfluss und Stoffwechsel während der fMRT
c	Lichtgeschwindigkeit, physikalische Größe
C	Kohlenstoff, chemisches Element
CO	hemische Formel für Kohlenmonoxyd
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, maskengestützte Überdruckbeatmungstherapie bei Schlaf-Apnoe-Syndrom
CT	Computertomographie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association APA, Diagnosesystem für psychische Erkrankungen
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat, Ligand bei Kontrastmitteln
E	Energie, physikalische Größe
ECD	N,N'-Ethandiyl-bis(cystein-diethylester), Bestandteil von ^{99m}Tc-Radiopharmaka
EEG	Elektroenzephalogramm, Messung der Hirnströme über Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut
EMG	Elektromyogramm, Aufzeichnung der Muskelaktivität
EOG	Elektrookulogramm, Ableitung der Augenbewegungen
F	Fluor, chemisches Element
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxim, Bestandteil von ^{99m}Tc-Radiopharmaka

H_2O	Chemische Formel für Wasser
HWZ	Halbwertszeit
I	Iod, chemisches Element
IBZM	Iodbenzamid, Bestandteil von Radioiodpharmaka zur Untersuchung von Dopamin-Rezeptoren
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. Diagnosesystem für psychische Erkrankungen
keV	Kilo-Elektronenvolt, Energie-Einheit
m	Masse, physikalische Größe
M	Mol, Mengeneinheit
MEG	Magnetenzephalograpie, ermittelt analog der EEG-Methodik magnetische Ströme, welche zwischen Nervenzellen fließen
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	hemische Formel für Natriumchlorid
NH_3	chemische Formel für Ammoniak
O_2	Chemische Formel für Sauerstoff
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REM	Rapid Eye Movement, Form der Augenbewegung im Schlaf
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SPECT	Single Photonen Emissions-Tomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping, Auswerteverfahren für fMRI, PET und SPECT
SWS	Slow Wave Sleep
Tc	Technecium, chemisches Element

VBM	Voxel based morphometry, Methode zur Vermessung von cerebralen Strukturen
Xe	Xenon, chemisches Element (Edelgas)
ZNS	Zentralnervensystem

Klinische Studien mit ionisierender Strahlung und die Strahlenangst der Bevölkerung

von Dr. Stephan Richter

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 2

2 Was sind klinische Studien und wozu sind sie gut? 3

3 Ionisierende Strahlung – Wirkungsweise, Möglichkeiten, Risiken 5

4 Besondere Anforderungen bei der Anwendung ionisierender Strahlung in der klinischen Forschung 7

5 Die Strahlenangst der Bevölkerung – Radiophobie 8

6 Berücksichtigung der Strahlenangst bei klinischer Forschung mit Anwendung ionisierender Strahlung 9

7 Konsequenzen 12

Literaturverzeichnis 13

1 Einleitung

Wie andere Naturwissenschaften auch, ist die Humanmedizin stetiger Forschung und Weiterentwicklung in Diagnose und Therapie verpflichtet, d.h. Neues zu finden. Obwohl Patienten wie allen Menschen Neues oft unheimlich ist und Angst verursachen kann, ist dies bei der Anwendung von „Strahlung“ besonders ausgeprägt. Daher sind bei klinischen Studien mit ionisierender Strahlung besondere Maßnahmen und Vorkehrungen in Betracht zu ziehen, mit denen der Strahlenangst der Bevölkerung begegnet werden soll und welche es ermöglichen, Probanden und Patienten für diese notwendige Forschung zu gewinnen. Letztlich besteht das Ziel darin, die Ergebnisse der Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet für Patienten akzeptabel und damit nutzbar zu machen, aber auch etwaige Risiken der Anwendung ionisierender Strahlung zu erkennen, und dies ebenfalls für den klinischen Alltag nutzbar zu machen.

2 Was sind klinische Studien und wozu sind sie gut?

Wie bereits eingangs erwähnt, ist die Humanmedizin einem kontinuierlichen Prozess von Forschung und Entwicklung unterworfen. Dies gilt zum einen für den Bereich der Grundlagenforschung, welcher nicht unmittelbar Diagnostik und Therapie am Menschen beinhaltet. Ein großer Bereich der medizinischen Forschung befasst sich jedoch direkt mit neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten und ist somit letztlich auf Patienten bzw. Probanden angewiesen.

Was sind klinische Studien? In einer klinischen Studie wird der Einfluss einer medizinischen Behandlung auf eine Krankheit bzw. die Qualität einer diagnostischen Maßnahme in einem kontrollierten experimentellen Umfeld am Menschen erforscht. Das Ziel klinischer Studien ist die „Generierung“ neuen Wissens, die Schaffung und Etablierung neuer Möglichkeiten in der medizinischen Diagnostik und Therapie. Begrenzt werden die Möglichkeiten der klinischen Forschung durch die zu gewährleistende Sicherheit und den Schutz der Probanden/Patienten.

Im Rahmen der Zulassung eines neuen Medikamentes sind beispielsweise Untersuchungen zu Sicherheit und Wirksamkeit sowohl an einer großen Zahl gesunder Probanden als auch an Patienten vorgeschrieben. Für die Durchführung solcher klinischer Studien gelten strenge Regeln, welche in den Richtlinien des GCP / ICH festgehalten sind. Dabei wird die Sicherheit und der Schutz der teilnehmenden Probanden/Patienten in den Vordergrund gestellt, außerdem soll sichergestellt werden, dass die erhobenen Daten von guter Qualität und Glaubwürdigkeit sind, so dass schließlich valide Aussagen getroffen werden können.

Bei der gängigsten Art der klinische Studie, der kontrollierten doppelblinden und randomisierten Studie wird ein neues Verfahren mit dem bisherigen Standardverfahren oder mit einer Scheinbehandlung(Placebo) verglichen, dabei werden die Probanden/Patienten zufällig in die verschiedenen Gruppen (Studienarme) eingeteilt, idealerweise weiß weder der Patient noch das behandelnde Team, welche Therapie der Patient erhält.

Somit soll eine größtmögliche Objektivität hinsichtlich Therapieerfolg bzw. unerwünschten Wirkungen (Stichwort Bias) ermöglicht werden. Bei placebokontrollierten Studien muss sichergestellt werden, dass eine „Nichtbehandlung“ durch Placebo gemäß einer Nutzen-Risiko-Abschätzung nicht zum Nachteil der entsprechenden Patienten ist. Jede klinische Studie bedarf der Genehmigung durch entsprechende Ehtik-Kommissionen, welche ebenfalls zum Schutz der Probanden bzw. Patienten unter anderem das zugrunde liegende Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet.

Jede klinische Studie wird engmaschig von Überwachungsgremien kontrolliert, um etwaige unerwünschte Wirkungen oder ineffektive Behandlungen und damit nachteilige Effekte für die betroffenen Patienten/Probanden rasch zu erkennen. Sollte dies der Fall sein, wird eine entsprechende Untersuchung pausiert oder nötigenfalls abgebrochen, um auch in diesem Fall die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Eine Versicherung für etwaige Schadensfälle der Studienteilnehmer muss für jedes klinische Forschungsvorhaben vorliegen.

3 Ionisierende Strahlung – Wirkungsweise, Möglichkeiten, Risiken

Unter ionisierender Strahlung versteht man eine Strahlung, die unmittelbar oder mittelbar die Materie, die sie durchstrahlt, durch Stoß zu ionisieren vermag. Direkte ionisierende Strahlung besteht aus geladenen Teilchen (z.B. Elektronen = β-Strahlen, Positronen, Protonen, Deuteronen, Helium-Kerne = α-Strahlen); indirekte ionisierende Strahlung besteht aus ungeladenen Teilchen (z.B. Neutronen) oder Photonen (Röntgen- und Gammaquanten), die in der Lage sind, Energie auf geladene Teilchen zu übertragen, die ihrerseits durch Stoß zu ionisieren vermögen. Nachfolgend sind einige mögliche Strahlenquellen ionisierender Strahlung aufgeführt:

- natürliche und künstliche Radionuklide (α-, β-, γ-Strahlung)
- Kernreaktoren
- Teilchenbeschleuniger
- Röntgengeräte
- UV-Strahler
- bestimmte Lasergeräte

Im Organismus wirkt die ionisierende Strahlung nicht nur durch Radiolyse auf direktem Wege und durch Erzeugung von Radikalen schädigend und ggf. kanzerogen auf die Gewebe, sondern durch Einwirkung auf die DNA auch mutagen und teratogen (Falbe, Regnitz et al. 1999).

Trotz körpereigener Reparaturmechanismen kann das Erbgut so geschädigt werden, dass eine Zelle entartet und Krebs entsteht. Bis eine solche entartete Zelle zu einem erkennbaren Krebs heranwächst, vergehen oft Jahrzehnte.

Ionisierende Strahlung ist sowohl Teil der Natur als auch das Resultat menschlicher Tätigkeit. Natürliche radioaktive Stoffe sind im Menschen sowie in den Böden und Gesteinen der Erdkruste vorhanden.

In der Medizin, Forschung, Technik und durch Nutzung der Atomenergie werden radioaktive Stoffe gezielt verwendet und künstlich erzeugt.

Natürliche und zivilisatorische Strahlenexposition im Vergleich (Mittelwerte der jährlichen Äquivalentdosis) (Falbe, Regnitz et al. 1999)

- kosmische Strahlung ~ 0,3mSv
- terrestrische Strahlung von außen ~ 0,5mSv
- inkorporierte natürlich radioaktive Stoffe ~0,3mSv
- kerntechnische Anlagen <0,01mSv
- medizinische Röntgendiagnostik <0,5mSv
- radioaktive Stoffe und ionisierende Strahlen
- in Forschung, Technik und Haushalt <0,02mSv
- Fallout von Kernwaffenversuchen <0,01mSv

In der Humanmedizin findet ionisierende Strahlung in der Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen Anwendung. Dabei reicht das Spektrum der verwendeten Strahlendosis von geringen Dosen (z.B. einfaches Röntgenbild) bis hin zu extrem hohen Dosen, z.B. bei der Bestrahlung von bösartigen Tumoren. Während bei den bildgebenden Verfahren mit ionisierenden Strahlen lediglich Informationen über bestimmte Körpergewebe gewonnen werden sollen und möglichst keine Veränderungen der durchstrahlten Gewebe herbeigeführt werden sollen so ist das Ziel der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen die Zerstörung bestimmter Zellen (z.B. Tumortherapie). Hierbei ist das Ausmaß der zellschädigenden Wirkung der Strahlung von der applizierten Dosis abhängig, wobei auch bei niedrigen Dosen unerwünschte Effekte auftreten können. Interessant wird dieser Aspekt bei der Anwendung ionisierender Strahlung zum Zweck von Vorsorgeuntersuchungen (z.B. Mammographie), d.h. bei Untersuchungen mit rein präventivem Charakter, da auch hier von möglichen unerwünschten Wirkungen auszugehen ist.

Insgesamt gilt auch hier, wie bei jeder anderen medizinischen Maßnahme, dass eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden muss.

4 Besondere Anforderungen bei der Anwendung ionisierender Strahlung in der klinischen Forschung

Die medizinische Forschung wird in § 3 Abs. 2 Nr. 14 StrlSchV definiert als „Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen, soweit sie der Fortentwicklung der Heilkunde oder der medizinischen Wissenschaft und nicht in erster Linie der Untersuchung oder Behandlung des einzelnen Patienten dient“ (Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV)). Die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung ist genehmigungspflichtig und unterliegt der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) bzw. der Röntgenverordnung (RöV). Hierbei gelten sehr strenge Kriterien, was die Auswahl der Probanden (gesunde Probanden sowie Patienten) sowie die applizierte effektive Dosis angeht, außerdem werden strenge Anforderungen an die Notwendigkeit der Durchführung des Forschungsvorhabens sowie an die verwendeten Stoffe und Geräte gestellt. Laut StrlSchV wird die effektive Dosis auf 20 mSv begrenzt und kann nur in Ausnahmefällen überschritten werden, dies spielt vor allem bei Untersuchungen mit modernen Methoden (z.B. CT / PET) eine wichtige Rolle, da diese Dosen hier schnell erreicht werden. Die Auswahl der Probanden ist durch ein Mindestalter von 50 Jahren beschränkt, was die Untersuchung bestimmter Fragestellungen bzw. Erkrankungen, welche auch jüngere Menschen betreffen, erschwert und somit den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn behindert.

Eine besondere Stellung kommt auch der versicherungstechnischen Deckungsvorsorge zu, welche sich in Bezug auf das Atomgesetz auf einen Zeitraum von 30 Jahren nach schädigendem Ereignis erstreckt. Dies erschwert ebenfalls die Durchführung eines klinischen Forschungsvorhabens, da eine Deckungsvorsorge über einen solch langen Zeitraum kaum zu realisieren ist.

Insgesamt stellen die strengen Reglementierungen sowie das sehr aufwändige Genehmigungsverfahren eine nicht unbedeutende Hürde für die Durchführung eines klinischen Forschungsvorhabens dar, manch interessante Fragestellung kann aufgrund der bestehenden Einschränkungen überhaupt gar nicht sinnvoll behandelt werden.

Eine Vereinfachung sowie Beschleunigung des Genehmigungsverfahrens soll durch einige Neuerungen der RöV sowie StrlSchV erreicht werden, allerdings erscheinen die vorgesehenen Schritte von vornherein nicht weit reichend genug zu sein, die bestehenden Einschränkungen tatsächlich deutlich zu entschärfen. Im Sinne des medizinischen Fortschritts sollte hier eine weitere Anpassung erfolgen.

5 Die Strahlenangst der Bevölkerung – Radiophobie

„Es handelt sich um eine exzessive, gelegentlich nur akute, aber inzwischen auch häufig chronische und von den Medien geschürte Angst vor unbewiesenen gesundheitlichen Risiken infolge kleiner und kleinster Dosen ionisierender Strahlung aus dem nuklearen Bereich“ (Becker 2004). Ähnliches gilt in abgeschwächter Form für ionisierende Strahlung aus dem medizinischen Bereich. Es ist zu beobachten, dass neben den objektivierbaren Folgen nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (z.B. nach dem nuklearen Unfall in der Atomanlage Chernobyl) Folgeeffekte aufgrund oben beschriebener Radiophobie auftreten. So wurde beispielsweise in den 10 Jahren nach dem Chernobyl-Unfall eine etwa vierfach erhöhte Rate an Tuberkulose-Erkrankungen in Weißrussland festgestellt. Gleichermaßen wurde beobachtet, dass im selben Zeitraum eine deutliche Abnahme der Tuberkulose-Screening-Untersuchungen (Röntgendiagnostik) zu verzeichnen war. Ursächlich hierfür sah man neben anderen Gründen die Verbreitung von Informationen über die schädlichen Wirkungen ionisierender Strahlung und somit eine Verunsicherung der Bevölkerung, was zum Rückgang der Screening-Beteiligung geführt haben könnte (Takamura, Kryshenko et al. 2000). Dieses Beispiel zeigt beispielhaft, wie durch gezielte Informationsverbreitung ein deutlicher Einfluss auf die Bevölkerung ausgeübt werden kann, was mitunter durchaus negative Folgen nach sich ziehen kann.

Offensichtlich scheint das Thema ionisierende Strahlung eine ausgeprägte emotionale Komponente zu besitzen, insbesondere auch deshalb, da oft der Zusammenhang mit der Entstehung bösartiger Erkrankungen wie Leukämie oder Lymphomen hergestellt wird. Oftmals wurde in der Vergangenheit über erhöhte Inzidenzen von Leukämien oder anderen Arten von Krebserkrankungen in der Umgebung von Kernkraftwerken diskutiert, hierzu wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Bereits in den 90er Jahren konnten keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen bei Kindern im Umkreis von Kernkraftwerken gefunden werden (SVA-Bulletin Nr. 1, 1992).

Eine aktuelle Untersuchung aus Norwegen hat die Krebserkrankungsrate von Krankenschwestern mit potentieller Strahlenexposition über einen Zeitraum von etwa 50 Jahren untersucht und keine erhöhte Inzidenz an Krebserkrankungen feststellen können (Lie, Kjaerheim et al. 2008). Jedoch gab und gibt es immer wieder Informationskampagnen, welche durch selektierte bzw. teilweise auch falsche Informationen zu erheblicher Verunsicherung in der Bevölkerung führen. Eine sachliche Diskussion über diese Themen scheint auch heute in der Öffentlichkeit nur schwer führbar zu sein.

6 Berücksichtigung der Strahlenangst bei klinischer Forschung mit Anwendung ionisierender Strahlung

Insgesamt stellen die beiden Themen klinische Forschung am Menschen sowie ionisierende Strahlung jeweils für sich genommen heikle Themen in der Öffentlichkeit dar. So ist es leicht vorstellbar, dass der Themenkomplex „Klinische Forschung mit ionisierender Strahlung“ ebenfalls in der Öffentlichkeit nicht unkritisch bewertet wird. Bei der Durchführung klinischer Studien am Menschen sind die Richtlinien des GCP unbedingt einzuhalten, diese sollen neben der Qualität der Prüfung die Sicherheit der Patienten oder Probanden garantieren. Bei der Anwendung ionisierender Strahlung besteht allerdings per se ein gewisses Risiko durch die Strahlenexposition. Auch wenn dieses Risiko je nach Art der Strahlenanwendung klein oder gar vernachlässigbar ist, so besteht doch ein potentielles Gesundheitsrisiko. Dies ist bei der Durchführung einer Studie mit entsprechender Strahlenexposition zu beachten. Die Probanden einer solchen Studie müssen (dies ist gemäß GCP ohnehin erforderlich) ausführlich und explizit über jedes etwaige Risiko, natürlich aber auch über den angestrebten Nutzen aufgeklärt werden. Speziell für Untersuchungen mit ionisierender Strahlung oder radioaktiven Substanzen besteht laut Strahlenschutzverordnung §§23, 24 und 87-92 eine gesonderte Genehmigungspflicht. Somit besteht eine zusätzliche Sicherheitsauflage verglichen mit klinischen Studien ohne Anwendung ionisierender Strahlung.

Wichtig für die Einschätzung des expositionellen Risikos eines solchen Studienvorhabens sowie für die Risiko-Nutzen-Abwägung ist sicherlich die Unterscheidung zwischen klinischen Studien mit Beteiligung gesunder Probanden und solchen Studien an tatsächlich erkrankten Patienten. Aus ethischer Sicht ist eine Strahlenexposition gesunder Probanden zu wissenschaftlichen Zwecken prinzipiell erst einmal kritisch zu beurteilen. Außerdem ist die Rekrutierung von Probanden zu diesem Zweck sicherlich schwieriger als bei klinischen Studien ohne Strahlenexposition. Neben der tatsächlich vorhandenen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung dürfte hierfür auch die bereits angesprochene Angst der Bevölkerung vor dieser Strahlung eine Rolle spielen.

Überdies sind aufgrund der Bestimmungen der Strahlenschutzverordnung sowie der Röntgenverordnung bestimmte Fragestellungen überhaupt nicht zu verfolgen, da das potentielle Probandenkollektiv (z.B. Erwachsene unter 50 Jahren, Kinder) nicht an solchen Studien teilnehme darf.

Dem gegenüber stehen Untersuchungen, bei denen tatsächlich erkrankte Patienten untersucht werden, z.B. klinische Studien der Phase II und III. Vor allem bei Studien mit ionisierender Strahlung handelt es sich häufig um Tumorpatienten, besonders häufig auch um solche mit palliativem Therapieansatz. Gerade für diese Patienten ist oftmals eine Verbesserung der zum Teil ohnehin schlechten Therapieoptionen von Bedeutung. Hier spielen häufig auch Nebenwirkungen durch die Strahlenexposition eine untergeordnete Rolle, da die späten Effekte wie z.B. Zweitneoplasien nicht erlebt werden. Somit dürfte sich hier die Rekrutierung von Patienten vergleichsweise einfacher gestalten. Auch sind diese Patienten gegenüber einer Untersuchung neuer Therapieansätze oftmals aufgeschlossen, da diese möglicherweise eine Verbesserung der meist schlechten etablierten Therapieoptionen darstellen kann.

Aber auch bei gutartigen Erkrankungen bieten Behandlungen, welche die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung beinhalten, Heilungsmöglichkeiten. Um diese weiter zu untersuchen und zu verbessern, besteht der Bedarf an weiterer klinischer Forschung. Sicherlich ist bei potentiell heilbaren Erkrankungen das spätere Risiko einer Neoplasie höher, da von einer normalen Lebenserwartung ausgegangen werden kann, jedoch kann dies unter Umständen in Kauf genommen werden. Hierbei spielen die Bestimmungen der Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung, welche bei der Studiengenehmigung ausdrücklich das Fehlen anderer Therapiemöglichkeiten ohne Anwendung ionisierender Strahlung voraussetzen, eine wichtige Rolle beim Schutz der Studienteilnehmer. Bestehen nach aktuellem Stand der medizinischen Forschung keine besseren Therapieoptionen, ist die Durchführung der Studie sinnvoll und vertretbar.

Gegner klinischer Studien kritisieren die klinische Forschung regelmäßig als „Tierversuche am Menschen“, bezeichnen sie als unethisch und menschenunwürdig. Man locke die Probanden mit Geld und setze sie quasi unkalkulierbaren Risiken aus. Diesen Argumenten kann man entgegensetzen, dass aufgrund der Regularien des GCP ein Maximum an Sicherheit für die Probanden gewährleistet wird. Natürlich bleibt ein Restrisiko, es ist die Entscheidung jedes einzelnen Probanden, dieses einzugehen. Wenn es um Untersuchungen mit ionisierender Strahlung geht, sind die Sicherheitsauflagen aufgrund der gültigen Gesetzgebung noch weitaus strikter. Somit besteht auch hier größtmögliche Sicherheit für die Studienteilnehmer. Was die Strahlenangst in der Bevölkerung angeht, ist es jedem Menschen freigestellt, an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen, der die strengen Kriterien, die an Probanden gestellt werden, erfüllt. Insgesamt bleibt bei aller Kritik an klinischer Forschung letztlich das Ziel der Verbesserung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung und hierbei nicht zuletzt die Gewährleistung der Sicherheit der Patienten.

7 Konsequenzen

Bei aller Skepsis, welche in der Bevölkerung gegenüber klinischer Forschung und ionisierender Strahlung besteht, sind beide wichtige Bestandteile der heutigen modernen Medizin und aus dieser nicht wegzudenken. Um die Akzeptanz sowohl der klinischen Forschung als auch der Anwendung ionisierender Strahlung in der Öffentlichkeit zu verbessern ist eine umfassende Information aller Beteiligten aber auch aller Interessierten sowie Kritikern notwendig, um auf einer soliden und gut informierten Basis über die Vorteile und Risiken beider Themen zu diskutieren. Aber insbesondere die Information der beteiligten Patienten und Probanden ist besonders wichtig, da ohne ihre Mitwirkung keine klinische Forschung durchgeführt und somit auf diesem Gebiet kein wissenschaftlicher Fortschritt erreicht werden kann.

Literaturverzeichnis

SVA-Bulletin 1(4) 1992.

Becker, K. (2004). "Ursachen, Folgen und Therapie des Radiophobie-Syndroms." atw – Internationale Zeitschrift für Kernenergie 49(3): 177-180.

Falbe, J., M. Regnitz, et al., Eds. (1999). Römpp, Lexikon Chemie. Stuttgart, Thieme Verlag.

Lie, J. A., K. Kjaerheim, et al. (2008). "Ionizing radiation exposure and cancer risk among Norwegian nurses." Eur J Cancer Prev 17(4): 369-75.

Takamura, N., N. Kryshenko, et al. (2000). "Chernobyl-induced radiophobia and the incidence of tuberculosis." Lancet 356(9225): 257.

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV), g. d. A. V. v. B. I., 1714, (2002, 1459))

Das neue Radioimmuntherapeutikum Zevalin® und die Herausforderungen auf dem Markt

von Dr. Karina Schuck

Inhaltsverzeichnis

1 Was ist Zevalin®? ... 2
1.1 Strukturelle Eigenschaften von Zevalin® ... 2
1.2 Wirkprinzip von Zevalin® ... 3
2 Das Non-Hodgkin-Lymphom ... 5
3 Die Radioimmuntherapie (RIT) als eine neue Therapieklasse ... 7
3.1 RIT im Vergleich zur Chemo-, Strahlen- und Immuntherapie ... 7
3.2 Patientenfreundliches Zevalin® Therapie-Schema ... 8
4 Klinische Basis für die Zulassung von Zevalin® ... 10
4.1 Die klinischen Studien mit Zevalin® ... 10
4.2 Klinische Sicherheit ... 14
4.3 Lebensqualität ... 15
5 Herausforderungen auf dem Markt ... 16
5.1 Interdisziplinäre Kooperation ... 16
5.2 Praktische Sicherheit der RIT ... 17
5.3 Therapiekosten ... 17
6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven ... 19
Literaturverzeichnis ... 20
Abkürzungsverzeichnis ... 22

1 Was ist Zevalin®?

Zevalin® (^{90}Y Ibritumomab Tiuxetan) ist die erste in Deutschland auf dem Markt zugelassene Radioimmuntherapie (RIT) gegen Krebs. Es zerstört gezielt CD20-exprimierende B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) mithilfe der Yttrium-90 (^{90}Y) Strahlung, die es mit sich trägt. In den USA wurde Zevalin® bereits im Februar 2002 zugelassen und in der Europäischen Union (EU) im Januar 2004. Seit April 2004 ist Zevalin® auch in der Schweiz zugelassen. Das Präparat ist gegenwärtig in mehr als 40 Ländern zur Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen zugelassen, darunter auch in Lateinamerika sowie in Asien und in Japan. Die Zulassung galt zuerst für die Behandlung von indolenten, follikulären Lymphomen, welche auf eine primäre Therapie nicht angesprochen hatten oder bei denen die Erkrankung erneut auftrat. Seit April 2008 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Zevalin® in Europa erweitert. Damit kann das Produkt nun auch im Rahmen der Erstbehandlung bei Patienten mit follikulären Lymphomen eingesetzt werden, die auf eine Anfangstherapie (z.B. Chemotherapie) angesprochen haben. Bayer Schering Pharma hat die weltweiten Marketing- und Vertriebsrechte mit Ausnahme der USA, wo das Produkt von Biogen Idec vertrieben wird.

1.1 Strukturelle Eigenschaften von Zevalin®

Idec Pharmaceuticals aus Kalifornien, heute Biogen Idec, hat Zevalin® entwickelt. Es handelt sich hierbei um einen murinen, monoklonalen IgG1 Antikörper, auch genannt Ibritumomab, der gegen das Molekül CD20 auf der Oberfläche von Lymphom Krebszellen aber auch von normalen B-Zellen gerichtet ist. Der Antikörper wird in gentechnisch modifizierten CHO Zellen (Chinese ovary hamster cell line) produziert und chromatographisch aufgereinigt. Danach wird dieser mit dem Tiuxetan Chelator konjugiert. Mit Hilfe des Tiuxetan Chelators ist der Antikörper an das Isotop ^{90}Y gekoppelt. Die Verbindung zwischen Antikörper und Radioisotop ist somit stabil, und so kann die Strahlung gezielt zum Tumor transportiert werden. Das ^{90}Y Isotop ist ein sogenannter ß-Strahler, der in einem Umkreis von 5 mm ß-Strahlung emittiert.

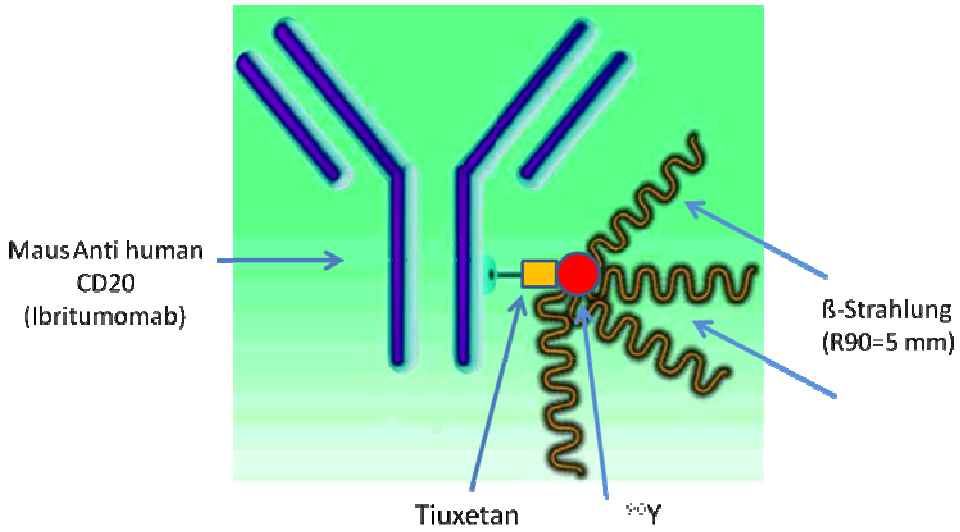


Abbildung 1: Struktur von Zevalin® – ^{90}Y-markiertes Ibritumomab Tiuxetan

Bei der Radioimmuntherapie mit Zevalin® wird eine radioaktive Strahlenquelle, nämlich das radioaktive Molekül ^{90}Y vom spezifischen Antikörper wie von einem „Taxi“ gezielt an die Krebszellen herangebracht. Weil die Strahlungsquelle radioaktiv ist, erfolgt die Behandlung ausschließlich in einem nuklearmedizinischen Zentrum. Diese kann ambulant erfolgen, und der Patient muss aufgrund der ß-Strahlung nicht isoliert werden. Die Halbwertszeit von ^{90}Y beträgt 2,5 Tage. Das erfordert spezielle infrastrukturelle und organisatorische Vorkehrungen. Der Patient muss im nuklearmedizinischen Zentrum zu einem bestimmten Zeitpunkt für die Behandlung bereit sein, und das Präparat muss genau zu diesem Zeitpunkt am Behandlungsort eintreffen.

1.2 Wirkprinzip von Zevalin®

Bei der Radioimmuntherapie mit Zevalin® wird vor der eigentlichen Therapie ein kalter Antikörper (Rituximab™) verabreicht. Rituximab™ ist ein chimärer Maus - Mensch Antikörper, der gegen CD20 gerichtet ist. Damit werden die gesunden Zellen, welche das CD20-Oberflächenantigen aufweisen, aus dem Blutkreislauf entfernt.

Sieben Tage später wird das hochwirksame, mit ^{90}Y markierte Zevalin® verabreicht. So wird eine Anreicherung des potenten Therapeutikums im Tumor gewährleistet. Nicht nur diejenigen Tumorzellen, an die der Antikörper andockt, werden zerstört, sondern auch benachbarte Tumorzellen im Umkreis von 5 mm. Dass auch die benachbarten Tumorzellen zerstört werden, ist sehr wichtig für die Effizienz der Therapie, denn so werden auch die Krebszellen im Inneren des Tumors zerstört, an denen der Antikörper nicht direkt binden kann.

Man spricht dabei vom sogenannten „Kreuzfeuer-Effekt“. Mit der Radioimmuntherapie können somit Patienten behandelt werden, die auf eine Therapie mit dem kalten Antikörper Rituximab™ nicht ansprechen. Weil die Halbwertszeit von ^{90}Y nur 2,5 Tage beträgt, klingt die therapeutische Strahlung rasch ab. Diese kurze Halbwertszeit stellt aber auch eine logistische Herausforderung dar, weil das Produkt zeitgenau produziert und zum Behandlungsort transportiert werden muss. Die gesamte Behandlungsdauer mit Zevalin® beträgt genau eine Woche. Nach der Behandlung werden neue, gesunde B-Zellen in der Regel innerhalb von sechs bis neun Monaten aus CD20-negativen Vorläuferzellen des Knochenmarks gebildet.

2 Das Non-Hodgkin-Lymphom

Das Non-Hodgkin-Lymphom NHL ist ein Tumor, der das lymphatische System befällt. Es steht aufgrund der Häufigkeit an fünfter Stelle hinter Brustkrebs, Prostatakrebs, Magenkrebs und Dickdarmkrebs. Anders ausgedrückt machen NHL zusammen etwa 5% aller Krebsfälle aus. Weltweit erkranken rund 15 von 100.000 Menschen pro Jahr an den verschiedenen Formen der NHL. Häufig wird die Erkrankung anhand eines geschwollenen Lymphknotens am Hals oder in der Achsel diagnostiziert. Weitere Anzeichen können sein: Blutarmut (Anämie), eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombopenie), eine Vergrößerung der Milz, oder eine Mandelvergrößerung.

Man unterscheidet bei den NHL zwei Haupttypen: die einen bestehen aus B-, die anderen aus T-Zellen. Bei Erwachsenen haben rund 85% aller NHL ihren Ursprung in den B-Zellen.

Die NHL werden klinisch in zwei Verlaufstypen unterteilt: die indolenten, schmerzfreien und die aggressiven, schmerzhaften Lymphome. Die indolenten Lymphome bestehen hauptsächlich aus follikulär angeordneten B-Zellen, während die aggressiven NHL einen diffus angeordneten, grosszelligen B-Zell- Gewebetyp aufweisen. Der Verlauf der Erkrankung ist beim indolenten Typ relativ langsam, beim aggressiven Typ sehr schnell. Man hat daher die indolenten Lymphome früher als bösartige Lymphome mit niedrigem Malignitätsgrad bezeichnet. Eine Heilung ist beim indolenten Typ in der Regel nicht möglich, die Erkrankung verläuft schleichend, doch endet diese meist sechs Jahre nach der Diagnose tödlich. Manchmal kann es sogar vorkommen, dass sich eine indolente NHL Form in eine aggressive NHL Form umwandelt. Etwa 45 bis 50% der NHL werden zur indolenten Form gezählt.

Typisch sind auch bestimmte Chromosomentranslokationen, wie z.B.

- t(14;18)(q32;q21) – typisch für das follikuläre, indolente Lymphom
- t(8;14)(q24;q32) – beim diffus-grosszelligen aggressivem B-NHL

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 55 bis 60 Jahren. NHL tritt bei Männern etwas häufiger vor als bei Frauen. Risikofaktoren, um an NHL zu erkranken, sind z.B. eine vererbte Immunschwäche, immunsupprimierende Medikamente nach Organ-Transplantationen, Autoimmunerkrankungen, Infektionen mit HIV, Epstein-Barr-Virus (EBV), T-lymphotropem Virus Typ 1 oder eine positive Familienanamnese. Zu den Symptomen der NHL zählen Fieber, Nachtschweiß, „Frösteln“, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Juckreiz (1).

Keine der bislang durchgeführten Therapieoptionen mit sogenannten „kalten Antikörpern“ (Rituximab™), Chemotherapie, herkömmlicher Bestrahlung oder Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation konnten die indolenten NHL heilen, und daher liegt die Hoffnung auf die neue Radioimmuntherapie mit Zevalin®.

Rituximab™ (MABTHERA®, Fa. Roche in der EU, RITUXAN®, Fa. Biogen Idec/Genentech in den USA) war der erste Antikörper, der zur Behandlung von Krebs zugelassen wurde (FDA 1997). Rituximab™ gehört heutzutage zur Standardtherapie in der Behandlung von niedrigmalignen und follikulären NHL, meist in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie. Während der Behandlung mit Rituximab™ kommt es bei bis zu 50% der Patienten zu teils starken Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden und Hautausschlägen. Rituximab™ ist ein chimärer (Maus-Mensch) monoklonaler anti-CD20 Antikörper. Die bislang größte Studie für Patienten mit indolentem und aggressivem NHL (RICOVER-60) erzielte im Vergleich zu anderen Kombinations-Behandlungen die besten Ergebnisse. Der Studie nach sind nach 3 Jahren 78 % der Patienten mit aggressivem NHL nach der Kombinationstherapie CHOP-14 (6x) plus Rituximab™ (8x) am Leben (2). CHOP ist die Abkürzung für ein Chemotherapie-Schema zur Behandlung von malignen Lymphomen. Es umfasst die Arzneimittel Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin®) und Prednisolon.

Während der Behandlung mit Rituximab™ kommt es bei bis zu 50% der Patienten zu teils starken Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden und Hautausschlägen. Die Beschwerden werden vermutlich verursacht durch den massiven Zerfall der Krebszellen, wodurch eine Vielzahl von Zytokinen freigesetzt wird („cytokine release-Syndrome“). Die Symptome treten vor allem bei Patienten mit viel Tumormasse auf.

3 Die Radioimmuntherapie (RIT) als eine neue Therapieklasse

Die Verteilung eines radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers im Blutgefäßsystem des lymphatischen Systems hängt von verschiedenen physiologischen Barrieren ab. Dazu zählen die Gefäßdichte, der Blutfluss, die Blutgefäßwandmorphologie und der interstitielle Druck im Lymphgewebe. Die Vaskularisierung scheint im Lymphomagewebe höher zu sein als in den Lymphknoten (3). Dennoch ist das Blutgefäßsystem in Lymphomen heterogen, es gibt gut durchblutete, aber auch wiederum nekrotische Areale, die unzureichend mit Sauerstoff versorgt werden. Die Vaskularisierung nimmt zwar in den Lymphomen zu, aber der Blutfluss nimmt ab, denn viele Gefäße haben geschlossene Enden (ähneln Blindsäcken) und die Blutviskosität und die Bildung von Blutgerinnsel (Thromben) nehmen zu. Die Blutgefäßmorphologie in Lymphomen ist fenestriert und die Basalmembran fehlt. Das kann zu einer verstärkten Extravasation großer Moleküle führen und eine bessere Durchlässigkeit von Antikörpern bewirken. Die Morphologie findet man interessanterweise auch in bestimmten metastatischen Hirntumoren (4). Welche Rolle hierbei die Lymphangiogenese spielt, ist jedoch unklar (5).

Die bislang am meisten untersuchten und auf dem Markt zugelassenen RITs in NHL sind Zevalin® (^{90}Y Ibritumomab Tiuxetan) und Bexxar™ (131 I-markiertes Tositumomab von Corixa, Seattle WA und GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA). Bexxar™ ist bislang nur in den USA zugelassen. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf Zevalin® basierte klinische Studien.

3.1 RIT im Vergleich zur Chemo-, Strahlen- und Immuntherapie

Unterschied RIT und Chemotherapie

Die herkömmlichen Chemotherapien unterscheiden nicht zwischen Tumorzellen und normalen Zellen. Die Chemotherapie ist toxisch für alle Zellen, die sich schnell teilen oder schnell wachsen wie z.B. Blutzellen, Zellen des Magen-Darmtrakts oder Zellen der Haarbildung. Aus diesem Grund führt die Chemotherapie zu schweren Nebenwirkungen z.B. Verminderung der Blutzellen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Haarausfall. Die RIT ist jedoch im Vergleich dazu hochspezifisch. Die Krebszellen werden gezielt angegriffen und gesunde Organe sind somit weniger betroffen. Am meisten betroffen ist das blutbildende Knochenmark, wo sich CD20-positive Lymphozyten aufhalten, die somit bestrahlt werden. Daher ist die Zahl bestimmter Blutzellen nach der Therapie reduziert. Normalerweise kann aber der Körper innerhalb weniger Wochen wieder neue Blutzellen bilden (6).

Unterschied RIT und Strahlentherapie

Bei der konventionellen Strahlentherapie wird innerhalb kurzer Zeit eine relativ hohe Strahlendosis von einer äußeren Strahlenquelle auf den Tumor appliziert. Die Präzision ist somit geringer als bei der RIT, welche gezielt gegen die Krebszellen gerichtet ist. Weiterhin sind bei der konventionellen Strahlentherapie mehrere Bestrahlungen notwendig und die Strahlendosis und somit die Strahlenbelastung für den Organismus ist höher. Die konventionelle Gamma Bestrahlung bedarf zudem der Patientenisolierung und Abschirmung in bestimmten Räumlichkeiten und der Befolgung spezieller Regeln für Familie, Freunde und, nicht zu vergessen, dem medizinischen Personal, um Expositionen zu vermeiden. Die mehrfache Bestrahlung bedarf mehrerer Krankenhausaufenthalte, die stationär erfolgen. Somit fallen bei der Strahlentherapie vergleichsweise hohe Hospitalisierungskosten an. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Hautreaktionen im Bereich des Strahlenfeldes und Appetitverlust.

Unterschied RIT und Immuntherapie

Monoklonale Antikörper gegen CD20 wirken gegen Lymphomazellen auch ohne radioaktive Fracht (siehe Rituximab™). Durch die Bindung des Antikörpers an die Zielzelle wird ein Zellen-zerstörender Prozess über das Komplementsystem ausgelöst. Das körpereigene Immunsystem wird somit aktiviert, und die Zielzelle wird zerstört. Allerdings kann nur die Zelle zerstört werden, an die der Antikörper andockt, aber benachbarte Zellen im Inneren des Tumors werden nicht angegriffen. Lymphome sind schlecht durchblutet, und dadurch bedingt werden durch die „kalten Antikörper“ vor allem Zellen an der Tumoroberfläche zerstört, und die Zellen im Inneren der Tumormasse überleben. RIT kombiniert die Zielgenauigkeit der monoklonalen Antikörper mit der Bestrahlung im Umkreis von ca 5 mm. Diese Eigenschaft, auch die benachbarten Tumorzellen zu zerstören, nennt man „Kreuzfeuer-Effekt“. Dieser Effekt ist entscheidend für den Therapie-Vorteil bei schlecht durchbluteten NHL.

3.2 Patientenfreundliches Zevalin® Therapie-Schema

Die Zevalin® -Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht und der Anzahl Blutplättchen vor Therapiebeginn. Es bedarf keiner Messung der Strahlenbelastung (Dosimetrie). Auch muss hier keine Patientenisolierung durchgeführt werden, was eine ambulante Therapie ermöglicht. Die Zevalin®-Therapie wird innerhalb von 7 bis 9 Tagen abgeschlossen.

Die Therapie mit dem kalten Antikörper Rituximab™ dauert hingegen 4-8 Wochen und eine konventionelle Chemotherapie sogar mehrere Monate.

Vor der eigentlichen Behandlung wird 250 mg/m^2 Rituximab™ intravenös verabreicht, damit die gesunden, CD20 tragenden Lymphozyten aus dem Blutkreislauf entfernt werden. 7, 8 bzw. 9 Tage später wird die intravenöse Infusionstherapie mit dem heißen ^{90}Y-Zevalin® begonnen. Man verabreicht zunächst kalten Anti-CD20 Antikörper (250 mg/m^2 Rituximab™) und 15 bzw. 11 MBq/kg heißes Zevalin®, abhängig von der Anzahl der Blutplättchen. Die maximale Dosis ^{90}Y Zevalin® beträgt 1200 MBq.

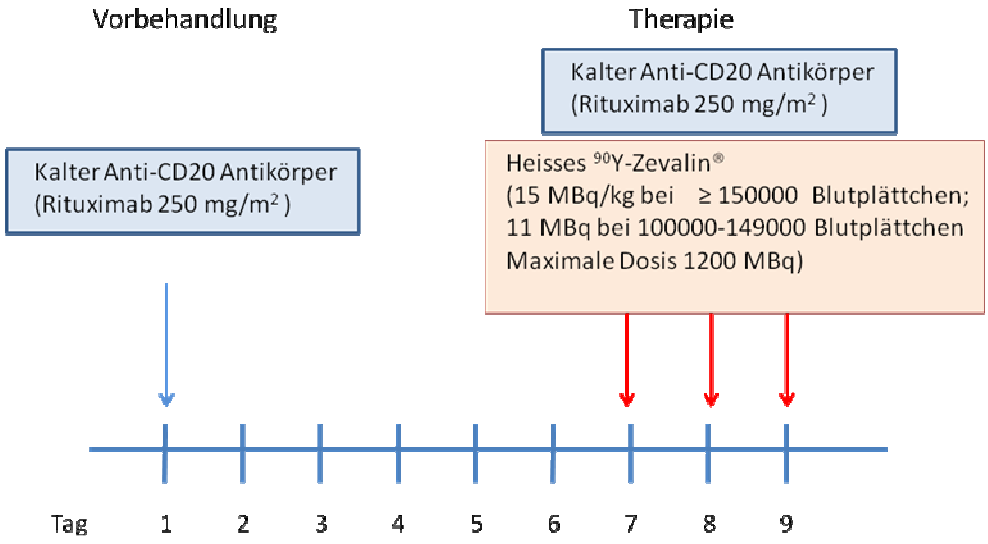


Abbildung 2: Therapieschema Zevalin®

4 Klinische Basis für die Zulassung von Zevalin®

Die klinischen Studien mit Zevalin® bestätigen insgesamt eine hohe Ansprechrate und lang anhaltende Remissionen (> 6 Monate) bei Patienten mit indolenten, follikulären B-Zell-NHL, die nach einer herkömmlichen Therapie, Chemotherapie oder Therapie mit dem kalten Antikörper Rituximab™, erneut einen Rückfall erlitten haben oder auf die konventionelle Therapie nicht mehr angesprochen haben. 2008 wurde Zevalin® aufgrund der FIT-Studie (First Indolent Trial) auch zur Erstbehandlung bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Anfangstherapie (z.B. Chemotherapie) angesprochen haben, zugelassen.

4.1 Die klinischen Studien mit Zevalin®

Das klinische Programm, das für die Erstzulassung von Zevalin ausschlaggebend war, bestand aus fünf klinischen Studien, in welchen Patienten mit B-Zell-NHL mit ^{90}Y Zevalin® behandelt wurden. Alle Studien wurden gemäß den GCP (Good Clinical Practice)-Kriterien durchgeführt. Die klinischen Studien beinhalten zwei therapeutisch konfirmatorische Phase III-Studien (pivotal trials) 106-04 und 106-06 und drei Phase I/II- Studien 106-01, 106-03 und 106-05 (siehe Tabelle 1) (7).

Zur erweiterten Zulassung von Zevalin wurde die FIT Phase III-Studie verwendet (8) .

Studie 106-01 und 106-03: Phase I-Studien zur Dosisfindung und Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (MTD)

Diese Studien sollten die Sicherheit und klinische Aktivität, das heißt Dosis-Wirkungsbeziehungen von ^{90}Y Ibritumomab bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen analysieren.

Studie 106-05: Phase II-Studie mit reduzierter therapeutischer Dosis Zevalin® und bei Patienten mit leichter Thrombozytopenie

Bei dieser Studie von Wiseman et al. 2002 wurden 30 Patienten mit refraktärem NHL und leichter Thrombozytopenie mit 0,3 mCi Zevalin® behandelt. Die Gesamtansprechrate war 83% (37% komplette und 40% partielle Remissionen). Die Kaplan-Meier geschätzte TTP (Time to Progression-das heißt Zeitperiode, bis der Tumor weiterwächst) betrug 9,4 Monate bei allen Patienten und 12,6 Monate bei den Respondern (Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben) (9).

Diese Studie wurde von Gordon et al. 2004 erneut evaluiert. Die Patienten wurden hierfür für weitere 44 Monate untersucht. Die mit Zevalin® behandelten Patienten zeigten sogar eine längere TTP als geschätzt (15 vs. 10.2 Monate; p=0,07). In den Zevalin® therapierten Patienten mit kompletten Remissionen war die durchschnittliche TTP 24,7 Monate im Vergleich zu 13.2 Monate bei Rituximab™ behandelten Patienten (10).

Studie 106-04: Vergleich Zevalin® und Rituximab™ (Vergleich RIT mit Immuntherapie)

Witzig et al. demonstrierten in einer 2002 abgeschlossenen Phase III-Studie, dass die Gesamtansprechrate (ORR-overall response rate) mit Zevalin® bei 80% lag. Die Gesamtansprechrate ist ein Maß für die Tumorschrumpfung. Im Vergleich dazu konnte mit Rituximab™ eine ORR von 56% erreicht werden. Die statistische Signifikanz betrug p=0,002. Die komplette Remission (CRR-complete response rate) betrug für Zevalin 30% und für Rituximab™ lediglich 16% mit p=0,004. Auch bei den partiellen Remissionen (PRR-partial response rate) mit 50% war Zevalin® Rituximab™ (40%) überlegen. Die primäre Toxizität, die mit ^{90}Y-Ibritumomab Tiuxetan beobachtet wurde, war eine reversible Myelosuppression (11).

Studie 106-06: Prüfung der Effizienz und Sicherheit von Zevalin bei Patienten mit B-Zell-NHL, die auf die Therapie mit Rituximab™ nicht mehr ansprechen

Diese Studie wurde von Witzig et al. im August 2002 publiziert. Die ORR für 54 Patienten betrug 74%, davon waren 15% komplette Remissionen und 59% partielle Antworten. Die sogenannte Kaplan-Meier geschätzte TTP, betrug hier 6,8 Monate für alle Patienten und 8,7 Monate für die Patienten, welche auf die Therapie angesprochen haben. Die Toxizität war auch hier in erster Linie hämatologisch und reversibel (12).

Langzeitstudien

Basierend auf den aufgelisteten klinischen Studien, die zur Zulassung von Zevalin bei Patienten mit refraktärem, follikulärem B-Zell- Lymphom geführt haben, hat Witzig et al. 2007 in einem *Review* Langzeit-Antworten von behandelten Patienten publiziert. Die Langzeit-Studie umfasste 211 Patienten in 30 klinischen Zentren in den Vereinigten Staaten. Langzeit-Antworten wurden als TTP von >12 Monaten definiert. Diese Langzeit-TTP wurden bei 37% der Patienten beobachtet. Die durchschnittliche TTP betrug 29,3 Monate. Nach 5 Jahren ist die geschätzte ORR für Zevalin®-behandelte Patienten 53 % und 81% für die Langzeit-Responder (13).

Somit zeigen die klinischen Studien, dass eine einzelne Dosis Zevalin langanhaltende Antworten hervorruft und die Lebenszeit signifikant verlängert.

FIT Studie: Phase III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, die auf eine initiale Chemotherapie (Erstlinien-Konsolidierungstherapie) eine Teilremission oder eine vollständige Remission erreicht haben.

In der Phase III-Studie, kurz genannt FIT (First-line Indolent Trial), wurde Zevalin® als Erstlinien-Konsolidierungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom (Stadium III/IV) durchgeführt. Die Therapie wurde auf ihre Effektivität und Sicherheit hin geprüft. Die multinationale Studie umfasste 414 Patienten. Diese Studie zeigte, dass Zevalin®, verabreicht als therapeutische Einzeldosis, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit signifikant von 13,5 Monaten (Kontrollarm) auf 37 Monate verlängert ($p<0,0001$) (14).

Diese Studie führte zu einer erweiterten Zulassung von Zevalin für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Anfangstherapie angesprochen haben.

Tabelle 1: Klinisches Programm, das zur Erstzulassung von Zevalin® verwendet wurde

Pro-tokoll	Design und Zielsetzung	Durchführung	Behandlung
106-04 Pivotal Trial	Phase III, multizentrisch, randomisiert-kontrolliert, fixe Dosis, open label bzw. informationsoffen (Prüfarzt und Patienten sind informiert), vergleichende Studie Effizienz und Sicherheit von Zevalin® RIT im Vergleich zu Rituximab™ IT bei Patienten mit refraktärem, follikulärem B-Zell-Lymphom	143 Patienten untersucht (73 behandelt mit Zevalin®, 70 behandelt mit Rituximab™	Gruppe1: Tag 1: Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2] danach Imaging Dosis IV Injektion von 5 mCi ^{111}In Zevalin®. Tag 7,8,9 Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2 gefolgt von therapeutischer Dosis: IV Injektion von 0,4 mCi/kg ^{90}Y Zevalin® max. 32 mCi) Gruppe 2: Infusion von 375 mg/m^2 Rituximab™ jede Woche für 4 Wochen.
106-06 Pivotal Trial	Phase III, multizentrisch, randomisiert-kontrolliert, informationsoffen, fixe Dosis Effizienz und Sicherheit von Zevalin® RIT bei Patienten mit refraktärem, follikulärem B-Zell-Lymphom	57 Patienten untersucht (54 mit follikulärem NHL)	Tag 1: Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2]; 28 von 57 Patienten erhalten Imaging Dosis -IV Injektion von 5 mCi ^{111}In Zevalin®. An Tag 7 Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2] gefolgt von therapeutischer Dosis: IV Injektion von 0,4 mCi/kg ^{90}Y Zevalin®.
106-01 Non-pivotal Trial	Phase I, einzelne Dosis, Eskalationsstudie Dosisfindung und MTD	17 Patienten untersucht (14 erhalten ^{90}Y Zevalin, 1 erhält nur ^{111}In Zevalin, 2 erhalten ^{111}In Zevalin und Ibritumomab	Prä-Infusion mit Ibritumomab (0, 0,1, oder 2,5 mg/kg) gefolgt von Imaging Dosis IV Injektion von 5 mCi ^{111}In Zevalin. 2-3 Wochen später haben die Patienten Ibritumomab (1 oder 2,5 mg//kg) gefolgt von ^{90}Y Zevalin® in eskalierender therapeutischer Dosis (20, 30, 40, oder 50 mCi) erhalten.

106-03 Non-pivotal Trial	Phase I, informationsoffen, einzelne Dosis Eskalationsstudie Phase II, informationsoffen, fixe Dosis, ein einzelner Therapiearm Sicherheit und Effizienz von Zevalin bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen wurden überprüft	58 Patienten untersucht (50 erhalten ^{90}Y Zevalin, 6 erhalten nur ^{111}In Zevalin, 2 werden nicht behandelt	**Gruppe 1**: 2 mal 1x wöchentliche Dosis von 100 oder 250 mg/m2 Rituximab™ gefolgt von 2 Imaging Dosen von 5 mCi ^{111}In Zevalin. Patienten haben dann eine therapeutische Folge von 4 mal 1x wöchentliche Dosen von 375 mg/m^2 Rituximab™ erhalten. **Gruppe 2/3**: Eine 250 mg/m^2 Dosis von Rituximab™ gefolgt von einzelner Dosis ^{111}In Zevalin für das Imaging. Eine Woche später erhalten die Patienten dieselbe Dosis Rituximab™ und eine einzelne auf ihr Körpergewicht abgestimmte therapeutische Dosis von 0,2, 0,3 oder 0,4 mCi/kg ^{90}Y Zevalin®. Die Standarddosis von 0,4 mCi/kg wurde für Gruppe 3 ausgesucht, aber Patienten mit leichter Thrombozytopenie haben 0,3 mCi/kg erhalten.
106-05 Non-pivotal Trial	Phase II, multizentrisch informationsoffen, fixe Dosis, ein einzelner Therapiearm Effizienz und Sicherheit von Zevalin bei Patienten mit refraktärem follikulärem B-Zell- NHL und leichter Thrombozytopenie	30 Patienten wurden untersucht	Tag 1: Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2] danach Imaging Dosis: IV Injektion von 5 mCi ^{111}In Zevalin. Tag 8: Infusion mit Rituximab™ [250 mg/m^2] gefolgt von therapeutischer Dosis: IV Injektion von 0,3 mCi/kg ^{90}Y Zevalin®

4.2 Klinische Sicherheit

In den bereits vorgestellten klinischen Studien mit Zevalin® gab es schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen (serious adverse events – SAE), z.B. hämatologische Nebenwirkungen, wie Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien und Neutropenien. Die zwei letztgenannten SAEs waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Andere SAEs waren Infektionen (z.B. Harnblase), Hämorrhagien und Atemnot.

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen (common adverse events) waren Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magersucht, Schwindel und Husten (15).

Witzig et al. hat 2003 festgestellt, dass 5 von 349 mit ^{90}Y Zevalin® behandelten Patienten an tMDS (Myelodysplastisches Syndrom) bzw. AML (Akute Myeloische Leukämie) erkrankten. Man hat dann aber festgestellt, dass alle Patienten mit alkylierenden Substanzen vorbehandelt waren. Für chemotherapeutisch mit alkylierenden Agenzien vorbehandelten Patienten besteht das Risiko, an tMDS/AML zu erkranken, mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-1,5% pro Jahr und zwar 2 bis 10 Jahre nach Beginn der Therapie. Es gibt keine Hinweise, dass die RIT mit Zevalin® einen zusätzlichen Effekt hat. Auch die Langzeitstudien konnten keinen Effekt bestätigen (16; 17).

4.3 Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität wird immer wichtiger bei klinischen Studien, die NHL betreffen. FACT-G (functional assessment of cancer therapy) wurde als Messinstrument für die Lebensqualität in den Studien 106-04 und 106-04, die von Witzig et al. 2002 publiziert wurden, verwendet (12) (11). In beiden Studien war eine Verbesserung der Lebensqualität vor Behandlungsbeginn bis 12 Wochen später signifikant messbar.

5 Herausforderungen auf dem Markt

Bevor die RIT sich als Standardtherapie durchsetzen kann und allgemeine Akzeptanz bei Patienten und Ärzten findet, muss sie auf dem Markt einige Barrieren überwinden. Obwohl die Therapie zugelassen ist und sehr erfolgreich bei Patienten mit follikulärem Lymphom ist, wird nur ein kleiner Teil der Therapiekosten von den Krankenkassen erstattet. In vielen europäischen Ländern gibt es für die RIT bislang noch kein Erstattungssystem. Der Hauptkritikpunkt ist hierbei, dass die Schering AG bereits vor der Zulassung gesundheitsökonomische Daten hätte erheben sollen und nicht erst danach. Auch in Deutschland fehlt der DRG Code (der DRG-diagnosis related groups- Code ist das seit 2004 geltende Entgeltsystem für Krankenhäuser). Die Folge ist, dass ^{90}Y Zevalin® aus dem internen Krankenhausbudget oder nur von Privatpatienten bezahlt wird. Bislang gibt es nur in Portugal einen DRG Code.

Die Herausforderungen der RIT auf dem Markt umfassen unter anderem die interdisziplinäre Kooperation zur Durchführung der Therapie, die praktische Sicherheit der RIT und die Kosten der Therapie.

5.1 Interdisziplinäre Kooperation

Normalerweise dauert die Therapie mit Zevalin® eine Woche. Dafür muss ein Team von Spezialisten in einem Krankenhaus zusammenarbeiten. Dieses Team umfasst einen Hämato-Onkologen, einen Nuklearmediziner oder Radio-Onkologen, einen sogenannten Radiopharmazeuten und spezialisierte Krankenschwestern. Weil die Halbwertzeit von ^{90}Y-Zevalin 64 Stunden dauert, muss das Präparat vorher in einer Nuklearapotheke radioaktiv markiert werden. Beide, Hämato-Onkologe und Nuklearmediziner müssen eng zusammenarbeiten. Während der Hämato-Onkologe sich mit Blutkrebserkrankungen bestens auskennt, ist er vor allem für die Selektion der mit Zevalin®-behandelbaren Patienten und für die Chemotherapie zuständig. Der Nuklearmediziner klärt den Patienten über Bestrahlung und mögliche Nebenwirkungen auf. Weiterhin versorgt dieser die Patienten sowohl mit Sicherheitshinweisen der radioaktiven Therapie für die Woche nach der Therapie, als auch mit Kontakt-Telefonnummern (18).

In Deutschland sind niedergelassene Hämato-Onkologen die Regel. Und darin liegt die Problematik, denn die Ärzte befürchten, die Patienten zu verlieren, wenn sie diese an spezialisierte Nuklearmediziner bzw. an die für RIT spezialisierte Kliniken überweisen. Daher werden häufig Chemotherapien versucht, bevor die Patienten in für RIT spezialisierte Kliniken überwiesen werden.

Um dieser Problematik zu begegnen, muss die Marketingstrategie für Zevalin® das Ziel haben, den niedergelassenen, behandelnden Hämato-Onkologen die Bedenken zu nehmen und diesem zu versichern, dass der Patient nach der einwöchigen Therapie an ihn zurück überwiesen wird.

Um die interdisziplinäre Zusammenarbeit für die Anwendung der Zevalin®-Therapie zu verbessern hat die EANM (European Association of Nuclear Medicine) 2007 nuklearmedizinische Richtlinien zur Anwendung von Zevalin® herausgegeben (19). Diese beinhalten ein genaues Protokoll zur Handhabung des Produkts und zu den Sicherheitsvorschriften, die im Umgang mit Zevalin® beachtet werden müssen.

5.2 Praktische Sicherheit der RIT

In einer Studie von Eschner et al. wird die radioökologische Berechnung von radioaktiven Ausscheidungen von Patienten vorgenommen, die mit ^{90}Y Zevalin® behandelt wurden. Die Maximaldosis pro Patient beträgt 1200 MBq und die renale Exkretion liegt bei 7,3±3,2% (9). Wenn in einer Stadt wie Köln 70 Patienten pro Jahr behandelt werden würden, dann würde man 8400 MBq (1200 MBq x 70 x 10%) im Kölner Abwasser finden. Mit 73,2 Mio. m^3/Jahr Frischwasser in Köln wäre die Aktivitätskonzentration 114 MBq/m^3/Jahr (8400 MBq ÷ 73,2 Mio. m^3/Jahr=114 MBq/m^3/Jahr=0,114 MBq/L/Jahr). Der Grenzwert liegt bei 3004 MBq pro m^3 pro Jahr (3 MBq/L/Jahr) liegt. Damit wären aus umweltökonomischer Sicht wesentlich mehr RIT pro Jahr möglich (20).

5.3 Therapiekosten

Gabriel et al. haben in einer 2005 publizierten Studie die Kosten der Therapie für Zevalin und Rituximab™ (4-Dosis Schema) in Deutschland ermittelt. Die Gruppe hat hierbei außer dem Beschaffungspreis auch die Gehälter der behandelnden Ärzte und die Aufwendungen, um die unerwünschten Nebenwirkungen zu therapieren, berücksichtigt. Obwohl Zevalin deutlich teurer ist als Rituximab™ (€ 19567 vs. € 9756 Therapiekosten pro Patient), ergibt sich die Kosteneffektivität der Zevalin®-Therapie aus der krankheitsfreien Folgezeit. Die Kosten pro krankheitsfreiem Jahr (€ 22235 vs. € 80077) sprechen dabei für Zevalin® und gegen die Rituximab™ Monotherapie (21).

In der Schweiz liegt der Preis der Zevalin®-Therapie im Rahmen der Standardtherapie mit Rituximab™ bzw. der kombinierten Standardtherapie mit Rituximab™ und Chemotherapie (z.B. R-CHOP). Das wurde in einer kürzlich erschienenen Studie von Frei et al. publiziert Eine Therapie mit dem kalten Antikörper Rituximab™ über acht Zyklen kostet in der Schweiz beispielsweise rund 44649 CHF. Die Ge-

samtkosten für die Therapie mit ^{90}Y Ibritumomab Tiuxetan betragen 39884 CHF. Somit wäre die Zevalin® Behandlung sogar günstiger (22).

In einer niederländischen Studie von Agthoven et al. werden gängige Therapien für das indolente, follikuläre Lymphom miteinander verglichen. Die Behandlungen schließen allogene und autologe Stammzelltransplantation, Chlorambucil, CHOP, Fludarabin, Radiotherapie, Rituximab™ und Interferon-alpha Behandlung ein. Die allogene und autologe Stammzelltransplantantion sind die teuersten Behandlungen (€45326 und €18866), gefolgt von Fludarabin (€10651), Rituximab™ (4-Dosis-Schema €10628) und CHOP (€7547). Die Radiotherapie bzw. Chlorambucil sind die günstigsten Behandlungen (€4218 und €2476). Diese Studie beinhaltet zwar nicht die Behandlung mit Zevalin®, sie vergleicht aber alle anderen Therapieoptionen und ist somit sehr wichtig für vergleichende Kalkulationen der Kosteneffektivität (23).

Werden die Gesamtkosten einer herkömmlichen Krebstherapie betrachtet, so summieren sich zu den eigentlichen Krebsmedikamentenkosten die Kosten für wiederholte stationäre Krankenhausaufenthalte und die Kosten für Folgetherapien. Je nach Land kann es hier sehr große Unterschiede geben. In ehemaligen Ostblockländern sind beispielsweise die stationären Behandlungskosten im Vergleich zu Deutschland sehr niedrig, hinzu kommen niedrige Gehälter des medizinischen Personals und auch die Verwendung sehr günstiger Generika (z.B. CHOP Chemotherapie).

Bei der Behandlung mit Zevalin® wirken sich folgende Faktoren dämpfend auf die Gesamtkosten aus: ambulante Verabreichung, kurze Therapiedauer (zwei Behandlungen, im Vergleich zu vier bis acht Behandlungstage bei Rituximab™), höhere Ansprechrate, lange krankheitsfreie Zeit und bessere Lebensqualität. Die Hospitalisierungskosten für Betten bzw. Zimmer mit speziellem Strahlenschutz (z.B. Bleiabschirmung für die konventionelle Strahlentherapie) entfallen auch bei der Zevalin® Therapie. Außerdem muss das medizinische Personal speziell geschult sein, um die therapeutisch effektive Strahlendosis für die herkömmliche Strahlentherapie zu berechnen. Das erübrigt sich bei der Anwendung der Zevalin® Therapie.

6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Zevalin® ist ein innovatives, sehr effektives Radioimmuntherapeutikum. Neben den zugelassenen, genehmigten Indikationen wird gegenwärtig die Anwendung von Zevalin® zur Behandlung des aggressiven NHL (DLBCL- diffus grosszelliges B-Zell- Lymphom) in der sogenannten ZEAL Studie untersucht, die 2006 begonnen hat. Die Studie wird voraussichtlich vier Jahre dauern. In dieser Phase III-Studie werden 400 Patienten behandelt, die sich nach einer Erstlinien-Therapie mit CHOP-Rituximab™ (CHOP-R) in kompletter Remission (CR) oder nicht bestätigter kompletter Remission befinden. Ein Teil der Patienten erhält Zevalin, der andere Teil der Patienten erhält keine Behandlung und wird beobachtet. Die klinische Prüfung wird in 46 Zentren in den USA, in 57 europäischen, asiatischen und kanadischen Zentren durchgeführt. Es gibt aber bereits Hinweise, dass Zevalin® beim aggressiven Lymphom wirksam ist. In einer von Morschhauser et al. 2007 publizierten Studie konnte bereits gezeigt werden, dass Zevalin® bei Patienten mit DLBCL, die mit CHOP vorbehandelt waren, hocheffektiv ist (24).

Bei Patienten mit indolentem, follikulärem Lymphom hat die zugelassene Zevalin® Therapie viele Vorteile. Dazu gehören die langen krankheitsfreien Zeiten, das vorteilhafte Sicherheitsprofil des Medikaments und das patientenfreundliche Behandlungsschema. Der Patient muss zur Behandlung innerhalb einer Woche nur 2x ambulant in die Klinik. Er leidet nicht mehr an Haarausfall und Erbrechen wie nach der herkömmlichen Chemotherapie, was die Lebensqualität positiv beeinflusst. Auch die Kosteneffektivität der Therapie ist im Vergleich zur Standardtherapie überzeugend. Nichtsdestotrotz gibt es Hindernisse, die erstmal überwunden werden müssen. Dazu gehört die Einführung des DRG-Codes, damit die Krankenkassen die Therapie erstatten. Weitere Hindernisse beinhalten auch die Überzeugung der Onkologen bezüglich des Therapievorteils für den Patienten, damit diese ihn an hierfür spezialisierte Zentren überweisen.

Literaturverzeichnis

1. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin´s Lymphomas. 2nd ed. New York : Springer Verlag, 1992.
2. Kimby, Eva. Indolente und aggressive Lymphome, Lebensverlängerung durch Rituximab™. Onkologie. 2006; 2: 28-31.
3. Kosters A, Raemaekers JM. Angiogenesis in malignant lymphoma. Curr Opin Oncol. 2005; 17: 611-616.
4. Ochi A, Shibata S, Mori K. Ultrastructure of capillary pereability in malignant lymphoma. No Shinkei Geka. 1989; 17:1139-1143.
5. Kadowaki I, Ichinohasama R, Harigae H, Ishizawa K, Okitsu Y, Kameoaka J, Sasaki T. Accelerated lymphangiogenesis in malignant lymphoma: possible role of VEGF-A and VEGF-C. Br J Haematol. 2005; 130: 869-877.
6. Bayer Health Care. Hintergrundinformationen zu Zevalin® . Zürich, Schweiz 2007.
7. Health Canada. Summary basis of decision (SBD).Submission Control No. 076192. 2006 June 23.
8. Pressemitteilung, Bayer Health Care. Zevalin verlängert in großer Phase III-Studie progressionsfreies Überleben bei einem der häufigsten Lymphomtypen. Berlin, 12 November 2007.
9. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, Schilder RJ, Murray JL,Saleh M, Allen RS, Grillo-Lopez AJ, White CA. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood., 2002 Jun 15; 99(12): 4336-42.
10. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, Vo K, Theuer C,Pohlman B, Bartlett N, Wiseman G, Darif M, White C. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymphoma. 2004 Sep; 21(7): 1263-70.
11. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL,. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol., 2002 May 15; 20(10):2453-2463.
12. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in. J Clin Oncol., 2002 Aug 1; 20(15), :3262-9.
13. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, Darif M, Macklis R, Vo K, Wiseman GA. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. Cancer. 2007 May 1;109(9):1804-10.

14. Hagenbeek A, Bischof-Delaloye A, Radford JA, Rohatiner A, Salles G, Van Hoof A, Putz B, Kunz M, Morschhauser F. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients. Blood. 2007;110(11), abstract 643.
15. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, at al. Safety of yttrium-90 ibritumoma tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin´s lymphoma. J Clin Oncol. 2003; 21:1263-1270.
16. Otte A, Dierckx RA. Nuclear medicine Communications. 2005; 26:000-000.
17. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Gordon LI, Revell S, Vo K, Molina A. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. J Clin Oncol., 2007 Sep 20;25(27):4285-4292.
18. Conti, PS. Radioimmunotherapy with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin): the role of the of the nuclear medicine physician. Semin Nucl Med. Jan 2004;34 (1 Suppl1):2-3.
19. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. Ann Oncol. 2007 May:16(5): 786-92.
20. Eschner W, Breustedt B, Lassmann M, Hänscheid H. Erfassung der über Ausscheidungen in die Umwelt abgegebenen radioaktiven Stoffe nach ihrer Anwendung in der Nuklearmedizin. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. BMU – 2004-649, Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz.
21. Gabriel A, Hänel M, Wehmeyer J, Griesinger F. Advantages in cost effectiveness of Zevalin® radioimmunotherapy vs. rituximab immunotherapy in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin´s lymphoma. Onkologie. 2005; 28 (suppl 3): 236 [abstract].
22. Frei A, Delmore G, Hitz F, Schwenkglenks M, Szucs T. Cost of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Cost of Standard Regimens for the Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma in Switzerland. Blood. 2007;110 (11), abstract.
23. Van Agthoven M, Kramer MHH, Sonneveld P, Van der Hem KG, Huijgens PC, Wijermans PW,et al. Cost analysis of common treatment options for indolent follicular non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2005;90:1422-1432.
24. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, Rule S, Liberati AM,Milpied N, Hess G, Stein H, Kalmus J, Marcus R. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. Blood., 2007 Jul 1;110(1):54-8.

Abkürzungsverzeichnis

RIT	Radioimmuntherapie
CHO	Chinese ovary hamster cells
CD	Cluster of differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin®) und Prednisolon
FIT	First indolent trial
GCP	good clinical practice
TTP	time to progression, das heißt Zeitperiode bis der Tumor weiterwächst
ORR	overall response rate, Gesamtansprechrate
CRR	complete response rate, komplette Remission
PRR	partial response rate, partielle Remission
SAE	serious adverse event, schwerwiegende Nebenwirkung
tMDS	Myelodysplastisches Syndrom
AML	Akute myeloische Leukämie
FACT-G	functional assessment of cancer therapy, Lebensqualität
EANM	European association of cancer medicine
Ci	Curie (1 Ci= 3, $7*10^{10}$ Bq)
Bq	Becquerel (1 Bq=$1s^{-1}$)
MBq	Megabecquerel (1 MBq=10^6 Bq)
1 m^3	1 Kubikmeter (entspricht 1000 L)
vs.	versus

Schriften der WHL Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Bisher erschienen:

Heft 1: Günther Seeber, Helmut Keller
Kooperatives Marketing in Bildungsträgernetzwerken
Januar 2003, 37 Seiten, ISBN 3-937727-00-0

Heft 2: Martin Reckenfelderbäumer, Michael Welling
Fußball als Gegenstand der Betriebswirtschaftslehre.
Leistungstheoretische und qualitätspolitische Grundlagen
März 2003, 87 Seiten, ISBN 3-937727-01-9

Heft 3: Sabine Boerner, Diether Gebert, Ralf Lanwehr, Joachim G. Ulrich
Belastung und Beanspruchung von Selbständigen und Angestellten
August 2003, 19 Seiten, ISBN 3-937727-02-7

Heft 4: Dirk Sauerland, Sabine Boerner, Günther Seeber
Sozialkapital als Voraussetzung von Lernen und Innovation
Dezember 2003, 64 Seiten, ISBN 3-937727-03-5

Heft 5: Helmut Keller, Peter Beinborn, Sabine Boerner, Günther Seeber
Selbstgesteuertes Lernen im Fernstudium.
Ergebnisse einer Studie an den AKAD Privathochschulen
September 2004, 61 Seiten, ISBN 3-937727-04-3

Heft 6: Günther Seeber u. a.
Betriebliche Weiterbildung in Rheinland-Pfalz.
Eine Analyse der Daten des IAB-Panels für 2001
September 2005, 44 Seiten, ISBN 3-937727-68-X

Heft 7: Seon-Su Kim, Martina Schmette, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebswirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil I: Die Wahl von Hochschultyp und Studienabschluss beim Erststudium: Motive, Erwartungen und Einschätzungen der Studierenden
Dezember 2005, 85 Seiten, ISBN 3-937727-69-8

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Heft 8: Martina Schmette, Seon-Su Kim, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebswirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil II: Zur Notwendigkeit wissenschaftlicher Weiterbildung: Die Nachfrage nach Weiterbildungsstudiengängen und ihre Determinanten
Dezember 2005, 87 Seiten, ISBN 3-937727-70-1

Heft 9: Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Versicherungsaufsicht in Deutschland –
Zur Notwendigkeit der Versicherungsregulierung
in der Marktwirtschaft
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-014-9

Heft 10: Robert D. Molinari, Tristan Nguyen
Risikotheoretische Aspekte bei der Solvabilitätsregulierung von Versicherungsunternehmen
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-015-6

Heft 11: Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Analyse unterschiedlicher Konzeptionen zur Solvabilitätsregulierung
Februar 2009, 83 Seiten, ISBN 978-3-86692-016-3.

Heft 12: Tristan Nguyen
Rechtliche Analyse der Forderungsabtretung im grenzüberschreitenden Verkehr
Februar 2009, 73 Seiten, ISBN 978-3-86692-017-0

Heft 13: Tristan Nguyen, Philipp Molinari
Jahresabschluss von Versicherungsunternehmen nach internationalen Rechnungslegungsstandards
März 2009, 119 Seiten, ISBN 978-3-86692-018-7

Heft 14: Björn Reitzenstein
Marktrisikoprämie und Inflation
Juni 2009, 94 Seiten, ISBN 978-3-86692-019-4

Heft 15: Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von Sonja Gerber, Stephan Richter und Karina Schuck
Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung
November 2009, 80 Seiten, ISBN 978-3-86692-114-6

Die Hefte stehen zum Teil auch kostenlos als pdf-Dateien zum Download zur Verfügung unter: http://www.akad.de/WHL-Schriftenreihe.192.0.html.

WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr
ISBN: 978-3-86692-114-6