

Hinweise zur Beantragung und zum Betrieb von Großgeräten der Nuklearmedizin an Universitätsklinika

Empfehlungen des Ausschusses für wissenschaftliche Geräte und Informationstechnik der DFG

Januar 2020

Basierend auf einem gemeinsamen Expertengespräch von DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) und DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin) im Jahr 2018

1. Einleitung

Kerngebiet der Nuklearmedizin ist die Diagnostik und Therapie von Erkrankungen mit Hilfe radioaktiver Substanzen, die an spezifische Zielstrukturen wie Rezeptoren, Antigene, Transportproteine und Enzyme binden. Grundlage ist das sogenannte Tracer-Prinzip, bei dem Biomoleküle in sehr niedriger Menge mit einem durch Bildgebung erfassbaren Signalgeber (Radioisotop, Farbstoff) verbunden werden. Während die Molekulare Bildgebung mit nuklearmedizinischen Methoden ein wesentliches Bindeglied zwischen dem modernen, molekularen Krankheitsverständnis einerseits und maßgeschneiderten molekularen Therapien andererseits darstellt, erweitert die nuklearmedizinische Therapie das Arsenal der molekularen Therapieformen. Nuklearmedizinische Methoden können eine Erkrankung oft bereits vor Auftreten von Symptomen oder strukturellen Veränderungen diagnostizieren, ihren Schweregrad quantitativ bestimmen und den Effekt von Therapien frühzeitig nachweisen. Sie unterscheiden sich damit wesentlich von der morphologischen Bildgebung und auch von der externen Radiotherapie, in der lokale Dosisverteilungen durch physikalisch-technische und nicht radiopharmazeutische Maßnahmen realisiert werden können. Synergistische Effekte ergeben sich sowohl diagnostisch (Hybrid-Bildgebung) als auch therapeutisch (bildgeführte Radiotherapie, kombinierte interne-externe Radiotherapie).

Die Nuklearmedizin wird nicht nur durch gerätetechnische und radiopharmakologische Entwicklungen bestimmt, sondern auch durch den generellen medizinischen Fortschritt (Anforderungen aus der individualisierten Therapie) und die Regularien nach Arzneimittelgesetz (AMG) und der Strahlenschutz-Gesetzgebung. Insbesondere stellen die Entwicklung und die GMP-konforme Herstellung von Radiopharmazeutika eine Herausforderung dar.

Die folgenden Betrachtungen sollten bei der Beantragung von Großgeräten für die Nuklearmedizin in den DFG-Großgeräteprogrammen (siehe www.dfg.de/wgi) Beachtung finden.

2. Kapazitätsplanung

Es wird eine zunehmende Breite des Spektrums an Radionuklidtherapien registriert. Ein geringer Rückgang von stationären Radiojodtherapien und -diagnostik wird durch die Zunahme gezielter onkologischer Therapien (PSMA, PRRT, SIRT) überkompensiert. Zudem steigt in der Folge die Komplexität der stationären nuklearmedizinischen Fälle an. Besondere Herausforderungen stellen Therapien mit myeloablativem Konzept sowie individuelle Dosimetrien dar. Eine Umverteilung in den ambulanten Bereich ist deshalb nicht zu erwarten. Allerdings existieren auch primär ambulante Therapien (z.B. Radiosynoviorthese und 223-Ra), deren Zahlen zurzeit konstant sind.

Im Bereich der Diagnostik ist zwischen der konventionellen Bildgebung mit Gamma-Strahlern und der PET zu unterscheiden. In beiden Bereichen ergibt sich aus den Bedürfnissen der modernen molekularen Medizin (individualisierte Therapieplanung), aus der Entwicklung von neuen Radiopharmaka, aus der Zunahme der Radionuklidtherapie-begleitenden Bildgebung und aus dem Mehrwert von Hybridbildgebungsansätzen ein deutliches Wachstumspotenzial.

3. Personalplanung, Strahlenschutz, Qualitätssicherung

Der Betrieb einer modernen universitären Nuklearmedizin erfordert eine angemessene personelle (Medizinphysiker) und apparative Ausrüstung zum Zweck der Methodenentwicklung, im Strahlenschutz, für die Qualitätssicherung und den klinischen und wissenschaftlichen Betrieb der digitalen Bildverarbeitung, -verteilung und -dokumentation (RIS, PACS).

Die personelle Ausstattung (Fachärzte, technisches Personal, Medizinphysik/MPE) muss den behördlichen Vorgaben und denen der Strahlenschutz-Gesetzgebung Rechnung tragen. Diese orientieren sich an der Geräteausstattung und dem Umfang der Radionuklidtherapie. Darüber hinaus macht das AMG Vorgaben bezüglich der personellen Ausstattung für die Herstellung von Radiopharmaka auf Basis des § 13 AMG. Für die notwendigen Schulungen (sowohl für nuklearmedizinische Krankenversorgung als auch Forschung) sind ausreichend Kapazitäten in der Lehre einzuplanen.

4. Investitionsplanung

Der Innovationszyklus nuklearmedizinischer Geräte oder Hybrid-Geräte ist mit 5 Jahren deutlich kürzer als ihre (finanztechnische) Laufzeit. Neue, z.B. digitale Detektor-Technologien, Vergrößerung der Kamera-Gesichtsfelder, organspezifische Kamerasysteme, neue Hybridsysteme und Target-Technologien in der Radionuklidherzeugung tragen hierzu bei.

Von Vorteil ist, dass durch den vergleichsweise modularen Aufbau vieler Bildgebungs­großgeräte technische Neuerungen manchmal durch Upgrades möglich sind, und nicht das komplette Gerät ersetzt werden muss. Soweit technische Upgrades neue (Bildgebungs-)Anwendungen erlauben und finanziell im Bereich einer Geräteinvestition liegen, sollten sie wie eigenständige Investitionen eingeplant werden.

5. Bildgebungsmodalitäten

Die Anzahl der insgesamt vorhandenen Szintillationskameras ist befriedigend, jedoch gibt es deutliche regionale Unterschiede und eine erhebliche Überalterung. Standardgeräte sind Doppelkopf-SPECT/CT und PET-Hybrid-Geräte, wobei in jeder Abteilung/Klinik mindestens ein SPECT/CT und ein PET/CT installiert sein sollten. Optische und opto-akustische Bildgebung stellen im Rahmen von Molekularer Bildgebung wichtige Ergänzungen bzw. Voraussetzungen dar. Auch bei der Sonographie, die ebenfalls sowohl morphologische als auch funktionale Bildgebung erlaubt, geht die Entwicklung zur Akquisition hochauflöser tomographischer Datensätze mit sequenzieller Nachbearbeitung wie bei SPECT, PET, CT und MRT. Die prä-/intra-operative Bildgebung ist im Rahmen z.B. der Wächterlymphknoten-Biopsie eine zunehmend angewandte Methodik.

Vor dem Hintergrund akuter Untersuchungen zur Erstdiagnose bzw. des Erst-Stagings sowie der Therapiesteuerung ist eine kontinuierliche Auslastung der Geräte nicht möglich, zumal Ausfallkonzepte Redundanz vorsehen. Folgende Untersuchungszahlen pro Jahr und pro Gerät in der klinischen Routine (Untersuchungen/Therapien) können in einer für die Nuklearmedizin zentralisierten Infrastruktur als Auslastungs­obergrenzen angesehen werden:

SPECT/CT und Gammakameras	1.000 – 2.500 Untersuchungen (je nach Komplexität)
PET/CT-Ganzkörperuntersuchungen	2.000 Untersuchungen
PET/MR	500 - 1.000 Untersuchungen (je nach Komplexität)

Ein zusätzlicher Bedarf stellt sich mit dem Einsatz der Geräte im wissenschaftlichen Bereich ein.

Im Rahmen der Arbeits- und Katastrophenmedizin ist ebenfalls eine ausreichende apparative Ausstattung vorzusehen. So werden z.B. hochempfindliche Ganzkörperzähler und Multikanalanalysen bevorzugt in regionalen Strahlenschutz­zentren vorgehalten.

6. Datenmanagement

Im Sinne eines effektiven Patientenmanagements ist die Einbindung von Befunden und Bilddaten in Krankenhausinformations- und PACS-Systeme erforderlich. Die Integration von Bilddaten in die Bestrahlungs- oder Operationsplanung stellt an die Durchführung einer Szintigraphie die Anforderung identischer Positionierung bzw. eines zum Therapieplan definierten Bezugs. Zusätzlich zu den klinisch wichtigen Schnittstellen zwischen KIS, PACS und Bestrahlungsplanung ist eine gute Verbindung dieser „Klinikwelt“ zur „Forschungswelt“ anspruchsvoll, aber unabdingbar. Konventionelle PACS-Systeme sind aktuell zu unflexibel für die Forschung, da sie Rohdaten („list-mode“ Daten) oder quantitative Bilddaten, die in der Nuklearmedizin - im Gegensatz zu anderen Bereichen der medizinischen Bildgebung - durchaus typisch sind, nicht verwalten können. Aktuell werden häufig individuelle Eigenentwicklungen genutzt, erstrebenswert wäre aber eine geeignete Weiterentwicklung der klinischen PACS-Umgebungen zur Integration.

Neue Ansätze wie Big-Data-Analysen oder Radiomics von umfangreichen Bild- und Patientendaten erfordern eine systematische Integration von Klinik- und Forschungswelt, wenn die Datensätze der Krankenversorgung für die Forschung zugänglich gemacht werden sollen.

7. Radiopharmazie

Der überwiegende Anteil sowohl diagnostischer als auch therapeutischer Radiopharmaka ist kommerziell nicht erhältlich und muss demzufolge von der jeweiligen Universitätsklinik selbst hergestellt werden. Bedingt durch die kurzen Halbwertszeiten der zum Einsatz kommenden Radionuklide sowie das mangelnde Vermarktungspotential sind diesbezüglich keine Änderung in absehbarer Zukunft zu erwarten.

Die Eigenherstellung auf der Rechtsgrundlage einer Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) für die Herstellung klinischer Prüfpräparate und diagnostischer Radiopharmaka, die auf der Rechtsgrundlage der AMRadV in Verkehr gebracht und angewendet werden dürfen, erfordert zwingend die Einhaltung der gängigen GMP-Anforderungen. Dies hat insbesondere Konsequenzen für die Lüftungstechnik, um die geforderten Reinraumklassen gewährleisten zu können. Die Eigenherstellung von Radiopharmaka auf Grundlage des § 13 Abs 2 b erfordert juristisch zwar nicht zwangsläufig GMP-Bedingungen, dennoch werden sich die Anforderungen an die Produktionsbereiche für die Herstellung dieser Radiopharmaka, die von den lokalen Aufsichtsbehörden gefordert werden, den GMP-Bedingungen mehr und mehr annähern. Daher ist es angeraten, an den Universitätskliniken Herstellungsbereiche vorzuhalten, die (ggf.

nach späterer Nachrüstung) den GMP-Anforderungen entsprechen. Unabhängig von der arzneimittelrechtlichen Grundlage der Herstellung und Anwendung sind für beide Szenarien die einschlägigen Vorgaben der Strahlenschutzverordnung zu beachten, was z.B. im Hinblick auf Abfallmanagement, Abwasser- und Abluftüberwachung sowie -bilanzierung Konsequenzen hat. Ebenso ist die apparative Ausstattung einer klinischen Radiopharmazie weitgehend unabhängig von der arzneimittelrechtlichen Grundlage der Herstellungstätigkeiten und muss neben der Produktion auch eine umfangreiche Analytik ermöglichen (s. auch Anlage 1). Die Ausführungsbestimmungen des AMG machen darüber hinaus indirekt Vorgaben über den minimalen Personalumfang, der für einen Herstellungsbetrieb mit Herstellungserlaubnis erforderlich ist (Leiter Herstellung, Leiter Qualitätskontrolle, Sachkundige Person). Insgesamt ist das Finanzvolumen der vorzuhaltenden Infrastruktur einer universitären klinischen Radiopharmazie annähernd dem des Bildgebungsbereiches gleichzusetzen.

Sofern auch Markierungsisotope mit extrem kurzen Halbwertszeiten und/oder solche, die nicht über einen Radionuklidgenerator erhältlich sind, zum Einsatz kommen sollen, müssen Installation und Betrieb eines Zyklotrons in Erwägung gezogen werden, zumal der Bezug von Markierungsvorstufen wie z.B. Fluor-18 zur Radiomarkierung nicht nur logistische Probleme birgt, sondern streng genommen auch an eine Zulassung der Markierungsvorstufe durch den Hersteller gebunden ist.

Für Forschungstätigkeiten im Bereich der Entwicklung und Optimierung von Radionuklid-Produktionswegen ist die räumliche Nähe zu einem Zyklotron ohnehin unabdingbar.

Für quantitative Auswertungen, insbesondere mit PET, ist oftmals die Bestimmung der „Input-Funktion“ notwendig, so dass ein entsprechend ausgestattetes Blutlabor vorzuhalten ist (s. Anlage 1), das oftmals auch im räumlichen Bereich der Radiopharmazie angesiedelt ist.

Ferner sollte die Möglichkeit gegeben sein, organisch-chemische Präparationen von u.a. Precursor-Molekülen und Referenzstandards durchzuführen, um kommerzielle nicht erhältliche Substanzen synthetisieren zu können. Hierfür sind entsprechende Abzugskapazitäten und Syntheseausrüstung vorzusehen (Anlage 1).

8. Präklinische Bildgebung und Therapie

Die universitäre Nuklearmedizin umfasst auch Methodologie zur präklinischen, experimentellen molekularen Bildgebung und Therapie. Hierzu ist nicht nur dedizierte Messtechnik notwendig (Kleintier-PET/CT, -PET/MRT, -SPECT/CT, optische und opto-akustische Bildgebung, Autoradiographie, Bestrahlungseinrichtung), sondern auch passende Laborräume unter Berücksichtigung der Anforderungen des Strahlenschutzes, der biologischen Sicherheit (S1/S2), sowie der Langzeit-Tierhaltung für die serielle Beobachtung chronischer Krankheitsmodelle am Kleintier. Die multimodale bzw. Hybrid-Bildgebung (z.B. Kombination von PET oder SPECT mit Fluoreszenz- oder optoakustischer Bildgebung) wird im präklinischen Umfeld häufig eingesetzt und bedingt aufgrund der radioaktiven Komponente, dass komplementäre Modalitäten im Strahlenschutzbereich verfügbar sein müssen. Gleiches gilt für molekularbiologische und mikroskopische Ex-Vivo Methoden zur Validierung (z.B. FACS, Fluoreszenz-Mikroskopie).

Die Einsatzbereiche der präklinischen molekularen Bildgebung umfassen zum einen die Entwicklung und Translation neuer Radiopharmaka für Diagnostik und Therapie, bzw. die Entwicklung und Erprobung neuer hochauflösender Messtechnik. Darüber hinaus wird die präklinische Bildgebung jedoch besonders auch – analog zum klinischen Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik – als Service (Core-Unit) für ein breites Spektrum an Forschungspartnern eingesetzt, indem etablierte Tracer und Techniken genutzt werden, um Krankheitsmodelle und therapeutische Interventionen präklinisch im Verlauf zu charakterisieren und somit für die Translation in die spätere klinische Anwendung vorzubereiten.

Weitere Auskünfte erteilt:

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Dr. Christian Renner

Tel. 0228/885-2324

E-Mail: christian.renner@dfg.de

Anlage 1: Empfohlene Geräteausstattung für Herstellung und Qualitätskontrolle einer klinischen Radiopharmazie

Heißzellen

Abfüllzelle(n)

Abgeschirmte Radionuklidabzüge

Sterilwerkbänke

Dosiskalibratoren

Bohrlochmessplatz

HPLC-Systeme

Fraktionssammler

Gaschromatographen

Gammaspektrometer

Endotoxin-Testgerät

Dünnschicht-Scanner

pH-Sonden

Gammacounter

Zentrifugen

Fraktionssammler

Analysengeräte für Wareneingangskontrollen

Brutschränke

Autoklav

Explosionsgeschützte Kühlschränke

Gefriergeräte

Lösungsmittelschränke