

Ein zeitgemäßer Partner für SPECT

Ein neues SPECT-Radiopharmazeutikum zur Darstellung der metabolischen Herzaktivität verspricht eine drastische Verbesserung bei der Diagnose von Herzinfällen.

Von Tim Friend

Ein in Cambridge, Massachusetts, USA, beheimatetes Unternehmen, Molecular Insight Pharmaceuticals, hat ein Pharmakon für Patienten entwickelt, die unter akutem Koronarsyndrom leiden – ein Sammelbegriff, der jeden ischämischen Zustand, vom Herzinfarkt bis hin zur einfachen Angina, umfasst. Bisher durchgeführte klinische Studien zeigen, dass mit Zemiva™ Ischämien sowohl in ihrem Entwicklungsstadium als auch bis zu 30 Stunden nach dem Auftreten des Ereignisses und der Wiederherstellung des normalen Blutflusses erkannt werden können.

Laut Dr. John Babich, Vorsitzender und Wissenschaftlicher Direktor von Molecular Insight Pharmaceuticals, ist Zemiva speziell auf die schnelle Diagnose von Myokardischämie in der Notaufnahme oder jedem anderen klinischen Umfeld mit Zugang zu einem konventionellen SPECT-Scanner ausgelegt. Der SPECT-Tracer kann von besonderem Vorteil für die Patienten sein, die unwissentlich einen Herzinfarkt erlitten und einen ärztlichen Besuch hinausgezögert haben.

„Wir glauben, dass ein wesentlicher Bedarf an Abklärungsmaßnahmen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom in der Notaufnahme besteht. Heute werden fünf bis acht Millionen Patienten mit Symptomen, die auf akute Koronarschämie, Myokardinfarkte oder einen sich entwickelnden Herzinfarkt hinweisen, in die Notaufnahme eingeliefert. Der Arzt möchte natürlich über die Symptome schnellstmöglich eine Diagnose stellen“, erklärt Babich. Nach derzeitigem Stand kann bei drei bis vier Millionen dieser Fälle eine definitive Diagnose die stationäre Aufnahme und mehrere Tage voller Tests in Anspruch nehmen und so mitunter zu einer kritischen Behandlungsverzögerung führen.

Koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten und nach Angaben des National Center for Health Statistics jedes Jahr für nahezu 700.000 Todesfälle verantwortlich. Jährlich werden mehr als 650.000 Herzinfälle gemeldet, die über 350 Milliarden Dollar an direkten medizinischen Kosten verursachen. Ungefähr sechs Milliarden Dollar der dabei im Krankenhaus anfallenden Kosten hängen mit der Zeit zusammen, die mit den derzeitigen diagnostischen Verfahren zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Ischämie erforderlich ist. Darüber hinaus werden jedes Jahr ca. 40.000 Patienten aufgrund von Fehldiagnosen zu früh nach Hause geschickt – obwohl sie gerade erst eine Herzattacke überstanden haben.

Schnellere Diagnose = Kosten Sparen

Patienten mit akuten oder kürzlich aufgetretenen Brustschmerzen werden in der Notaufnahme einer Reihe von Untersuchungen unterzogen: Anamnese, Elektrokardiogramm (EKG) und Bluttests. Das EKG macht deutlich, ob der Patient in der Vergangenheit einen Herzinfarkt hatte, aber bei nahezu der Hälfte aller akuten Herzattacken erscheint es unauffällig. Bluttests können Enzyme detektieren, wie zum Beispiel Troponin oder Kreatinkinase, die auf ischämisch geschädigte Herzzellen hinweisen, liefern jedoch keine Information über das Vorliegen oder eine Vorgeschichte von Ischämie. Troponinwerte können auch bei einem akuten Herzinfarkt und für bis zu zwölf Stunden nach dem Ereignis im Normalbereich liegen.

Die üblichen Symptome, die einen Patienten dazu veranlassen, einen Arzt aufzusuchen – Brustschmerzen, Magen-



DR. JOHN BABICH, Vorsitzender und Wissenschaftlicher Direktor von Molecular Insight Pharmaceuticals.



DR. VASKEN DILSIZIAN, Leiter der Kardiovaskulären Nuklearmedizin und Kardialen PET an der Universität Maryland in Baltimore, USA.

beschwerden, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühle –, sind in vielen Fällen unspezifischer Natur. „Wenn wir die Ursache von Brustschmerzen herausbekommen wollen, sehen wir uns einer enormen Herausforderung gegenüber, da kardiale Symptome oft nur vager Natur sind oder auch durch andere Erkrankungen, wie zum Beispiel gastrointestinale Störungen, vorgetäuscht werden können“, sagt Dr. Vasken Dilsizian, Professor für Medizin und Radiologie sowie Leiter der Kardiovaskulären Nuklearmedizin und Kardialen PET an der Universität Maryland in Baltimore, USA.

Sind Symptome und Testergebnisse nicht eindeutig, wird der Patient vielleicht in der Klinik behalten, um weitere Blutuntersuchungen und schließlich eine SPECT-Durchblutungsuntersuchung durchzuführen. Laut Babich wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass die SPECT-Bildgebung bei Patienten mit Brustschmerzen klare medizinische und wirtschaftliche Vorteile in der Notaufnahme haben kann. Allerdings werden diese konventionellen Durchblutungsuntersuchungen durch die Art der verwendeten Tracer limitiert. So müssen diese Marker beispielsweise innerhalb von zwei Stunden nach Abklingen der Brustschmerzen eingesetzt werden. Blutflussstudien sind auch daher nur von relativem Wert, da sie nur ein gerade ablaufendes ischämisches Ereignis aufdecken können, so Dilsizian, der die klinischen Studien zu Zemiva leitet.

Zeit als Wichtigster Faktor

Zemiva macht sich zur Erkennung der direkten Auswirkungen von Ischämie auf das Herz den Status des kardialen Fettsäure-

metabolismus zu Nutze. Für das Herz sind Fettsäuren der primäre Brennstoff für die Energieerzeugung. Herzzellen erfordern einen kontinuierlichen Nachschub und ausreichenden Vorrat an Sauerstoff zum Verbrennen dieser Fettsäuren, erläutert Babich. Dieser Sauerstoff wird dem Herzen von einem kontinuierlichen Zustrom roter Blutkörperchen durch die Koronararterien zur Verfügung gestellt. Wenn ein Gerinnsel oder ein Spasmus diesen Fluss an Sauerstoff tragenden roten Blutkörperchen unterbricht oder wenn die Versorgung infolge von plaquebedingten Verengungen in den Arterien nicht ausreicht, schaltet das Herz auf ein zweites Brennstoffsystem um – die Kohlenhydrate.

Wie bei jeder Energiekrise wird auch hier auf alternative Brennstoffe umgestellt. Für das Herz ist dies die Glukose, so Dilsizian: „Unter normalen Bedingungen wird auf Sauerstoff zum Verbrennen von Fettsäuren zurückgegriffen, eine sehr effiziente Energiequelle. Unter anaeroben Bedingungen kann das Herz jedoch auf die Metabolisierung von Glukose wechseln.“

Zemiva ist der Handelsname für beta-Methyl-p-[123I]-jodphenylpentadekansäure (BMIPP). Diese Verbindung ähnelt Fettsäuren und ist an das häufig verwendete Radioisotop Jod-123 gebunden. Nach Injektion wird die Verbindung von den Fettsäuren verbrennenden Herzzellen aufgenommen, metabolisiert und setzt Photonen für die SPECT-Kamera frei. Ungenügend mit Sauerstoff versorgte, Glukose verbrennende Herzzellen nehmen den Tracer nicht auf. Tests zeigten, dass bereits zehn Minuten nach Injektion des Tracers mit der Aufnahme von Bildern begonnen werden kann. Bei konventio-

nellen Perfusionsmarkern wird in der Regel mit der Aufnahme von Bildern erst eine Stunde nach der Injektion begonnen. Nach Babich halten die ischämieinduzierten Änderungen beim Fettsäuremetabolismus bis zu 30 Stunden nach einem ischämischen Ereignis an, auch über die Normalisierung des Blutflusses hinaus, so dass sich ein ebenso langes diagnostisches Fenster ergibt. Lag keine Ischämie vor, so erscheint das Herz im SPECT-Bild homogen, und ein akutes Koronarsyndrom lässt sich schnell ausschließen.

Unterstützende Forschungen und klinische Studien

Das Konzept der metabolischen Bildgebung des Herzens wird hauptsächlich von einer klinischen Studie der Phase 2a mit Zemiva unterstützt, an der 32 Patienten beteiligt waren und deren Ergebnisse im Oktober 2005 in *Circulation* (2005; 112:2169-2174) veröffentlicht wurden. Dilsizian, als verantwortlicher Untersucher, und Kollegen führten an diesen Patienten mit belastungsinduzierter Ischämie Thallium-SPECT-Scans durch, denen über einen 30-Stunden-Zeitraum zu verschiedenen Zeitpunkten bei jedem Patienten ein einzelner Follow-up-Scan mit Zemiva folgte. Sie stellten eine enge Korrelation zwischen den in den Thallium-Scans sichtbaren ischämischen Regionen und den in den Zemiva-Scans dargestellten Regionen mit Ischämie fest.

Dilsizian und Kollegen, einschließlich Babich als Mitautor der Veröffentlichung, zogen daraus folgenden Schluss: „Die meta-

bolische Bildgebung mit BMIPP eignet sich zur Identifizierung von Patienten mit vor kurzem aufgetretener belastungsbedingter Myokardischämie. Nach unserer Ansicht unterstützen diese Ergebnisse das Konzept, dass BMIPP-Bildgebung erfolgreich zur Darstellung der metabolischen Spuren eines belastungsbedingten ischämischen Ereignisses (als „Ischemic Memory“ bezeichneter Effekt) eingesetzt werden kann.

Der Begriff Ischemic Memory bezieht sich auf das Fortbestehen des metabolischen Signals, so Babich, das im Prinzip wie die von einem Herzanfall hinterlassenen forensischen Fingerabdrücke betrachtet werden kann.

„Für uns zeigen die Daten, dass mit Zemiva Regionen mit verringertem Fettsäuremetabolismus in Ruhe detektiert werden können; diese Regionen entsprechen den Bereichen mit stressinduzierten kardialen Durchblutungsdefekten. Die Korrelation mit der Stressperfusionsbildgebung wurde für einen Zeitraum von bis zu 30 Stunden nach Beendigung der Belastungsstudie und Normalisierung des Blutflusses festgestellt“, sagt Babich. Die erforderlichen Zulassungsstudien für Anwendungen in der Notaufnahme werden derzeit erarbeitet und sollten noch in diesem Jahr beginnen. Wenn sich diese Studien als erfolgreich erweisen, würde Zemiva schon 2009 die Zulassung für die schnelle Diagnose von Myokardischämie bei Patienten mit Brustschmerzen, sei es in der Notaufnahme oder in der Arztpraxis, erhalten können. Babich und Dilsizian stimmen darin überein, dass ein relativ einfacher 30-Minuten-SPECT-Scan mit Zemiva den Bedarf an konventionellen dia-

Ischemic Memory

BMIPP Phase 2: Reversible Ischämie nach Belastung wird 5 Stunden später in Ruhe mit Hilfe von BMIPP festgestellt.

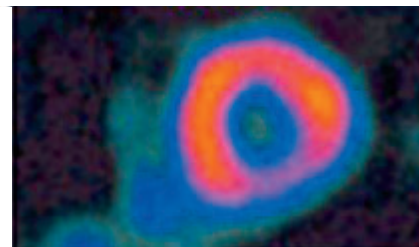
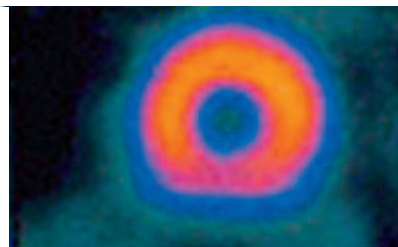
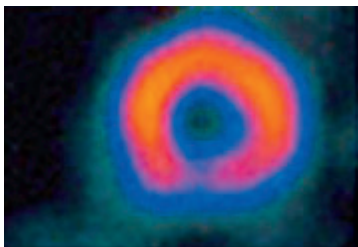
Blutfluss Thallium

BMIPP

Belastung

Ruhe

Ruhe



Ischämische Regionen detektiert nach 20 Minuten Belastung

Aufnahme 3 Stunden später zeigt vitales Herzmuskelgewebe

Verringerter Fettsäuremetabolismus zeigt Ischemic-Memory-Effekt an

Gesamtzeit > 4 Stunden

5 Stunden nach Belastung

BMIPP = 15-(p-Jodphenyl)-R,S-methylpentadekansäure. Quelle: Dilsizian V. et al. *Circulation* 2005; 112:2169-2174

agnostischen Tests verringern könnte, so dass sich der Zeitraum bis zur definitiven Diagnose eines Herzinfalles oder eines ischämischen Ereignisses um Stunden oder sogar Tage verkürzen würde und viele unnötige Krankenhauseinweisungen entfallen könnten. Eine vor einigen Jahren im *Journal of the American Medical Association* (JAMA, 4. Dez. 2002, Bd. 288, Nr. 21) veröffentlichte Studie kam zu dem Ergebnis, dass Perfusionsbildgebung mit Tc-99 bei Patienten mit Symptomen kardialer Ischämie in der Notaufnahme die Häufigkeit von Aufnahmen in die Klinik um zehn Prozent senken kann. Die Studien zeigten ebenfalls, dass die kardiale Bildgebung mit Radiopharmazeutika in der Notaufnahme unnötige und kostenintensive Klinikeinweisungen von Patienten ohne Anzeichen von Ischämie verringern und bei schwereren kardialen Ereignissen die Anzahl von Fehldiagnosen senken kann. Hochrisikopatienten können dadurch schneller eine angemessene Behandlung erhalten.

In anderen Studien wurde nach Babich gefunden, dass Perfusionsbildgebung des Herzens bei Patienten mit ischämischen Symptomen die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von 3,8 auf 1,4 Tage verkürzen und dadurch die Kosten der stationären Versorgung des Patienten von ca. 9.000 Dollar pro Patient auf ca. 4.500 Dollar pro Patient senken kann.

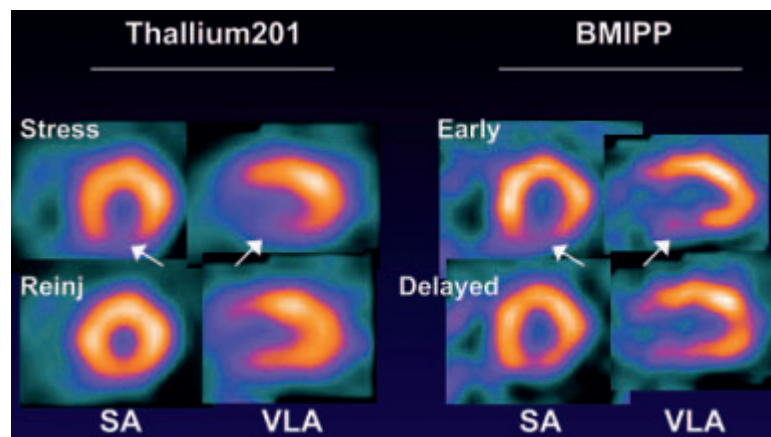
Zemiva – praktische Anwendung

Aus infrastruktureller Sicht könnte Zemiva in den meisten Kliniken und Krankenhäusern eingesetzt werden, ohne dass neue Geräte angeschafft werden müssten. Der Großteil der stationären Einrichtungen und Ambulanzen für Nuklearmedizin verfügt bereits über einen SPECT-Scanner, mit dem die Untersuchung durchgeführt werden kann.

„Die Bildgebung mit Zemiva wird in Ruhe an einer standardmäßigen SPECT-Kamera in 30 Minuten durchgeführt. Ein Belastungstest ist nicht erforderlich. Nach unseren Schätzungen sind in den Vereinigten Staaten ca. 14.000 solcher Kameras installiert, mit mindestens einer Kamera in jedem akkreditierten Krankenhaus“, sagt Babich.

Entsprechend dem derzeit üblichen Vorgehen, auf eine Referenzdatenbank von Normalaufnahmen zurückzugreifen, entwickelt Molecular Insight Pharmaceuticals derzeit eine Datenbank mit Normal-Herzscans, die mit Zemiva erzeugt wurden und in ein Softwarepaket für den die Scans in der Klinik interpretierenden Arzt integriert werden sollen.

„Wir wollen dem Arzt eine Datenbank mit Normalaufnahmen zur Verfügung stellen, aus der ersichtlich ist, wie sich Zemiva im gesunden Herzen verhält“, sagt Babich. Es ist geplant, volumetrische SPECT-Scans von 60 gesunden Männern und Frauen unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Größe zusammenzustellen, die einen normalen Funktionsbereich umfassen.



EINE ENGE KORRELATION ist zwischen den ischämischen Regionen auf den Thallium-Scans (links) und jenen auf den Zemiva-Scans (rechts) zu sehen.

Babich, Dilsizian und ihre Kollegen machen sich bereits über weitere Anwendungen für die metabolische Bildgebung des Herzens Gedanken. Eines der wichtigsten Gebiete dabei ist Herzinsuffizienz, die für Patienten nach überstandener Herzinfalle ein zunehmend wichtigeres Thema wird. Mit konventionellen Methoden ist es jedoch schwierig, zwischen vernarbtem oder permanent geschädigtem Herzmuskelgewebe und hibernierendem Myokardgewebe zu unterscheiden. Nach Babich sollte der Arzt mit Hilfe eines Zemiva-SPECT-Scans des Herzens feststellen können, ob der Metabolismus prinzipiell noch funktioniert und der Patient demzufolge durch Revascularisierung des Herzens mit Bypass-Transplantaten erfolgreich behandelt werden könnte.

Babich meint ebenfalls, dass regelmäßige SPECT-Scans mit Zemiva zur Überwachung der pharmakologischen Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden könnten. Gleichmaßen könnte es das Verfahren dem Arzt erleichtern, die Therapie für den jeweiligen Patienten schneller und wirksamer zu individualisieren, als es mit gegenwärtigen Methoden möglich ist.

„Die prompte und genaue Diagnose von kardialer Ischämie ist landesweit ein wichtiges Thema bei der Gesundheitsversorgung. Für ein Bildgebungsagens wie Zemiva besteht Bedarf, da es sich durch rasche Diagnose, Verringerung von unnötigen Klinikeinweisungen und weitere Einsparungen von Ausgaben für die Gesundheitsversorgung auf mehreren Ebenen auswirken kann“, sagt Dilsizian.

Autor: Tim Friend ist freiberuflicher Journalist für Medizin und Wissenschaft aus Alexandria, Virginia, USA. Er ist Autor des Buchs „Animal Talk: Breaking the Codes of Animal Language“ und arbeitet derzeit an einem zweiten Buch über die Entdeckung einer neuen Lebensform auf der Erde, das im Oktober 2006 erscheinen soll. Er war von 1987 bis 2003 Reporter der USA Today.