

**Redegørelse vedrørende klinisk PET-skanning  
med FDG**

*– med særlig henblik på kræftdiagnostik*

## Indhold:

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I) SAMMENFATNING .....</b>                                                                           | <b>3</b>  |
| <b>1. INDLEDNING.....</b>                                                                               | <b>7</b>  |
| <b>2. TEKNOLOGIEN PET-SKANNING.....</b>                                                                 | <b>8</b>  |
| 2.1 Udstyret/Modaliteten.....                                                                           | 10        |
| <b>3. LOVGIVNING .....</b>                                                                              | <b>10</b> |
| 3.1 Lægemedelaspektet ved FDG produktion .....                                                          | 11        |
| 3.2 Krav i henhold til strålebesskyttelseslovgivningen ved produktion, distribution og brug af FDG..... | 11        |
| 3.3 Strålehygiejne .....                                                                                | 12        |
| <b>4. EVIDENS FOR KLINISK BRUG AF PET-SKANNING .....</b>                                                | <b>14</b> |
| 4.1 Gennemgang af resultater .....                                                                      | 15        |
| 4.2 Samlet konklusion .....                                                                             | 19        |
| <b>5. ØVRIG UDENLANDSK MTV-LITTERATUR .....</b>                                                         | <b>20</b> |
| <b>6. PROBLEMSTILLINGER OMKRING FDG PRODUKTION SAMT DISTRIBUTION AF FDG .....</b>                       | <b>21</b> |
| 6.1 Fremstilling af FDG.....                                                                            | 21        |
| 6.2 FDG produktion nu og i fremtiden.....                                                               | 22        |
| 6.3 Priser på FDG, nu og i fremtiden .....                                                              | 23        |
| <b>7. NUVÆRENDE ORGANISERING .....</b>                                                                  | <b>24</b> |
| <b>8. SCENARIER FOR EN EVENTUEL FREMTIDIG UDVIDELSE AF PET ANVENDELSEN .....</b>                        | <b>26</b> |
| 8.1 Centraliseringsscenariet .....                                                                      | 26        |
| 8.2 Decentraliseringsscenariet .....                                                                    | 26        |
| 8.3 Organisatoriske/strukturelle perspektiver for PET-skanningen i Danmark .....                        | 27        |
| <b>9. ALTERNATIVE SPORSTOFFER .....</b>                                                                 | <b>28</b> |
| 9.1 Aktuelle alternative sporstoffer .....                                                              | 28        |
| 9.2 Udviklingsperspektiver.....                                                                         | 30        |
| <b>10. DIAGNOSTISKE UDVIKLINGSPERSPEKTIVER I DANMARK.....</b>                                           | <b>30</b> |
| <b>11. CENTER FOR EVALUERING OG MTVS FREMTIDIGE INDSATS PÅ OMRÅDET .....</b>                            | <b>32</b> |
| <b>12. REFERENCER .....</b>                                                                             | <b>33</b> |
| <b>13. APPENDIX (ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING).....</b>                                                | <b>34</b> |

## i) Sammenfatning

### Introduktion

PET-skanning (Positron Emissions Tomografi) er en avanceret nuklearmedicinsk billeddiagnostisk teknologi, som tilsyneladende er på vej mod betydende klinisk anvendelse – hovedsageligt inden for det onkologiske område. Ved PET-skanning anvendes et radioaktivt sporstof. Det langt mest anvendte sporstof er F-18-fluorodeoxyglukose (herefter FDG). Dette sporstof anvendes ved ca. 70-80% af alle kliniske PET-skanninger i Danmark – og hovedsageligt inden for kræftdiagnostikken. Nærværende redegørelse fokuserer i overvejende grad på skanning med FDG i kræftdiagnostikken.

### Teknologien

I en partikelaccelerator (cyklotron) produceres en radioaktiv isotop, som i et kemilaboratorium bygges sammen med et sporstof, i FDG's tilfælde sukker. Dette radioaktive lægemiddel injiceres i patienten. Sukker optages hurtigere i kræftsyge celler end i normale celler. Derfor vil koncentrationen af sporstoffet, og dermed radioaktiviteten, være størst i syge celler. Efterfølgende kan en billedoptagelse af radioaktivitetsfordelingen med en PET-skanner vise, om og hvor der findes tumor og metastaser.

### Udstyret

Der findes to hovedgrupper af PET-skannere: dedikerede PET-skannere og hybrid-PET-skannere.

*Dedikerede PET-skannere* kan kun anvendes til PET-skanning. Fordelene ved de dedikerede skannere er, at billedkvaliteten er høj, og skanningstiden lille. Ulemperne er, at prisen er høj (10-12 millioner kr. pr. skanner), og at den anvendte radioaktivitetsdosis er relativ stor.

*Hybrid-PET-skannere* er gammakameraer, der forsynet med ekstraudstyr (coincidensudstyr) kan anvendes til en slags PET-skanning. Fordelene ved hybrid-PET-skannere er, at prisen er relativ lav (1 million kroner for ekstraudstyr og ca. 5 millioner kr. for en komplet skanner), og at den anvendte radioaktivitetsdosis er mindre end ved dedikeret PET. Ulemperne er, den noget længere skanningstid samt, at hybrid-PET-skannere ikke præsterer billeder af samme kvalitet som ved dedikeret PET. Det skal dog nævnes, at PET-skanningseksperter finder at billedkvaliteten hos de nyeste hybrid-PET-skannere nærmer sig den, man kender fra dedikeret PET.

### Lovgivning

FDG og andre radioaktive sporstoffer til brug i forbindelse med PET-skanning er underlagt 2 sæt lovkrav, dels dem der vedrører det forhold, at der er tale om lægemidler, dels dem der vedrører det forhold, at der er tale om radioaktive stoffer.

### Evidens for kliniske nytte

Det har ikke været kutyme at kræve sikre data for klinisk nytte af billeddiagnostiske metoder, f.eks. ved introduktionen af CT eller MRI. Det er imidlertid ikke uinteressant, om det for en forventelig bedre diagnostik også gælder, at den fører til dokumenteret klinisk/terapeutisk nytte for patienterne.

Der er i Center for Evaluering og MTV (CEMTV) udarbejdet en litteraturgennemgang, som redegør for evidensen vedrørende klinisk anvendelse af PET-skanning med FDG. Denne litteraturgennemgang kan findes på CEMTVs hjemmeside: [www.mtv-institut.dk](http://www.mtv-institut.dk)

Ved en gennemgang af litteraturen kan det samlet konkluderes for PET-skanning inden for områderne onkologi, kardiologi og neurologi, at evidensen på nuværende tidspunkt mangler eller er sparsom, især når det gælder de kliniske konsekvenser med hensyn til behandlingsbeslutninger og terapeutisk effekt af PET-skanning. Dette gælder selv inden for de områder, der i USA dækkes af Medicare – hvilket er PET-skanning ved lungekræft, hovedhalskræft og metastaser ved modermærkekræft.

Der er om lungekræft publiceret en enkelt undersøgelse, der belyser terapeutiske fordele ved at benytte PET-skanning. Derudover er der ikke publiceret data, der viser om PET-skanning medfører fordele for patienterne, såsom nedsat dødelighed og sygelighed samt sparede unødvendige indgreb, men resultaterne tyder i de fleste tilfælde på en forbedret diagnostik. Således synes PET-skanning at være en lovende metode til kræftdiagnostik.

Selvom der ikke er påvist terapeutisk nytte kan man, hvis den diagnostiske nøjagtighed kan bekræftes i større veludførte undersøgelser, i nogen grad antage, at der vil kunne være en terapeutisk nytte. Manglende evidens for en terapeutisk gevinst er ikke ensbetydende med evidens for manglende terapeutisk gevinst.

### **Produktion og distribution af FDG**

I Danmark fremstilles FDG kun på de 2 PET-centre (Århus Universitetshospital og Rigshospitalet). På baggrund af den stigende kliniske efterspørgsel og en væsentlig udbygning af kamerakapacitet, der kan udnytte dette specielle sporstof, forudses det, at den nuværende produktionskapacitet må øges inden for de næste år.

Det anslås, at de to nuværende produktionsenheder, som er opbygget med henblik på forskning, under maksimal udnyttelse næppe vil kunne producere mere end ca. 2700 patientdoser. PET-skanningseksperterne i CEMTV's arbejdsgruppe har således i et konservativt skøn anslået, at der i 2004 vil være en *efterspørgsel svarende til ca. 11. – 12.000 skanninger pr. år* og dermed 11. – 12.000 patientdoser, hvilket vil sige *godt 8 gange den nuværende produktion og godt 4 gange den maksimale produktion med de nuværende 2 produktionsenheder*.

Hvis ovenstående estimat vedrørende efterspørgslen holder stik, vil den indenlandske FDG-efterspørgsel kunne dækkes af de nuværende to forskningsbaserede enheder samt af en FDG-produktionsenhed, der fungerer på markedsvilkår, og er placeret centralt i landet.

Det anslås, at FDG kan produceres kommercielt i Danmark til en pris pr. patientdose på ca. 3000- 5000 kr. Prisen på kommercielt produceret FDG vil afhænge af såvel anlægs-, -produktions-, og driftsudgifter som af provenuets størrelse samt af de generelle markedsbevægelser.

Levering af FDG fra udlandet, hvilket i dag vil sige Tyskland, anslås, forudsat at der gives markedsføringstilladelse at kunne lade sig gøre til en pris pr. patientdose på ca. 10.000 kr. Altså ca. 2-3 gange dyrere end FDG leveret fra de to danske PET-centre.

### **Nuværende organisering af PET-skanningen i Danmark**

Der findes som nævnt to PET-centre i Danmark, ét på Rigshospitalet og ét på Århus Universitetshospital. Begge centre er i besiddelse af en partikelaccelerator og dedikerede PET-skannere.

Alle Danmarks klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger er i besiddelse af mindst et gammakamera, og hovedparten af disse vil kunne, hvis forsynet med coincidens udstyr, benyttes til hybrid-PET-skanninger. Således findes der på Herlev, Bispebjerg, Glostrup, Skejby, Århus KH, Viborg og Esbjerg sygehuse gammakameraer, som kan anvendes til hybrid-PET. Hybrid-PET-udstyr på Gentofte forventes taget i brug medio/ultimo 2001. Endvidere arbejder sygehusene i Hvidovre, Hillerød, Næstved, Køge, Holbæk og Aalborg med mere eller mindre fremskredne overvejelser om indkøb. Odense Universitetshospital overvejer indkøb af dedikeret PET-udstyr.

### **Scenarier for den fremtidige organisering af PET-skanningen i Danmark**

Afhængig af den teknologiske udvikling af skannerne, udbygning af FDG-produktionskapaciteten og amternes indkøbspolitik, kan man i grove træk forestille sig to scenarier for den fremtidige organisering af PET-skanningen i Danmark; et centraliseringsscenarie, hvor skanningerne og den faglige ekspertise samles omkring et lille antal PET-centre med hovedsagelig dedikeret PET; og et decentraliseringsscenarie, hvor indkøb af gammakameraer og coincidensudstyr muliggør, at skanningerne kan udføres på de klinisk fysiologisk / nuklearmedicinske afdelinger på centralsygehusene.

#### *Centraliseringsscenariet*

Ved centraliseringsscenariet samles skannerkapaciteten, hvilket sandsynligvis vil sige dedikeret PET-skannere, på nogle ganske få (2 eller 3) PET-centre i landet. *Styrkerne* er, at de dyrere og mere nøjagtige skannere samles; at personalet udelukkende skal beskæftige sig med PET-skanninger; at øgede muligheder for uddannelse og oparbejdelse af rutine i højere grad kan sikre kvaliteten i udførelse og fortolkning af skanninger; og sluttelig vil centraliseringsscenariet kunne bidrage til en mere styret udvikling på PET-skanningsområdet. *Svaghederne* ved scenariet er mindre fleksibilitet i udførelse af skanninger og dermed risiko for flaskehalsproblemer, og følgende problemer med at kunne dække efterspørgslen efter PET-skanninger.

#### *Decentraliseringsscenariet*

Det skal fremhæves, at decentraliseringsscenariet ideelt set først bør være relevant, hvis de væsentligt billigere gammakameraer forsynet med det nyeste coincidensudstyr viser sig at kunne præstere en skanningskvalitet, der er på højde med den, man kender fra dedikeret PET. I så tilfælde udfordres argumentet for en centralisering på mindst et væsentligt område; nemlig, at man for at sikre en tilstrækkelig høj kvalitet i skanningerne, er nødt til at anvende dedikeret PET. *Styrkerne* ved decentralisering er følgende, at man vil kunne opnå ikke bare en spredning, men også en udvidelse af skanningskapaciteten og dermed bidrage til en hurtigere og mere fleksibel skanningsprocedure. *Svaghederne* ved decentraliseringsscenarier er for det første, at det kan tænkes at svække mulighederne for sikring af tilstrækkelig faglig ekspertise – såvel kvalitativ som kvantitativ; at decentralisering vil påvirke mulighederne for systematisk vidensopsamling, rutineoparbejdelse m.m. For det andet må det forventes, at det begrænsede udbud af uddannet personale til betjening af udstyret og fortolkning af skanningerne vil sætte grænser for kapacitetsudnyttelse. For det tredje vil decentralisering kunne føre til store

forskelle i de udredningstilbud, som kan tilbydes regionalt, da ikke alle centralsygehuse har valgt, eller har mulighed for at satse på PET-skanning. For det fjerde vil decentralisering bidrage til en mindre styret udvikling på området. For det femte, vil decentralisering stille store krav til centralsygehuse med hensyn til afskærmning og andre strålehygiejniske tiltag; og sluttelig vil en decentralisering være afhængig af en udvidelse af FDG-produktionen.

De to scenarier, som er beskrevet ovenfor, er placeret i hver sin ende af et kontinuum, hvor den variable størrelse er centraliseringsgraden. Den sandsynlige fremtidige organisering af PET-skanningen i Danmark skal findes et eller andet sted på dette kontinuum, idet der næppe vil blive tale om et "enten eller" men mere sandsynligt et "både og".

### **CEMTV's fremtidige indsats på området**

PET-skanning er en teknologi i hastig udvikling. CEMTV vil løbende følge udviklingen, med henblik på, at beslutningstagere jævnligt informeres om nye resultater på området, således at det sikres, at disse resultater kan indgå i og danne grundlag for eventuelle beslutninger om ændringer i omfanget af det nuværende udbud af PET-skanning i Danmark. Desuden finder CEMTV, at det bør overvejes at fastlægge en *national udviklingsplan for udbredelsen af PET* med en klar arbejdsdeling og samarbejde mellem PET-centre og øvrige enheder med hensyn til forskning, udvikling og klinisk anvendelse. Arbejdet med en sådan plan kan tænkes at inddrage såvel sygehusejerne, som de centrale sundhedsmyndigheder og de videnskabelige selskaber.

## 1. Indledning

I begyndelsen af 1999 indledte MTV-instituttet (nu Center for Evaluering og MTV - CEMTV) overvejelserne vedrørende PET-skanning (Positron Emissions Tomografi).

På den baggrund blev der nedsat en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter fra landets 2 PET-centre på henholdsvis Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt repræsentanter fra Odense Universitetshospital og Statens Institut for Strålehygiejne. Efterfølgende er arbejdsgruppen blevet suppleret med Sundhedsstyrelsens sagkyndige på det strålebiologiske område og en repræsentant fra lægemiddelstyrelsen<sup>1</sup>. Gruppens primære opgave har været at følge PET-området og bidrage med ekspertbistand. I denne gruppes regi er der blevet udarbejdet et katalog, der gennemgår litteraturen med henblik på evidensen for klinisk brug af PET-skanning inden for områderne onkologi, kardiologi og neurologi. Nærværende redegørelse er blevet til i et samarbejde mellem arbejdsgruppen og Center for Evaluering og MTV.

Center for Evaluering og MTV støtter desuden via centerets MTV-pulje 3 projekter vedrørende PET på det onkologiske område. To projekter ser nærmere på anvendelsen af PET-skanning ved forskellige problemstillinger ved udredning af lungekræft, mens det sidste projekt vedrører anvendelsen af PET-skanning til udredning af metastaserende kræft i tyk- og endetarm.

PET-skanning er en avanceret nuklearmedicinsk billeddiagnostisk teknologi, som tilsyneladende er på vej mod betydende klinisk anvendelse – hovedsageligt inden for det onkologiske område. Det anslås således af CEMTVs arbejdsgruppe, at man i 2004 vil kunne forvente et behov på ca. 11.000 – 12.000 kliniske PET-skanninger om året. Området er præget af store investerings- og driftsudgifter, udfordringer til uddannelse og organisering samt etiske problemstillinger for såvel individ som samfund. På den baggrund er PET-skanning et velvalgt område for MTV.

Med teknologien PET er der tale om et ”moving target” forstået på den måde, at hastigheden hvormed teknologien udvikles er betydelig. Dette vanskeliggør en endelig stillingtagen til, hvorvidt, og i hvilket omfang, PET skal udbredes. Der synes derfor at være behov for at følge udviklingen på området og for til stadighed at vurdere resultaterne af nye videnskabelige undersøgelser med henblik på en løbende stillingtagen til den kliniske anvendelse af PET-skanning i Danmark.

Hensigten med denne redegørelse er at give en kortfattet beskrivelse af problemstillingerne med hensyn til klinisk anvendelse af PET-skanning, herunder at redegøre for den foreliggende evidens samt de teknologiske og organisatoriske/strukturelle udviklingsperspektiver, der synes at tegne sig.

### *Afgrænsning*

Ved PET-skanning anvendes et radioaktivt sporstof (tracer). Afhængig af diagnostisk område anvendes forskellige sporstoffer. Et enkelt sporstof har dog været dominerende – specielt ved diagnostik af kræftsygdomme, men også ved udredning af hjerte/kar-sygdomme, epilepsi og demens. Det drejer sig om sporstoffet F-18-fluorodeoxyglukose (herefter FDG). Dette sporstof anvendes ved ca. 70-80 % af alle kliniske PET-skanninger i Danmark, hvorfor nærvæ-

---

<sup>1</sup> Arbejdsgruppens sammensætning fremgår af redegørelsens appendix

rende redegørelse hovedsageligt vil koncentrere sig om PET-skanning med dette sporstof. Dog er der i kapitel 9 en kortfattet beskrivelse af andre sporstoffer.

## 2. Teknologien PET-skanning

PET-skanning er en avanceret billeddiagnostisk teknologi, der ved hjælp af et radioaktivt sporstof kan anvendes til diagnosticering af en række sygdomme.

PET-skanning har overvejende været anvendt inden for onkologi, kardiologi og neurologi. I løbet af de seneste år synes teknikken specielt inden for det onkologiske område at have vundet indpas som diagnostik redskab.

Ifølge en MTV-rapport fra den internationale netværk af MTV-institutioner, INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) er Danmark det land blandt de adspurgte, hvor der udføres 3. flest offentligt dækkede kliniske PET-skanninger pr. indbygger, kun overgået af USA og Schweiz – se tabel 1<sup>2</sup>.

*Tabel 1. Total antal offentligt dækkede PET-skanninger (samtlige sporstoffer) pr. 100.000 indbyggere (juni 1998 - juli 1999)*

| Offentligt sygesikringssystem<br>efter land eller region | Antal PET-skanninger<br>Pr. 100.000 indbyggere |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| VHA (USA)*                                               | 17.8                                           |
| Schweiz*                                                 | 17.2                                           |
| Danmark*                                                 | 14.2                                           |
| Australien                                               | 9.7                                            |
| Baskiske region (Spanien)                                | 6.5                                            |
| Finland                                                  | 3.6                                            |
| Québec (Canada)                                          | 3.3                                            |
| Madrid (Spanien)                                         | 0.4                                            |
| Holland                                                  | 0.3                                            |
| New Zealand*                                             | 0.2                                            |
| Katalonien (Spanien)                                     | 0.03                                           |

\* dataindsamlingsperioderne varierer.

*Kilde: INAHTA-rapport 1999*

Det skal her bemærkes, at tallene fra USA alene er baseret på antal PET-skanninger i regi af Veterans Health Administration, og derfor ikke kan opfattes som udtryk for det samlede antal skanninger i USA. Endvidere skal det bemærkes, at de danske tal er baseret på 6 måneders data, hvorfra et års aktivitet er estimeret. Endelig skal det anføres, at data i skemaet udelukkende baserer sig på de af de adspurgte INAHTA-medlemslande, som har tilvejebragt data til INAHTA-undersøgelsen. Tal modtaget fra Institute of Clinical PET (ICP)<sup>3</sup> december 2000 anslår det samlede antal solgte PET-doser til 170.000 i USA i 2000. Det må dog her under-

---

<sup>2</sup> Følgende lande er medlem af INAHTA: Australien, Canada, Chile, Cuba, Danmark, England, Finland, Frankrig, Holland, Israel, New Zealand, Norge, Schweiz, Spanien, Sverige, Tyskland, USA og Østrig.

<sup>3</sup> ICP er en industristøttet non-profit interesseorganisation, som søger at fremme forskning i PET og anvendelsen af PET i de kliniske miljøer. ICP har for nylig skiftet navn og hedder nu Academy of Molecular Imaging

streges, at dette tal er behæftet med usikkerhed, og ikke siger noget præcist om antal offentligt dækkede skanninger på landsplan. Det kan til sammenligning oplyses, at man i Holland i 1999 foretog ca. 4,3 og i 2000 ca. 4,9 kliniske skanninger med FDG pr. 100.000 indbyggere (Professor Willem Vaalburg, direktør, PET-Center, Groningen, personlig meddelelse). I Sachsen (Tyskland) var det tilsvarende tal for 1999 ca. 29 skanninger med FDG pr. 100.000 indbyggere (Dr.rer.nat. Peter Brust, afdelingsleder, PET-Zentrum, Dresden-Rossendorf, Dresden, personlig meddelelse).

Teknikken er introduceret som klinisk rutineundersøgelse til diagnostik af lungekræft, hovedhalskræft og metastaser ved modermærkekræft, bl.a. i centre i USA, Tyskland og Schweiz.

I Danmark anvendes klinisk PET-skanning i forbindelse med følgende kræftformer: modermærkekræft, kræft i spiserøret, lungekræft, hoved-hals kræft, lymfekræft, kræft i tyk- og endetarm, hjernesvulster, leverkræft og testikelkræft. PET-skanning anvendes endvidere hos patienter mistænkt for kræft (ukendt primærtumor), men hvor de gængse undersøgelser ikke har kunnet konstatere kræft. PET-skanning anvendes ligeledes ved iskæmisk hjertesygdom til skelnen mellem potentielt levedygtigt og irreversibelt beskadiget hjertemuskulvæv. Endelig anvendes PET-skanning i forbindelse med diagnostik af Alzheimers Sygdom og lokalisering af det sted i hjernen, hvor epilepsi udløses. Sidstnævnte anvendes som forberedelse for et eventuelt kirurgisk indgreb.

Teknologien er tæt knyttet til nuklearmedicin, idet der i en partikelaccelerator produceres et radioaktivt lægemiddel bestående af en isotop, der i FDG's tilfælde er koblet til sukker (glukose).

Patienten får lægemidlet injiceret. Sukker ophobes i højere grad i i kræftceller end i raske celler – formentlig p.g.a. et øget sukkerstofskifte i kræftcellerne. Derfor vil koncentrationen af sporstoffet og dermed radioaktiviteten være størst i syge celler. Efterfølgende kan en billedoptagelse af radioaktivitetsfordelingen med en PET-skanner vise, hvor der findes tumor og metastaser, da disse vil fremstå som lysende pletter (de lysende pletter kan dog også skyldes betændelse eller reaktion på strålebehandling). PET-skanning kan således non-invasivt måle aktive processer i organismen, og dette giver mulighed for funktionelt at skelne mellem kræftvæv og ”almindelige celleforandringer”, i modsætning til CT eller MR-skanninger, som alene karakteriserer strukturelle forandringer i vævet.

Selve fremstillingen af lægemidlet foregår ved, at der i en partikelaccelerator fremstilles radioaktive positronemittere med kort halveringstid. Efter fremstilling af isotopen i partikelacceleratoren transporteres den i lukkede skærmede rør til et radiokemilaboratorium, hvor isotopen bygges sammen med et ”bæremolekyle”, i FDG's tilfælde sukker. Efter en omfattende kvalitetskontrol af radiokemisk renhed etc. udleveres lægemidlet til patientbrug. Partikelacceleratorproducerede lægemidler er underlagt en række lovkrav, se nærmere herom i kapitel 3.

Strålekilden er positroner, som efter at have bevæget sig få millimeter i vævet smelter sammen med en elektron (annihilation), hvorefter massen omdannes til energi. Derved udsendes 2 gammastråler i hver sin modsatte retning (annihilationsstråling). Disse registreres i skanneren, og derved dannes et billede.

## 2.1 Udstyret/modaliteten

PET-skanninger kan udføres med to forskellige typer skannere. Den ene type kaldes *dedikeret PET*, eftersom der er tale om en type skanner, som er konstrueret specielt til at udføre PET-skanninger. Den anden type har flere navne – en almindelig anvendt forkortelse er hybrid-PET, men teknologien er også kendt under navne som PET i SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), gamma-PET, coincidens-SPECT eller fattigmænds-PET. Navne som alle betegner det samme udstyr, hvor et gamma-kamera forsynet med ekstraudstyr (coincidensudstyr), kan anvendes til en slags PET-skanning.

### *Dedikeret PET*

En dedikeret PET-skanner er begrænset til kun at anvende positron emitterende sporstoffer – denne type skannere kan, som ovenfor nævnt, altså kun anvendes til egentlige (dedikerede) PET-skanninger. En dedikeret PET-skanner koster mellem 10 og 12 millioner kroner og findes i Danmark kun på PET-centeret på Århus Universitetshospital og på PET- og Cyklotron-enheden på Rigshospitalet. Fordele ved dedikeret PET er en høj diagnostisk værdi og relativ kort skanningstid (45 min.), mens ulemperne er prisen og aktivitetsdosis (200 MBq FDG for hjerneskanninger/kardiologiske skanninger og 400 MBq FDG for onkologiske skanninger).

### *Hybrid-PET*

Blandt andet fordi dedikeret PET er dyrt, og antallet af skannere er begrænset, har man i løbet af de seneste 10 år forsøgt at udvikle et alternativ til dedikeret PET. Hybrid-PET betegner skanninger med et 2 eller 3-hovedet gammakamera, der forsynet med coincidensudstyr kan fremstille en slags PET-skanninger. Hybrid-PET kan kun anvendes til skanninger med sporstoffer med relativ lang halveringstid. Denne type skanner er væsentlig billigere end dedikeret PET, da det ekstra coincidensudstyr koster ca. 1 million pr. eksisterende gammakamera. Skal der indkøbes både gammakamera og coincidensudstyr er den samlede pris ca. 5 millioner kr.. Hybrid-PET-skanninger udføres i dag på 7 sygehuse i Danmark, og flere er ved at indkøbe eller overvejer indkøb af det nødvendige udstyr. Fordelen ved hybrid-PET er en noget lavere aktivitetsdosis end dedikeret PET (200 MBq FDG ved onkologiske skanninger) og den betydelig lavere pris. Ulemperne er noget længere skanningstid (1-2 timer); at hybrid-PET ikke kan anvendes til skanning med meget kortlevende isotoper; og sluttelig, at hybrid-PET på nuværende tidspunkt ikke yder den samme diagnostiske værdi som dedikeret PET på grund af dårligere billedkvalitet. Eksperter finder dog, at gammakameraerne og coincidensudstyret udvikles hurtigt, og at den diagnostiske kvalitet ved anvendelsen af de nyeste udstyr nærmer sig den, man kender fra dedikeret PET.

Som det vil fremgå af de følgende kapitler, vil det få stor betydning for organiseringen på området, om man vælger en model med visitering af patienter til centrale PET-centre med dedikeret PET-udstyr, eller om man prioriterer en decentralisering af PET-skanningen i form af indkøb af gammakameraer med coincidensudstyr eller dedikerede PET-skannere til de klinisk fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger.

## 3. Lovgivning

FDG er omfattet af 2 sæt lovkrav, dels dem der vedrører det forhold at der er tale om et *lægemiddel*, dels dem der vedrører det forhold at der er tale om et *radioaktivt stof*.

### **3.1 Lægemiddelaspektet ved FDG produktion**

FDG er et radioaktivt lægemiddel, og som sådan er det omfattet af de i EU gældende regler for lægemidler (Eudralex). EU-reglerne er implementeret i dansk lov via Bekendtgørelse af Lov om lægemidler og Bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler. FDG er, med det omfang og den art anvendelsen har nu, at betragte som et markedsført lægemiddel. Der kræves derfor en markedsføringstilladelse, der udstedes af Lægemiddelstyrelsen.

Der produceres for tiden FDG to steder i Danmark, nemlig på PET og Cyklotron-enheden på Rigshospitalet og på PET-Centret på Århus Universitetshospital. Førstnævnte har en markedsføringstilladelse, og en ansøgningsprocedure vedrørende markedsføringstilladelse er igangsat fra PET-Centret i Århus. Der er 5 brugere af FDG uden for centrene, men flere overvejer at påbegynde udførelsen af PET-skanninger. På grund af den korte halveringstid ( $T_{1/2} = 110$  minutter) er mulighederne for at importere FDG fra udlandet stærkt begrænsede. Der er ikke nogen udenlandske producenter, der har en markedsføringstilladelse i Danmark, selv om der har været en del interesse.

Kravet om en markedsføringstilladelse er indført for at kontrollere lægemiddelsikkerheden. For at få en markedsføringstilladelse, skal der udarbejdes en omfattende dokumentation. Produktionsstedet skal have en fremstillertilladelse, dvs. stedet skal godkendes mht. lokaler, udstyr, personale m.m. for at sikre at fremstillingen sker i overensstemmelse med almindelig GMP (good manufacturing practice). Produktionsstedet skal inspiceres og godkendes af Lægemiddelstyrelsens inspektører. Markedsføringstilladelsen er knyttet til stedet, og i dette tilfælde kan det være en sygehusafdeling, der er indehaver af tilladelsen.

Dokumentationen skal indeholde afsnit med administrative, farmaceutisk-kemiske, farmakologisk-toxikologiske og kliniske oplysninger. Disse oplysninger skal opstilles og udarbejdes i overensstemmelse med Eudralex. At udarbejde denne dokumentation er et ikke ubetydeligt arbejde, specielt vil det være tidskrævende den første gang. I mange tilfælde vil det også kræve yderligere analysearbejde, da der er krav om at analysemetoder og fremstilling skal være valideret. Dokumentationen skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen og danner grundlaget for en vurdering af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og effekt.

Med markedsføringstilladelsen følger forpligtigelser som f.eks. indberetning af bivirkninger og priser og vedligehold af dokumentationsmaterialet. Ændringer skal søges og godkendes før de må træde i kraft. En markedsføringstilladelse skal fornyes hver femte år. I forbindelse hermed skal man dokumentere, at man følger med udviklingen, og at anvendelsen af lægemidlet har været sikkert i den forløbne 5 års periode.

At søge om og at få og vedligeholde en markedsføringstilladelse kræver ressourcer både til personale og gebyrer. Gældende gebyrer fremgår af Bekendtgørelse om afgifter for lægemidler og lægemiddelvirksomheder.

### **3.2 Krav i henhold til strålebeskyttelseslovgivningen ved produktion, distribution og brug af FDG**

I henhold til Lov nr. 94 af 31. marts 1953 om brug m.v. af radioaktive stoffer kræves der tilladelse fra Sundhedsstyrelsen (Statens Institut for Strålehygiejne) til fremstilling, viderelevering og brug af FDG. Partikelacceleratorer, der anvendes til fremstilling af FDG, skal endvidere

godkendes af Sundhedsstyrelsen (Statens Institut for Strålehygiejne) i henhold til lov nr. 147 af 15. april 1930 om brugen af røntgenstråler m.v.

Tilladelse/godkendelse til indretning og drift af produktionsanlæg for FDG gives på baggrund af en konkret vurdering af det enkelte anlæg baseret på et omfattende og detaljeret ansøgningsmateriale. I ansøgningen skal der nøje redegøres for alle sikkerhedsmæssige og strålehygiejniske problemstillinger for anlægget under normaldrift og vedligeholdelse samt i uheldssituationer omfattende vurderinger af stråledoser til personalet og udslip af radioaktive stoffer til omgivelserne. Tilladelse/godkendelse vil indeholde nærmere specificerede betingelser for driften af produktionsanlægget og vil indebære godkendelse af en ansvarlig leder for anlægget (fysiker eller ingeniør).

For transport af FDG fra et produktionsanlæg til en klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling på et sygehus gælder Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 731 af 27. november 1989 om transport af radioaktive stoffer samt de relevante specifikke bestemmelser, der er givet for transport af farligt gods for de enkelte transportmåder (vej, jernbane, luft, sø). Bestemmelserne indeholder bl.a. krav til emballering, afmærkning, transportdokumenter, kvalitetssikring og kan også indeholde tidsmæssige restriktioner for gennemførelse af transporter af farligt gods.

For brugen af FDG til en nuklearmedicinsk undersøgelse på en klinisk-fysiologisk / nuklearmedicinsk afdeling på et sygehus gælder Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 954 af 23. oktober 2000 om brug af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier m.v. Bekendtgørelsen, som implementerer EU's direktiv om medicinsk bestråling (97/143/Euratom), er trådt i kraft 1. januar 2001. Bekendtgørelsen indeholder detaljerede bestemmelser for brugen af åbne radioaktive kilder herunder FDG til nuklearmedicinske undersøgelser omfattende følgende forhold:

*Tilladelse til indkøb og brug  
Ansvarsforhold (ansvarlig læge, ansvarlig fysiker)  
Strålebeskyttelse af personale  
Principper for berettigelse og optimering  
Strålebeskyttelse af patienter  
Kvalitetsstyring  
Opbevaring og bortskaffelse  
Indretning og godkendelse af laboratorier og andre lokaler*

Indeholder gammakameraer til SPECT lukkede radioaktive kilder skal Sundhedsstyrelsens (Statens Institut for Strålehygiejnes) tilladelse til indkøb og brug af disse indhentes på forhånd, og for brugen af disse gælder Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 918 af 4. december 1995. Indeholder gammakameraer til hybrid-PET afskærmningsmaterialer af uran skal dette anmeldes til Forskningscenter Risø i henhold til Udenrigsministeriets bekendtgørelse nr. 315 af 27. juni 1972 om kontrol med den fredelige udnyttelse af nukleare materialer.

### **3.3 Strålehygiejne**

Trods den relativt korte halveringstid, vil anvendelsen af F-18 give en væsentlig ny situation på mange afdelinger, fordi strålingen fra F-18 er meget anderledes end den velkendte fra Tc-99m. Hvad dette vil betyde for bestrålingen af patienter og personale, hvis anvendelsen af F-18 FDG vokser betydeligt, kan bl.a. vurderes ved sammenligning med velkendte tal for Tc-99m, f. eks. antallet af undersøgelser og de registrerede persondoser.

Nedbremsningen af positronerne afsætter energi omtrent der hvor henfaldet sker, og det er især denne energi, der bestråler patienterne. En stor del af den gennemtrængende annihilationstråling, der dannes ved nedbremsningen, undslipper patientens krop, og foruden at være den del af strålingen, der detekteres af PET-skanneren og bruges ved billedannelsen, er det denne stråling, som kan bestråle andre patienter og personalet, både i nærheden og over betydeligt større afstande, fordi annihilationstrålingen med sin højere fotonenergi er meget mere gennemtrængende end strålingen fra Tc-99m.

Stråledoser til patienterne fra F-18 FDG kan findes i Den Internationale Kommission for Strålebeskyttelses (ICRP) publikationer om radioaktive lægemidler (Publ. 80, 1998), og F-18 er en af isotoperne, der kan vælges i beregningsprogrammet, der beregner stråledoserne. Der findes således både tabelværdier for standardpersoner og mulighed for at beregne stråledosis til patienten, hvis der skulle være væsentlige afvigelser mellem standardmodellen og fordelingen af F-18 i kroppen på f.eks. en kræftpatient.

Til dosimetriberegningerne antages det i standardmodellen, at hhv. 4 og 6 % af aktiviteten optages af hjertet og hjernen, og at resten fordeles jævnt mellem de andre organer. 30% elimineres gennem nyre og blære. For F-18 FDG giver denne model en stråledosis (effektiv dosis) til en voksen patient på 0,019 mSv/MBq. En undersøgelse med f.eks. 400 MBq F-18 FDG giver en stråledosis på 7,6 mSv. ICRP tabellerne indeholder tilsvarende tal for børn og unge patienter. I Sundhedsstyrelsens vejledning om referenceniveauer for nuklearmedicinske undersøgelser (31. oktober 2000) er referenceniveauet for F-18 FDG indtil videre givet generelt for ”PET” undersøgelser, og niveauet er sat til 500 MBq og den tilhørende effektive dosis til 10 mSv. Hvis anvendelsen af F-18 FDG en gang i fremtiden vokser for bestemte typer undersøgelser, vil referenceniveauet blive opdelt.

Som eksempler til sammenligning kan nævnes tilsvarende undersøgelser af cancerpatienter med C-11 mærkede aminosyrer, der giver stråledoser af størrelsesordenen 0,003 mSv/MBq, og en almindelig undersøgelse som knoglescintigrafi med Tc-99m mærket fosfat, hvor stråledosis er 0,0057 mSv/MBq. For Tc-99m fosfat er referenceniveauet sat til 800 MBq, hvilket giver en stråledosis på 4,6 mSv. I dag udføres de fleste ”nuklearmedicinske undersøgelser” med Tc-99m og patientstråledoser af samme størrelsesorden (5 mSv). De ca. 50.000 scintigrafier, der udføres årligt bidrager til befolkningens bestråling med en middeldosis på 0,05 mSv pr. år (pr. dansker) ud af ca. 0,5 - 1 mSv pr. år fra den samlede medicinske diagnostik. Øges dette tal med yderligere 50.000 F-18 FDG undersøgelser årligt, vil bidraget stige til omkring 0,15 mSv pr. år og udgøre 15–20% af bidraget fra medicinsk diagnostik.

Udstrålingen fra patienten til personalet, er ca. 4 til 7 gange så stor ved injektion af F-18 sammenlignet med brugen af samme aktivitet Tc-99m. Da den indgivne F-18 aktivitet som regel er mindre end for Tc-99m, og fordi der ofte skal gå længere tid før skanningen starter, bliver bestrålingen af personalet, som udfører scintigrafien, omtrent det samme pr. undersøgelse. Til gengæld vil F-18 patienten stråle mere i venterummet i tiden før skanningen, og flere personer kan blive berørt, bl. a. fordi strålingen er mere gennemtrængende og ikke bliver svækket noget videre af almindelige vægge (ingenting af gipsvægge og højst 2–3 gange af en murstensvæg).

Ved nuklearmedicinske undersøgelser med Tc-99m, er det præparationen af lægemidlerne på afdelingen, der giver den største bestråling af personalet. Dette problem har man i mindre

grad med F-18, der leveres som færdigt mærket FDG, og håndteringen begrænser sig derfor til udtræk af de enkelt patientdoser. Håndteres opløsningerne altid i tilstrækkeligt tykke bly-beholdere, vil dette bidrag blive begrænset.

Typiske værdier for personalets bestråling i afstanden 1 meter er 10 – 30  $\mu\text{Sv}$  pr. GBq F-18. For Tc-99m er tallet 2 – 10  $\mu\text{Sv}$  pr. GBq. Inklusive bestrålingen under præparationen bliver værdien omkring 20  $\mu\text{Sv}$  pr. GBq (administreret Tc-99m). For anvendelsen af Tc-99m i hele landet, giver dette et skøn på ca. 400 mSv pr. år, der harmonerer godt med den målte kollektive stråledosis på 300 – 500 mSv. I dag er der 10-20 blandt det nuklearmedicinske personalet heraf ca. halvdelen fra PET Centrene, der får så store årlige persondoser, at det kræver nærmere udredning. En fordobling af antallet af scintigrafier vil ikke alene øge den kollektive dosis tilsvarende, men uden en ekstra indsats eller ekstra personale vil antallet af væsentlige persondoser blive mere end fordoblet.

Produktionen af F-18 FDG kan give anledning til betydelige personaledoser, men det vil man søge at begrænse mest muligt ved en målrettet indsats for forbedring i strålebeskyttelsen. På produktionsstederne har det vist sig, at personaledoserne kan komme tæt på dosisgrænserne. Dette gælder især for bestrålingen af hænderne, et problem der kan løses ved automatisering af fremstillingen.

#### **4. Evidens for klinisk brug af PET-skanning**

Som nævnt under kapitel 1 er der i regi af Center for Evaluering og MTVs arbejdsgruppe blevet udarbejdet et katalog, der gennemgår den foreliggende videnskabelige litteratur vedrørende klinisk brug af PET-skanning inden for områderne onkologi, kardiologi og neurologi.

INAHTA, der er et internationalt netværk af organisationer der alle beskæftiger sig med MTV, har i 1999 udarbejdet en rapport, som blandt andet sammenfatter resultater fra de medicinske teknologivurderinger vedrørende PET-skanning, der i perioden 1993 til medio 1999 er udført af MTV-organisationer i de forskellige INAHTA medlemslande.

Dette afsnits gennemgang af den kliniske evidens tager udgangspunkt i ovennævnte to kilder. Resultaterne fra det danske katalog vil således blive præsenteret i det følgende og suppleret med resultater fra INAHTA-rapporten, hvor sådanne findes.

Som en indledende bemærkning til dette kapitel skal det retfærdigvis nævnes, at der tidligere ved introduktionen af andre billediagnostiske teknologier som røntgen, CT og MRI ikke blev stillet egentlige krav om evidens for terapeutisk gevinst af de forbedrede diagnostiske muligheder.

Endvidere er det ikke nødvendigvis rimeligt at kræve data med hårde resultatmål, så som reduceret dødelighed og reduceret recidiv risiko, for alle nye diagnostiske metoder, idet sådanne krav vil kunne bremse en hensigtsmæssig udvikling. PET-teknikken er imidlertid ressourcekrævende, hvorfor det på dette område synes rimeligt som minimum at kræve sikre kliniske data vedrørende mere umiddelbare resultatmål, som f.eks. diagnostisk nøjagtighed, antal behandlingsmodifikationer og patient komfort.

#### **4.1 Gennemgang af resultater**

Inden for *hovedområdet onkologi* gennemgås følgende: lungekræft, solitære lungeinfiltrater, kræft i tyk- og endetarm, hoved-hals kræft, modernærkekræft og brystkræft.

Omkring *lungekræft* viser kataloget, at der efterhånden foreligger en del data, der indikerer, at PET-skanning i relation til ikke-småcellet lungekræft er andre undersøgelser overlegen med hensyn til udredning af primær tumor, stadieinddeling og identifikation af fjernmetastaser. Dette er baggrunden for, at der i USA nu gives fuld dækning fra Medicare (den føderale sygesikring for ældre) ved PET-skanning i forbindelse med stadieinddeling. Ved mange større institutioner både i USA og i Europa bliver PET-skanning anvendt i almindelig klinisk praksis ved de fleste former for lungekræft. Der er publiceret en hollandsk, prospektiv, klinisk kontrolleret undersøgelse (randomiseret) med 188 patienter, som viste, at PET medførte en forbedret stadieinddeling. Dette medførte en reduktion af nytteløse operationer fra 40% til 20%, hvilket var omkostningseffektivt efter hollandske forhold. Kataloget fremhæver dog, at der derudover ikke er publiceret data, der belyser, om PET medfører en forbedret håndtering af patienterne, forbedret overlevelse eller sundhedsøkonomiske gevinster. Der synes derfor at være behov for flere, og større, metodologisk bedre udførte undersøgelser på området.

INATHA rapporten, som er publiceret før ovennævnte hollandske undersøgelse blev offentliggjort, viser en vis tvetydighed på dette område, men flere MTV-organisationer har samstemmende peget på behovet for yderligere komparative studier af PET (herunder hybrid-PET og partiel ring PET) og alternative strategier til udredning og diagnosticering af lungekræft. Det nævnes, at PET-skanning anvendt ved stadieinddeling af ikke-småcellet lungekræft i forbindelse med operabiliteten ved negativ CT-skanning af mediastinum (bindevævet mellem lunger, hjerte og store kar) er omkostningseffektiv.

Ved *solitære lungeinfiltrater (enlige lungeinfiltrater < 4cm uden kendt diagnose)* viser de publicerede data samstemmende, at PET-skanning har en meget høj evne til at skelne mellem godartede og ondartede læsioner. Dermed forbedres diagnostikken. I USA og flere steder i Europa er PET-skanning således nu en standard undersøgelse i forbindelse med solitære lungeinfiltrater. I kataloget nævnes dog, at der ikke er publiceret hverken prospektive eller retrospektive undersøgelser, der indeholder overlevelseshdata, hvorfor der synes at være behov for udførelse af disse undersøgelser.

INAHTA rapporten viser også på dette område en vis tvetydighed med hensyn til diagnostisk styrke, hvorfor det anbefales, at der udføres yderligere videnskabelige undersøgelser. Det konkluderes, at PET-skanning anvendt på denne indikation ikke er omkostnings-effektiv.

Med hensyn til *kræft i tyk- og endetarm* har enkelte undersøgelser vist, at PET-skanning til vurdering af recidiv og metastaser har større nøjagtighed end CT skanning. Generelt gælder dog, at de publicerede undersøgelser har et forholdsvis lavt evidensniveau. De vigtigste fejlkilder er lavt patientantal, selektion og manglende blinding. Såfremt de eksisterende data kan bekræftes ved større prospektive undersøgelser, vil PET formentlig være den mest præcise undersøgelse til vurdering af recidiv af kræft i tyk- og endetarm. I USA er PET-skanning godkendt som led i den diagnostiske udredning af recidiv ved kræft i tyk- og endetarm med fuld dækning fra Medicare. Kataloget konkluderer, at den samlede evidens for brug af PET-skanning ved kræft i tyk- og endetarm på nuværende tidspunkt er sparsom, og at der således synes at være behov for større og mere veludførte undersøgelser.

Ved *hoved-hals kræft* tyder de foreliggende undersøgelser på, at PET-skanning især kan have en vigtig diagnostisk betydning ved mistanke om recidiv efter strålebehandling, hvor klinisk undersøgelse og CT/MR er usikker, idet disse metoder ikke kan skelne mellem almindeligt arvæv og maligne vævsændringer. Det vides dog ikke, om en diagnostisk gevinst medfører terapeutiske gevinster.

PET-skanning har ved *modermærkekræft* vist sig især at have diagnostisk værdi ved vurdering af lokaliserede melanomer før større kirurgisk indgreb. Metodens værdi synes her oplagt, idet fundet af udbredt metastatisk sygdom gør store kirurgiske indgreb unødvendige, hvilket sparer patienten for overflødige operationer og antages at reducere de samlede udgifter. I København og Århus, hvor PET-skanning er tilgængelig, anvendes i stadigt stigende omfang helkrops PET-skanning forud for større kirurgiske indgreb ved denne lidelse. I Europa og i USA anvendes PET-skanning i stigende omfang rutinemæssigt, både ved primær stadieinddeling og ved follow-up efter behandling.

Med hensyn til *brystkræft* viser litteraturen, at PET-skanning især synes at være lovende til påvisning eller udelukkelse af lymfeknudemetastaser i armhulen. De eksisterende data er dog behæftet med en vis usikkerhed. Endvidere gælder, at den såkaldte sentinel node biopsi (SNB) udgør et formodet alternativ til PET. Metoden er ved at vinde indpas, men der er endnu ikke publiceret undersøgelser, der sammenligner PET og SNB ved brystkræft. Med hensyn til påvisning af primær tumor gælder, at PET-skanning ikke synes at være mere følsom end de metoder, man normalt benytter.

Med hensyn til brug af PET-skanning inden for *andre onkologiske indikationsområder* bliver følgende kortfattet beskrevet i kataloget: malignt lymfom, kræft i spiserøret, primære hjerne-tumorer, ukendt primær tumor og testikelkræft. På disse områder gælder generelt, at litteraturen er sparsom.

*Om hvert enkelt område nævner kataloget følgende:*

Med hensyn til *lymfekræft* synes PET-skanning at være lovende i forbindelse med dels stadieinddeling, dels skelnen mellem tilbagefald af kræft og almindeligt bindevæv. I USA er PET-skanning til stadieinddeling af malignt lymfom godkendt af Medicare.

Om *kræft i spiserøret* fremhæves, at PET-skanning synes lovende som præoperativ vurdering, specielt med hensyn til en vurdering af eventuelle metastaser i lymfeknuder.

Ved *primære hjerne tumorer* kan man ved en PET-skanning skelne mellem tilbagefald og almindelige følgevirkninger af stråleterapi. Endvidere er det muligt ved godartede hjernesvulster at påvise en eventuel påbegyndende ondartet degeneration af svulsten. I INAHTA's rapport konkluderes det, at der ikke foreligger tilstrækkelig videnskabelig evidens til at kunne udlede en konklusion vedrørende PET-skannings kliniske effekt.

Med hensyn til *ukendt primær tumor*, hvor der ofte anvendes mange avancerede og invasive diagnostiske metoder i søgen efter primær tumor, har enkelte undersøgelser vist, at PET-skanning kan anvendes som alternativ. Således viser disse undersøgelser, at PET-skanning i 25-45% af tilfældene finder primær tumor.

Endelig gælder med hensyn til *testikelkræft*, at PET-skanning synes at være meget pålidelig med hensyn til rigtigheden af negative fund (høj specificitet).

Som det fremgår af ovenstående gennemgang af det onkologiske område berører INAHTA-rapporten kun følgende: lungekræft, solitære lungeinfiltrater og primær hjerne tumor. Omkring øvrige onkologiske indikationer nævner rapporten generelt, at det baseret på gennemgang af evidens fra perioden 1977 til 1998 ikke var muligt med sikkerhed at fastlægge PET-skannings rolle. Et nyere studie udført af den amerikanske MTV-organisation, HAYES, fastslår at dette stadig er gældende for områderne brystkræft, modermærkekræft og lymfekræft, men det nævnes dog, at der på trods af dette er en stigende interesse i at anvende PET til diagnosticering og udredning af patienter netop inden for disse 3 områder. INAHTA-rapporten nævner endvidere, at PET-skanning har en mulig rolle i forbindelse med recidiv af kræft i tyk- og endetarm, især hvis yderligere videnskabelige undersøgelser kan bekræfte antagelserne om, at PET-skanning i dette tilfælde vil have en positiv indvirkning på den terapeutiske effekt. Denne konklusion er i overensstemmelse med konklusionen i det danske katalog. Endelig slutter INAHTA-rapporten af med at fremhæve, at flere MTV-organisationer efterlyser yderligere forskning med henblik på at fastlægge PET-skannings muligheder og bidrag inden for ovennævnte kræftformer.

I nedenstående tabeller 2-3 gives en skematisk oversigt over de præsenterede resultater inden for det onkologiske område. Samtlige tabeller i dette kapitel bygger på Center for Evaluering og MTVs systematiske litteraturgennemgang og INAHTA-rapporten.

*Tabel 2. Onkologi – hovedindikationer*

| <i>Indikation</i>         | <i>Dokumentation for diagnostiske gevinster ved PET sammenlignet med alternative teknologier</i> | <i>Dokumentation for terapeutiske gevinster<sup>4</sup> ved PET-skanning</i> |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Lungekræft                | God                                                                                              | Sparsom                                                                      |
| Solitære lungeinfiltrater | God                                                                                              | Mangler                                                                      |
| Kræft i tyk- og endetarm  | God                                                                                              | Mangler                                                                      |
| Hoved/hals kræft          | God                                                                                              | Mangler                                                                      |
| Modermærkekræft           | God                                                                                              | Mangler                                                                      |
| Brystkræft                | Sparsom                                                                                          | Mangler                                                                      |

---

<sup>4</sup> Ved terapeutiske gevinster forstås bl.a.: fald i mortalitet og morbiditet; sparede unødvendige indgreb og mindre indgreb som følge af PET-skanning som diagnostisk redskab sammenlignet med traditionelle diagnostiske metoder som eksempelvis røntgen, CT, MR og EEG

Tabel 3. Onkologi – andre indikationer

| Indikation         | Dokumentation for diagnostiske gevinster ved PET sammenlignet med alternative teknologier | Dokumentation for terapeutiske gevinster ved PET-skanning |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Lymfekræft         | Sparsom                                                                                   | Mangler                                                   |
| Spiserørskræft     | Sparsom                                                                                   | Mangler                                                   |
| Primær hjernetumor | Sparsom                                                                                   | Mangler                                                   |
| Ukendt primærtumor | Sparsom                                                                                   | Mangler                                                   |
| Testikel kræft     | Sparsom                                                                                   | Mangler                                                   |

Inden for *hovedområdet neurologi* er det specielt Alzheimers Sygdom og epilepsi, der er relevant i forhold til PET-skanning.

Langt hovedparten af de publikationer, der findes vedrørende *Alzheimers Sygdom* og PET-skanning, har klinisk grundvidenskabelige formål og ikke diagnostiske. De få undersøgelser, der forsøger at vurdere den diagnostiske nøjagtighed, peger i retning af at PET-skanning ikke synes at være specielt egnet inden for dette område, men nye, specifikke sporstoffer er under afprøvning, og disse synes mere lovende, jf. kapitel 9.

INAHTA konkluderer, at den foreliggende evidens er begrænset og af ringe kvalitet, men at meget tyder på, at PET-skanning enten er sammenlignelig med eller bedre end konkurrerende teknikker såsom CT-skanning, MR-skanning og EEG. Det konkluderes endvidere, at værdien af den diagnostiske information i relation til planlægning af behandlingsindsatsen og eventuelle kliniske forbedringer fortsat er uafklaret.

For patienter med *epilepsi*, der ikke kan holdes anfaldsfri med medicin, kan kirurgisk intervention komme på tale. I disse tilfælde kræves en meget nøjagtig lokalisering af det sted i hjernen, der udløser anfald, og det er i denne sammenhæng, PET-skanning kan være relevant. Undersøgelser har dog vist, at den diagnostiske nøjagtighed er meget varierende fra undersøgelse til undersøgelse, og der foreligger således ikke et samlet billede af den diagnostiske værdi af PET-skanning ved epilepsi.

I overensstemmelse hermed viser resultaterne i INAHTA-rapporten, at der ikke er enighed mellem de forskellige MTV-organisationer med hensyn til kvaliteten af den foreliggende evidens på området, herunder om der er tale om et bedre diagnostisk redskab end de konkurrerende teknikker. INAHTA-rapporten konkluderer, at PET-skanning potentielt kan gavne en meget afgrænset gruppe af de epilepsi patienter, hvis anfald ikke kan reguleres med medicin, men at teknikkens indflydelse på tilrettelæggelse af behandlingsforløb, det endelige udfald af behandlingen og omkostningerne stadig er ukendte faktorer.

Tabel 4 giver en skematisk oversigt over de præsenterede resultater inden for det neurologiske område.

Tabel 4. Neurologi

| Indikation        | Dokumentation for diagnostiske gevinster ved PET sammenlignet med alternative teknologier | Dokumentation for terapeutiske gevinster ved PET-skanning |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Alzheimers Sygdom | Mangler                                                                                   | Mangler                                                   |
| Epilepsi          | Diskutabel                                                                                | Mangler                                                   |

Inden for *hovedområdet kardiologi* er det hovedsagelig iskæmisk hjertesygdom, der er relevant i relation til PET-skanning.

For patienter med *iskæmisk hjertesygdom* gælder, at effekten af en by-pass operation eller ballondilatation er afhængig af hjertets pumpefunktion. Er denne reduceret før indgrebet, er den perioperative mortalitet og morbiditet høj, og chancen for effekt af behandlingen reduceret. Det er derfor af stor betydning forud for et indgreb at afgøre, om den nedsatte pumpefunktion skyldes en reversibel eller en irreversibel tilstand. Enkelte mindre undersøgelser har vist, at PET-skanning til en vis grad er i stand til at afgøre dette, idet øget FDG-optagelse tyder på en reversibel tilstand, mens nedsat FDG optagelse tyder på en irreversibel tilstand. Dog har større undersøgelser endnu ikke kunnet bekræfte disse fund.

INAHTA rapporten omtaler PET i relation til en lang række non-invasive metoder til udredning af forkalkning i hjertets kranspulsårer og angiver, at en række sporstoffer anvendes. De fleste studier af hjertevævets levedygtighed har anvendt FDG. Konklusionen synes at være, at der er behov for evidens for PETs omkostningseffektivitet ved diagnostik af forkalkning i kranspulsårerne. Anvendeligheden af PET ved undersøgelse af vævslevedygtighed er ikke afklaret, idet der kun findes få og metodologisk svage studier, og der peges derfor på behovet for mere forskning og for systematisk langtidsopfølgning af patienterne for at afklare nytten.

I nedenstående tabel gives en skematisk oversigt over de præsenterede resultater inden for det kardiologiske område.

Tabel 5. Kardiologi

| Indikation            | Dokumentation for diagnostiske gevinster ved PET sammenlignet med alternative teknologier | Dokumentation for terapeutiske gevinster ved PET-skanning |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Iskæmisk hjertesygdom | Mangler                                                                                   | Mangler                                                   |

#### 4.2 Samlet konklusion

Det danske katalog har gennemgået den eksisterende litteratur på området ud fra almindeligt anvendte kriterier for evaluering af diagnostiske metoder. På baggrund af det danske katalog og INAHTA-rapporten kan det samlet konkluderes, at evidensen på nuværende tidspunkt er sparsom, især når det gælder de kliniske konsekvenser med hensyn til behandlingsbeslutninger og terapeutisk effekt. Dette gælder selv inden for de områder, der i USA dækkes af Medi-

care. Det skal dog nævnes, at der findes en række eksempler inden for det billeddiagnostiske område, hvor evidensen for ibrugtagning ligeledes har været begrænset.

Kataloget viser, at de forholdsvis gunstige resultater fra de tidligt publicerede mindre undersøgelser ikke altid helt holder stik i senere undersøgelser, hvor det inkluderede antal patienter er større. Både i nyere og ældre undersøgelser kan den metodemæssige tilgang kritiseres. Man kan således hævde, at der kan være tale om selektionsbias, og at der ikke er anvendt tilstrækkeligt store kontrolgrupper.

Der er om lungecancer publiceret en enkelt større undersøgelse, der belyser terapeutiske fordele ved at benytte PET-skanning. Derudover er der ikke publiceret data, der viser om PET-skanning medfører fordele for patienterne, såsom nedsat dødelighed og sygelighed samt sparede unødvendige indgreb, men resultaterne tyder i de fleste tilfælde på en forbedret diagnostik. Således synes PET-skanning at være en lovende metode til kræftdiagnostik, og metoden er muligvis bedre end de diagnostiske metoder, der i dag anses for at være standard ved udredning af de kræftformer, som kataloget omhandler. Den bør dog formentlig ofte tolkes sammen med CT- eller MR-skanning.

Selvom der således ikke er påvist terapeutisk nytte kan man, hvis den diagnostiske nøjagtighed kan bekræftes i større veludførte undersøgelser, i nogen grad antage, at der vil kunne være en terapeutisk nytte. Manglende evidens for en terapeutisk gevinst er ikke ensbetydende med evidens for manglende terapeutisk gevinst.

## **5. Øvrig udenlandsk MTV-litteratur**

Da PET-området er præget af store investerings- og driftudgifter, udfordringer til uddannelse og organisering samt etiske problemstillinger for såvel individ som samfund, har området i betydelig udstrækning været belyst i den internationale MTV-litteratur i løbet af de seneste 10 år. Den første MTV-rapport fra 1990 kom fra det australske MTV-udvalg (AHTAC), mens de senere publikationer fra 1999 stammer fra det britiske MTV-institut (NCCHTA) og det internationale MTV-samarbejde (INAHTA – omtalt i kap. 2 og 4). I marts 2000 udgav den australske Medicare Services Advisory Committee (MSAC) en MTV-rapport om PET, og endelig har CEMTVs søster-institut i Norge, Senter for Medicinsk Metodevurdering (SMM) færdiggjort en rapport vedrørende PET-skanning ved udgangen af 2000. I perioden 1990 til 1999/2000 er der skrevet et betragteligt antal rapporter, og her har specielt det amerikanske føderale Veteran Administrations MTV-program været aktive med to store MTV-rapporter inden for de seneste 4 år, hvor den seneste er fra december 1998.

Litteraturoversigterne er relativt enslydende i deres konklusioner, hvilket i sig selv er værd at bemærke, det store tidsspænd taget i betragtning. Konklusionerne ligger tæt op af de konklusioner, som er refereret i det foregående kapitels gennemgang af de foreløbige resultater fra MTV-institutets katalog samt INAHTA-rapporten.

Den internationale MTV-litteratur når overordnet frem til tre hovedkonklusioner omkring PET-skanning.

*For det første* konkluderes det, at dedikeret PET har en større sensitivitet og specificitet end alternative teknologier (herunder også hybrid-PET, selv om komparative studier er et forsømt område i litteraturen).

*For det andet* konkluderes det, at der mangler evidens for den terapeutiske/kliniske værdi samt ringe viden om omkostningseffektiviteten ved PET-skanning. Enten pga. mangel på studier eller fordi kvaliteten af de udførte studier er ringe.

*For det tredje* opfordrer MTV-litteraturen til fortsatte studier af effekten af PET-skanning mht. terapeutiske gevinster og omkostnings-effektivitet.

Der pågår pt. flere MTV-projekter omkring PET-skanning. Eksempelvis kan nævnes, at det spanske institut (AETS) arbejder med flere projekter inden for området. Her har man valgt at supplere en systematisk litteraturvurdering med MTV'er vedrørende anvendelsen af PET-skanning på udvalgte indikationer.

Der er således en betydelig og løbende opmærksomhed på PET-skanningsområdet i de internationale MTV-miljøer.

## **6. Problemstillinger omkring FDG produktion samt distribution af FDG**

FDG er et kortlevende radioaktivt sporstof til brug i forbindelse med dedikeret PET eller hybrid-PET. Stoffet har en halveringstid på 110 minutter, hvilket stiller helt specielle krav til både produktion og distribution. I modsætning til andre radioaktive lægemidler, der med fordel kan distribueres internationalt, må FDG almindeligvis fremstilles lokalt eller regionalt kort tid inden anvendelsen.

I Danmark fremstilles stoffet som nævnt kun på 2 PET-centre. På baggrund af den stigende kliniske efterspørgsel og en væsentlig udbygning af kamerakapacitet, der kan udnytte dette specielle sporstof, forudses det, at den nuværende produktionskapacitet må øges inden for de næste år (se nedenfor og kapitel 8).

Nedenfor beskrives kort fremstillingen af FDG under hensyntagen til lægemiddelloven, god fremstillingspraksis og de strålehygiejniske arbejdsregler.

### **6.1 Fremstilling af FDG**

Den radioaktive isotop fremstilles i en partikelaccelerator. Partikelacceleratoren benyttes overalt i verden til isotopfremstilling. En partikelaccelerator af den nødvendige størrelse skal placeres i særlige afskærmede lokaler, forsynes med elektricitet og kølevand. Der findes flere, kommercielt tilgængelige, nøglefærdige partikelacceleratorer, der kan løse den givne produktionsopgave.

Når isotopen er fremstillet i partikelacceleratoren, skal den bindes til det valgte bæremolekyle - i FDG's tilfælde sukker (glukose). Dette udføres med fordel i særlige synteseautomater, der er placeret i et blyafskærmet isotop-stinkskab (hot-cell).

### *Klargøring, dispensering, færdiggørelse og kontrol*

Da FDG benyttes til klinisk diagnostisering, og dermed er et lægemiddel, stilles der særlige krav til produktionsudstyr, råvarer, produktionslokaler og håndteringen af syntesen, jf. kapitel 3.1. Der kræves således særlige produktionslokaler. God fremstillingsskik for lægemidler kræver, at disse operationer udføres sterilt og under rent-rumsbetingelser.

Det færdige radioaktive lægemiddel er sterilt og fyldes i hætteglas, indeholdende tilstrækkeligt med FDG til flere patientundersøgelser, en såkaldt batch. Disse hætteglas pakkes i færdige blybeholdere, der atter forsegles i normale isotoptransportbeholdere. Der gennemføres flere kvalitetskontrolprocedurer, og med visse mellemrum udføres der yderligere analyser på lægemidlet for at sikre, at stoffet til stadighed opfylder specifikationerne for lægemiddellovens krav til sikre og effektive lægemidler.

### *Logistik*

De færdigpakke blybeholdere kan håndteres og transporteres af normale person- og varebiler forudsat, at forsendelse og bil er korrekt mærket, og at chaufføren er særlig instrueret i landtransport for denne type farligt gods. Transport med jernbane og fly er også muligt, men både flyselskaber og DSB sætter særlige krav til transporten, så normalt er det uhensigtsmæssigt at benytte fly og jernbanetransport for FDG.

Ved forsyning af hospitalsafdelingerne med en enkelt forsendelse pr. dag vil en væsentlig del af den leverede aktivitet gå tabt ved henfald i den undersøgelsestid, der medgår for dagens første patienter. Det vil ud fra strålehygiejniske hensyn normalt ikke være hensigtsmæssigt at producere batchs med kapacitet til at undersøge mere end 4 patienter på samme kamera. Med et stramt tidsskema, som en naturlig konsekvens af den korte halveringstid, vil der skulle leveres 10-12 gange den dosis, der kræves til den enkelte undersøgelse. En transport af FDG vil normalt være billigere end prisen for en enkelt patientdosis, og det kan derfor også ud fra økonomiske hensyn være hensigtsmæssigt at producere og distribuere FDG flere gange i løbet af en dag.

Den korte halveringstid betyder, at der på 5½ time kun er 1/8 af den oprindelige aktivitet tilbage. Den normale procedure for international distribution af radioaktive stoffer benytter luftfragt. Reglerne for klarering, ind- og udcheck og fortoldning betyder, at den samlede transporttid fra producent til bruger under optimale forhold i reglen overskrider de nævnte 5½ time. Den nuværende fremstillingsteknologi tillader ikke, at strålingsaktiviteten af en enkelt produktionsbatch gøres væsentlig større. En international leverandør af FDG kan derfor ikke opnå væsentlige driftsbesparelser ved stordrift, men vil blive belastet af meget store tab i transportfasen. Det er denne omstændighed, der berettiger overvejelser vedrørende udbygning af FDG produktionen i Danmark, i stedet for køb i udlandet.

### **6.2 FDG produktion nu og i fremtiden**

Den nødvendige investering i både udstyr, bygninger og personale er så omfattende, at det normalt ikke vil være muligt at etablere lokal produktion i tilknytning til hver enkelt bruger-afdeling. Dertil kommer, at der er betydelig mangel på kvalificeret arbejdskraft både nationalt og internationalt, således at rekruttering og fastholdelse af produktionspersonalet vil være vanskeligt ved etablering af flere, små produktionsenheder i Danmark.

Det er ovenstående overvejelser, der betinger en regional produktion og distribution fremfor lokalt baserede produktioner eller dyr og sårbar forsyning fra en eller flere udenlandske leverandører.

I 2000 blev der produceret ca. 1.400 patientdoser FDG pr. år, fordelt med ca. 1.200 på Rigshospitalet (Mikael Jensen, PET- og Cyklotron-enheden, Rigshospitalet, personlig meddelelse) og ca. 160 på Århus Universitetshospital (Albert Gjedde, PET-Centret, Århus Universitetshospital, personlig meddelelse).

Det anslås, at de to nuværende produktionsenheder, som er opbygget med henblik på forskning, under maksimal udnyttelse næppe vil kunne producere mere end ca. 2700 patientdoser (Mikael Jensen, personlig meddelelse). Denne produktionskapacitet må anses for utilstrækkelig selv med de mere konservative gæt med hensyn til udviklingen i efterspørgslen af PET-skanninger og dermed FDG. CEMTVs ekspertgruppe har således i et konservativt skøn anslået, at der under et *decentraliseringsscenario* (se kapitel 8) i 2004 vil være en efterspørgsel svarende til ca. 11. – 12.000 skanninger pr. år og dermed 11. – 12.000 patientdoser, hvilket vil sige godt 8 gange den nuværende produktion og godt 4 gange den maksimale produktion med de nuværende 2 produktionsenheder.

En dedikeret og mere eller mindre kommerciel produktionsenhed, der alene skal producere FDG, skønnes at kunne producere mindst 6.000 patientdoser pr. år. Afhængig af FDG-brugernes placering (transporttid) og transportform, vil dette tal formodentlig kunne øges til 10.000 patientdoser pr. år (Mikael Jensen, personlig meddelelse). Dette vil dog kræve betydelige investering i infrastruktur, da en udvidet produktion og større batch (og dermed større radioaktivitet) vil betyde, at færdigholdelse, dispensering og pakning skal automatiseres, for at gøre det forsvarligt ud fra en strålehygiejnisk betragtning. Desuden vil der være behov for at opbygge et transportsystem, der kan "nå" at sprede disse FDG batch inden for de relativt korte tidsintervaller, der arbejdes med.

Hvis ovenstående estimat vedrørende efterspørgslen holder stik, vil den indenlandske FDG-efterspørgsel kunne dækkes af de nuværende to forskningsbaserede enheder samt af en FDG-produktionsenhed, som fungerer på markedsvilkår, og som er placeret centralt i landet.

Muligheden for køb af FDG hos udenlandske producenter foreligger, som nævnt oven for, kun i begrænset omfang, og de realistiske udbydere findes i Kiel og Hamborg og henvender sig derfor udelukkende til det Syd- og Midt-jyske område samt Fyn. Hamborg har en partikel-accelerator, mens Kiel rekvirerer isoptoper fra Hamborg som efterfølgende bindes til sporstof-fet. Transport af FDG fra Kiel/Hamborg til eksempelvis Midtjylland vil tage cirka 6 timer – tages halveringstiden i betragtning vil det betyde, at der for hver patientdosis skal afsendes ca. 10 doser FDG fra Kiel. Da produktionsomkostningerne pr. anvendelig patientdosis samt transportudgifter er høje, vil prisen på en patientdosis være betragteligt dyrere end i Danmark (se nedenstående afsnit). Prisen vil være lidt lavere for Sydjylland. Dertil kommer, at en eventuel dansk repræsentant for de tyske leverandører først skal erhverve markedsføringstilladelse (se kapitel 3). Tiden og omkostningerne ved at erhverve denne er betragtelige.

### **6.3 Priser på FDG, nu og i fremtiden**

Priserne på FDG i Danmark varierer en del - fra ca. 3000 kr. for en patientdosis FDG fra Rigshospitalet (Mikael Jensen, personlig meddelelse) til ca. 4800 kr. for en tilsvarende patient-

dose fra Århus Universitetshospital (Albert Gjedde, personlig meddelelse). Disse priser gælder såvel med hensyn til den interne brug på de to hospitaler som ved leverance til eksterne brugere i Danmark. Prisen på en patientdose FDG i eksempelvis Tyskland, Frankrig eller Storbritannien ligger i størrelsesordenen 4000 – 5000 kr., men er på vej ned, mens en patientdose enkelte steder i USA (Chicago) kan købes for 2000 kr. (Mikael Jensen, personlig meddelelse).

Det anslåes, at FDG kan produceres kommercielt i Danmark til en pris pr. patientdose på ca. 3000 – 5000 kr. (Mikael Jensen, personlig meddelelse) (Albert Gjedde, personlig meddelelse). Prisen på kommercielt produceret FDG vil afhænge af såvel anlægs-, -produktions-, og driftsudgifter som af provenuets størrelse samt af de generelle markedsbevægelser.

Levering af FDG fra udlandet, hvilket i dag vil sige Tyskland, anslåes, forudsat, at der gives markedsføringstilladelse, at kunne lade sig gøre til en pris pr. patientdose på ca. 10.000 kr. Altså ca. 2-3 gange dyrere end FDG leveret fra de to danske PET-centre (Mikael Jensen og Albert Gjedde, personlig meddelelse).

## 7. Nuværende organisering

Der findes som nævnt to PET-centre i Danmark, ét på Rigshospitalet og ét på Århus Universitetshospital.

PET- og Cyklotron-enheden på Rigshospitalet, som er det største center i Danmark, er i besiddelse af en partikelaccelerator og 2 skannere - en 3. er under anskaffelse. Centret er en del af Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Klinik. I 1999 blev der udført 750 kliniske skanninger med FDG fordelt på ca. 100 skanninger for malignt melanom, 50 for cancer i spiserøret, 50 for luncancer, 25 for hoved-hals cancer, 100 for malignt lymfom, 100 hjerne undersøgelser, 50 for ukendt primær tumor, 25 for testikel cancer, 25 skanninger på børn, 50 for infektionsfokus og dertil diverse. Der er i alt 22 ansatte på centret fordelt på 9 personer til produktionen (1 fysiker, 2 kemikere, 1 farmaceut, 3 produktionsassistenter, 2 teknikere), 4 bioanalytikere, 2 dataloger/fysikere, 2 læger, 3 ph.d. studerende og 1 post doc læge og 1 sekretær. På Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Klinik er der ansat 8 læger og disse dækker også PET-centret. Endelig er ca. 25 eksterne forskere (overvejende læger) tilknyttet afdelingen.

På PET-centeret Århus Universitetshospital findes en partikelaccelerator og en PET-skanner. Århus centret er i udstrakt grad koncentreret om forskning, der udgør 80% af den samlede aktivitet. Centret forsker i hovedsagen inden for områderne neurologi, kardiologi, hepatologi og onkologi. PET-centeret udførte i 1999 i alt 104 kliniske skanninger med FDG. Herudover udføres forskningsbaserede skanninger, skanninger med andre sporstoffer og skanninger på forsøgsdyr (i alt 1821 skanninger i 1999). Der er i alt 19 ansatte på PET-Centeret i Århus. Disse fordeler sig på 3 læger, 3 kemikere, 2 fysikere, 4 bioanalytikere, 2 teknikere, 1 klinisk assistent, 1 EDB-medarbejder, 1 assistent og 2 sekretærer. Hertil kommer 14 gæsteforskere.

Alle Danmarks klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger er i besiddelse af et gammakamera, og hovedparten af nye kameraer kan, hvis forsynet med coincidens udstyr, benyttes til hybrid-PET-skanninger. Således findes der på Herlev, Bispebjerg, Glostrup, Skejby, Århus KH, Viborg og Esbjerg sygehuse gammakameraer, som kan anvendes til hybrid-PET. På

sidstnævnte sygehus er der givet bevilling til indkøb af kamera nr. 2. Gentofte sygehus har bestilt coincidensudstyr, som dog først er klar til ibrugtagning henholdsvis medio/ultimo 2001. Endvidere arbejder sygehusene i Hvidovre, Hillerød, Næstved, Køge, Holbæk og Ålborg med mere eller mindre fremskredne overvejelser om indkøb. For flere af disse sygehuse er det primært økonomien, som indtil videre har afskåret disse fra anskaffelse af det nødvendige udstyr.

*Tabel 6. Antal PET-centre samt antal afdelinger med hybrid-PET*

| Hospital \ Modalitet     | Hybrid-PET                                                    | Dedikeret PET                                                                                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rigshospitalet           |                                                               | 2 (3. skanner under anskaffelse)                                                                                          |
| Århus Universitetshosp.  | 2                                                             | 1 (forventer anskaffelse af kombineret dedikeret PET/CT-skanner og dedikeret hjerne PET-skanner henholdsvis 2002 og 2003) |
| Herlev                   | 1                                                             | Seriøse overvejelse (subsidiært 6-hovedet gammakamera)                                                                    |
| Bispebjerg               | 1                                                             |                                                                                                                           |
| Viborg                   | 1                                                             |                                                                                                                           |
| Esbjerg                  | 1*                                                            |                                                                                                                           |
| Gentofte                 | 1**                                                           |                                                                                                                           |
| Glostrup                 | 1                                                             |                                                                                                                           |
| Hvidovre                 | Overvejer (på liste over påtrængende anskaffelser til 2002)   |                                                                                                                           |
| Hillerød                 | Overvejer (EU-udbud på kamera)                                |                                                                                                                           |
| Næstved                  | Overvejer                                                     |                                                                                                                           |
| Ålborg                   | Overvejer                                                     |                                                                                                                           |
| Odense Universitetshosp. |                                                               | Overvejer                                                                                                                 |
| Randers                  | Ingen umiddelbare overvejelser                                |                                                                                                                           |
| Køge                     | Overvejer                                                     |                                                                                                                           |
| Herning                  | Hybrid-PET modalitet fravalgt ved anskaffelse af gamma-kamera |                                                                                                                           |
| Holbæk                   | Overvejer                                                     |                                                                                                                           |
| Vejle                    | Ingen umiddelbare overvejelser                                |                                                                                                                           |
| Holstebro                | Ingen umiddelbare overvejelser                                |                                                                                                                           |

\*ekstra hybrid-PET skanner er bestilt

\*\* hybrid-PET skanner indkøbt – ibrugtagning medio/ultimo 2001

Udviklingen går således i retning af en spredning af skanningskapaciteten til også at omfatte stadig flere klinisk-fysiologiske/nuklearmedicinske afdelinger på landets sygehuse.

I det følgende kapitel gennemgås fordele og ulemper ved to mulige udviklingsscenarier for organisering af PET-skanning i Danmark – et centraliseringsscenarie og et decentraliserings-scenarie.

## **8. Scenarier for en eventuel fremtidig udvidelse af PET anvendelsen**

Afhængig af den teknologiske udvikling af skannerne, udbygning af FDG-produktionskapaciteten og amternes indkøbspolitik, kan man i *grove træk* forestille sig to scenarier for den fremtidige organisering af PET-skanningen i Danmark.

Udviklingen kan således opdeles i et *centraliseringsscenarie*, hvor skanningerne og den faglige ekspertise samles omkring et lille antal PET-centre med hovedsageligt dedikeret PET, og et *decentraliseringsscenarie*, hvor indkøb af gammakameraer og coincidensudstyr muliggør, at skanningerne kan udføres på de klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger på central-sygehusene.

Begge scenarier samt deres respektive styrker og svagheder samt bredere konsekvenser er kort beskrevet nedenfor.

### **8.1 Centraliseringsscenariet**

Ved centraliseringsscenariet samles skannerkapaciteten, hvilket sandsynligvis vil sige dedikeret PET-skannere, på nogle ganske få (2 eller 3) PET-centre i landet. Under forudsætning af, at der foregår isotopproduktion tilknyttes faglig ekspertise til følgende områder: isotop- og lægemiddelproduktion, teknisk skannerbetjening, samt billeddiagnostisk fortolkning.

Et centraliseringsscenarie vil således lægge sig tæt op ad tanken bag de funktionsbærende enheder.

*Styrkerne* ved dette scenarie er følgende, at man vil kunne samle det nødvendige, dyrere og mere følsomme skanningsudstyr. Samtidig hermed vil det kliniske personale udelukkende skulle beskæftige sig med PET-skanninger, hvilket alt andet lige må forventes at medvirke til en sikring af kvaliteten både i form af øget uddannelse samt større rutine i og erfaring med udførelse og fortolkning af skanninger m.m. Desuden vil et centraliseringsscenarie kunne bidrage til en mere styret udvikling på PET-skanningsområdet.

Af *svagheder* ved centraliseringsscenariet kan nævnes en eventuel reduktion af fleksibiliteten i forbindelse med udførelse af skanninger. Afhængig af udbygning af såvel skanner- som isotop-produktionskapacitet på centrene kunne man således ved dette scenarie risikere flaskehalsproblemer med lange ventetider til følge. Det er næppe realistisk, at et lille antal PET-centre vil kunne matche skanningskapaciteten ved decentraliseringsscenariet, eller det behov som af arbejdsgruppens eksperter forventes at opstå i de kommende år – det anslås, at man i Danmark om 4 år vil have en efterspørgsel på ca. 11.-12.000 skanninger om året. Kommer denne forudsigtelse til at holde stik, vil det være vanskeligt at imødekomme skanningsbehovet inden for rammerne af centraliseringsscenariet.

### **8.2 Decentraliseringsscenariet**

Det skal fremhæves, at decentraliseringsscenariet ideelt set først bør være relevant, hvis de væsentligt billigere gammakameraer forsynet med det nyeste coincidensudstyr viser sig at

kunne præstere en skanningskvalitet, der er på højde med den, man kender fra dedikeret PET. I så tilfælde udfordres argumentet for en centralisering på mindst et væsentligt område; nemlig, at man for at sikre en tilstrækkelig høj kvalitet i skanningerne er nødt til at anvende dedikeret PET. Dette forhold kombineret med, at coincidensudstyret til gammakameraer er inden for centralsygehusenes økonomiske rækkevidde, vil sandsynligvis kunne bidrage til en decentralisering af PET-skanningen i Danmark – en decentralisering som jævnfør kapitel 7 allerede er undervejs i og med indkøbet af coincidensudstyr. Hertil kommer en begyndende udvikling af dedikerede PET-skannere til en lavere pris, således, at disse ikke nødvendigvis knyttes til en lokal produktion af isotoper.

*Styrkerne* ved en decentralisering er følgende, at et sådant scenarie ikke blot vil betyde en spredning men også en udvidelse af skanningskapaciteten i landet. Hermed vil man i højere grad kunne imødekomme den forventede stigning i efterspørgslen efter skanninger. En decentralisering vil givetvis også bidrage til en hurtigere og mere fleksibel skanningsprocedure fra henvisning til diagnostik i og med, at dette kan foregå lokalt på centralsygehuse.

*Svaghederne* ved en decentralisering af PET-skanningen fordeler sig på seks aspekter.

For det første vil en decentralisering kunne tænkes at vanskeliggøre sikring af tilstrækkelig faglig ekspertise – såvel kvalitativt som kvantitativt. Det må forudses, at en decentralisering vil påvirke mulighederne for en løbende kvalitetsudvikling i form af mindre og mere usystematisk erfaringsopsamling (færre skanninger og mindre rutine) end det vil være tilfældet på PET-centre, ligesom opgave-diversiteten for de ansatte på de nuklearmedicinske afdelinger vil være større og dermed graden af specialisering tilsvarende mindre.

For det andet må det forventes, at det begrænsede udbud af uddannet personale til betjeningen af udstyret og fortolkningen af skanningerne vil sætte grænser for kapacitetsudnyttelsen af udstyret under et decentraliseringsscenario. Det nytter med andre ord ikke noget at have udstyret, hvis det ikke kan betjenes hensigtsmæssigt p.g.a. mangel på kvalificeret arbejdskraft. Det betyder også, at man må forvente, at decentraliseringsscenariet vil skabe behov for efteruddannelse af det eksisterende personale.

For det tredje vil en decentralisering kunne medføre store forskelle i de udredningstilbud, som kan tilbydes regionalt, da ikke alle klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger har planer om indkøb af det nødvendige udstyr.

For det fjerde vil en decentralisering bidrage til en mindre styret udvikling på området både med hensyn til indkøb og brug af skannere.

For det femte vil en decentralisering af skanningskapaciteten være afhængig af en udvidelse af FDG produktion, og dermed også mere følsom for leveringssvigt m.v., jf. kapitel 6.

Sluttelig vil en decentralisering af PET-skanningen stille store krav til centralsygehuse i form af afskærmning og andre strålehygiejniske tiltag (se også afsnit 3.3)

### **8.3 Organisatoriske/strukturelle perspektiver for PET-skanningen i Danmark**

De to scenarier, som er beskrevet ovenfor er placeret i hver sin ende af et kontinuum, hvor den variable størrelse er centraliseringsgraden. Den sandsynlige fremtidige organisering af

PET-skanningen i Danmark skal findes et eller andet sted på dette kontinuum, idet der næppe vil blive tale om et ”enten eller” men mere sandsynligt et ”både og”.

Vi har allerede på nuværende tidspunkt eksempler på decentraliseringsscenariets relevans. Stadig flere klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger køber det nødvendige udstyr til at kunne lave skanninger med hybrid-PET. Der er næppe nogen tvivl om, at vi i fremtiden vil se en betragtelige stigning i antallet af PET-skanninger alene på denne baggrund. På den anden side har vi to PET-centre med dedikeret PET-udstyr. Disse centre har i vid udstrækning præget udviklingen og forskningen på PET-området i Danmark, og der er næppe nogen tvivl om, at de fortsat vil spille en betydelig rolle i den fremtidige organisering af PET-skanningen.

Derfor vil et realistisk scenarie for fremtidens organisering af PET-skanningen sandsynligvis være en kombination af de to skitserede scenarier. Eksempelvis kunne man forestille sig et scenarie, hvor selve forskningen inden for området var centraliseret til de nuværende 2 PET-centre, mens den kliniske anvendelse af PET-skanning decentraliseres til i hovedsagen at foregå på de klinisk-fysiologisk/nuklearmedicinske afdelinger og kun til en vis grad på PET-centrene. Dette forudsætter dog, at man på regionalt plan vælger at tage hybrid-PET i anvendelse.

Den strukturelle og organisatoriske udvikling vil derfor i høj grad være styret af, i hvilken udstrækning man på regionalt plan tager hybrid-PET til sig, og hvorvidt man på FDG-produktionsområdet vil kunne imødekomme den forventede stigning i efterspørgslen.

## 9. Alternative sporstoffer

Selvom denne rapport fokuserer på FDG, så eksisterer der såvel aktuelt som potentielt en række alternative sporstoffer, som naturligt falder i 2 grupper. Det drejer sig dels om de sporstoffer, som mærkes med fluor-18 og som lader sig transportere, dels om de sporstoffer, som mærkes med kulstof-11, kvælstof-13 eller ilt-15 og som ikke nemt lader sig transportere. Inden for alle grupperne er der stoffer, som har været i brug i årevis i forskningsmæssigt og/eller diagnostisk øjemed, og stoffer, som er under udvikling og kan komme på tale i en mere eller mindre nær fremtid.

### 9.1 Aktuelle alternative sporstoffer

*Aktuelle fluor-18-mærkede sporstoffer (halveringstid 2 timer)*

Blandt de alternative fluor-18-mærkede sporstoffer har især  $^{18}\text{F}$ -DOPA ( $^{18}\text{F}$ FDOPA) interesse i diagnostikken af Parkinsons sygdom, hvor det har været i brug siden 1983. Anvendelsen i Parkinson-diagnostikken skyldes, at stoffet markerer hjernens evne til at producere signalstoffet dopamin i de nerveceller i hjernens basale kerner (store ansamlinger af nerveceller i hjernens indre), som er ramt af Parkinsons sygdom. Udbringningen og anvendelsen af dette sporstof konkurrerer i nogen grad med markører af evnen til at genbruge dopamin, som kan købes med en langtidsholdbar mærkning til gamma-kamera og enkelt-foton-ECT (SPECT). Genbrugsmarkørerne kan dog ikke skelne mellem DOPA-følsomme og DOPA-ufølsomme lidelser, som FDOPA kan. FDOPA har også været brugt til kortlægning af svulster i binyrernes marv.

$^{18}\text{F}$ Fluorid ( $^{18}\text{F}^-$ ) er et forstadium ved den kemiske fremstilling af fluormærkede sporstoffer, som også anvendes ved PET-kortlægning af knoglelidelser, især ved misforhold mellem produktion og nedbrydning af knoglevæv.

*Aktuelle kulstof-11-mærkede sporstoffer (halveringstid 20 minutter)*

[<sup>11</sup>C]Metionin er en aminosyre, som især anvendes i diagnostik for svulster i hjernen med henblik på at vise, om blod-hjernebarrierens funktion og proteinsynteser er forhøjet.

[<sup>11</sup>C]Racloprid er en markør for signalstoffet dopamins modtagere, som især har været brugt som diagnostikum ved udredning af lidelser i hjernens basale kerner. Efter FDG og vand er det en af de mest anvendte PET-markører.

*Aktuelle kvælstof-13-mærkede sporstoffer (halveringstid 10 minutter)*

[<sup>13</sup>N]Ammoniak har i mange år været i anvendelse som markør for hjertets gennemblødning ved undersøgelser af hjertevævets levedygtighed (viabilitet). Der findes langtidsholdbare markører til brug til gamma-kamera og enkelt-foton ECT (SPECT), men ammoniak er konkurrencedygtig der, hvor PET-skannere i forvejen er til rådighed.

*Aktuelle ilt-15-mærkede sporstoffer (halveringstid 2 minutter)*

[<sup>15</sup>O]Vand er et af de nemmeste og billigste PET-sporstoffer overhovedet. Det er i universel anvendelse som markør for hjernens gennemblødning ved kortlægning af gennemblødningens ændringer ved hjernevirkning og hjernesygdomme, og som markør for hjertets gennemblødning ved levedygtighedsundersøgelse. På grund af halveringstiden kan markøren kun anvendes på produktionsstedet, men hvor PET-skannere i forvejen findes i tilknytning til en cyklotron vil gennemblødningsundersøgelser være et konkurrencedygtigt alternativ til FDG ved diagnosen af demens og andre lidelser med ændringer af hjernens eller hjertets gennemblødning. Der er den særlige fordel ved PET-skanning med vand, at det er en meget hurtig skanning (med transmissionsskanning ca. 20 minutter, uden transmissionsskanning mindre end 5 minutter).

Nedenstående tabel 7 giver en samlet oversigt over antal kliniske skanninger i Danmark med de forskellige sporstoffer i henholdsvis 1998, 1999 og 2000.

*Tabel 7. Antal kliniske skanninger i Danmark fordelt på sporstoffer*

| Sporstofgruppe              | 1998        | 1999         | 2000         |
|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|
| Metionin                    | 3           | 2            |              |
| FDOPA                       | 4           | 3            | 5            |
| Fluorid (projekt)           | 3           | 8            |              |
| Vand                        | 321         | 381          | 209          |
| FDG                         | 413 (515)*  | 904 (1028)*  | 902 (1146)*  |
| FMISO (projekt)             | 5           | 3            | 8            |
| Ammoniak                    | 244         | 165          | 166          |
| Racloprid+PK11195 (projekt) | 0           | 8            | 14           |
| Oxygen                      |             |              | 6            |
| Total                       | 993 (1195)* | 1474 (1598)* | 1310 (1554)* |

\* Tallene i parentes er antal kliniske skanninger på PET-centrene *plus* et estimat for antal kliniske skanninger hos eksterne brugere, som har fået leveret FDG fra de to centre. For begge centre gælder, at kun sporstoffet FDG er leveret til eksterne brugere. Tallene i parentes er estimeret på baggrund af tal for leverede FDG-multi-doser (batches) fra henholdsvis Rigshospitalet og Århus Universitetshospital til eksterne brugere. Det er antaget, at en multi-dose kan anvendes til to patientskanninger.

## 9.2 Udviklingsperspektiver

Nedenfor oprises ganske kortfattet udviklingsperspektiver med hensyn til anvendelsen af mulige alternative sporstoffer.

Ved aktiv dissemineret sklerose kan det kulstof-11-mærkede sporstof C-11-PK-11195 blive aktuelt, da det markerer læsioner i udbrud, hvor medicinsk behandling har størst virkning.

Mange svulster har nedsat iltindhold. Dette betyder dels større evne til spredning, dels en nedsat følsomhed overfor strålebehandling. Iltindholdet i kræftsvulster kan bestemmes ved skanning med sporstoffet F-18-misonidazol.

Der er flere sporstoffer (WAY, MDL) på vej til undersøgelse for depression og mulig effekt af antidepressiva.

Et væsentligt moment bliver skanningernes varighed i forhold til omkostningerne ved at drive en skanner, som beløber sig til 5-10.000 kroner/time (med det hele, inkl. cyklotron). Hurtige markører får derfor særlig betydning for økonomien i skanningerne, fordi flere patienter kan skannes med en tilsvarende reduktion af prisen for en enkelt skanning. Her får især ilt-15 og ilt-14-mærket vand og kulstof-10-mærket kuldioxid interesse, fordi prisen per skanning kan reduceres til 1000 kr. eller mindre. Til gengæld kan skanninger, som varer en time, næppe bringes under 5-10.000 kr. per injektion. For 50 millioner kroner årligt kan der udføres færre end 10.000 skanninger med FDG men ikke færre end 50.000 injektioner med vand, når disse skanninger koncentrerer sig i egentlige PET-centre.

En af PET-skanningens store fordele er PET-isotopernes biologiske relevans (C, O og N indgår i næsten alle stoffer i organismen). Fremkomsten af hurtige computerstyrede synteseautomater betyder, at bestemte sporstoffer i fremtiden kan skræddersys til den enkelte sygdom og den individuelle patient. Det kan få stor betydning på det molekylærbiologiske område, hvor identifikationen af gen-baserede sygdomme og indførelsen af gen-baserede behandlinger stiller særlige krav til påvisning af aktiverede immediate early genes, second messengers og receptorer (modtagere). Et samlende begreb bliver ifølge *Institute of Clinical PET* (ICP)<sup>5</sup> molekylær billeddiagnostik, hvor PET får en betydelig rolle i kraft af den hurtige overførsel af ny viden fra forskning til diagnostik. Nye markører vil blive fremstillet i såvel korttids- som langtidsholdbare udgaver, som kan tilpasses den enkelte patient og dennes aktuelle medicinering. Der vil derfor ske en udvikling både lokalt i nærheden af hver cyklotron, hvor de individualiserede men korttidsholdbare isotoper finder anvendelse, og nationalt, hvor de standardiserede og langtidsholdbare isotoper kan blive brugt. Den optimale udnyttelse af disse muligheder vil kræve tilsvarende effektivisering af myndighedernes evaluering af nye PET-sporstoffer.

## 10. Diagnostiske udviklingsperspektiver i Danmark

Kendskabet til nye diagnostiske metoder spredes hurtigere end nogensinde – ikke mindst via internettet, og både fagfolk og patienter vil efterspørge PET-skanninger i stigende grad. Skanningerne er derfor ofte blevet udført uden for kontrollerede kliniske undersøgelser, selv om der er usikkerhed om den diagnostiske sikkerhed og nytte på mange indikationer. På baggrund

---

<sup>5</sup> ICP har for nyligt ændret navn til Academy of Molecular Imaging – se fodnote 3

af efterspørgselspresset både fra patienter og fra fagfolk kan det blive vanskeligt at fastholde, at diagnostiske undersøgelser kun udføres, såfremt resultatet heraf kan forventes at have en terapeutisk konsekvens.

Det synes derfor vigtigt, at der lægges en klar kurs af de kliniske ledelser og de relevante videnskabelige selskaber, som sikrer en løbende evaluering af den kliniske nytte. Det skal dog nævnes, at et stigende antal skanninger foregår under en protokol og dermed inden for klinisk forskning.

Udviklingen på PET-området går meget hurtigt. Allerede publicerede undersøgelser bliver hurtigt forældede, idet teknikken konstant forbedres. Opløsningsevnen bliver bedre, skanningstiden afkortes, og sporstofferne udvikles også. Dette påvirker i høj grad indikationerne, som vedvarende ændres. I udlandet styres dette i nogen grad af umiddelbare kliniske erfaringer, men desuden udefra fra blandt andet patienterne og økonomiske interesser spiller også en rolle.

Umiddelbart tyder evidensen på, at PET er den mest pålidelige metode til at vurdere, hvor meget en kræftsygdom har spredt sig. Dette gælder især lungekræft og modermærkekræft. Såfremt de foreløbige resultater kan bekræftes i større undersøgelser, er PET sandsynligvis udgiftsneutral eller måske besparende, og metoden vil kunne spare patienter for unødige operationer. Derimod er det indtil videre ikke sikkert dokumenteret, at flere vil blive helbredt for deres sygdom.

Noget tyder på, at PET er velegnet og muligvis den bedste metode til at bekræfte tilbagefald (recidiv) af kræft i tyktarm eller endetarm og kræft i mundhule, svælg eller strube, kræft i hjernen samt lymfeknudekræft efter behandling. Hertil kommer, at PET har vist god diagnostisk værdi ved primær diagnostik af lymfeknudekræft. Det kan derfor ikke afvises, at PET kan blive rutine i Danmark på disse indikationer i løbet af få år; også selv om der ikke forligger dokumentation for den terapeutiske gevinst af PET på disse indikationer.

På det seneste er PET internationalt blevet anvendt på en række andre indikationer. Det er dog tvivlsomt, hvorvidt, og i hvilket omfang, disse vil få fodfæste i Danmark indenfor de nærmeste år. De mest sandsynlige indikationer i denne gruppe, som det kan tænkes, at PET vil blive anvendt på, er kræft i spiserøret, testikelkræft, visse gynækologiske kræftformer samt visse undergrupper af brystkræft.

Metoden anvendes i dag, som beskrevet i kapitel 4, også ved andre sygdomme end kræft, dog kun i mindre omfang.

Ved demensudredning kan der være en fremtid for PET som diagnostisk redskab til at adskille Alzheimer's sygdom fra andre demenstilstande, hvilket i givet fald kan have betydelige terapeutiske konsekvenser. Det kan ikke udlukkes, at PET i fremtiden også vil blive anvendt til udredning af epilepsi. Noget tyder på, at PET kan være velegnet specielt i forbindelse med områder inden for diagnostik af epilepsi hos børn.

PET-skanning af hjertet, forud for by-pass operationer, er klinisk rutineundersøgelse på de fleste PET-centre i udlandet, men omfangsmæssigt er det meget variende, hvor meget meto-

den benyttes. Det kan ikke afvises, at PET på denne indikation vil etableres hos en mindre gruppe patienter, som led i udredning før eventuel by-pass kirurgi.

Der er stadig behov for forskning og udvikling af PET, og med den forventede fortsatte stigende efterspørgsel, er der risiko for at rutineundersøgelser kan bremse udviklingen på grund af ressourceproblemer. Man kan forvente en nærmest eksponentiel stigning i efterspørgslen, såfremt de foreløbige resultater bekræftes. Et snævert samarbejde mellem de kliniske og tværgående diagnostiske specialer er derfor særdeles nødvendigt for at stille de mest hensigtsmæssige indikationer for diagnostiske undersøgelser og for at afgrænse de kliniske problemstillinger, hvor metoden kan være gavnlig. Dette gælder såvel fremtidige videnskabelige undersøgelser som vurdering af publicerede data og herefter planlægning af diagnostiske retningslinier.

Ud fra et pragmatisk effektivitetssynspunkt drejer udviklingsopgaven omkring PET-teknologien i klinisk praksis sig om af yde den *bedste behandling* og til det formål benytte den *nødvendige diagnostik*, idet ingen diagnostisk metode kan stå alene. Her adskiller PET sig ikke fra anden diagnostik. Dokumenteret klinisk nytte må derfor være et grundlæggende krav samtidig med, at der gives plads til den nødvendige udvikling af teknologien.

## **11. Center for Evaluering og MTVs fremtidige indsats på området**

Som nærværende redegørelse har vist, repræsenterer PET-skanning et område i rivende udvikling, hvor klinikernes forventninger til teknologiens formåen er meget høje. Dette betyder et stadigt større ønske og pres fra klinisk side om ibrugtagning af teknologien. Samtidig er det et faktum, at den videnskabelige litteratur endnu ikke har kunnet frembyde en entydig evidens for teknologiens kliniske effekt.

Center for Evaluering og MTV finder det på den baggrund relevant at følge udviklingen således, at beslutningstagere jævnligt informeres om nye resultater på området. Derved sikres det, at disse resultater kan indgå i og danne grundlaget for eventuelle beslutninger om ændringer i omfanget af det nuværende udbud af PET-skanninger, både hvad angår antal skanninger, antal indikationer, hvorpå der skannes samt stillingtagen til de strukturelle forhold vedrørende organiseringen af skanningen.

Det bør overvejes at fastlægge en national udviklingsplan for udbredelsen af PET med en klar arbejdsdeling mellem centre og øvrige enheder med hensyn til forskning, udvikling og klinisk anvendelse. Arbejdet med en sådan udviklingsplan kan tænkes at inddrage såvel sygehusejerne som de centrale sundhedsmyndigheder og de videnskabelige selskaber m.fl.

## 12. Referencer

Adams E, Flynn K. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease. Boston: US Department of Veterans Affairs; 1998. Technology Assessment Program Report No. 10.

Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron emission tomography: experience with PET and synthesis of the evidence. Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment; 1999.

Australian Health Technology Advisory Committee. Positron emission tomography. Australian Institute of Health and Welfare; 1990.

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography. Paris: Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques; 1998. Report No.: 97.02.

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Positron emission tomography. Paris: Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques; 1999.

Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography. Boston: US Department of Veterans Affairs; 1996. Report No.: MTA94-001-02.

Lassen, Ulrik. Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglukose (FDG). En litteraturgennemgang med henblik på evidensen for klinisk brug inden for onkologi, kardiologi og neurologi. København: Center for Evaluering og MTV; in press – kan findes på CEMTVs hjemmeside på adressen: [www.mtv-instituttet.dk](http://www.mtv-instituttet.dk)

Medicare Services Advisory Committee. Positron emission tomography. Canberra ACT: Medicare Services Advisory Committee; 2001.

Robert G, Milne R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. Southampton: The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment; 1999;3(16).

Smiseth, OA, Myhre, ES, Aas, M, Gribbestad, IS, Eikvar, LK, Kjønneksen, I. Positronemisjonstomografi (PET) - diagnostisk og klinisk nytteverdi. metodevurdering basert på internasjonal og egen litteraturgransking. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering; 2000. Report No.: 8.

## 13. Appendix

### Arbejdsgruppens sammensætning:

Adm. overlæge, dr. med.  
Harriet Dige-Petersen, Amtssygehuset i Glostrup

Adm. overlæge, professor, dr. med.,  
Albert Gjedde, PET-Centret, Århus Universitetshospital

Sektionsleder, cand. scient.  
Klaus Ennow, Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålehygiejne

Klinikchef, overlæge, dr. med.  
Liselotte Højgaard, PET- og Cyklotronenheden, Rigshospitalet

Dekan, overlæge, professor, dr. med.  
Mogens Hørder, Odense Universitetshospital

Cheffysiker, cand. scient.  
Mikael Jensen, PET- og Cyklotronenheden, Rigshospitalet

Overlæge, dr. med.  
Susanne Keiding, PET-Centret, Århus Universitetshospital

Overlæge  
Jens Marving, nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

Faggruppeleder, cand. pharm. (Radiofarmaci)  
Bente Pedersen, Lægemiddelstyrelsen

Institutchef, cand. scient.  
Kaare Ulbak, Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålehygiejne

### Fra Center for Evaluering og MTV i Sundhedsstyrelsen:

Centerchef, professor, lic. med.  
Finn Børlum Kristensen

Specialkonsulent, cand. polit.  
Mette Lange

Fuldmægtig, cand. scient. pol.  
Niels Würgler Hansen

Læge, PhD.  
Ulrik Lassen