

Chirurgische Abteilung  
Kreis Krankenhaus Alt/Neuötting  
Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

**Kontrastmittel-MRT (MnDPDP)**  
**in der Detektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome im Vergleich zu**  
**Ultraschall, Spiral-CT, Spiral-CTAP und operativem Befund**

Hubertus Kramer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv. Doz. Prof. Dr. H. Bauer  
2. Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny

Die Dissertation wurde am 10.12.2002 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 09.07.2003 angenommen.

<b>1. Einführung</b>	<b>3</b>
<b>2. Studienziele</b>	<b>6</b>
<b>3. Untersuchungsplanung</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Einschlusskriterien</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Ausschlusskriterien</b>	<b>7</b>
<b>3.3 Kriterien für Studienabbruch und dessen Bewertung</b>	<b>7</b>
<b>3.4 Untersuchungsgang</b>	<b>8</b>
<b>3.5 Auswertung der Aufnahmen</b>	<b>12</b>
<b>3.6 Falldarstellung</b>	<b>17</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
<b>Statistische Ergebnisse</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Patientenbezogene Werte</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Statistische Analysen</b>	<b>24</b>
4.2.1 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCTAP	24
4.2.2 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Nativ-MRT	25
4.2.3 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu CT	25
4.2.4 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Ultraschall	26
4.2.5 PPVs für Gesamtläsionen	26
4.2.6 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCTAP	27
4.2.7 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu MRT nativ	27
4.2.8 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCT	28
4.2.9 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Ultraschall	28
4.2.10 Sensitivität für Gesamtzahl der Läsionen	29
4.2.11 Überblick über die Diagnostische Genauigkeit (Standard: operative Ergebnisse)	29
4.2.12 Überblick über die diagnostische Genauigkeit (Standard: SCTAP)	30
4.2.13 Diagnostische Sicherheit (Certainty) der entdeckten Läsionen	32
<b>4.3 Anwendungssicherheit</b>	<b>33</b>
4.3.1 Nebenwirkungen (adverse events AEs)	33
4.3.2 Nebenwirkungsübersicht	33
<b>5 Diskussion</b>	<b>34</b>

<i>6 Zusammenfassung</i>	38
<i>Literaturverzeichnis</i>	40
<i>Tabellenverzeichnis</i>	44
<i>Tabellenverzeichnis</i>	44

## ANHANG

**Anhang 1: Patientenaufklärung**

**Anhang 2: Einverständniserklärung**

## 1. Einführung

Die Leber stellt eine sehr häufige Lokalisation für die Entwicklung von Metastasen dar, insbesondere wenn der Primärtumor im Gastrointestinaltrakt (z.B. kolorektale Tumore) lokalisiert ist. Bei ca. 1/3 der kurativ (R0) resezierten Patienten mit kolorektalen Karzinomen treten Lebermetastasen auf. [31].

„Nach dem derzeitigen Stand der Literatur ist eine potenziell kurative Resektion auf Lebermetastasen von Kolon- und Rektumkarzinomen beschränkt“ [10, S. 161ff]. Die Indikation zur Metastasenresektion ist sowohl bei synchronen als auch metachronen Metastasen gegeben [11]. Gerade die Auswertungen umfangreichen Datenmaterials [41] zu den Prognosefaktoren bei der Resektion Metastasen kolorektaler Karzinome haben die Wertigkeit dieses Therapieansatzes erneut hervorgehoben. Die zweizeitige Resektion wird bei den größeren, eher zentralen Lebermetastasen bevorzugt, während kleinere, peripher gelegene bei der Resektion des Primärtumors (Kolon-/Rektumkarzinom) auch simultan erfolgen können, jedoch mit einer Ausweitung des operativen Eingriffes verbunden sind. Die prognostisch kritische Anzahl der Metastasen wird durchwegs bei 3-4 Metastasen vermutet, wobei die kurativ mögliche Resektion oberhalb dieser Grenze indiziert sein kann [41], [25]. Neben der Resektion von Lebermetastasen ist die (auch als Kombinationstherapie) Portimplantation in die A. hepatica mit regionaler Chemotherapie in überwiegend klinischen Studien eine Therapieoption, für die erhöhte Remissionsraten der Lebermetastasen gegenüber der systemischen Chemotherapien angegeben werden. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil trotz Einzelerfolgen konnte nicht gesichert werden [13], [10], [34, S. 54].

Die Wertigkeit der diagnostischen Modalitäten ist weiterhin umstritten und die Diskussion ist aktuell, wie auch eine Veröffentlichung von 2001 [9] mit Betonung der Biopsiemöglichkeiten zeigt. Eine aktuelle Übersicht über die modernen Optionen von Diagnostik und Therapie bietet der Sammelband zum Frankfurter Symposium „Lebermetastasen“ 2000 [45], [46].

Das arterio-portale CT (CTAP) weist eine hohe Entdeckungsrate von Leberläsionen [43] insbesondere von Metastasen kolorektaler Karzinome auf, die den Einsatz einer invasiven Methode wie der CTAP in der präoperativen Situation rechtfertigt, um keine operativ resektable Läsion zu übersehen [20], [24]. Insbesondere seit der Verfügbarkeit der Spiral-CT, die die Inkremental-



technik ablöste, steht ein sehr sensitives Verfahren als Spiral-CTAP (SCTAP) zur Verfügung. Jedoch ist die Diagnose sehr unspezifisch, da sich nicht der Leber zugehörige Strukturen in der Mehrzahl als Fülldefekte in der portalvenösen Phase darstellen. [36]. Um eine spezifische Aussage über die Art der Läsion zu erhalten - auch bei einer Tumoranamnese sind in der Hälfte der Fälle kleine fokale Leberläsionen benigne [23] - wird die Spiral-CT mit intravenösem Kontrastmittelbolus routinemäßig durchgeführt [26], während der Ultraschall als weit verbreitete Screening-Methode das Verfahren der ersten Wahl ist.

Das bedeutet, dass in dieser speziellen klinischen Konstellation (Patient mit kolorektalem Karzinom, Frage nach möglichen Lebermetastasen) drei verschiedene Untersuchungen eingesetzt werden, wovon zwei eine Strahlenbelastung mit sich bringen und eine davon invasiv ist. Ließe sich diese Stufendiagnostik vereinfachen oder durch eine einzige Methode ersetzen, würde dies einen hohen Nutzen für diese Patientengruppe bedeuten. Weiterhin wäre diese Verbesserung im Patienten- oder Disease-Management mit einer Zeit- und Kosteneinsparung verbunden, wie Studien mit Berücksichtigung des Einflusses auf die therapeutische Entscheidung und daraus resultierende günstige Kostenwirksamkeit zeigten [17], [29].

Im Laufe des letzten Jahrzehnts hat sich die Kernspintomographie als bildgebendes Verfahren etabliert und ist zunehmend breiter verfügbar geworden. Einher gingen die Entwicklung und Optimierung von Untersuchungsprotokollen und speziellen Kontrastmitteln für MRT-Untersuchungen auch im abdominellen Bereich. Jedoch wurde noch 1998 in einer Zusammenchau der bildgebenden Verfahren [8] auf das Fehlen von Vergleichsdaten des leberspezifischen (hepatobiliären) Kontrastmittels MnDPDP (Teslascan, Fa. Nycomed) mit den Standardverfahren Spiral-CT (SCT), Spiral-CTAP (SCTAP), Nativ-MRT hingewiesen, Eine zunehmende Zahl von Studien lag für das leberspezifische (retikulohistiozytäre) AMI-25 (Endorem, Fa. Guerbet) mit Darlegung einer hohen Sensitivität vor [15].

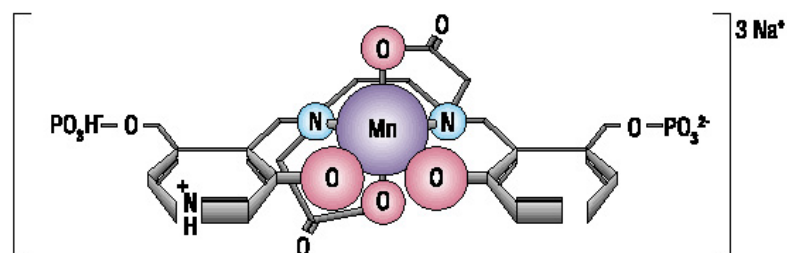
Aus früheren Phase III Studien [21], [22], [40], [47] ist bekannt, dass Mangafodipir trisodium (MnDPDP) verstärkter MRT ein hohes Potential in der Entdeckung von Lebermetastasen aufweist, sowie sicher in der Anwendung ist.

MnDPDP Infusionslösung ist ein paramagnetisches Kontrastmittel, das ursprünglich für die Bildgebung des hepatobiliären Systems entwickelt wurde. MnDPDP wird intravenös angewendet, das Chelat dissoziiert langsam. Mangan wird von den Hepatozyten in die Leber aufgenommen [5], die transiente Aufnahme von  $Mn^{2+}$  in die Hepatozyten ist als Wirkmechanismus des MnDPDP als leberspezifisches Kontrastmittel anzusehen.

Als Folge einer T1-Verkürzung kommt es zu einer erhöhten Signalintensität des normalen Leberparenchyms in MR-Aufnahmen (T1-gewichtete Bilder) [48]. Damit wird es möglich, zwischen normalen Gewebe und verschiedenen Arten von Läsionen in der Leber zu unterscheiden. Weiterhin kann unterschieden werden, ob die Läsion hepatozellulären oder nicht hepatozellulären Ursprungs ist. [7]. In den klinischen Phase I-, II- und III-Leberstudien wurde ebenso eine Signalerhöhung des Pankreas, der Nierenrinde und anderer parenchymatöser Gewebe nach Kontrastmittelgabe beobachtet. [39].

Phase III Leberstudien mit MnDPDP wurden sowohl in USA als auch in Europa durchgeführt. MnDPDP wurde in diesen Studien in einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/ml}$  und einer Dosis von 5  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht (b.w.) eingesetzt. In den USA wurden Phase III- Leberstudien in vier Multicenter-Studien, die mehr als 500 Patienten umfassten, abgeschlossen. In den umfassenden Multicenterstudien in USA und Europa vor Zulassung des Kontrastmittels haben Patienten MnDPDP in verschiedenen Dosierungen und in verschiedenen Zubereitungen erhalten (in den USA hauptsächlich 50  $\mu\text{mol/ml}$  mit einem Überschuss von DPDP und in Europa 10  $\mu\text{mol/ml}$  ohne Überschuss von DPDP). Es wurde über keine ernsthaften durch das Kontrastmittel ausgelösten Nebenwirkungen berichtet.

**Abbildung 1: Mangafodipir**



## **2. Studienziele**

In der vorliegenden Studie werden die bildgebenden Verfahren in ihrer Wertigkeit miteinander in Korrelation zum operativen Befund verglichen. Insbesondere sollte die mit hepatozytenspezifischen Mangafodipir trisodium (MnDPDP) verstärkte MRT der Leber in der Detektion und Spezifikation von Lebermetastasen im Vergleich zu den bisher eingesetzten Verfahren Ultraschall, Spiral-CT und Spiral-CTAP im klinischen Routineeinsatz evaluiert werden.

### Primäres Ziel

- die Bestimmung der Genauigkeit von MnDPDP verstärkter MRT in der Diagnose von Lebermetastasen im Vergleich zur Spiral-CTAP

### Sekundäre Ziele

- die Bestimmung der Genauigkeit von MnDPDP verstärkter MRT in der Diagnose von Lebermetastasen im Vergleich zu MRT nativ, Spiral-CT und Ultraschall
- die Sicherheit der Anwendung von MnDPDP-Kontrastmittel.

## **3. Untersuchungsplanung**

Die vorliegende Studie ist eine offene Studie. Die Patienten wurden mit 3 - 4 unterschiedlichen Schichtbildverfahren ( Spiral-CTAP, MRT mit und ohne Kontrastmittel, Spiral-CT) sowie Ultraschall untersucht und die diagnostischen Ergebnisse mit den Ergebnissen aus der anschließenden Operation verglichen. Das Studiendesign war geeignet die Studienobjekte zu erfassen. Das Ziel des für Erfassung der Studienobjekte geeigneten Studiendesigns war das Aufzeigen zumindest der Gleichwertigkeit der Untersuchung der MRT + MnDPDP mit der (S)CTAP.

Es wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen, da der Vergleich innerhalb der Patientengruppe durchgeführt wurde.

Es war geplant 30 konsekutive Patienten mit bekannter (nachgewiesener bzw. mit dringendem Verdacht auf) Lebermetastasierung einzuschließen. Im Laufe der Studie wurde diese durch zwei weitere Studienzentren mit zusätzlich 50 Patienten erweitert, diese gehen jedoch nicht in die Ergebnisse dieser Untersuchung ein, da unterschiedliche technische Voraussetzungen (z.B. 0,5 Tesla MR-Gerät in einer Studiengruppe ) oder organisatorische Voraussetzungen (zu hohe Anzahl fehlender SCTAP-Untersuchungen und/oder operativer Befundüberprüfung) die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht gewährleisten konnten

### ***3.1 Einschlusskriterien***

Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für den Studieneinschluss geeignet:

- Der Patient war mindestens 18 Jahre alt.
- SCTAP war geplant oder bereits durchgeführt.
- Der Patient war bewusstseinsklar und kooperativ.
- Männlich oder weibliche Patienten, außer schwangere oder stillende Frauen.
- Die Patienten wurden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung erst nach Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen.

Anhang 1: Patientenaufklärung

Anhang 2: Einverständniserklärung

### ***3.2 Ausschlusskriterien***

Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien aufwiesen, waren für die Studie nicht geeignet:

- Schwangere oder stillende Frauen.
- Patienten, die klinisch instabil waren oder akute, ernsthafte und/oder lebensbedrohende Erkrankungen aufwiesen z.B. eine Lebenserwartung unter einem Monat.
- Patienten mit bekanntem oder vermuteten Phäochromozytom
- Patienten mit Kontraindikationen gegen eine MR-Untersuchung (entsprechend der klinischen Standards für MR-Untersuchungen).
- Früherer Einschluss des Patienten in die Studie, wenn sich die klinische Situation nicht geändert hat. Folgeuntersuchungen waren zugelassen, wenn sich die klinische Situation des Patienten geändert hatte.

### ***3.3 Kriterien für Studienabbruch und dessen Bewertung***

Die folgenden Gründe sollten eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme, entsprechend dem Studienprotokoll, zur Folge haben:

- Der Wunsch des Patienten.
- Fehlende Kooperation.
- Zwischenzeitliche Erkrankungen.

- Nicht zu tolerierende Nebenwirkungen.
- Andere Gründe, die die Gesundheit oder das Wohlergehen des Patienten betrafen.

Im Falle eines Studienabbruchs aus obengenannten Gründen sollte für alle Patienten, die MnDPDP erhalten hatten, eine komplette klinische Untersuchung zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt werden und eine Erklärung abgegeben werden, warum der Patient aus der Studie zurückgezogen wurde. Der klinische Untersucher hatte den Patienten zu beobachten, der die Studienteilnahme aufgrund intolerabler Nebenwirkungen abbrach, bis die Nebenwirkung aufgehört hatte oder erklärt werden konnte.

### **3.4 Untersuchungsgang**

Vor der Applikation von MnDPDP Kontrastmittel wurde ein intravenöser Zugang gelegt. Das Kontrastmittel mit einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol}$  MnDPDP per ml (0.01 mmol/ml) wurde jedem Patienten über den Verbindungsschlauch ohne Verdünnung mit einer Dosierung von 5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  (0,005 mmol/kg) body weight (b.w.) entsprechend 0,5 ml/kg b.w. appliziert. Das gegebene Volumen betrug maximal 50 ml / Patient. MnDPDP wurde bei Raumtemperatur als langsame Infusion über 10 – 20 Minuten mit einer ungefähren Geschwindigkeit von 2,5 ml/min (Grenzen 2-3 ml/min) gegeben. Der Ansatzschlauch wurde mit 5 ml physiologischer NaCl-Lösung antegrad nach Beendigung der Gabe des Kontrastmittels durchgespült.

Für die SCTAP und SCT Untersuchung wurden handelsübliche Zubereitungen von nicht-ionischen jodhaltigem Kontrastmittel in der Konzentration von 300 mg Jod/ml verwendet.

Patienten, für die die Auswahlkriterien zutrafen, erhielten eine laufende Nummer in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie. Die Patientennummern begannen bei 101. Es gab nur eine Behandlungsgruppe.

Die Standarddosis von 5 mmol/kg b.w., die in vorausgegangenen Phase III Leber-Studien angewandt wurde, wurde auch in dieser Studie eingesetzt.

Die Dosierung war für alle Patienten dieselbe. Das Untersuchungsmedikament wurde als Einzelinfusion oder langsame Injektion vor dem Start der kontrastverstärkten MRT gegeben.

Es wurde keine Verblindung für die getesteten Diagnosemethoden vorgenommen. Es wurde jedoch eine Durchsicht der Aufnahmen von zwei weiteren erfahrenen Radiologen im klinischen Routinebetrieb durchgeführt, welche die anderen Untersuchungsergebnisse nicht kannten.

Die Begleitmedikation beinhaltet jegliche Medikation außer MnDPDP. Alle Begleitmedikationen, die innerhalb von 24 Stunden vor, während bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von MnDPDP gegeben wurden, musste im CRF (Case Report Form = Prüfbogen) festgehalten werden.

**Tabelle 1: Zeitschema**

<b>Zeitliche Zuordnung zur MRT+ MnDPDP Untersuchung</b>	<b>6 Wochen - 0 h</b>	<b>0 h - 2 h</b>	<b>2 h - 24 h</b>	<b>24 h - 4 Wochen</b>
<b>Demonstration von Läsionen durch CT, MRT, Ultraschall , (OP) oder andere Untersuchungen</b>	X			
<b>Patientenauswahl und Information</b>	X			
<b>Einverständniserklärung</b>	X			
<b>Persönliche und anamnestische Daten</b>				
<b>SCT Untersuchung vor oder nach MRT</b>	X			X
<b>SCTAP Untersuchung vor oder nach MRT</b>	X			X
<b>Ultraschalluntersuchung vor oder nach MRT</b>	X			X
<b>MRT Untersuchung nativ</b>		X		
<b>Infusion</b>		X		
<b>kontrastverstärkte Sequenzen</b>		X		
<b>Beobachtung und Nachsorge</b>		X	X	
<b>Chirurgisch-operative Resektion von Läsionen</b>	X*			X
<b>Beurteilung der Aufnahmen</b>			X	X
<b>Untersucher (+ zwei weitere erfahrene Radiologen): Consens</b>				

\* Einzelfall der Diagnosestellung von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes

Die folgenden Informationen wurden im Prüfbogen aufgezeichnet:

- Patientendaten (Initialen, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Geschlecht, ethnischer Ursprung)
- Indikation für die MRT
- Bekannte Risikofaktoren
- relevante medizinische Vorgeschichte
- Begleitmedikation (gegeben vor, während, nach der Untersuchung) im Falle einer Nebenwirkung

Die präoperative Diagnostik bestand bei V.a. Lebermetastasen regulär aus einer (in der Klinik oder außerhalb durchgeführten) Ultraschalluntersuchung, einer (biphasischen) SCT mit bolusartiger intravenöser Kontrastmittelgabe (Nativ, 100 ml KM z.B. Imagopaque<sup>®</sup> 300 mit 5 ml/sec Startzeit: 1.Spirale 30 sec. 2.Spirale 75 sec. bzw. bei CT-Untersuchungen aus anderen Gründen 135 ml Imagopaque 300 mit 3 ml/sec Startzeit Spirale: 50 sec) mit einer Schichtdicke von 8 mm (vgl. [44] zur Optimierung der Untersuchungsprotokolle SCT), einer SCTAP (Schichtdicke 8 mm) mit anschließender Angiographie sowie einer MR-Untersuchung mit und ohne Teslascan<sup>®</sup> (MnDPDP).

Für die SCTAP wurde ein Angiographie-Katheter (z.B. 4-French Cobra C2) in die A. mesenterica superior in Seldinger-Technik über die A.femoralis eingebracht und eine SCT der Leber mit i.a. KM-Gabe von Imagopaque<sup>®</sup> 300 (90 ml mit 1,5 ml/sec Startzeit Spirale: 70 sec) mit Schichtdicke von 8 mm durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Angiographie der A.mesenterica sup., des Truncus coeliacus und eine Bauchortenübersichtsangiographie vor eventueller Hepatica-Port-Implantation zur lokoregionären Chemotherapie der Leber bzw. vor Lebermetastasenresektion.

Bei der MR-Untersuchung wurde in axialer Schichtführung eine T1 Spin-Echo- (SE), T1 Gradienten-Echo (GE) und eine T2 Fast-Spin Echo Sequenz sowohl nativ als auch nach intravenöser Teslascan<sup>®</sup>-Gabe bei einer Schichtdicke von 7 bzw. 8 mm durchgeführt, die T2-Sequenz mit Atemtriggerung. Die Untersuchungsdauer betrug 20 min für die Nativ- sowie 20 min für KM-Untersuchungen einschließlich Lagerung des Patienten. Zwischen der Nativ- und der Kontrast-Untersuchung wurde die KM-Infusion durchgeführt mit einer Dosis von ca. 0,005 mmol/kg KG entsprechend 0,5 ml/kg KG (max. 50 ml/Patient) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2-3

ml/min. Die Kontrastmittel-MRT startete im Mittel 90 min (Median 68 min, Minimum 22 min., Maximum 773 min wegen eines Geräteausfalles) nach KM-Infusion.

**Tabelle 2: MRT-Untersuchungsprotokoll**

Nr	SW (T1,,)	TR	TE	SD (mm)	SO	Sequenz	Spule	KM MnDPDP (+/-)
1	T1	146	14	7	A	SE,T1	Body	-
2	T1	150	4,5	7	A	GE,T1	Body	-
3	T2	12000	147	8	A	FSE,T2	Body	-
4	T1	146	14	7	A	SE,T1	Body	+
5	T1	150	4,5	7	A	GE,T1	Body	+
6	T2	12000	147	8	A	FSE,T2	Body	+

Die MR-Untersuchungen wurden durchgeführt mit einem Picker Vista 1.0 (1995), die SCT-Untersuchungen mit einem Picker PQ CT.

Im Anschluss an die Untersuchung mit MnDPDP wurden die Patienten befragt, ob sie nach dem Einschluss in die Studie eine Nebenwirkung beobachtet hätten. Das planmäßige Intervall für die Beobachtung des Patienten nach der Untersuchung war mindestens 24 Stunden.

Es erfolgte – wie üblich - für jeden Patienten eine Bilddemonstration und klinische Fallbesprechung mit den behandelnden Ärzten. Wenn die Diagnose es unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten erforderlich machte, wurde den Patienten die chirurgisch-operative Resektion der Läsionen vorgeschlagen, die operative Befundsicherung in diesem Rahmen ging in die Beurteilung der diagnostischen Ergebnisse der bildgebenden Verfahren ein. Das therapeutische Ergebnis der chirurgisch-operativen Resektion der Leberläsionen war nicht Gegenstand dieser Untersuchung.



### **3.5 Auswertung der Aufnahmen**

Alle MRT-Aufnahmen wurden hinsichtlich ihrer diagnostischen Information durch den Untersucher (und 2 weitere erfahrene Radiologen, die die übrigen Untersuchungen nicht kannten) bewertet. Das Ergebnis ging als Konsens in die Studie ein:

- Anzahl der Metastasen bestimmt oder wahrscheinlich durch mit MnDPDP verstärkter MRT entdeckt
- Anzahl der Metastasen bestimmt oder wahrscheinlich durch mit MnDPDP verstärkter MRT entdeckt
- Anzahl der Metastasen bestimmt oder wahrscheinlich durch Nativ-MRT entdeckt
- Anzahl der Metastasen bestimmt oder wahrscheinlich durch SCT entdeckt
- Anzahl der Metastasen bestimmt oder wahrscheinlich durch Ultraschall entdeckt
- Gesamtzahl der Läsionen bestimmt oder wahrscheinlich durch mit MnDPDP verstärkter MRT entdeckt
- Gesamtzahl der Läsionen bestimmt oder wahrscheinlich durch SCTAP entdeckt
- Gesamtzahl der Läsionen bestimmt oder wahrscheinlich durch Nativ-MRT entdeckt
- Gesamtzahl der Läsionen bestimmt oder wahrscheinlich durch SCT entdeckt
- Gesamtzahl der Läsionen bestimmt oder wahrscheinlich durch Ultraschall entdeckt

Für die Bestimmung der Anzahl der Läsionen wurde eine zusätzliche Tabelle entwickelt, die einen „Extrakt“ der sinnvoll auswertbaren Informationen aus dem CRF darstellt. Es war festgelegt, dass die Anzahl der Läsionen auf 11 gesetzt wurde, wenn der Untersucher „multiple“, auf 6, wenn der Untersucher „einige oder mehrere“ Läsionen entdeckte [32]. Die korrekte Zuordnung der individuellen Läsionen, die mit den verschiedenen Methoden entdeckt wurden, war mit dieser Tabelle möglich.

- Nebenwirkungen, einschließlich mit MnDPDP-Infusion assoziierten Missempfindungen.

Die folgende Stufeneinteilung wurde benutzt:

mild = Grad 1-3

mäßig = Grad 4-7

deutlich = Grad 8-10

Um als infusionsassoziierte Missemmpfindung vermerkt zu werden, musste die Empfindung mit der Infusion von MnDPDP assoziiert, vorübergehend, selbstendend und eine der folgenden sein:

1. Ein Gefühl von Wärme, Kälte oder Kühle (nicht auf die Infusionsstelle beschränkt). Dies sollte nicht mit dem mit der MnDPDP-Infusion assoziierten Flush verwechselt werden, der als Nebenwirkung zu vermerken war.
  2. Schmerz oder Druckgefühl an der Infusionsstelle.
- Ernsthafte und unerwartete Nebenwirkungen

Die diagnostische Genauigkeit von MnDPDP verstärkter MRT in der Entdeckung von Lebermetastasen im Vergleich mit der SCTAP war das primäre Ziel der Auswertung. Zu diesem Zweck wurde der Positive Voraussagewert (positive predictive value = PPV) für jede Modalität mit Berücksichtigung der definitiv oder wahrscheinlich entdeckten Lebermetastasen für jeden Patienten berechnet, mit dem chirurgisch-operativen Ergebnis als Vergleichsstandard.

Der PPV wurde wie folgt festgelegt:

$$PPV = 100 * RP / (RP + FP)$$

wobei :

$$RP = \text{Anzahl der richtig Positiven} = \min(n_t, n_{op})$$

$$FP = \text{Anzahl der falsch Positiven} = n_t - RP$$

$n_t$  = Anzahl der definitiv/wahrscheinlich durch Schnittbildverfahren entdeckten Läsionen

$n_{op}$  = Anzahl der Läsionen, die operativ gefunden wurden.

**Beachte:** Wenn keine Läsionen entdeckt werden, ist der PPV nicht definiert ( $RP + FP = 0$ ), obwohl das diagnostische Ergebnis korrekt sein kann.

Der Mittelwert der intraindividuellen Differenz zwischen den PPV's der zwei Untersuchungsmodalitäten (MRT+MnDPDP minus SCTAP) wurde mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die Nichtunterlegenheit der MRT+MnDPDP gegenüber der SCTAP wurde anhand der folgenden Hypothese getestet:

$$\text{Nullhypothese } H_0: \quad \mu_D < - 10\%$$

$$\text{Alternativhypothese } H_1: \quad \mu_D \geq - 10\%$$

(wobei  $\mu_D$  den Mittelwert der intraindividuellen Unterschiede der PPV (MRT+MnDPDP minus SCTAP) darstellt.

Es wurde zumindest auf eine Gleichwertigkeit der MRT+MnDPDP gegenüber der SCTAP geschlossen, wenn der untere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls – 10 % von der Differenz der intraindividuellen Unterschiede nicht unterschritten wurde. Die mögliche Überlegenheit der MRT+MnDPDP gegenüber der SCTAP zu prüfen, war nicht primäres Ziel dieser Untersuchung und damit nicht von vorrangiger Bedeutung, da primär die Prüfung der Substitutionsmöglichkeit einer invasiven, strahlenbelastenden und aufwendigen Methode (SCTAP) medizinische Grundlage dieser Untersuchung war. Dementsprechend wurde nach üblichen Standards für Nichtunterlegenheitstests [6], [35], die 95%-Vertrauensintervallgrenze (zweiseitiges Intervall) beibehalten, was zu einem Typ-I-Fehler von 2,5 % für den einseitigen Test führt.

Die folgenden sekundären Analysen der Parameter wurden durchgeführt:

- Vergleich der PPV für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und Nativ-MRT
- Vergleich der PPV für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und SCT.
- Vergleich der PPV für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und Ultraschall.
- PPVs für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Gesamtzahl der Läsionen (Metastasen/Tumore + Zysten, Hämangiome, Hämatome andere ) für Ultraschall, CTAP, MRT nativ und MRT +MnDPDP
- Vergleich der Sensitivität für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und CTAP.
- Vergleich der Sensitivität für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und Nativ-MRT
- Vergleich der Sensitivität für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und CT.
- Vergleich der Sensitivität für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen zwischen MRT+MnDPDP und Ultraschall.

- Sensitivitäten für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Gesamtzahl der Läsionen (Metastasen/Tumore + Zysten, Hämangiome, Hämatoome andere ) für Ultraschall, CTAP, MRT nativ und MRT +MnDPDP
- Accuracy für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Metastasen für Ultraschall, CTAP, MRT nativ und MRT +MnDPDP
- Accuracy für eindeutig oder wahrscheinlich entdeckte Gesamtzahl der Läsionen (Metastasen/Tumore + Zysten, Hämangiome, Hämatoome andere ) für Ultraschall, CTAP, MRT nativ und MRT +MnDPDP

Sensitivität wurde wie folgend definiert:

$$\text{Sensitivität} = 100 \cdot \text{RP} / (\text{RP} + \text{FN})$$

wobei:

RP = Anzahl der richtig Positiven =  $\min(n_t, n_{op})$

FN= Anzahl der falsch Negativen =  $n_{op} - \text{RP}$

$n_t$  = Anzahl der definitiv/wahrscheinlich durch Schnittbildverfahren entdeckten Läsionen

$n_{op}$  = Anzahl der Läsionen, die operativ gefunden wurden.

- Für Metastasen und die Gesamtzahl der Läsionen wurde die Anzahl der Patienten in welchen zu wenig, die richtige Anzahl oder zu viele Läsionen entdeckt wurden (im Verhältnis zu den operativen Ergebnissen) für jede der Modalitäten tabellarisch angegeben.
- Für Metastasen und Gesamtzahl der Läsionen wurde die Anzahl der Patienten in welchen zu wenig, die richtige Anzahl oder zu viele Läsionen entdeckt wurden (im Verhältnis zur CTAP) für jede der anderen Modalitäten tabellarisch angegeben.
- Für alle entdeckten Läsionen (ungeachtet der Art der Läsion) wurde die Häufigkeit mit Berücksichtigung der Gewissheit (eindeutig, wahrscheinlich, fraglich) tabellarisch für jede der Modalitäten angegeben.

Unerwünschte Nebenwirkungen (AE = adverse event)

Die folgenden Gesichtspunkte wurden in der Auswertung berücksichtigt:

- Absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit zumindest 1 AE
- Absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit zumindest 1 unangenehmen Begleiterscheinung bezogen auf die MnDPDP-Infusion.
- Absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit zumindest 1 unerwarteter AE
- Absolute und relative Häufigkeit von Patienten, die aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung die Teilnahme an der Studie abbrachen.

Die beschreibende Statistik wird in den Ergebnistabellen präsentiert. Für quantitative Variablen beinhaltet sie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum. Für qualitative Variablen wurden die Häufigkeiten (absolute Zahlen und Prozentangaben) berechnet.

Insgesamt wurde die „valid n“ Methode benutzt, für fehlende Werte wurde keine Ersetzungen vorgenommen. Tabellen und statistische Analysen wurden mit Microsoft Excel 2000, Grafiken mit MS Word 2000 und MS Excel 2000 unter Windows 2000 umgesetzt, die Untersuchungsdaten wurden über MS Access erfasst und verwaltet.

### 3.6 Falldarstellung

**Pat. 109** (67 Jahre alt, Gewicht 90 kg, Größe 178 cm)

09/1996 Operation eines Kolonkarzinoms

04/1997: Sono: 2 wahrscheinliche Metastasen rechter Leberlappen 2-2,5 cm

**Tabelle 3: Fallbeispiel 1**

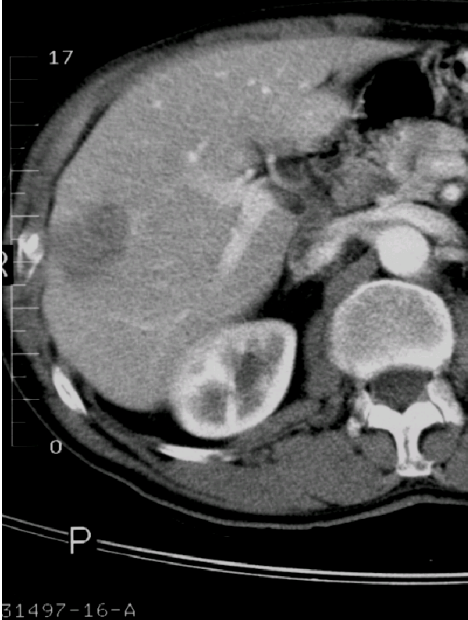

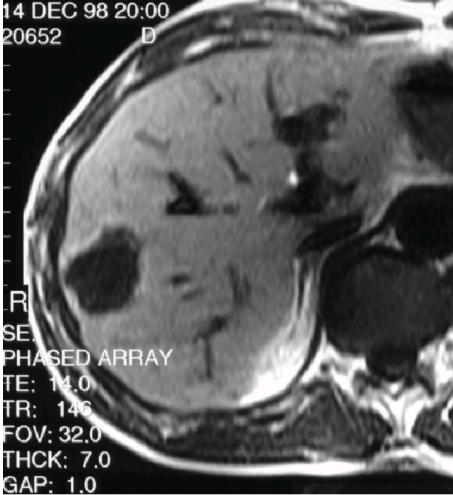

<p>SCT: 4 sichere Metastasen von 1-2,5 cm re LL</p>	<p>SCTAP: 5 sichere Metastasen 1,5-2cm, 1 fragliche Metastase von 1 cm re. LL</p>
<div data-bbox="308 544 667 1070" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="213 1084 762 1120" data-label="Caption"> <p>SCT mit i.v.KM mit Darstellung von 2 Metastasen</p> </div>	<div data-bbox="930 544 1278 1070" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="877 1079 1335 1115" data-label="Caption"> <p>SCTAP mit Darstellung von 3 Metastasen</p> </div>
<p>MRT nativ: 4 wahrscheinliche Metastasen 2-4 cm MRT+MnDPDP: 5 sichere Metastasen 1,5-2 cm , 1 wahrscheinliche Metastase von 1,5 cm re. LL</p>	<p>Operationsbefund: 4 sichere Metastasen 2-2,5 cm re. LL</p>
<div data-bbox="268 1330 707 1892" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="213 1906 762 1942" data-label="Caption"> <p>MRT+MnDPDP mit Darstellung von 2 Metastasen</p> </div>	<div data-bbox="826 1330 1385 1778" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="933 1899 1283 1935" data-label="Caption"> <p>1 OP-Präparat mit 2 Metastasen</p> </div>

**Pat. 126** (75 Jahre alt, Gewicht 60,5 kg, Größe 164 cm)

12/1996: Operation eines perforierten Sigmakarzinoms.

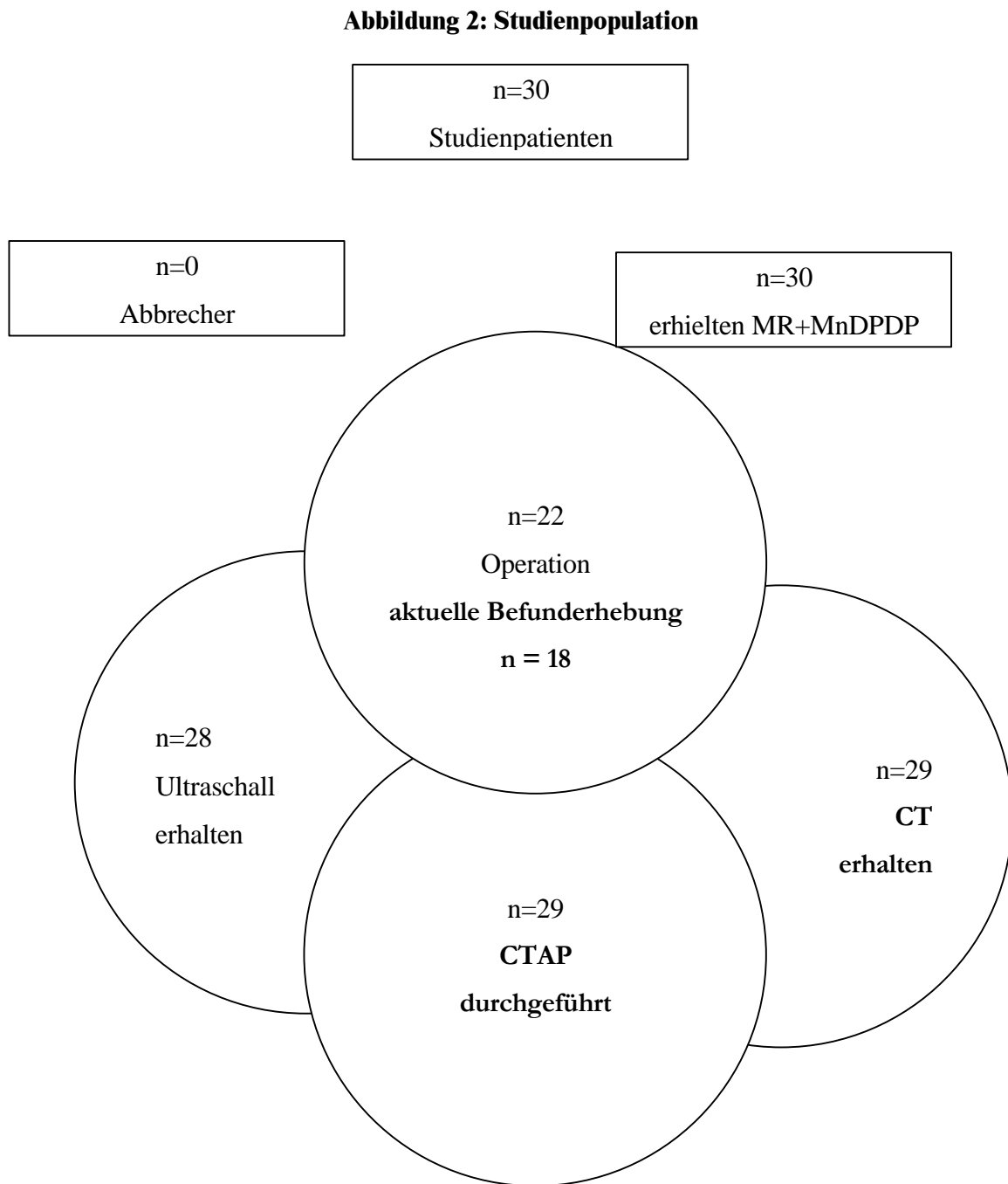
12/1998: Sono: 1 wahrscheinliches Hämangiom rechter Leberlappen 3,3 cm

**Tabelle 4: Fallbeispiel 2**

<p>SCT: 1 wahrscheinliche Metastase 3,5 cm re. LL</p>	<p>SCTAP: 1 sichere Metastase 4,5 cm re. LL</p>
 <p>SCT mit i.v.KM mit Darstellung von 1 Metastase</p>	 <p>SCTAP mit Darstellung von 1 Metastase</p>
<p>MRT nativ: 1 sichere Metastase 4,5 cm re. LL MRT+MnDPDP: 1 sichere Metastase 4,5 cm re. LL</p>	<p>Operationsbefund: 1 sichere Metastase 4 cm re. LL</p>
 <p>MRT+MnDPDP mit Darstellung von 1 Metastase</p>	 <p>OP-Präparat mit Solitärmetastase</p>

#### 4. Ergebnisse

Einen Überblick über die Verteilung der Studienpopulation ergibt Abbildung 2:



Ultraschall wurde nicht durchgeführt bzw. Ergebnisse lagen nicht vor bei Patient 108 und 127. CT-Ergebnisse (extern durchgeführt) lagen nicht vor bei Patient 120. CTAP wurde nicht durchgeführt bei Patient 116.

Drei Patienten waren zweimal in die Studie aufgenommen (101/115, 105/124, 117/121). Dies war gestattet unter der Voraussetzung, dass sich die klinische Situation geändert hat.



**Tabelle 5: Grundlegende demographische Daten und Charakteristika**

<b>Parameter</b>	<b>Wert</b>
<b>Geschlecht:</b> männlich	23
weiblich	7
<b>Alter (Jahre):</b> Mittelwert	64,5
Standardabw.	6,52
Median	64,61
Min - Max	50,69 – 75,40
<b>Größe (cm):</b> Mittelwert	172,67
Standardabw.	7,75
Median	175,50
Min - Max	152,00 - 188,00
<b>Gewicht (kg):</b> Mittelwert	78,35
Standardabw.	15,96
Median	80,00
Min - Max	51,80 - 116,00
<b>Risikofaktoren:</b> keiner	22
mind. einer	8
<b>Anzahl Patienten mit</b>	
Hochdruck	8
Multimorbidität	0
Allergie	0
Atopie	0
Serum Kreatinin >1.4 mg/dl	0
Diabetes	1
Frühere KM-Reaktion	0
Asthma	0
Bilirubinerhöhung	0
Leberdysfunktion	0
andere Risikofaktoren	0
<b>Primärtumor seit (Monate)</b>	
Mittelwert	13,2
Standardabw.	15,6
Median	8,0
Min - Max	1,0 - 62,0
<b>Methoden, die die (Verdachts-)Diagnose Lebermetastasen begründeten:</b>	
Ultraschall	8
Vor-CT	14
Vor-MRT	0
andere	5
Ultraschall + Vor-CT	2
Vor-CT + andere	0
Ultraschall + Vor-CT + andere:	1

Leberdysfunktion war definiert als erhöhte Werte von Transaminasen, Amylase und Alkalischer Phosphatase.

### *Dosierung von MnDPDP und Begleitmedikation*

In Tabelle 6 wird eine Übersicht über die Applikation des Studienmedikaments gegeben. Die Patienten erhielten 30-50 ml des Kontrastmittels. Die Flussrate betrug zwischen 0,64 und 3,75 ml/min.

Die Dosierung lag im Mittel mit 0,53 ml/kg gering über der im Studienprotokoll vorgegebenen 0,5 ml/kg, überschritt aber in keinem Fall die vorgegebene Höchstgesamtdosis von 50 ml.

**Tabelle 6: Kontrastmittelapplikation**

<b>Parameter</b>		<b>n=30</b>
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>40,73</b>
	<b>Standardabw.</b>	<b>6,45</b>
	<b>Median</b>	<b>40,00</b>
	<b>Maximum</b>	<b>50,00</b>
	<b>Minimum</b>	<b>30,00</b>
<b>Flussrate (ml/min)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>3,04</b>
	<b>Standardabw.</b>	<b>0,50</b>
	<b>Median</b>	<b>3,00</b>
	<b>Maximum</b>	<b>3,92</b>
	<b>Minimum</b>	<b>2,00</b>
<b>Dosierung (ml/kg)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>0,53</b>
	<b>Standardabw.</b>	<b>0,04</b>
	<b>Median</b>	<b>0,53</b>
	<b>Maximum</b>	<b>0,59</b>
	<b>Minimum</b>	<b>0,43</b>
<b>Injektionsmethode:</b>	<b>Infusion</b>	<b>25</b>
	<b>langsame Injektion</b>	<b>5</b>

Begleitmedikation (Routinemedikation) wurde bei einem Patienten angegeben.

## Statistische Ergebnisse

Sie sind zusammengefasst mit beschreibender Statistik oder Häufigkeiten in Ergebnistabellen.

### 4.1 Patientenbezogene Werte

Tabelle 7 und 8 zeigen die der statistischen Auswertung zugrunde liegenden Ergebnisse der einzelnen Patienten.

**Tabelle 7: Ergebnisse US, SCT, SCTAP / Patient**

	US					SCT					SCTAP									
Pat.	Bemerk.	M	C	H	So	Sich	Bemerk.	M	C	H	So	Sich	Bemerk.	M	C	H	So	Sich		
1		1	0	0	0	2,00		2	0	0	0	2,00		5	0	0	0	1,60		
2		0	0	0	0	2,00		0	0	0	1	2,00		0	0	0	0	12,00		
3		0	0	1	0	3,00		0	0	0	1	2,00		0	0	0	0	21,50		
4		2	0	0	0	2,00		4	0	0	0	1,00		6	0	0	0	01,33		
5		0	0	0	0	1,00	mult.Cysten	1	11	0	0	2,25	mult.Cysten	1	11	0	0	02,33		
6		0	0	0	0	3,00		1	0	0	0	1,00		3	0	0	0	02,67		
7		0	0	0	0	2,00		1	0	0	0	3,00		1	0	0	0	02,00		
8	ausw.	-	-	-	-		konfluierend	2	0	0	0	1,00		2	0	0	0	02,00		
9		1	0	0	0	2,00		1	1	0	0	1,50		2	2	0	0	02,00		
10	multipel	11	0	0	0	2,00		11	0	0	0	1,00		11	0	0	0	01,00		
11		0	0	0	0			1	0	1	0	2,00		2	0	0	0	12,67		
12		3	0	0	0	3,00		4	1	0	0	2,50	multipel	11	1	0	0	01,50		
13		0	0	0	0			1	0	0	0	3,00		0	0	0	0	23,00		
14		0	0	0	0			0	0	0	0			0	0	0	0	01,00		
15		2	0	0	0	2,00		5	0	0	0	1,00		6	0	0	0	01,00		
16	multipel	11	0	0	0	2,00		11	0	0	0	1,00	fehlt	-	-	-	-			
17		0	0	0	0	2,00		1	0	0	0	2,00		1	0	0	0	02,00		
18		0	0	0	0	2,00		1	1	0	0	1,50		1	1	0	0	01,50		
19	mehrere	6	0	0	0	1,00		6	0	0	0	1,00		6	0	0	0			
20	mehrere	6	0	0	0	1,00	ausw.	-	-	-	-			11	0	0	0	01,00		
21		0	1	0	0	3,00		0	1	0	0	3,00		0	1	0	0	02,00		
22		2	0	0	0	2,00		2	0	0	0	2,50		3	0	0	0	02,00		
23		1	0	0	0	2,00		2	0	0	0	2,00		3	0	0	0	02,00		
24	ausw.	-	-	-	-		mult.Cysten	2	11	1	0	2,00	mult.Cysten	2	11	1	0	01,60		
25		0	0	0	0			2	2	0	0	1,50		2	2	0	0	02,00		
26		0	0	1	0	2,00		1	0	0	0	2,00		1	0	0	0	01,00		
27	mehrere	6	0	0	0	2,00		0	0	0	0	3,00		6	0	0	0	01,33		
28		4	0	0	0	2,00		5	0	0	0	1,40		5	0	0	0	01,20		
29		1	0	0	0	2,00		5	0	0	0	1,80		5	0	0	0	11,33		
30		0	0	1	0	2,00		1	0	0	0	2,00		1	1	0	0	12,00		
	<b>Bef.</b>	<b>28</b>	<b>57</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>2,04</b>	<b>Bef.</b>	<b>29</b>	<b>73</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1,86</b>	<b>Bef.</b>	<b>29</b>	<b>97</b>	<b>30</b>	<b>1</b>	<b>81,73</b>
	<b>Standardabweichung</b>						<b>0,55</b>						<b>0,67</b>						<b>0,55</b>	
	<b>Läsionen gesamt</b>						<b>61</b>						<b>105</b>						<b>136</b>	

M= Metastasen, C= Cysten, H= Hämangiome, So= Sonstige

Si= Diagnostische Sicherheit 1= sicher, 2= wahrscheinlich, 3= fraglich

**Tabelle 8: Ergebnisse MRT nativ, MRT+ MnDPDP, OP / Patient**

Pat.	MRT nativ					MRT+ MnDPDP					Läsionen n.Op. (+Follow up)												
	Bemerk.	M	C	H	So	Si	Bemerk.	M	C	H	So	Si	Bemerk.	M	C	H	So	Si					
1		4	0	0	2	1,50		4	0	0	2	1,33	keine OP	-	-	-	-						
2		0	0	0	1	2,00		0	0	0	1	1,00	multipl.Mikro	1	1	0	0	1,00					
3		0	0	0	2	2,00		0	0	0	2	1,50	keine aktuelle OP	-	-	-	-						
4		4	0	0	0	2,00		6	0	0	0	1,17		4	0	0	0	1,00					
5	mult.Cysten	1	11	0	0	1,25	mult.Cysten	1	11	0	1	1,60	keine aktuelle OP	-	-	-	-						
6		1	0	0	0	1,00		3	0	0	0	2,67	keine aktuelle OP	-	-	-	-						
7		0	0	0	1	3,00		0	0	0	1	2,00	Endorem-MRT v.16.1.98	0	0	0	1	1,00					
8		1	0	0	0	2,00		1	0	0	0	1,00		1	0	0	0	1,00					
9		1	2	0	0	1,33		1	2	0	0	1,00		1	0	0	1	1,00					
10		11	0	0	0	2,00		11	0	0	0	1,00	multipel	11	0	0	0	1,00					
11		0	0	1	0	2,00		0	0	1	0	2,00		0	0	2	0	1,00					
12		0	4	0	0	2,00	multipel	11	4	0	0	1,50	multipel	11	0	1	0	1,00					
13		0	0	0	1	2,00		0	0	0	1	1,00		0	0	0	1	2,00					
14		0	0	0	0	1,00		0	0	0	0	1,00		0	0	0	1	1,00					
15		6	0	0	0	1,00		9	0	0	0	1,17	keine OP	-	-	-	-						
16		11	0	0	0	1,00		11	0	0	0	1,00	Unterbauch-Lap	-	-	-	-						
17		2	0	0	0	2,00		2	0	0	0	2,00	Zufallsbef. CHE	2	0	0	0	1,00					
18		1	1	0	0	1,00		1	1	0	0	1,50		1	1	0	0	1,00					
19		6	0	0	0	1,00		6	0	0	0	1,00	mehrere	6	0	0	0	1,00					
20		10	0	0	0	1,00		11	0	0	0	1,00	multipel	11	0	0	0	1,00					
21		0	1	0	0	1,00		0	1	0	0	1,00	transanale Abtr.	-	-	-	-						
22		2	0	0	0	2,00		3	0	0	0	1,33		3	0	0	0	1,00					
23		0	0	1	0	2,00		0	0	0	1	2,00	keine OP	-	-	-	-						
24	mult.Cysten	2	11	0	0	2,00	mult.Cysten	1	11	1	0	1,60		2	11	0	0	1,00					
25		0	2	0	0	1,00		0	2	0	0	1,00	keine OP	-	-	-	-						
26		1	0	0	0	1,00		1	0	0	0	1,00		1	0	0	0	1,00					
27		2	0	0	0	2,00		5	0	0	0	1,00	keine OP	-	-	-	-						
28		5	0	0	0	1,40		5	0	0	0	1,00	mehrere	6	0	0	0	1,00					
29		4	0	0	0	2,00		4	0	0	0	1,00	keine OP	-	-	-	-						
30		1	1	0	0	2,00		1	1	0	0	1,00		1	0	0	0	1,00					
	<b>Bef.</b>	<b>30</b>	<b>76</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>1,62</b>	<b>30</b>	<b>98</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>1,31</b>	<b>operiert 22, aktuell: 18</b>					<b>72</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1,05</b>
<b>Standardabweichung</b>						<b>0,53</b>	<b>0,44</b>						<b>0,23</b>										
<b>Läsionen gesamt</b>						<b>118</b>	<b>142</b>						<b>92</b>										

M= Metastasen, C= Cysten, H= Hämangiome, So= Sonstige  
Si= Diagnostische Sicherheit 1= sicher, 2= wahrscheinlich, 3= fraglich

## 4.2 Statistische Analysen

### 4.2.1 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCTAP

Primäre Variable in der Effektivitätsanalyse war der Positive Vorhersagewert (PPV) für Metastasen von MRT+MnDPDP verglichen mit SCTAP. Ein Überblick ist in Tabelle 9 gegeben.

Im Durchschnitt war der PPV für Metastasen höher für mit MnDPDP verstärktem MRT als für SCTAP, auch die intraindividuelle Differenz (MRT+MnDPDP minus SCTAP) von 2,78 zeigt die zumindest Gleichwertigkeit der kontrastverstärktem MRT-Untersuchung an. Es sollte jedoch bedacht werden, dass eine ungefähre Normalverteilung der PPVs (entsprechendes gilt für die Sensitivität) als unwahrscheinlich angenommen werden muss.

**Tabelle 9: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCTAP**

PPV (%)	MRT+MnDPDP	SCTAP	intraindiv. Unterschied
Mittelwert	94,1	79,2	2,78
Standardabweichung	15,48	35,8	20,81
Median	100.0	100.0	0
95%-Konfidenzintervall	[85,9;102,2]	[61,7; 96,7]	[-8,12;13,98]
Fallzahl	14	16	14

#### 4.2.2 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Nativ-MRT

Ein Überblick des PPV für MnDPDP verstärktem gegenüber Nativ-MRT liegt in Tabelle 10 vor. Nativ-MRT war im Durchschnitt gering besser als kontrastverstärkter MRT für den PPV, jedoch gering schlechter bei der Berücksichtigung der intraindividuellen Unterschiede.

**Tabelle 10: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. MRT nativ**

PPV (%)	MRT+MnDPDP	Nativ-MRT	intraindiv. Unterschied
Mittelwert	94,1	96,2	3,70
Standardabweichung	15,48	13,9	25,3
Median	100.0	100.0	0,00
95%-Konfidenzintervall	[85,9;102,2]	[88,6; 103,7]	[-9,5;16,9]
Fallzahl	14	13	14

#### 4.2.3 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu CT

Ein Überblick des PPV für MnDPDP verstärkter MRT gegenüber SCT liegt in Tabelle 11 vor. SCT war im Durchschnitt leicht schlechter als kontrastverstärkte MRT für den PPV.

**Tabelle 11: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCT**

PPV (%)	MRT+MnDPDP	SCT	intraindiv. Unterschied
Mittelwert	94,1	78,1	-1,96
Standardabweichung	15,48	40,7	19,44
Median	100.0	100.0	0,0
95%-Konfidenzintervall	[85,9;102,2]	[58,2; 98,1]	[-12,5;8,6]
Fallzahl	14	16	13

#### 4.2.4 Vergleich der PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Ultraschall

Ein Überblick des PPV für MnDPDP verstärkter MRT gegenüber Ultraschall liegt in Tabelle 12 vor. Wegen der geringen Fallzahl auswertbarer Ultraschalluntersuchungen sind keine Schlussfolgerungen möglich.

**Tabelle 12: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. US**

PPV (%)	MRT+MnDPDP	Ultraschall	intraindiv. Unterschied
Mittelwert	94,1	100.0	19,79
Standardabweichung	15,48	0	56,18
Median	100.0	100.0	0,00
95%-Konfidenzintervall	[85,9;102,2]	[100.0; 100.0]	[-19,14;58,72]
Fallzahl	14	8	8

#### 4.2.5 PPVs für Gesamtläsionen

**Tabelle 13: PPV für Gesamtläsionen: Zusammenstellung aller Modalitäten**

PPV Gesamtzahl der Läsionen					
Modalität	PPV(%) Mittelwert	Standard- abweichung	Median	95%-Konfidenzintervall	Fallzahl
MRT+MnDPDP	92,0	15,9	100	[84,4; 99,5]	17
MRT nativ	95,1	14,2	100	[88,4;101,8]	17
intraindiv. Diff. zu MRT+	-3,1	9,2	0	[-7,5;1,2]	17
CTAP	82,9	24,1	100	[71,48;94,35]	17
intraindiv. Diff. zu MRT+	9,1	18,9	0	[0,1;18,0]	17
CT	96,4	12,5	100	[90,3;102,6]	16
intraindiv. Diff. zu MRT+	-1,85	18,47	0	[-10,9;7,2]	16
Ultraschall	100	0	100	[100,0;100,0]	10
intraindiv. Diff. zu MRT+	-6,7	14,1	0	[-15,4;2,0]	10

#### 4.2.6 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCTAP

Einen Überblick der Sensitivität für MnDPDP verstärkter MRT gegenüber SCTAP zeigt Tabelle 14. SCTAP hat ein leicht höhere Sensitivität als kontrastverstärkte MRT.

**Tabelle 14: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCTAP**

Sensitivität (%)	MRT+MnDPDP	SCTAP	intraindiv. Differenz
Mittelwert	95,2	98,8	-3,3
Standardabweichung	13,8	4,4	12,9
Median	100.0	100.0	0,0
95%-Konfidenzintervall	[88.0; 102,4]	[96,5; 101,1]	[-10,1;3,4]
Fallzahl	14	14	14

#### 4.2.7 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu MRT nativ

Die Sensitivitäten für MnDPDP verstärkter MRT gegenüber MRT nativ sind leicht höher (Tabelle 15). Man beachte jedoch die hohe Variabilität bei diesem Vergleich.

**Tabelle 15: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs MRT nativ**

Sensitivität (%)	MRT+MnDPDP	Nativ-MRT	intraindiv. Differenz
Mittelwert	95,2	88,6	6,2
Standardabweichung	13,8	27,3	30,6
Median	100.0	100.0	0
95%-Konfidenzintervall	[88.0; 102,4]	[74,4; 102,9]	[-9,9;22,2]
Fallzahl	14	14	14



#### 4.2.8 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu SCT

Die Sensitivitäten für MnDPDP verstärkter MRT sind gegenüber der SCT gering erhöht. (Tabelle 16).

**Tabelle 16: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCT**

Sensitivität (%)	MRT+MnDPDP	CT	intraindiv. Differenz
Mittelwert	95,2	91,3	3,4
Standardabweichung	13,8	19,3	24,9
Median	100.0	100.0	0,0
95%-Konfidenzintervall	[88.0; 102,4]	[80,8; 101,7]	[-10,2;16,9]
Fallzahl	14	13	13

#### 4.2.9 Vergleich der Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP zu Ultraschall

Die Sensitivität für MnDPDP verstärkter MRT war beträchtlich höher als die von Ultraschall (vgl. Tabelle 17). Es sollten jedoch die hohe Variabilität bei diesem Vergleich berücksichtigt werden.

**Tabelle 17: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. US**

Sensitivität (%)	MRT+MnDPDP	Ultraschall	intraindiv. Differenz
Mittelwert	95,2	47,1	28,5
Standardabweichung	13,8	41,0	45,4
Median	100.0	52,27	16,7
95%-Konfidenzintervall	[88.0; 102,4]	[23,9; 70,3]	[-3,0;60,0]
Fallzahl	14	12	8

#### 4.2.10 Sensitivität für Gesamtzahl der Läsionen

**Tabelle 18: Sensitivität für Gesamtläsionen: Alle Modalitäten**

Modalität	Sensitivität (%) Mittelwert	Standard- abweichung	Median	95%- Konfidenzintervall	Fallzahl
MRT+MnDPDP	90,7	25,7	100	[78,9;102,6]	18
MRT nativ	84,7	28,9	100	[71,3;98,0]	18
intraindiv. Differenz	6,4	17,6	0	[-1,9;14,8]	17
CTAP	90,7	25,7	100	[78,9;102,6]	18
intraindiv. Differenz	0,0	17,7	0	[-8,4;8,4]	17
CT	84,8	28,9	100	[71,1;98,5]	17
intraindiv. Differenz	5,7	25,2	0	[-6,6;18,1]	16
Ultraschall	44,6	41,4	50	[24,3;64,9]	16
intraindiv. Differenz	23,7	21,8	29,2	[10,2;37,2]	10

#### 4.2.11 Überblick über die Diagnostische Genauigkeit (Standard: operative Ergebnisse)

Da PPV und Sensitivität in den Fällen, in denen keine Metastasen durch Schnittbildaufnahmen oder Operation entdeckt wurden, nicht definiert sind, obwohl das diagnostische Ergebnis richtig sein kann, wurde die diagnostische Genauigkeit zusätzlich bewertet durch die tabellarische Auflistung der Patienten, bei denen zu wenige, die richtige Anzahl oder zu viele Läsionen entdeckt wurden im Vergleich zu den chirurgischen Ergebnissen. Außerdem wurde als Genauigkeit (Accuracy) der Prozentsatz der Patientenzahl mit der richtigen Anzahl der diagnostizierten Läsionen am untersuchten Kollektiv pro Modalität angegeben.

Während MnDPDP verstärktes und Nativ MRT annähernd gleich genau bei der Entdeckung von Metastasen waren, zeigte die SCTAP eine im Vergleich leicht höhere falsch positive Anzahl.

**Tabelle 19: Diagnost. Genauigkeit Metastasen  
(Standard: Operation)**

Modalität	Anzahl der Patienten / Anzahl der Metastasen			
	zu wenig	richtige Anzahl	zu viele	Accuracy %
MRT+MnDPDP	2	14	2	77,8
Nativ MRT	4	13	1	72,2
SCTAP	1	12	5	66,7
SCT	3	10	4	58,8
Ultraschall	9	7	0	43,8

**Tabelle 20: Diagnost. Genauigkeit Gesamtläsionen  
(Standard Operation)**

Modalität	Anzahl der Patienten / Anzahl der Läsionen			
	zu wenig	richtige Anzahl	zu viele	Accuracy %
MRT+MnDPDP	3	11	4	61,1
Nativ MRT	6	10	2	55,6
SCTAP	3	8	7	44,4
SCT	5	10	2	58,8
Ultraschall	12	4	0	25,0

#### 4.2.12 Überblick über die diagnostische Genauigkeit (Standard: SCTAP)

Da auswertbare (aktuelle) operative Ergebnisse nur bei 60 % der Patienten vorliegen, wurde die diagnostische Genauigkeit zusätzlich mit der SCTAP als Standard angegeben.

Während MnDPDP verstärkte und native MRT und SCT ähnlich genau bei der Entdeckung von Metastasen waren, gab es grundsätzlich eine beträchtliche Anzahl von Patienten, in denen im Vergleich mit der SCTAP als Standard zu wenige Läsionen entdeckt wurden.

**Tabelle 21: Diagnost. Genauigkeit Metastasen  
(Standard SCTAP)**

Modalität	Anzahl der Patienten /Anzahl der entdeckten Läsionen		
	zu wenig	richtige Anzahl	zu viele
MRT+MnDPDP	10	17	2
Nativ MRT	14	14	1
CT	10	17	1
Ultraschall	19	8	0

**Tabelle 22: Diagnost. Genauigkeit Gesamtläsionen  
(Standard SCTAP)**

Modalität	Anzahl der Patienten / Anzahl der entdeckten Läsionen		
	zu wenig	richtige Anzahl	zu viele
MRT+MnDPDP	10	14	5
Nativ MRT	15	12	2
CT	14	14	0
Ultraschall	21	6	0

#### 4.2.13 Diagnostische Sicherheit (Certainty) der entdeckten Läsionen

Für die Analyse der PPV, Sensitivität und diagnostischer Genauigkeit wurden nur Läsionen mit der Stufe „definitiv“ oder „wahrscheinlich“ herangezogen. Würden jedoch Unterschiede zwischen den Modalitäten eher in der Certainty als in der Anzahl der entdeckten Läsionen gefunden? Deswegen wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt für alle Läsionen (Metastasen, Zysten, Hämangiome und sonstige) unter Berücksichtigung der Certainty ihrer Entdeckung. Wie man in der Tabelle 23 sehen kann, wird die größte Certainty mit kontrastverstärkter MRT erreicht.

**Tabelle 23: Certainty entdeckter Läsionen: Alle Modalitäten**

Modalität	Certainty (sicher=1; wahrscheinlich=2; fraglich=3)		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl Läsionen (Anzahl Wertungen)
Chirurgie/ Histopathologie	1,0	0	117 (22)
MRT+MnDPDP	1,31	0,44	142 (30)
Nativ MRT	1,62	0,53	118 (30)
SCTAP	1,73	0,55	136 (29)
CT	1,86	0,67	105 (28)
Ultraschall	2,04	0,55	61 (24)

MnDPDP verstärkte MRT scheint mindest so akkurat wie die SCTAP bei der Entdeckung von Lebermetastasen zu sein, aber nicht akkurater als die native MRT. Jedoch erscheint die kontrastverstärkte MRT grundsätzlich den anderen Modalitäten in der Qualität der Aufnahmen und damit der Certainty (= diagnostischen Sicherheit) der entdeckten Läsionen überlegen zu sein.

### 4.3 Anwendungssicherheit

Alle Patienten erhielten MnDPDP in einer Dosierung zwischen 4,3 und 5,9 µmol/kg KG. Für eine Übersicht der Infusionsintervalle und Flussraten vgl. Tabelle 4

#### 4.3.1 Nebenwirkungen (adverse events AEs)

Genauere Definitionen von AEs einschließlich Ernsthaftigkeit, Bedeutung und Erwartung sind in der Studienplanung und im Prüfbogen festgelegt.

#### 4.3.2 Nebenwirkungsübersicht

**Tabelle 24: Nebenwirkungsübersicht**

AE (Organsystem und bevorzugter Begriff)	Häufigkeit	Patient	Schweregrad	Dauer	Ursache*	Ergebnis
Muskel-Skelettbeschwerden Rückenschmerzen	-	-	-	-	-	-
Gefäßbezogene (extracardiale) Störungen Venöse Probleme	1 (1%)	119	Ernsthaft	432 Std.	Nein	Tod
Körper als Ganzes – allgemeine Probleme Fieber Temperatursensationen						

Ein Patient verstarb in dieser Studie. Einen Tag nach der MRT-Untersuchung wurde Patient 119 operiert, um eine zentral im Segment 4 gelegene Metastase zu entfernen. Nach einer intraoperativen Läsion trat ein Verschluss der Vena cava inferior und während der weiteren intensivmedizinischen Behandlung ein Multiorganversagen im Rahmen einer gramnegativen Sepsis mit Exitus am 18. postoperativen Tag auf.

\* Ein Zusammenhang mit der Kontrastmittelinfusion wurde vom Untersucher ausgeschlossen. Keine weiteren ernsthaften Nebenwirkungen traten auf.

## 5 Diskussion

In dieser offenen Studie wurde die diagnostische Genauigkeit von MnDPDP – verstärkter magnetresonanztomographischer Bildgebung der Leber bei 30 Patienten mit bekannter Lebermetastasierung untersucht. Von diesen konnten 30 hinsichtlich der Verträglichkeit und 22 zumindest hinsichtlich eines der verschiedenen Wirksamkeitsparameter ausgewertet werden. Die Hauptanalysen waren beschränkt auf 18 Patienten, für die ausreichende chirurgische Ergebnisse zum Vergleich zur Verfügung standen.

Die diagnostische Genauigkeit war primär definiert durch den positiven Vorhersagewert (PPV) für Metastasen, die zwischen MnDPDP-verstärkter MR-Bildgebung und der SCTAP verglichen wurden.

Sekundäre Analysen schlossen Vergleiche der PPV zwischen MnDPDP verstärkter und nativer MRT, SCT und Ultraschall und qualitative diagnostische Genauigkeit der Modalitäten unter Berücksichtigung der Anzahl der entdeckten Läsionen (mit Operation und SCTAP als Standards). Auch die diagnostische Genauigkeit bei der Entdeckung von Läsionen insgesamt (Metastasen, Cysten, Hämangiome und sonstige) wurde analysiert.

Weiterhin wurde die Certainty der entdeckten Läsionen analysiert, um die diagnostische Sicherheit zu bestimmen, die mit den verschiedenen Modalitäten erreicht wurde.

Mögliche Nebenwirkungen auf das Kontrastmittel bei den Patienten wurden dokumentiert, um ein genaueres Profil der Nebeneffekte von Mangafodipir zu erhalten, wenn es bei MRT- Untersuchungen der Leber im klinischen Routinebetrieb eingesetzt wird.

Es war das Primärziel zu zeigen, dass der positive Voraussagewert von MRT+MnDPDP zumindest nicht geringer als der positive Voraussagewert der invasiven SCTAP bei der Entdeckung von Metastasen ist.

Native MRT und SCT schienen der MRT+MnDPDP gleichwertig zu sein, während die Schlussfolgerungen für den Ultraschall schwierig zu ziehen sind aufgrund der geringen Fallzahl.

Beide, Nativ-MRT und MRT+MnDPDP schienen besser zu sein als die SCTAP, was die diagnostische Genauigkeit betraf (zu wenig, die richtige Anzahl oder zu viele Läsionen, die bei einem Patienten entdeckt wurden), wenn der Standard die Operation war.

Wenn SCTAP-Ergebnisse anstatt der Operation als Standard benutzt wurden, schienen konsequenterweise native als auch kontrastverstärkte MRT zu wenige Läsionen in einer nennenswerten Anzahl von Patienten zu entdecken.

Im direkten Vergleich mit den operativen Ergebnissen schien die SCTAP die Anzahl der vorhandenen Läsionen zu überschätzen. Dies mag Perfusionsartefakten geschuldet sein, wie auch aus der Literatur bekannt. [42,43].

Darüber hinaus schien die MnDPDP verstärkte MRT qualitativ bessere Bilder zu erzeugen als die anderen Verfahren Modalitäten, was in eine höhere diagnostische Sicherheit gegenüber den entdeckten Läsionen (sicher, wahrscheinlich, fraglich) mündete.

In dieser Studie traten während der Kontrastmittelinfusion traten keine Komplikationen oder unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Ein Patient verstarb an den Komplikationen, die mit der operativen Entfernung von Lebermetastasen nach der Untersuchungsphase verbunden waren. Es gab keinerlei Beziehung zur Anwendung des Kontrastmittels.

Somit schien die MnDPDP verstärkte MRT mindestens so akkurat wie die SCTAP, native MRT oder CT bei der Entdeckung von Metastasen der Leber zu sein und Bilder besserer Qualität als native MRT, SCTAP oder CT zu liefern, was in einer verbesserten diagnostischen Sicherheit resultierte.

Der Vergleich mit Literaturergebnissen ist schwierig, da die Studien aufgrund verschiedener Patientenauswahl, der technischen Durchführung, differenter Protokolle, CT und SCT, MR-Sequenzen, Befundsicherungsmodalitäten u.a. kaum miteinander vergleichbar sind. Auch unterschiedlichste Kontrastmittelapplikationen [15] erschweren die Vergleichbarkeit. Die Zielsetzung der Kontrastmittelapplikation ist die Erhöhung des Kontrastes zwischen Leberläsion und Lebergewebe zur Verbesserung der Erkennbarkeit bzw. Detektion. Unterschieden werden hier nichtspezifische extrazelluläre Kontrastmittel, sowie leberspezifische Kontrastmittel, diese wiederum in RES-spezifische und Hepatozytenspezifische wie Teslascan (MnDPDP).

Insoweit ist auch die vorliegende Studie mit einer hohen Anzahl von SCTAP-Untersuchungen (29 von 30 Studienpatienten) im direkten Vergleich zu SCT (und mit Einschränkungen zum Ultraschall) sowie einer wertbaren operativen Befundsicherung in 18 von 30 Patienten (60 %) ebenfalls als Baustein zur Wertung der bildgebenden Diagnostik in der präoperativen Entscheidung zur Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zu sehen. Es werden im folgenden Studien angesprochen, die exemplarisch die Problemstellung veranschaulichen.



Über die Wertigkeit von Teslascan in der präoperativen Diagnostik maligner Leberläsionen wurde 1998 am Deutschen Röntgenkongress berichtet [1], wobei hier 16 Patienten (36 entdeckte Läsionen mit operativer Sicherung von 33 Läsionen) in einer Phase III Studie im Vergleich mit der SCTAP untersucht wurden: Die MRT+MnDPDP zeigte bei 53 % am häufigsten die richtige Anzahl von malignen Läsionen, die MRT nativ bei 38 %. Zu viele fraglich maligne Läsionen wurden in der SCTAP (50 %) gefunden.

In einer 2000 veröffentlichten Untersuchung [2] zur Wertigkeit des Ultraschalls wurden 26 Patienten eingeschlossen, die operative Sicherung der Ergebnisse fand jedoch nur in Einzelfällen statt. Die Beurteilung des Einsatzes von Contrast Harmonie Imaging (CHI) im B-Mode mit stimulierter akustischer Emission (SAE), konventionellem B-Mode US und SCT in der Detektion fokaler Leberläsionen ist auch nach Ansicht der Autoren aufgrund des fehlenden Goldstandards nicht möglich, es zeichnet sich jedoch ab, dass die auch in unserer vorliegenden Studie geringen Sensitivitäten des „Routine-, -B-Mode US bei Durchführung durch geübte Untersucher und neuer Kontrastmitteltechniken deutlich übertroffen werden können.

Über eine Steigerung der Detektionsrate um ca. 30 % gegenüber Nativ-Sequenzen durch MnDPDP aus einer von Hamm, Vogl, Branding u.a. 1992 vorgestellten Untersuchung von 40 Patienten mit fokalen Leberläsionen wird in einer Übersichtsarbeit [3] berichtet. Die Gleichwertigkeit der Methoden CTAP und MRT mit leberspezifischen Kontrastmittel wird hervorgehoben, wobei die Nichtinvasivität der MRT als Vorzug betont wird. Auf den Nachteil der Leber-MRT, die extrahepatische Situation (z.B. Ausdehnung der Untersuchung auf das Becken) noch nicht in dem Maße wie die CT beurteilen zu können, wird jedoch verwiesen, was weiterhin gegen die alleinige abdominale Bildgebung durch die MRT spricht.

Eine neuere im Jahre 2002 veröffentlichte Studie bei 25 Patienten mit insgesamt 94 Läsionen (77 maligne und 17 benigne), die chirurgisch und histopathologisch bestätigt wurden, gibt als Entdeckungsraten der Läsionen für die biphasische SCT bei drei Untersuchern 77%-90%, für die Sensitivität von MRT-Untersuchungen mit MnDPDP von 69%-72% an. Die vergleichsweise niedrigere Sensitivität der MRT+MnDPDP wird von den Autoren selbst, auf Beschränkungen der Studie hinsichtlich der Erfordernisse einer Läsionsklassifikation in benigne und maligne, auf unterschiedliche Schichtdicken (CT 5 mm, MRT 7mm), sowie die fehlende Wertung von Nativ gegenüber kontrastverstärkten Schichten und der Einbeziehungen der T2-Sequenzen zurückgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ROC (Receiver Operating

Characteristic) -Flächen ergab sich nicht. Interessanterweise wird berichtet, dass 4 Läsionen unter 5 mm weder in der biphasischen SCT, der MRT+MnDPDP noch im intraoperativen Ultraschall sondern nur in der histopathologischen Untersuchung entdeckt wurden. Dies deckt sich mit unserer Beobachtung eines Patienten mit multiplen Lebermetastasen von  $\leq 3$  mm, die nur intraoperativ entdeckt und histopathologisch bestätigt wurden, jedoch in keinem der eingesetzten bildgebenden Verfahren (auch nicht retrospektiv) entdeckt wurden.

Die im Jahre 2001 veröffentlichte Studie [12] zum Vergleich der MnDPDP verstärkten MRT mit der Doppel-Spiral CT (biphasische SCT) mit Goldstandard OP bzw. Histologie bei 39 Patienten (22 Patienten mit operativer Sicherung) ergibt:

Charakterisierung	benigne /maligne			hepatisch / nichthepatisch		
	CT	MRT	CT+MRT	CT	MRT	CT+MRT
Sensitivität	87	86	90	80	100	100
Spezifität	77	70	88	75	80	87

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Modalitäten zur Charakterisierung der Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität ergibt sich nicht.

In einer Übersicht [27] aus dem Jahre 2000 über mehrere Studien unterschiedlicher Autoren wird für die CT / MRT eine Sensitivität für Metastasen 59%-87% / 80%-95% angegeben, speziell für Metastasen kolorektaler Karzinome von 75% / 80%, für die CTAP / MRT liegen die Angaben bei malignen Lebererkrankungen bei weiteren Autoren für die Sensitivität bei 73%-96% / 60%-89%, speziell für Metastasen kolorektaler Karzinome bei 96% / 72%. Die Durchführung der MRT-Untersuchungen ist nicht einheitlich.

In einer älteren Übersicht [28] aus dem Jahre 1996 über mehrere Studien unterschiedlicher Autoren werden die Sensitivitäten für US/ CT / CTAP/ MRT nativ / MRT mit AMI-25/ IOUS wie folgt angegeben: 58% /56%-71% / 86%-91% / 47%-78% / 56% / 80%-96%.

Die Ergebnisse einer 2002 veröffentlichten Multicenterstudie mit 145 Patienten [33] in der Differenzierung fokaler Leberläsionen im Vergleich MRT+MnDPDP und biphasischem SCT zeigten bei 74% eine korrekte Klassifikation in der MRT und in 57% mit der biphasischen SCT. Die Zuordnung der Läsionen zu maligne oder benigne war mit der MRT+MnDPDP in 85%, mit der biphasischen SCT in 68 % der Patienten möglich. Der Vorteil der kontrastverstärkten MRT blieb auch bei Reduktion auf die Fälle mit histopathologischer Befundsicherung erhalten.

Eine 1999 veröffentlichte Studie [42] zum Vergleich der MRT + Gadolinium vs. SCTAP mit operativer Befundsicherung, ergab eine annähernde Gleichwertigkeit beider Modalitäten und geringere Probleme mit der MRT in der Durchführung und Bewertbarkeit als mit der artefaktbelasteten SCTAP.

Eine von Bartosz und Kollegen 2002 publizierte Untersuchung [38] an 47 Patienten vergleicht die diagnostische Aussagekraft der präoperativen Positronenemissionstomographie (PET) mit den intraoperativen Ultraschallbefunden (Standard histopathologischer Befund). Es werden ein PPV von 93 % für die Ganzkörper FDG-PET gegenüber 87 % des intraoperativen Ultraschalles und 83 % für die anderen Schnittbildverfahren (CT oder MRT) bei der Beurteilung der Leber hinsichtlich des Vorliegens von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome angegeben. Eine Vergleichbarkeit von CT oder MRT ist wegen des retrospektiven Studiendesigns und der unterschiedlichen Modalitäten bei derselben Studienpopulation nicht möglich.

## **6 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie zeigen, dass MnDPDP verstärkte MRT der SCTAP bei der Entdeckung von Lebermetastasen zumindest gleichwertig ist. Im Vergleich mit anderen Verfahren schien die MnDPDP verstärkte MRT Bilder besserer Qualität zu liefern, was in einer verbesserten diagnostischen Sicherheit der entdeckten Läsionen resultierte. Mangafodipir (Teslascan) war sicher in der Anwendung und wurde von den Patienten gut vertragen. Die Ergebnisse decken sich mit den Berichten anderer Studien mit allerdings unterschiedlichem Design hinsichtlich der Gleichwertigkeit bzw. der leichten Überlegenheit der kontrastmittelverstärkten (insbesondere leberspezifischer Kontrastmittel) MRT gegenüber der invasiven (Spiral)-CTAP.

Offen bleiben [vgl.19] die Wertigkeit der neuen Techniken wie Multislice-CT in der onkologischen Bildgebung, die spezifischen Voraussetzungen und Erfordernisse in der Leberdiagnostik lassen jedoch in der Kombination der Detektion und Charakterisierung von Läsionen die weitere Durchsetzung der MRT als Mittel der ersten Wahl insbesondere vor operativer Resektionstherapie erwarten. Die Erfüllung der Erfordernisse zur verbesserten Segmentanatomieerkennung der Leber (einschließlich ihrer Varianten) werden derzeit in speziellen Fällen mit der 3D-Rekonstruktion von MSCT-Untersuchungen geprüft, auch hier ist jedoch die verbesserte Dar-

stellung mit der MRT als Folge der Fortentwicklung von Untersuchungsprotokollen mit MRA der intrahepatischen (größeren) Gefäße zu erwarten. Durch die vielversprechenden Ergebnisse der präoperativen PET-Untersuchung, die auch den Vergleich mit der intraoperativen Sonographie (IOUS) nicht zu scheuen braucht – und damit dessen Fehlen als Schwachstelle unserer Studie relativiert –, kommt der MRT-Untersuchung jedoch neben der Läsionsdetektion und – charakterisierung eine vermehrte Bedeutung hinsichtlich der anatomischen Aussagekraft zu.

- Derzeit ist als Empfehlung für den klinischen Routinebetrieb die Durchführung der biphasischen Spiral-CT der Leber mit der Darstellung des gesamten Abdomens als perioperatives Staging auszusprechen.
- Die Durchführung der MRT der Leber mit leberspezifischen Kontrastmitteln wie z.B. MnDPDP ist als präoperative Maßnahme bei evtl. anstehender Lebermetastasenresektion oder Kontraindikationen gegen die CT-Untersuchung (wie z.B. schwerwiegende KM-Allergien gegen nichtionisches jodhaltiges Kontrastmittel oder Bedenken gegen die Strahlenbelastung) angezeigt.
- Die Durchführung der (Spiral-)CTAP sollte Ausnahmefällen vorbehalten sein.
- Die angesprochenen PET-Untersuchungen mit ihrem hohen Potential auch in der Rezidivdiagnostik des Primärtumors werden im präoperativen Management von Metastasen kolorektaler Karzinome zunehmend an Beachtung gewinnen.

Es sollte jedoch nicht wie noch 1996 [14] beklagt werden müssen, dass die Probelaparatomien aufgrund kurzfristiger finanzieller Überlegungen die bildgebenden Verfahren in den Kliniken ersetzen, vielmehr sollte die adäquateste Bildgebung eingesetzt werden, um die Indikation zu zielgerichteten operativen Eingriffen bestmöglich stellen zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Axmann, C., Gehl, H.N., Klaus, H., Weiss, H.D.  
Detektion von Leberläsionen präoperativ mittels Teslascan: Vergleich zur Splenoporto-CT.  
Vortrag Deutscher Röntgenkongress, Wiesbaden, 1998
2. Beissert, M., Jenett, M., Keberle, M., Kessler, C., Klein, D., Beer, M., Hahn, D.  
Vergleich von Contrast Harmonic Imaging im B-Mode mit stimulierter akustischer Emission, konventionellem B-Mode US und Spiral-CT in der Detektion fokaler Leberläsionen.  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 172 (2000) 361 - 366
3. Borson, O., Frering, V., Gaillard, C., Pellet, O., Barral, F.G., Valette, P.J.  
Intérêt de l'IRM hépatique dans le diagnostic et le bilan préopératoire des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.  
Ann Chir 5 (1999) 397 - 405
4. Braga, H.J., Choti, M.A., Lee, V.S., Paulson, E.K., Siegelmann, E.S., Bluemke, D.A.  
Liver Lesions: Manganese-enhanced MR and Dual-Phase Helical-CT for Preoperative Detection and Characterization with Receiver Operating Analysis.  
Radiology 223 (2002) 525 - 531
5. Colet, J.M., Elst, L.V., Muller, R.N.  
Dynamic Evaluation of the Hepatic Uptake and Clearance of Manganese-Based MRI Contrast Agents: A 31P NMR Study on the Isolated and Perfused Rat Liver.  
J Magn Reson Imaging 8 (1998) 663 - 669
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)  
Points to consider on biostatistical/methodological issues arising from recent CPMP discussions on licensing applications: superiority, non-inferiority and equivalence.  
EMA, London, 1999
7. Crowe, P.M., Olliff, J.F.  
MRI of focal liver lesions.  
Imaging 10 (1998) 59 - 72
8. Galanski, M., Oldhafer, K.  
Standards der bildgebenden Diagnostik in der onkologischen Leberchirurgie: Workshop Hannover, 1. November 1997.  
Viszeralchirurgie 33,2 (1998) Beilage
9. Geier, A., Gattung, C., Staatz, G., Ngyuen, H.N., Matern, S.  
Moderne Diagnostik benigner und maligner Raumforderungen der Leber  
Dt Ärztebl 47 (2001) A 3120 - 3131
10. Gerbes, A.L., Helmberger, T., Schauer, R., Wagnershauser, T., Stangl, M., Jüngst, D., Bilzer, M., Rau, H.G., Schalhorn, A.  
Primäre und sekundäre Lebermalignome  
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinale Tumoren.  
Heiss, M.M. (Hrsg.), TZM  
München, 2001, 147 - 165
11. Goede de, E., Filez, L., Janssens, J., Cutsem, Van E.  
Follow-up of colon cancer: Detection of liver metastases: benefit and periodicity  
Acta Gastroenterol Belg LXI (1998) 8 - 10
12. Grimm, J., Müller-Hülsbeck, S., Blume, J., Biederer, J., Heller, M.  
Vergleich von Doppel-Spiral-CT und MnDPDP-verstärkter MRT zur Erfassung Charakterisierung von Leberläsionen.  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 173 (2001) 266 - 272

13. Gutermuth, L., Wambach, W., Bauer, H.  
Aktueller Stand der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Carcinome.  
notabene medici 6 (1994) 194 - 197
14. Hamm, B.  
Bildgebende Diagnostik wird in den Kliniken derzeit reduziert  
In: Ärzte Zeitung 40 (1996)
15. Hammerstingl, R.M., Schwarz, W., Hochmuth, K., Staib-Sebler, E., Lorenz, M., Vogl, T.J.  
Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel.  
Radiologe 41 (2001) 24 - 39
16. Helmberger, H., Dittler, H.J., Feussner, H., Heldwein, H., Pfeifer, K.J., Rösch, T.  
Rationelle bildgebende Diagnostik gastrointestinaler Tumoren.  
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinale Tumoren.  
Heiss, M.M. (Hrsg.), TZM  
München 2001, 34 - 42
17. Helmberger, T., Gregor, M., Holzknacht, N., Rau, H., Scheidler, J., Reiser, M.  
Einfluß von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstärkter MRT auf Therapie und  
Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah 172 (2000) 251 - 259
18. Herfarth, C.  
Bericht Vortrag 22. Deutscher Krebskongress.  
Dt Ärztebl 10 (1999) 473
19. Hopper, K.D., Singapuri, K., Finkel, A.  
Body CT and Oncology Imaging.  
Radiology 215 (2000) 27 - 40
20. Huber, R.M., Kenn, R.W., Kierse, R., Wilker, D., Pfeifer, K.J.  
Die portal-venöse Angio-CT der Leber Methodik und Stellenwert einer modifizierten Kon-  
trastuntersuchung in der Feindiagnostik fokaler Leberläsionen.  
PICKERaktuell. 14 (1994) 16 - 19
21. Kane, P.A., Walters, H.L., Benjamin, I., Heaton, N.D., Williams, R.  
MnDPDP enhanced imaging of the liver Correlation with surgical findings.  
Acta Radiol 38 (1997) 650 - 654
22. Kopp, A.F., Laniado, M., Aicher, K.P., Grönwäller, E.F., Claussen, C.D.  
Mangan-DPDP als Kontrastmittel für die MR-Tomographie fokaler Leberläsionen, Verträglichkeit und Bildgebung bei 20 Patienten.  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah 157 (1992) 539 - 547
23. Kreft, B., Pauleit, D., Bachmann, R., Conrad, R., Krämer, A., Schild, H.H.  
Häufigkeit und Bedeutung von kleinen fokalen Leberläsionen in der MRT.  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah 173 (2001) 424 - 429
24. Kurtz, B.  
Computertomographie herdförmiger Lebererkrankungen.  
Röntgenpraxis 42 (1989) 297 - 304
25. Liebeskind, U., Schlag, P.M.  
Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms.  
Geriatric Journal 10 (2000) 35 - 38
26. Lu, D.S., Lee, H., Krasny, R.M.  
Dual-phase scan enhances hepatic imaging.  
Diagnostic Imaging (1995) 20-23

27. MacDonald, G.A., Peduto, A.J.  
Magnetic resonance imaging (MRI) and diseases of the liver and biliary tract.  
Part 1. Basic principles, MRI in the assessment of diffuse and focal hepatic disease.  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15 (2000) 980 - 991
28. Mahfouz, A.E., Hamm, B., Mathieu, D.  
Imaging of the metastases of the liver.  
*Eur Radiol* 6 (1996) 607 - 614
29. Mann, G.N., Marx, H.F., Lai, L.L., Wagman, L.D.  
Clinical and Cost Effectiveness of a New Hepatocellular MRI Contrast Agent, Mangafodipir Trisodium, in the Preoperative Assessment of Liver Resectability.  
*Annales of Surgical Oncology* 8(7) (2001) 573 - 579
30. Heiss, M.M.  
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinale Tumoren.  
TZM, München, 2001
31. Mezger, J., Glasmacher, A., Sauerbruch, T.  
Nachsorge bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen.  
*Dtsch Med Wschr* (1995) 1549 - 1554
32. Oberstein, A., Kauczor, H.U., Mildenerger, P., Ibe, M., Teifke, A., Rieker, O., Gerken, G., Thelen, M.  
Drei-Phasen-Spiral-CT in der Diagnostik von Lebererkrankungen: Vergleich mit CT-Arteriographie und -Arterioporthographie.  
*Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 6 (1996) 449 - 456
33. Oudkerk, M., Torres, C.G., Song, B., König, M., Grimm, J., Fernandez-Cuadrado, J., de Beeck, B.O., Marquardt, M., van Dijk, P., de Groot, J.C.  
Characterization of Liver Lesions with Mangafodipir Trisodium-enhanced MR Imaging: Multicenter Study Comparing MR and Dual-Phase Spiral CT.  
*Radiology* 223 (2002) 517 - 524
34. Pfreundschuh, M.  
Update Onkologie '89 Teil 1.  
*Med Klinik* 11 (1989) 542 - 547
35. Phillips, A., Ebutt, A., France, L., Morgan, D.  
The International Conference on Harmonization Guideline "Statistical Principles for Clinical Trials": Issues in applying the guideline in practice.  
*Drug Inf J* 34 (2000) 337 - 348
36. Richter, G.M., Theobald, I., Roeren, T., Wunsch, C., Lehnert, T., Kauffmann, G.W.  
Die Spiral-CT-Portographie in der präoperativen Diagnostik von Lebermetastasen.  
*Chirurg* 67 (1996) 630 - 636
37. Rieker, O., Mildenerger, P., Hintze, C., Schunk, K., Otto, G., Thelen, M.  
Segmentanatomie der Leber in der Computertomographie: Lokalisieren wir die Läsionen richtig?  
*Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172 (2000) 147 - 152
38. Rydzewski, B., Dehdashti, F., Gordon, B.A., Teefey, S.A., Strasberg, S.M., Siegel, B.A.  
Usefulness of Intraoperative Sonography for Revealing Hepatic Metastases from Colorectal Cancer in Patients Selected for Surgery After Undergoing FDG PET.  
*AJR Am J Roentgenol* 178 (2002) 353-358
39. Rummeny, E.J.  
Teslascan (Mangan-MnDPDP) als Kontrastmittel für die Leber.  
In: *LeberMetastasen Diagnose-Intervention-Therapie*.  
Vogl, T.J., Mack, M.G., Balzer, J.O. (Hrsg.)  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 170 - 174.

40. Rummeny, E.J., Torres, G.C., Kurdziel, J.C., Nilsen, G., Op de Beeck, B., Lundby, B.  
MnDPDP for MR Imaging of the liver Results of an independent image evaluation of the European phase III studies.  
Acta Radiol 38 (1997) 638 - 642
41. Scheele, J., Altendorf-Hofmann, A., Grube, T., Hohenberger, W., Stangl, R., Schmidt, K.  
Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patienten-  
selektion?  
Chirurg 72 (2001) 547 - 560
42. Semelka, R.C., Cance, W.G., Marcos, H.B., Mauro, M.A.  
Liver Metastases: Comparison of Current MR Techniques and Spiral CT during Arterial Por-  
tography for Detection in 20 Surgically Staged Cases.  
Radiology 213 (1999) 86 - 91
43. Soyer, P.  
CT during arterial portography.  
Eur Radiol 6 (1996) 349 - 357
44. Vogl, T.J., Hidajat, N., Schröder, R.J., Pegios, W., Langer, R., Neuhaus, P., Felix, R.  
Spiral-CT der Leber: Optimierung der Kontrastmittelapplikation und Untersuchungstechnik.  
Aktuelle Radiol 6 (1996) 7 - 12
45. Vogl, T.J., Mack, M.G., Balzer, J.O.  
LeberMetastasen Diagnose-Intervention-Therapie.  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2001
46. Vogl, T.J., Mack, M.G., Balzer, J.O.  
Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen.  
Dt Ärztebl 16 (2001) 1067 - 1068
47. Wang, C., Ahlström, H., Ekholm, S., Fagertun, H., Hellström, M., Hemmingson, A., Holtas,  
S., Isberg, B., Jonnson, E., Lönnemark-Magnusson, M., McGill, S., Wallengren, N.O.,  
Westman, L.  
Diagnostic Efficacy of MnDPDP in MR Imaging of the liver A phase III multicentre study.  
Acta Radiol 38 (1997) 643 - 649.
48. Wang, C., Johansson, L., Western, A., Fagertun, H., Ahlström, H.  
Sequence Optimization in Mangafodipir Trisodium-Enhanced Liver and Pancreas MRI.  
J Magn Reson Imaging 9 (1999) 280 - 284



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitschema.....	9
Tabelle 2: MRT-Untersuchungsprotokoll.....	11
Tabelle 3: Fallbeispiel 1 .....	17
Tabelle 4: Fallbeispiel 2 .....	18
Tabelle 5: Grundlegende demographische Daten und Charakteristika .....	20
Tabelle 6: Kontrastmittelapplikation .....	21
Tabelle 7: Ergebnisse US, SCT, SCTAP / Patient.....	22
Tabelle 8: Ergebnisse MRT nativ, MRT+ MnDPDP, OP / Patient .....	23
Tabelle 9:PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCTAP.....	24
Tabelle 10: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. MRT nativ.....	25
Tabelle 11: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCT .....	25
Tabelle 12: PPV für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. US.....	26
Tabelle 13: PPV für Gesamtläsionen: Zusammenstellung aller Modalitäten.....	26
Tabelle 14: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCTAP .....	27
Tabelle 15: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs MRT nativ.....	27
Tabelle 16: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. SCT .....	28
Tabelle 17: Sensitivität für Metastasen: MRT+MnDPDP vs. US.....	28
Tabelle 18: Sensitivität für Gesamtläsionen: Alle Modalitäten .....	29
Tabelle 19: Diagnost. Genauigkeit Metastasen (Standard: Operation) .....	30
Tabelle 20: Diagnost. Genauigkeit Gesamtläsionen (Standard Operation) .....	30
Tabelle 21: Diagnost. Genauigkeit Metastasen (Standard SCTAP).....	31
Tabelle 22: Diagnost. Genauigkeit Gesamtläsionen (Standard SCTAP).....	31
Tabelle 23: Certainty entdeckter Läsionen: Alle Modalitäten .....	32
Tabelle 24: Nebenwirkungsübersicht .....	33

## Anhang

### Anhang 1: Patientenaufklärung

## Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zur weiteren Abklärung Ihres Krankheitsbildes ist vorgesehen, daß sowohl eine Computertomographie als auch eine MRT-Untersuchung (Magnet-Resonanz-Tomographie) Ihrer Leber durchgeführt werden sollen. Der diagnostische Wert dieser MRT-Untersuchung, bisher im Allgemeinen ohne Kontrastmittel durchgeführt, kann durch die Verwendung eines Kontrastmittels verbessert werden, und daher bitten wir Sie, an einem Projekt teilzunehmen, bei dem ein neues derartiges Kontrastmittel eingesetzt wird. Man erwartet, daß durch eine MRT-Untersuchung zusammen mit diesem neuen Kontrastmittel die Diagnosefindung vereinfacht und präzisiert wird.

### **Klinische Prüfung**

Wenn Sie bereit sind, an dieser Studie teilzunehmen, erhalten Sie zusätzlich zur Routinediagnostik eine Kernspinnuntersuchung mit dem neuen Kontrastmittel, das infundiert wird. Die Infusionsdauer beträgt 10 bis 20 Minuten, und die MRT-Untersuchung beginnt etwa 30 Minuten nach der Beendigung der Infusion. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden mit den Ergebnissen Ihrer anderen Untersuchungen verglichen, da man erwartet, daß die MR-Untersuchung eventuell andere Untersuchungen ersparen kann.

Wenn Sie während oder nach der Infusion des Kontrastmittels oder während/nach jeder Untersuchung etwas feststellen, teilen Sie dies bitte dem Prüfarzt mit.

### **Freiwilligkeit**

Wenn dieses Kontrastmittel bei Ihnen angewendet werden soll, Sie also an der klinischen Prüfung teilnehmen wollen, müssen Sie Ihr Einverständnis erklären. Die Teilnahme an der Prüfung ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihre Zustimmung auch jederzeit rückgängig machen, ohne daß Ihnen für die weitere Behandlung Nachteile entstehen.

### **Risiken und Nebenwirkungen**

Das neue MRT-Kontrastmittel wurde bisher mehr als 1.500 Personen verabreicht und es hat sich dabei als gutverträglich und hochwirksam erwiesen. Nebenwirkungen waren selten. Gelegentlich fand sich ein Wärmegefühl bzw. eine Rötung im Gesicht, am Kopf oder an den Ohren. Bei einigen Personen wurde ein vorübergehender Anstieg von Blutdruck und Pulsrate beobachtet. Sämtliche Nebenwirkungen dauerten nur kurz an, die meisten waren außerdem leichter Natur. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen traten nicht auf.

Wie bei anderen Kontrastmitteln können auch Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen auftreten und außerdem sind auch mittelschwere oder schwere Reaktionen (bis hin zum Kreislaufversagen und anaphylaktischen Schock) theoretisch denkbar. Auch kann es Risiken geben, die bisher unbekannt sind. Deshalb ist es wichtig, alle Arzneimittel (auch rezeptfreie) anzugeben, die Sie zur Zeit nehmen oder in den letzten 14 Tagen genommen haben. Insbesondere dürfen keine Drogen oder Alkohol während dieser Studie genommen werden.

### **Schwangerschaft**

Studien an schwangeren Ratten zeigten bei hoher Dosierung (höher als die klinische Dosis) und wiederholter Verabreichung des Kontrastmittels ein gehäuftes Auftreten von Skelettabnormalitäten am Fötus. Aus diesem Grund wurde entschieden, neben Männern nur nachweislich nicht schwangere Frauen (infertile Frauen, Schwangerschaft ausgeschlossen, nach den Wechseljahren) in diese Studie einzubeziehen.

### **Versicherungsschutz**

Für den Fall, daß wider Erwarten ein Zwischenfall eintritt, besteht eine Versicherung für Schadenersatz in gesetzlich vorgeschriebenem Umfang.

Deshalb müssen Sie eventuell auftretende Gesundheitsschäden sofort dem Prüfarzt melden, der davon die Versicherung der Zürich International Deutschland / Zürich-Haus am Opernplatz, 60252 Frankfurt / Versicherungsschein-Nr. 78 55 961 informiert. Sie erklären sich bereit, an der Aufklärung der Ursache mitzuwirken und zur Minderung des Schadens beizutragen. Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Im Schadensfall gestatten Sie dem behandelnden Arzt, der Versicherung Auskunft zu geben. Die Versicherungsbedingungen liegen diesen Unterlagen bei.

### **Datenschutz**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden zu Forschungszwecken ausgewertet, damit auch andere Patienten von den Ergebnissen der Studie profitieren. Die Studiendaten werden zu diesem Zweck an Nycomed Imaging AS übermittelt. Die Daten werden jedoch streng vertraulich behandelt. Ihr Name unterliegt dem Datenschutz und wird nicht weitergegeben. Wie bei jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sind die zuständigen Behörden berechtigt, eine Kontrolle vorzunehmen, um die Einhaltung der Richtlinien zur klinischen Prüfung zu überwachen. Alle personenbezogenen medizinischen Daten werden absolut vertraulich behandelt.

Diese klinische Prüfung wurde der zuständigen Gesundheitsbehörde gemeldet und einer Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt.

### **Weitere Fragen**

Bitte scheuen Sie sich nicht, dem Sie untersuchenden Arzt alle weiteren Fragen zu stellen, die Sie im Zusammenhang mit dieser Untersuchung haben sollten. Sie können sich sowohl an den Arzt wenden, der Ihnen jetzt das Verfahren erklärt hat, als auch an den Arzt, der die Untersuchung durchführt.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, ist es wichtig, daß Sie die Anweisungen des Arztes genau befolgen.

Sie können Ihre Entscheidung in Ruhe überlegen. Wenn Sie zustimmen, daß die Untersuchung mit dem neuen Kontrastmittel bei Ihnen durchgeführt werden soll, unterschreiben Sie die Einverständniserklärung.

Für den Fall, daß Sie noch weitere Fragen haben, wenden Sie sich direkt an

Arzt: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

## Anhang 2: Einverständniserklärung

Pat.Nr.:

Patient: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Name, Vorname *(in Blockbuchstaben)*

### Einverständniserklärung

MnDPDP-Studie MNV02

Hiermit erkläre ich, daß ich damit einverstanden bin, daß bei meiner Untersuchung ein neuartiges Kontrastmittel eingesetzt wird und die Ergebnisse in Form einer wissenschaftlichen Studie ausgewertet werden.

Ich habe alle Erklärungen verstanden. Mit meiner Unterschrift stimme ich zu, daß diese Untersuchung vorgenommen wird.

#### Ich bin über folgende Punkte aufgeklärt worden:

- Die Teilnahme ist freiwillig. Es erwachsen mir keine Nachteile, wenn ich die Untersuchung mit dem neuen Kontrastmittel ablehne.
- Ich kann jederzeit von der Untersuchung zurücktreten. Es brauchen keine Gründe hierfür angegeben werden.
- Ich kann jederzeit weitere Fragen an den Arzt stellen, der diese Erklärung mit unterschrieben hat oder die Untersuchung vornimmt.
- Das Kontrastmittel kann die Aussagekraft der Untersuchung verbessern. Da die Ergebnisse der Untersuchung zu Forschungszwecken ausgewertet werden, können auch andere Patienten von den Ergebnissen profitieren. Irgendwelche Vorteile sind mir nicht zugesagt worden.
- Die Datenschutzvorschriften werden beachtet. Mein Name wird nur in verschlüsselter Form weitergegeben (Anfangsbuchstaben, Alter, Patienten-Kliniknummer). Ich erkläre mich damit einverstanden, daß im Rahmen dieser klinischen Prüfung die Aufzeichnung meiner Krankheitsdaten erfolgt, die zur Überprüfung an den Auftraggeber der Studie, die zuständige Überwachungsbehörde und Bundesoberbehörde weitergegeben werden (§ 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 AMG) können.

- Es gibt auch andere Methoden, um zu einem Untersuchungsergebnis zu kommen. Die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Methoden sind mir erklärt worden.
- Es kann zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Die bisher beobachteten Nebenwirkungen wurden auf Seite 1 der „Patientenaufklärung“ aufgeführt. Mir sind die möglichen Konsequenzen erklärt worden, falls ein Kontrastmittel-Zwischenfall eintritt.
- Es besteht eine Versicherung im gesetzlich vorgeschriebenen Umfang für den Fall, daß mir ein gesundheitlicher Schaden aufgrund der Teilnahme an der Studie entsteht.
- Eventuell auftretende Gesundheitsschäden werde ich sofort dem Prüfarzt melden, und ich erkläre mich bereit, an der Aufklärung der Ursache mitzuwirken und zur Minderung des Schadens beizutragen. Während der Dauer der klinischen Prüfung darf ich mich als versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Im Schadensfall gestatte ich dem behandelnden Arzt, der Versicherung Auskunft zu geben.
- In den letzten sieben Tagen habe ich an keiner anderen Arzneimittelstudie teilgenommen.
- Mir ist bekannt, daß ich von der Studie ausgeschlossen werden kann, wenn ich unrichtige Angaben gemacht habe.
- Mir ist die schriftliche Patientenaufklärung ausgehändigt worden.
- Mir sind die Versicherungsbedingungen ausgehändigt worden.
- Weibliche Patienten:  
Eine Schwangerschaft liegt nicht vor, und es wird nicht gestillt.

Patientenname

Datum

Unterschrift

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Name des aufklärenden Arztes

Datum

Unterschrift

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Aus Datenschutzgründen wird diese Erklärung vom Prüfarzt aufbewahrt und nicht mit dem Prüfbogen zurückgegeben.