

# Indikationen von F-18 FDG bei der Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist funktionsorientiert und ermöglicht den krankheitsbedingten abnormen Stoffwechsel abzubilden. Sie wurde zu Beginn primär im Forschungsbereich eingesetzt, zunächst schwerpunktmäßig in der Neurologie, dann in der Kardiologie und Onkologie und hat sich zunehmend in der Klinik etabliert. Das am häufigsten in der PET verwendete Radiopharmakon ist F-18-Fludeoxyglucose (FDG). In den USA ist das Verfahren mittlerweile von der FDA anerkannt und wird dort von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt, ebenso auch in Italien, der Schweiz sowie in Belgien, jedoch noch nicht in Deutschland.

Die zelluläre Aufnahme von FDG erfolgt über gewebsspezifische Transportsysteme, die teilweise Insulin-abhängig sind und wird daher beeinflusst von der Nahrungsaufnahme, dem Ernährungszustand des Patienten und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. FDG wird wie Glukose durch die Zellmembran transportiert, durchläuft aber nur den ersten Schritt der Glykolyse, der zur Bildung von F-18-Fludeoxyglucose-6-phosphat führt, das in den Zellen akkumuliert und im nachfolgenden glykolytischen Abbau nicht weiter metabolisiert wird. Weil die danach folgende Dephosphorylierung durch intrazelluläre Phosphatasen langsam erfolgt, wird F-18-Fludeoxyglucose-6-phosphat in den Geweben über mehrere Stunden retiniert („trapping“-Mechanismus) und verlässt dann wieder die Zellen. Die Elimination von FDG erfolgt überwiegend renal, wobei 20 % der Aktivität 2 Stunden nach der Injektion mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Emissionsaufnahmen werden üblicherweise 40 bis 60 min. nach Injektion von FDG begonnen.

## Hauptanwendung in der Onkologie

In der Onkologie hat die FDG-PET inzwischen ihre Hauptanwendung gefunden. Tumore werden seit vielen Jahren aufgrund indirekter Auswir-

kungen, wie dem klinischen Erscheinungsbild, morphologischen Veränderungen oder veränderten Konzentrationen von Enzymen, Hormonen und Tumormarkern bewertet. Dabei gehen metabolische Veränderungen des Tumorpatienten grundsätzlich morphologischen Veränderungen voraus. Stoffwechseluntersuchungen, wie sie im Rahmen der PET stattfinden, sind daher nicht nur für rein diagnostische Fragestellungen sinnvoll, sondern können auch bei einer Vielzahl von Tumoren wertvolle Informationen im Rahmen der Therapie und Verlaufskontrolle liefern.

## PET/CT

Da sich die Morphologie im PET-Bild bestenfalls kontrastarm abbildet, ist für die Zuordnung der anatomischen Lage des Befundes ein zusätzliches Schnittbildverfahren, z.B. die Computertomographie, sinnvoll. Mit der PET und der CT wurden in den letzten Jahren zwei etablierte Verfahren erfolgreich kombiniert. Den funktionellen PET-Bildern werden mit Hilfe der CT die anatomischen Daten in einem Untersuchungsgang hinzugefügt. Die sogenannte PET/CT kann somit zu einem deutlichen Zugewinn der Sensitivität und Spezifität (z.B. bei Kopf-Hals-Tumoren (Rodel et al 2004)) führen.

## 1. Klinische Indikationen

Zu den möglichen Indikationsgebieten der FDG-PET und FDG-PET/CT informieren internationale Fachbücher (Valk et al. 2003; Oehr et al. 2004), Konsensusberichte (Kuwert et al. 1998; Reske et al. 2001), HTA-Berichte (Ware et al. 2004) und Leitlinien (Homepage der Fachverbände, s.u.). HTA-Berichte entsprechen dabei nicht unbedingt medizinisch-wissenschaftlichen Maßstäben (Ware et al. 2004).

Die Zulassung von FDG-haltigen Arzneimitteln erfolgt in Deutschland nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), wobei es länderspezifische und europäische Zulassungen gibt, die über nationale (z.B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) oder internationale (z.B. European Medicines Agency, EMA) Zulassungsbehörden erfolgen. Die jeweils zugelassenen Indikationen werden in den Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SPC) und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Herstellerfirmen für FDG ausgewiesen.

Eine FDG-PET kann in Deutschland bei in der Literatur aktuell ausreichend dokumentierten Anwendungsgebieten indiziert sein. Im Zusammenhang damit sind folgende Indikationen in der Homepage des BfArM im Mustertext für Zulassungsanträge FDG-haltiger Arzneimittel hinterlegt.

## Untersuchung zur Erkennung von bösartigen Tumoren

FDG wird im Rahmen der onkologischen Diagnostik verwendet zur Untersuchung von Funktionen und Erkrankungen spezifischer Organe oder Gewebe mit dem Ziel der Darstellung einer verstärkten Glukoseaufnahme bei den folgenden

ausreichend dokumentierten Anwendungsgebieten:

### Diagnose

- Charakterisierung von vereinzelt Lungenrundherden
- Nachweis des Primärtumors bei metastatischer zervikaler Lymphadenopathie (Erkrankung der Lymphknoten des Nackens mit Bildung von Tochtergeschwülsten) unbekannter Herkunft
- Adenokarzinome des Pankreas (bösartige Tumore der Schleimhaut der Bauchspeicheldrüse)

### Bestimmung des Tumorstadiums

- Plattenepithelkarzinome (bösartige Tumore der Haut und Schleimhaut) der Kopf-Hals-Region
- Primäre nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (bösartige Tumore in der Lunge), einschließlich der Erfassung von Fernmetastasen (Tochtergeschwülsten). Diagnostik von Hirnmetastasen nicht möglich.
- Ösophaguskarzinome (bösartige Tumore der Speiseröhre)
- Maligne Lymphome (bösartige Lymphknotenvergrößerungen), ausgenommen niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom
- Rezidivierende kolorektale Karzinome (wiederauftretende Enddarmkarzinome) vor operativem Eingriff
- maligne Melanome (bösartige Tumore der Haut) bei Breslow >1.5 mm oder Lymphknotenmetastasen (Tochtergeschwülsten). Diagnostik von Hirnmetastasen nicht möglich

## Kontrolle des therapeutischen Ansprechens

- Plattenepithelkarzinome (bösartige Tumore der Haut und Schleimhaut) der Kopf-Hals-Region, Untersuchung frühestens 4 Monate nach Strahlentherapie
- Maligne Lymphome (bösartige Lymphknotenvergrößerungen) nach Chemotherapie, ausgenommen niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom

## Nachweis bei begründetem Verdacht auf Rezidive (Wiederauftreten des Tumors)

- Gliome (Hirntumore) mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
- Plattenepithelkarzinome (bösartige Tumore der Haut und Schleimhaut) der Kopf-Hals-Region (Untersuchung frühestens 4 Monate nach Strahlentherapie)
- nicht-kleinzellige primäre Lungenkarzinome (bösartige Tumore in der Lunge)
- Maligne Lymphome (bösartige Lymphknotenvergrößerungen), ausgenommen niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom
- Rezidivierende kolorektale Karzinome (wiederauftretende Enddarmkarzinome) bei begründetem Verdacht auf ein Tumorrezidiv (z.B. signifikanter Tumormarker-Anstieg) und fehlendem Tumornachweis in der übrigen bildgebenden Diagnostik

## Untersuchung des Herzens

Bei der kardiologischen Indikation ist das Diagnoseziel vitales Myokardgewebe, das Glukose aufnimmt, aber eine Hypoperfusion aufweist. Die Perfusion muss im Vorfeld mit geeigneten bildgebenden Verfahren bestimmt worden sein.

- Erkennung von gesundem Herzgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler und globaler linksventrikulärer Funktion

## Neurologische Diagnostik

Beim neurologischen Anwendungsgebiet ist das Diagnoseziel der verminderte Glukose-Stoffwechsel zwischen den epileptischen Anfällen.

- Lokalisation epileptogener Zonen (für die Fallsucht verantwortliche Bereiche) für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

## 2. Einschränkungen

### Klinisch

Falsch positive Ergebnisse können nach einer Strahlentherapie innerhalb der ersten 2 bis 4 Monate nicht ausgeschlossen werden. Die Kontrolle einer Strahlentherapie soll daher nicht früher als 4 Monate nach der Behandlung erfolgen. Ein Zeitabstand von mindestens 4-6 Wochen nach der letzten Chemotherapie-Verabreichung ist optimal, vor allem um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden. Im Fall einer Chemotherapie mit Zyklen, die kürzer als 4 Wochen sind, sollte die FDG-PET-Untersuchung unmittelbar vor Beginn eines neuen Zyklus durchgeführt werden. FDG ist nicht geeignet, um Gehirntastasen nachzuweisen.

### Technisch

Bei der Verwendung eines Koinkidenz-PET-Kamerasystems ist die Sensitivität im Vergleich zu dedizierten PET reduziert, was zu einem geringeren Nachweis von Läsionen in der Größe von < 10mm führt.

## 3. Aspekte des Strahlenschutzes

F-18 hat eine physikalische Halbwertszeit von 109,8 min. Es zerfällt unter Positronenemission (97 %) mit einer maximalen Energie von 634 keV zu Sauerstoff-18, gefolgt von Gammastrahlen durch Positron/Elektron-Paarvernichtung mit einer Energie von jeweils 511 keV, die beim diagnostischen Einsatz gemessen wird.

Hieraus ergeben sich Konsequenzen für die Strahlenexposition der Patienten. Die rechtfertigende Indikation für

eine Untersuchung mit ionisierenden Strahlen darf nur ein Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz stellen. Bei allen Patienten muss aufgrund der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) bzw. Röntgenverordnung (RöV) die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muss so berechnet werden, dass das gewünschte Diagnoseergebnis mit der geringst möglichen Strahlendosis erzielt werden kann.

Aufgrund der StrlSchV vom 20. Juli 2001 und der RöV in der Fassung vom 30. April 2002 hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) hierzu rechtsverbindliche Dosisreferenzwerte (DRW) für die Untersuchung von Patienten mit der FDG-PET festgelegt. Diese betragen für einen Standardpatienten mit einem Gewicht von 70 kg bei der FDG-PET im 2D Modus 370 MBq (effektive Dosis 7,0 mSv), im 3D Modus 200 MBq (effektive Dosis 3,8 mSv) (Nosske et al. 2004). Abweichungen von diesen DRW sind möglich, müssen aber begründet und dokumentiert werden. Für Patienten unter 18 Jahren liegen nur wenige klinische Daten zur Sicherheit und diagnostischen Wirksamkeit des Arzneimittels vor. Bei Kindern und Jugendlichen ist daher eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen der zu erwartenden diagnostischen Information und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko erforderlich. Es ist zu berücksichtigen, dass die effektive Dosis pro MBq bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen. Das BfS hat hierzu tabellarische

Werte publiziert (Nosske et al. 2004). Bei Kindern wird die anzuwendende Aktivität durch Multiplikation der für Erwachsene empfohlenen Aktivität mit einem Faktor aus Tabelle 1 berechnet (Pediatric European Task Group EANM).

Untersuchungen mit radioaktiven Arzneimitteln an schwangeren Frauen bedeuten auch eine Strahlenbelastung für das ungeborene Kind. FDG darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Ein direkter Kontakt zwischen dem Patienten und Säuglingen / Kleinkindern sollte während der ersten 12 Stunden nach der Untersuchung vermieden werden.

## Indikationen für Screening oder Gesundheits-Check-Up

Im Internet werden im Rahmen von Screening oder Gesundheits-Check-Up unabhängig von zugelassenen Indikationen z.B. Untersuchungen zur Tumorerfrüherkennung anhand der FDG-PET oder der FDG-PET/CT angeboten. Aus der Sicht des Strahlenschutzes wurde für die PET von Mitarbeitern der Universitätsklinik für Nuklearmedizin in Münster dagegen kürzlich publiziert, dass eine strahleninduzierte Krebserkrankung bei einer Anwendung von ca. 2000 FDG-PET-Untersuchungen zu erwarten sei. Zusätzlich wird von den Autoren auch aus wissenschaftlich ärztlicher Sicht das

3 kg = 0,1	18 kg = 0,44	34 kg = 0,68	50 kg = 0,88
4 kg = 0,14	20 kg = 0,46	36 kg = 0,71	52 – 54 kg = 0,90
6 kg = 0,19	22 kg = 0,50	38 kg = 0,73	56 – 58 kg = 0,92
8 kg = 0,23	24 kg = 0,53	40 kg = 0,76	60 – 62 kg = 0,96
10 kg = 0,27	26 kg = 0,56	42 kg = 0,78	64 – 66 kg = 0,98
12 kg = 0,32	28 kg = 0,58	44 kg = 0,80	68 kg = 0,99
14 kg = 0,36	30 kg = 0,62	46 kg = 0,82	
16 kg = 0,40	32 kg = 0,65	48 kg = 0,85	

**Tabelle 1: Faktor zur Berechnung der bei Kindern anzuwendenden Aktivität**

Screening mit der FDG-PET abgelehnt (Weckesser und Schober 2005). Für eine PET/CT Untersuchung, bei der die Strahlenexposition auf durchschnittlich 25 mSv effektiver Dosis geschätzt wird (Brix et al. 2005), ist die zu erwartende Krebsrate sogar noch um ein mehrfaches höher. Hinzu kommt, dass für die PET/CT noch keine Studien zur Wertigkeit als Screeningmethode vorliegen und dass es weder seitens des BfArM noch seitens der EMEA die Zulassung für die Indikationen Screening oder Gesundheits-Check-Up gibt. Es ist daher aufgrund der Strahlenschutzgesetz Aufgabe der zuständigen Kontrollorgane, derartige Angebote im Internet auf ihre Rechtmäßigkeit zu überprüfen und gegebenenfalls Konsequenzen zu ziehen. Dies dürfte eine wichtige Angelegenheit der Ärztekammer und der Strahlenschutzbehörden sein.

## Schlussfolgerungen

Eine FDG-PET Diagnostik ist indiziert unter Berücksichtigung der pharmakologischen, pharmakokinetischen und strahlentoxischen Eigenschaften von FDG. Weiterhin müssen die Qualitäten des Messsystems (z.B. PET-Vollring-Kamerasystem, Koinzidenz-PET-Kamerasystem, oder PET-CT) und die Untersuchungsmodalitäten einbezogen werden. – Schon aufgrund dieser Bedingungen ist eine Modifikation der aktuell indizierten Indikationen zu erwarten. Weiterhin ist dies auch aus Gründen des Strahlenschutzes und der Weiterentwicklung alternativer diagnostischer Methoden möglich. Die europäische und die nationalen Zulassungsbehörden wie auch das BfS beabsichtigen daher, regelmäßig die Gültigkeit der bestehenden Zulassungen bzw. die DRW auf ihre Aktualität zu prüfen. Die Kontrolle der Einhaltung der für ein Arzneimittel zugelassenen Indikationen zur Vermeidung von nicht gerechtfertigten Strahlenexpositionen zum Schutze der Bevölkerung wird im Falle der PET und der PET-CT als notwendig empfohlen.

## Literatur:

Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP, Beyer T. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med.* 2005 Apr;46(4):608-13.

Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O, Biersack HJ, Moser E, Muller-Gartner HW, Schober O, Schwaiger M, Bull U, Heiss WD. [Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference]. *Nervenarzt.* 1998 Dec;69(12):1045-60.

Nosske D, Minkov V, Brix G. Festlegung und Anwendung diagnostischer Referenzwerte für Nuklearmedizinische Untersuchungen in Deutschland. *Nuklearmedizin.* 2004 Jun;43(3):79-84.

Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE. PET and PET-CT in oncology. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2004.

Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med.* 2001 Nov;28(11):1707-23.

Rodel R, Straehler-Pohl HJ, Palmedo H, Reichmann K, Jaeger U, Reinhardt MJ, Biersack HJ. [PET/CT imaging in head and neck tumors] *Radiologe.* 2004 Nov;44(11):1055-9. German.

Valk P, Bailey DL, Townsend DW and Maisey M. Positron Emission Tomography; Basic Science and Clinical Practice. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2003.

Ware R. Health technology assessment (HTA) groups have been instrumental in restricting patient access to PET worldwide. *J Nucl Med.* 2004 Dec;45(12):1977.

Weckesser M, Schober O. Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? Against. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Mar;32(3):342-3.

## Internetadressen:

DGN-Homepage  
<http://www.nuklearmedizin.de/>

Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin  
<http://www.eanm.org/>

Amerikanische Gesellschaft für Nuklearmedizin  
<http://www.snm.org/>

BfArM-Homepage  
<http://www.bfarm.de/>

EMEA-Homepage  
<http://www.emea.eu.int/>

## Autor:

Prof. Dr. P. Oehr  
Am Buechel 53a  
53173 Bonn  
E-Mail [pet@oehr.info](mailto:pet@oehr.info)  
<http://www.medizinexperte.de/>