



Leitlinie für die Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT V1.0

Dirk Hellwig

Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Bernd-Joachim Krause

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München

Holger Schirrmeister

Klinik für Nuklearmedizin, Westküstenklinikum Heide

Martin Freesmeyer

Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Jena

Running head: "Leitlinie [F-18]Fluorid-PET und -PET/CT"

English title: „Guideline on Bone Scanning with Sodium [F-18]Fluoride PET and PET/CT“

Keywords:

Guideline; Sodium F-18 Fluoride; PET; PET/CT; Bone scanning; Skeletal/radionuclide imaging

Sections of this document were translated and reprinted with permission of the Society of Nuclear Medicine,

“SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans”.

Authors:

George Segall, MD (VA Palo Alto, CA),
Dominique Delbeke, MD, PhD (Vanderbilt University Medical Center),
Michael G. Stabin (Vanderbilt University Medical Center),
Einat Even-Sapir (Tel Aviv Sourasky Medical Center),
Joanna Fair, MD, PhD (Mallinckrodt Institute of Radiology),
Rebecca Sajdak, CNMT (Loyola University Medical Center),
Gary Smith, MD (Tennessee Valley Veteran Administration Medical Center).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dirk Hellwig
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg/Saar
Tel. +49 (0) 6841/1624674
Fax. +49 (0) 6841/1624692
Dirk.Hellwig@uks.eu

Zusammenfassung:

Die nuklearmedizinische Skelettdiagnostik basiert auf dem szintigraphischen Prinzip der Anreicherung von osteotropen Radiopharmaka in Arealen mit gesteigerter Knochenneubildung. Historisch gesehen war [F-18]Fluorid einer der ersten Knochentracer, der dann allerdings von Tc-99m-markierten Polyphosphonaten abgelöst wurde. Nach Einführung moderner PET-Geräte konnte man die höhere diagnostische Treffsicherheit von [F-18]Fluorid-PET für den Nachweis und die Spezifizierung von Knochenläsionen gegenüber der konventionellen Skelettszintigraphie zeigen. Als immer wichtigere Alternative zur konventionellen Knochenszintigraphie erweist sich in Zeiten des Mo-99/Tc-99m-Versorgungseinganges die PET-basierte Skelettdiagnostik mit [F-18]Fluorid, die aktuell Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung ist. Daher werden hier Empfehlungen zur Indikationsstellung, Durchführung, Beurteilung und Befunderstellung der Skelettdiagnostik mit [F-18]Fluorid-PET und -PET/CT zusammengefasst.

Summary:

In nuclear medicine, bone scanning is based on the principle of scintigraphy using bone-seeking radiopharmaceuticals which accumulate in sites of increased bone formation. From a historical point of view, F-18 fluoride was one of the first osteotropic tracers which was replaced by Tc-99m labelled polyphosphonates. With the development of modern PET equipment the superior diagnostic performance of F-18 fluoride PET for the detection and characterization of osseous lesions was proven in comparison to conventional bone scanning. Recently, its importance as a substitute of conventional skeletal scintigraphy increased in a time with limited availability of Mo-99/Tc-99m. To ensure health care during this period, F-18 fluoride PET currently became part of common outpatient care. Thus, this guideline comprehends recommendations on indications, protocols, interpretation and reporting of [F-18]fluoride PET and PET/CT.

I. Zielsetzung

Der Zweck dieser Leitlinie ist es, medizinisches Fachpersonal bei der Indikationsstellung, Durchführung, Beurteilung und Befunderstellung der Skelettdiagnostik mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. der PET/CT unter Verwendung des Radiopharmakons Natrium[F-18]fluorid zu unterstützen. Die Variabilität der Gegebenheiten an verschiedenen Institutionen sowie patientenindividuell erforderliche Überlegungen machen es unmöglich, Vorgehensweisen vorzuschreiben, die in allen Situationen oder bei allen Patienten anwendbar sind.

II. Hintergrundinformation und Definitionen

Natrium[F-18]fluorid ist ein knochenaffines Radiopharmakon, das für den hochempfindlichen szintigraphischen Nachweis von Skelettanomalien mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz kommt (9). Der Aufnahme-Mechanismus von [F-18]Fluorid ähnelt dem von Tc-99m-markierten Phosphonaten – wie z.B. Tc-99m-MDP oder Tc-99m-DPD – mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften hinsichtlich schnellerer Blut-Clearance und einer etwa doppelt so hohen Anreicherung im Knochen. Das Ausmaß der Aufnahme von [F-18]Fluorid hängt ab von der regionalen Durchblutung und dem regionalen Knochenumbau.

Gegenüber der primär planaren konventionellen Szintigraphie und SPECT zeigte sich die Überlegenheit des primären Schnittbildverfahrens PET (16), das im Gegensatz zu den anderen primär tomographischen Verfahren CT und Kernspin-Resonanztomographie keine relevanten Einschränkungen bei Metallimplantaten und Schrittmachersystemen aufweist. Der Einsatz von neuartigen hybriden PET/CT-Systemen führt zu einer zusätzlich gesteigerten Spezifität der [F-18]Fluorid-Bildgebung, wobei die CT-Komponente der Untersuchung über die morphologische Charakterisierung einer mittels PET detektierten funktionellen Läsion eine genauere Differenzierung zwischen benignen Läsionen und Metastasen ermöglicht.

Die PET/CT-Untersuchung kann auf eine einzelne anatomische Region beschränkt sein – wie etwa Kopf und Hals, Thorax, Abdomen oder Becken –, kann als Untersuchung des Körperstammes – von der Schädelbasis bis zur Mitte der Oberschenkel – oder als komplette Ganzkörper-Untersuchung mit Einschluss des gesamten Schädels bis zu den Zehen erfolgen.

[F-18]Fluorid als intravenöse Injektionslösung war bereits im Jahre 1972 von der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassen worden, wurde aber seit 1984 in der Liste von Medikamenten mit ruhender Zulassung aufgeführt. Seit dem Jahr 2000 hatte es die FDA im „Orange Book for discontinued drug products“ aufgeführt, um anzuzeigen, dass die damalige Zulassung von 1972 geeignet ist, dass pharmazeutische Unternehmen eine erneute beantragen. Allerdings wurde bislang noch keine solche Marktzulassung in den USA erteilt. Die Herstellung und das Inverkehrbringen erfolgen dort auf Verordnung autorisierter Anwender im Einklang mit arzneimittelrechtlichen Vorschriften der einzelnen Bundesstaaten.

Demgegenüber ist in Frankreich seit dem 21.07.2008 unter der Marktautorisierungsnummer 573 228-0 Natrium[F-18]fluorid in Form einer Injektionslösung arzneimittelrechtlich zugelassen. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiven Fluorverbindungen, insbesondere mit Natrium[F-18]fluorid, kann in Deutschland als Substitut für stark Radionuklid-verbrauchende Knochenszintigraphien mit Technetium-99m-markierten Radiopharmaka bei fortbestehendem Versorgungsengpass bei Radionukliden zur Sicherstellung der Versorgung der Patienten mit therapieentscheidenden nuklearmedizinischen Untersuchungen erstattungsfähige Leistung durchgeführt werden (3). In Deutschland ist eine Zulassung des Präparates nicht erforderlich, sofern der anwendende Arzt es entsprechend dem AMG selbst herstellt. Aufgrund einer Besonderheit des deutschen Arzneimittelrechtes (§79 Absatz 5 AMG) kann wegen des Versorgungsengpasses mit Tc-99m auch ohne herkömmliche Zulassung Natrium[F-18]fluorid vertrieben werden.

III. Indikationen

Da metabolische Veränderungen am Knochen morphologischen Befunden üblicherweise vorausgehen, kann die nuklearmedizinische Skelettdiagnostik pathologische Befunde oft früher entdecken, als dies durch andere Untersuchungen (z.B. konventionelle Röntgen-Aufnahmen) möglich ist. Überdies erlaubt das szintigraphische Untersuchungsprinzip der Natrium[F-18]fluorid-PET eine Ganzkörper-Diagnostik mit Beurteilung des gesamten Skeletts mit der gleichen Strahlenexposition wie bei einer Teilkörper-Untersuchung. Die Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET bzw. -PET/CT leistet sowohl die Lokalisierung als auch die Erfassung der Ausdehnung von Knochenveränderungen und kann bei verschiedenen Patientengruppen (Kinder/ Erwachsene, symptomatische/ asymptomatische Patienten) indiziert sein.

Die Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT eignet sich u.a. für den Nachweis primärer und sekundärer Knochentumoren (8, 9, 18, 20). Dies umfasst insbesondere folgende Indikationsfelder:

- Nachweis, Staging, Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung von Knochenmetastasen, nachdem ein Primärtumor in anderen Organen (besonders Lunge, Brust und Prostata) nachgewiesen wurde.
- Nachweis von primären Knochentumoren.
- Primärdiagnostik von Knochenmetastasen bei vermutetem Krebs in verschiedenen Organen oder Knochenschmerzen ungeklärter Ursache.

Bei Tumorerkrankungen sollten histologischer Tumortyp und klinisches Tumorstadium bekannt sein, um die Wahrscheinlichkeit einer Skelettmetastasierung abschätzen zu können. Da bei Tumorentitäten mit erhöhtem Glukosemetabolismus der Nachweis von Knochenmetastasen besser mit [F-18]FDG als mit [F-18]Fluorid gelingen kann (12), ist die Indikation

der [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT gegenüber dem Einsatz der [F-18]FDG-PET bzw. -PET/CT abzuwägen.

Weitere Indikationen der Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT betreffen Fragestellungen außerhalb der Onkologie:

- Diagnostik nichtkanzeröser Knochenläsionen
- Nachweis von Skelettläsionen nach traumatischen Zwischenfällen oder bei chronischem Knochenschmerz vermutlich nichtkanzerösen Ursprungs.
- Bestimmung des Schweregrades von systemischen Knochen-Stoffwechselstörungen (Osteoporose, Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus, Osteodystrophien).
- Überwachung des Heilungsprozesses komplizierter Knochenfrakturen sowie der Entwicklung von Knochentransplantaten.

Im Folgenden wird eine unvollständige Liste klinischer Situationen wiedergegeben, in denen eine Skelettdiagnostik mit [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT gerechtfertigt sein kann (18, 20). Der angegebenen Reihenfolge liegt keine Wertung zugrunde. Auch ist die Skelettdiagnostik mit [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT in diesen Fällen nicht notwendigerweise das primäre bildgebende Verfahren.

- Rückenschmerzen und ansonsten unerklärliche Knochenschmerzen
- Kindesmisshandlung
- Anormal radiologische oder skelettassoziierte Laborbefunde
- Osteomyelitis
- Trauma
- Entzündliche und degenerative Arthritis
- Avaskuläre Nekrose
- Osteonekrose des Unterkiefers
- Kondyläre Hyperplasie
- Metabolischen Knochenerkrankungen
- Morbus Paget
- Vitalität von Knochentransplantaten
- Komplikationen nach prothetischer Gelenkversorgung
- Algodystrophie (M. Sudeck)
- Beurteilung des regionalen Knochenstoffwechsels vor einer Schmerztherapie mit osteotropen Radiopharmaka

IV. Untersuchungsmethode, Vorgehensweise, Verfahren

A. Patientenvorbereitung

Prinzip und technische Durchführung der Untersuchung sollten dem Patienten im Voraus erklärt werden. Sofern nicht kontraindiziert, sollten die Patienten gut hydriert sein und aufgefordert werden, in der Stunde vor Beginn der Untersuchung mindestens einen halben Liter Flüssigkeit zu trinken sowie nach der Injektion des Radiopharmakons einen weiteren halben Liter Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Durch die Förderung einer raschen Ausscheidung des Radiopharmakons können die Strahlenexposition verringert und die Bildqualität verbessert werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihre Harnblase unmittelbar vor der eigentlichen PET-Aufnahme zu entleeren. Bei harninkontinenten Patienten sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die ordnungsgemäße Entsorgung von radioaktivem Urin getroffen werden.

Patienten, die nicht aus anderen Gründen nüchtern bleiben müssen, können alle gewohnten Medikamente einnehmen, ohne dass eine Interaktion mit der Natrium-[F-18]fluorid-Applikation zu erwarten ist.

Es gibt widersprüchliche Angaben über den Einfluss von Bisphosphonaten auf die Biodistribution knochenaffiner Radiopharmaka bei Patienten mit Knochenmetastasen. Zwei prospektive Studien zur konventionellen Knochenszintigraphie beobachteten keinen Effekt (18). Es gibt keine Untersuchungen, die über einen Einfluss von Bisphosphonaten auf die Detektionsrate von Skelettmetastasen bei der [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT berichten. Daher werden hier keine Empfehlungen bezüglich der Einnahme von Bisphosphonaten gegeben.

Wenn eine diagnostische CT-Untersuchung vorgesehen ist, müssen die dafür geltenden Kontraindikationen und Einschränkungen beachtet werden.

Der Patient soll zur Untersuchung alle Metallgegenstände ablegen.

B. Informationen für die Durchführung der Untersuchung

1. Fragestellung

Die Anforderung der Untersuchung sollte ausreichende klinische Angaben enthalten, um die medizinische Notwendigkeit der Untersuchung zu dokumentieren. Weiterhin sollten Informationen zur Diagnose, zur relevanten Vorgeschichte und zur zu beantwortenden Fragestellung enthalten sein.

2. Anamnese

Eine Anamnese über Frakturen, Traumata, Operationen an den Knochen (z.B. Implantation von Endoprothesen), Tumorerkrankungen, Osteomyelitis, Arthritis, Weichteilinfekte, Ödeme, Knochen-Stoffwechselstörungen, Bewegungseinschränkungen und Funktionsstörungen von Körperteilen, vorausgegangene Strahlentherapie sowie bezüglich anderer lokalisierter Veränderungen, welche die Biodistribution des [F-18]Fluorids beeinflussen könnten, sollte erhoben werden.

Aktuelle Symptome und körperliche Untersuchungsbefunde sollten berücksichtigt werden.

3. Befunde bildgebender Voruntersuchungen

Die Ergebnisse der vorausgegangenen bildgebenden Diagnostik sollten berücksichtigt werden, einschließlich planarer Radiographie, CT-Diagnostik, Kernspin-Resonanz-Tomographie, Knochenszintigraphie (konventionell oder mittels [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT) und FDG-PET bzw. -PET/CT. Relevante Voruntersuchungen sollten im direkten Vergleich zur aktuellen Bildgebung betrachtet werden.

4. Wichtige Laborergebnisse

Relevante Laborergebnisse, wie die Werte des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei Patienten mit Prostata-Krebs und der alkalischen Phosphatase, sollten beachtet werden. Nierenretentionswerte geben einen Anhalt für eine mögliche Beeinflussung der Biodistribution des [F-18]Fluorid bei Nierenfunktionsstörungen.

5. Untersuchungsfähigkeit des Patienten

Es sollte vorab ermittelt werden, ob der Patient in der Lage ist, für die Dauer der Untersuchung still zu liegen (20–45 min) und ob er ggf. die Arme für die Zeitdauer der Untersuchung über den Kopf nehmen kann. Eventuell sollte die Schmerzmedikation optimiert werden.

Eine eventuell bekannte Klaustrophobie und die Fähigkeit des Patienten, für die Dauer der Untersuchung im PET- bzw. PET/CT-Tomographen zu verbleiben (Tunneldurchmesser 60–85 cm, Tunnellänge teilweise über 100 cm), sollten erfragt werden.

C. Vorsichtsmaßnahmen

1. Schwangerschaft

Bei Vorliegen einer Schwangerschaft ist die Skelettdiagnostik mittels [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT nicht grundsätzlich kontraindiziert. Die Indikationsstellung muss jedoch sehr streng erfolgen und auf einer individuellen Abwägung zwischen dem erwarteten Nutzen und dem theoretischen Strahlenrisiko durch die Untersuchung für Mutter oder Kind basieren, insbesondere im Vergleich zu Untersuchungsmodalitäten ohne ionisierende Strahlung.

2. Stillzeit

Wenn eine Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT in der Stillzeit unvermeidlich ist, sollte gegebenenfalls vorab Muttermilch abgepumpt und für die weitere Verwendung zwischengelagert werden. Das Stillen soll für 12 Stunden unterbrochen und die während dieser Zeit produzierte Muttermilch verworfen werden.

D. Radiopharmaka und Strahlenexposition

Die Applikation des Radiopharmakons Natrium[F-18]fluorid erfolgt intravenös durch direkte Venenpunktion oder über intravenöse Katheter. Es gibt bislang keinen diagnostischen Referenzwert des Bundesamtes für Strahlenschutz für die Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT. Die typische applizierte Aktivität beträgt bei Erwachsenen 185 bis 370 MBq. Bei adipösen Patienten kann eine höhere Aktivität (370 MBq) verwendet werden.

Bei Kindern erfolgt gemäß der EANM-Empfehlungen die Anpassung der zu applizierenden Aktivität gewichtsadaptiert bei einer minimalen und maximalen Aktivität von 14 bzw. 196 MBq (20). Ein Online-Rechner befindet sich im Internet auf der Seite der EANM unter folgender Adresse:

https://www.eanm.org/scientific_info/dosagecard/dosagecard.php?navId=548.

1. Strahlenexposition der PET/CT-Untersuchung

Siehe auch DGN-Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie.“ (11).

Bei der PET/CT ergibt sich die Strahlenexposition des Patienten aus der Summe der Strahlenexposition des PET-Radiopharmazeutikums und der Strahlenexposition durch die CT. PET/CT-Untersuchungen können für den einzelnen Patienten mit einer vergleichsweise hohen Strahlenexposition verbunden sein, so dass sie einer sorgfältigen Rechtfertigung und Optimierung bedürfen, um Wiederholungsuntersuchungen bzw. unnötig hohe Strahlenexpositionen zu vermeiden. Die Wahl eines geeigneten Untersuchungsprotokolls hängt von der klinischen Fragestellung. Im Interesse des Strahlenschutzes muss der retrospektiven Bildfusion vor der Durchführung einer PET/CT mit diagnostischem CT der Vorrang gegeben werden, wenn

bereits eine geeignete PET- bzw. eine morphologische Schnittbilduntersuchung vorliegt und wenn dabei eine ausreichende diagnostische Aussage erzielt werden kann.

2. Strahlenexposition des PET-Teils der Untersuchung

Die effektive Dosis für [F-18]Fluorid beträgt 0,024 mSv/MBq (Tabelle 1), so dass aus einer applizierten Aktivität von 185 MBq bei konservativer Berechnung (Blasenentleerungsintervall 3,5 h) eine effektive Dosis ist von 4,4 mSv resultiert. Das kritische Organ ist die Harnblasenwand. Setzt man statt eines Blasenentleerungsintervalls von 3,5 h in OLINDA (19) die praxisnahe Entleerung der Harnblase vor und nach der PET-Untersuchung (Miktionsintervall 1 h) an, reduziert sich rechnerisch die Blasendosis um den Faktor 3 und die effektive Dosis um 50% auf 2,2 mSv. Im Vergleich dazu führt eine konventionelle Skelettszintigraphie mit 700 MBq Tc-99m-Phosphonaten (effektive Dosis 0,0057 mSv/MBq) zu einer effektiven Dosis von 4,0 mSv (kritisches Organ: Knochenoberfläche).

Somit entspricht die Strahlenexposition der (mit höherer Ortsauflösung und besserem Bildkontrast verbundenen) Skelettdiagnostik mittels Natrium-[F-18]fluorid-PET im Wesentlichen derjenigen einer konventionellen Knochenszintigraphie.

Die entsprechenden Dosiswerte für Kinder zeigt Tabelle 2 orientierend für 5-Jährige.

Tabelle 1: Dosimetrie von Natrium[F-18]fluorid bei Erwachsenen im Vergleich zu Tc-99m-markierten Phosphonaten

Radiopharmakon	Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy/MBq)	Effektive Dosis (mSv/MBq)
Natrium [F-18]fluorid ¹	185-370	Harnblase (0,22) ²	0,024
Tc-99m-MDP	500-700	Knochenoberfläche (0,063)	0,0057

¹ICRP 80, Ann ICRP. 1998, ICRP 106, 2009

²Harnblasen-Entleerungsintervall 3,5 h.

Tabelle 2: Dosimetrie von Natrium[F-18]fluorid bei Kindern (5 Jahre) im Vergleich zu Tc-99m-markierten Phosphonaten

Radiopharmakon	Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy/MBq)	Effektive Dosis (mSv/MBq)
Natrium [F-18]fluorid ¹	14-196	Harnblase (0,61) ²	0,086
Tc-99m-MDP	40-700	Knochenoberfläche (0,022)	0,025

¹ICRP 80, Ann ICRP. 1998, ICRP 106, 2009

²Harnblasen-Entleerungsintervall 3,5 h.

Bei einer schwangeren Frau resultiert aus einer applizierten Aktivität von 370 MBq Natrium[F-18]fluorid eine Organdosis am Uterus von 7 mGy. Es gibt keine Daten zum diaplazentaren Übertritt von [F-18]Fluorid. Für Abschätzungen der Fetaldosis nach einer Skelettdiagnostik mittels [F-18]Fluorid-PET bzw. -PET/CT bei Schwangeren wird auf die Leitlinie „SNM Guideline for Sodium [F-18]-

Fluoride PET/CT Bone Scans.“ der Society of Nuclear Medicine verwiesen (18).

3. Strahlenexposition durch PET-Transmissionsmessungen

Die [F-18]Fluorid-PET kann anhand von Transmissionsmessungen mit externen Quellen schwächungskorrigiert werden, wobei der diagnostische Zugewinn durch die Transmissionskorrektur nicht in Studien belegt ist. Die zusätzliche Strahlenexposition durch die Transmissionsmessung liegt für typische Ge-68/Ga-68-Quellen bei etwa 0,26 mSv (22), für Cs-137-Quellen bei unter 0,1 mSv (14) und führt damit zu keiner wesentlichen Erhöhung der Gesamtdosis der Untersuchung.

4. Strahlenexposition des CT-Teils der Untersuchung

Siehe auch DGN-Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie.“ (11).

Bei der Durchführung einer [F-18]Fluorid-PET/CT erscheint ein Niedrigdosis-CT für die Schwächungskorrektur und für die anatomische Zuordnung der Läsionen ausreichend (21).

Die Durchführung einer diagnostischen (Volldosis-)CT-Untersuchung muss nach rechtfertigender Indikation durch einen fachkundigen Arzt (meist Radiologie) erfolgen und ist zum ausschließlichen Zweck der Schwächungskorrektur der Emissionsdaten nicht gerechtfertigt.

E. Datenakquisition

Siehe auch Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (11)

1. Lagerung des Patienten

Die Position der Arme hängt ab von der klinischen Fragestellung. Die Arme können am Körper anliegen oder, wenn nur das Achsenskelett untersucht wird, eleviert werden.

2. Protokoll für die PET-Akquisition

Die Startzeit der PET-Akquisition hängt davon ab, ob eine alleinige PET-Untersuchung ohne CT oder eine kombinierte PET/CT-Untersuchung durchgeführt wird, da für eine gute anatomische Orientierung in den PET-Bildern ein hoher Knochen-Weichteil-Kontrast erforderlich ist.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann bei kombinierten PET/CT-Untersuchungen die Akquisition von Emissionsbildern des Achsenskeletts 30-45 Minuten nach Applikation des Radiopharmakons beginnen, da [F-18]Fluorid rasch aus dem Blut geklärt und in die Knochenmatrix eingebaut wird. Es gibt keine Studien zum Einfluss der Akquisitionsstartzeit auf die diagnostische Genauigkeit. Eine Studie, welche den Knochen-Lungen-Quotienten in Abhängigkeit von der Einwirkzeit bei der Natrium[F-18]fluorid-PET betrachtete, legt einen möglichen Gewinn an Bildqualität im Bereich des Körperstammes bei adipösen Patienten nahe, wenn mindestens 80 Minuten bis zum Akquisitionsstart gewartet wird (13). Alter, Gewicht, Nierenfunktion und Knochenstoffwechsel nehmen Einfluss auf die Bildgüte und können längere Einwirkzeiten erforderlich machen.

Wird eine alleinige PET-Akquisition ohne CT-Aufnahme durchgeführt, soll eine Verteilungszeit von mindestens einer Stunde abgewartet werden, damit ein hoher Knochen-Weichteil-Kontrast vorliegt und eine ausreichende anatomische Orientierung möglich ist.

Ist bei der Frage nach Skelettmetastasen die Wahrscheinlichkeit einer disseminierten Erkrankung gering, kann eine limitierte Untersuchung (Auslassen der distalen Extremitäten) vertretbar sein. In allen anderen Fällen sollen vollständige Ganzkörper-PET-Aufnahmen angefertigt werden, um keine pathologischen Befunde in nicht erfassten Körperregionen zu übersehen.

Die PET-Bilder können im 2D- oder 3D-Modus aufgenommen werden, wobei der 3D-Modus bei Ganzkörperaufnahmen empfohlen wird, damit durch höhere Zählraten die für Ganzkörperaufnahmen notwendigen kürzeren Aufnahmezeiten der einzelnen Bettpositionen ausgeglichen werden können.

Die Aufnahmezeiten der einzelnen Bettpositionen variieren je nach applizierter Aktivität, Abklingzeit, Body-Mass-Index und Kameraeigenschaften. Typische Messzeiten sind 2-5 Minuten pro Bettposition. Vorteile einer Verkürzung der Messzeit sind der höhere Patientenkomfort, geringere Bewegungsartefakte und seltenere Untersuchungsabbrüche bei starkem Harndrang oder Beklemmungsgefühlen im Scanner.

Bei einem Patienten mit normalem Body-Mass-Index können mit modernen PET/CT-Scannern gute Bilder des Achsenskeletts mit einer Akquisition von 3 Minuten pro Bettposition, beginnend ab 45 Minuten nach Injektion von 185 MBq Natrium[F-18]fluorid, erhalten werden.

3. Protokoll für CT-Akquisition

Siehe auch Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (11)

Bei den meisten Fragestellungen sollte bei einer [F-18]Fluorid-PET/CT-Untersuchung ein Niedrigdosis-CT für Schwächungskorrektur und anatomische Lokalisierung von Befunden ausreichend sein. Die CT-Untersuchung kann aber als diagnostisches (Volldosis-)CT auf die radiologische Charakterisierung von Skelettanomalien hin optimiert werden. Das CT-Protokoll hängt ab von der klinischen Fragestellung der Untersuchung und der Wahrscheinlichkeit, ob vom röntgenologischen Befund zusätzliche diagnostische Information zu erwarten steht.

Die Notwendigkeit zusätzlicher diagnostischer Information sollte immer gegen die erhöhte Strahlenexposition durch die CT-Untersuchung abgewogen werden. Dosisparameter müssen im Einklang mit den Strahlenschutzgrundsätzen des ALARA („as low as reasonable achievable“, so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar) stehen. Die neuen diagnostischen Referenzwerte für die CT sollen im Regelfall eingehalten werden (5).

Es gibt weder Studien zum Beitrag der Niedrigdosis- oder diagnostischen (Volldosis-)CT zur Gesamtgenauigkeit der Skelettdiagnostik mit [F-18]Fluorid-PET noch zum Beitrag einer Transmissionskorrektur zur diagnostischen Genauigkeit.

Aufgrund des hohen Kontrastes zwischen Knochen und Weichgewebe bei der [F-18]Fluorid-PET können qualitativ hochwertige Bilder auch ohne CT-basierte Schwächungskorrektur angefertigt werden.

Es ist möglich, mit einer Ganzkörper-Untersuchung zunächst allein die PET-Emissionsbilder aufzunehmen, um anschließend bei Bedarf zusätzliche PET/CT-Aufnahmen ausgewählter Körperregionen anzufertigen. Die diagnostische Genauigkeit dieses Ansatzes ist bislang nicht untersucht worden.

F. Interventionen

Hohe Radioaktivitätskonzentrationen in der Harnblase können die Bildqualität beeinträchtigen und die Interpretation der PET-Bilder des Beckens erschweren. Um

dies zu vermeiden, eignen sich Hydratation, Schleifendiuretika ohne oder mit Blasenkatheterisierung. Eine Wiederholungsaufnahme des Beckens unmittelbar nach Blasenentleerung kann hilfreich sein.

G. Datenauswertung

Siehe auch DGN-Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (11) sowie EANM-Leitlinie FDG-PET/CT (4)

PET-Bilder werden in der Regel als 128x128-Matrix rekonstruiert, wobei eine 256x256-Matrix von Vorteil sein kann, sofern die Rechenzeiten vertretbar sind. Kommerzielle Programmpakete für iterative Rekonstruktion sind allgemein verfügbar (10). Die optimale Anzahl an Iterationen und Subsets, Filter und andere Rekonstruktionsparameter sind abhängig von Patienten- und Kameraeigenschaften. Im Allgemeinen eignen sich die gleichen Rekonstruktionsprotokolle für die [F-18]Fluorid-PET, die bei der [F-18]FDG-PET zum Einsatz kommen. Maximum-Intensity-Projections (MIPs) sollten erzeugt werden, um die Erkennung von Läsionen zu vereinfachen. Schnittbilder sind für die Befundung heranzuziehen.

H. Befundung und Dokumentation

Auswertekriterien

Siehe auch DGN-Leitlinie zur Knochenszintigraphie (2).

Siehe auch EANM-Leitlinie zur Skelettdiagnostik bei Kindern (20).

[F-18]Fluorid reichert sich physiologisch im gesamten Skelett an. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal, so dass sich Nieren, Ureteren und Harnblase darstellen können. Das Ausmaß der Anreicherung im Harntrakt hängt von der Nierenfunktion, der Hydratation und der Wartezeit zwischen [F-18]Fluorid-Applikation und Beginn der PET-Akquisition ab.

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz und bei dehydrierten Patienten kann es zu einer wesentlich langsameren Elimination des Radionuklids und damit zur vermehrten Weichteilretention kommen. Bei längeren Zeitintervallen zwischen Applikation des [F-18]Fluorid und der PET-Akquisition ist physiologisch eine nur minimale Restaktivität im Harntrakt zu finden.

Die Radioaktivitätskonzentration im Weichteilgewebe spiegelt die Menge des zum Zeitpunkt der PET-Akquisition im Blut zirkulierenden [F-18]Fluorids wider. Lokale oder regionale Hyperämie führen zu einer vermehrten Anreicherung in den entsprechenden Weichteilen.

[F-18]Fluorid verteilt sich im Skelett in Abhängigkeit vom regionalen Blutfluss und von der Knochenneubildung. [F-18]Fluorid wird auf der Oberfläche von neugebildetem Knochen in Hydroxylapatit anstelle von Hydroxylgruppen kovalent gebunden. Die Anreicherung ist aufgrund der höheren Verfügbarkeit von Bindungsstellen ausgeprägter in neugebildetem Knochen (Osteoid) zu beobachten. Lokale oder regionale Hyperämie kann ebenfalls zu einer erhöhten Anreicherungsintensität im Skelett führen.

Die physiologische Verteilung von [F-18]Fluorid zeigt sich beim Erwachsenen weitgehend gleichmäßig im gesamten Skelett. Eine Ausnahme stellen die periartikulären Skelettabschnitte (z.B. Sehnenansätze) dar, wo die [F-18]Fluorid-Aufnahme in Abhängigkeit vom Trainingszustand variabel sein kann. Aufgrund der deutlich besseren Abbildungseigenschaften einer modernen PET im Vergleich zur Gammakamera, können solche Befund gelegentlich stark betont erscheinen.

Bei der Bildinterpretation von Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen sind die Besonderheiten des wachsenden Skeletts zu beachten (20). Normales Knochenwachstum bewirkt eine physiologisch vermehrte Aufnahme in den

Wachstumsfugen bei Kindern und Jugendlichen. Anreicherungen sind im Wesentlichen symmetrisch bezüglich der Längsachse.

Fast alle Ursachen einer erhöhten Knochenneubildung führen zu einer vermehrten Anreicherung von [F-18]Fluorid. Die Anreicherungsintensität ist von vielen Faktoren abhängig, wie Blutfluss und Ausmaß der Knochenneubildung. Krankheitsprozesse, die nur zu einer minimalen Osteoblasten-Aktivierung führen (z.B. Lymphome oder Plasmozytom), können dem Nachweis mittels [F-18]Fluorid-PET entgehen. Während der konventionellen Knochenszintigraphie osteolytische Metastasen vergleichsweise leicht entgehen können, zeigten Vergleichsstudien, dass die [F-18]Fluorid-PET derartige Herde sehr zuverlässig nachweisen kann (15, 17).

Im Allgemeinen ist anhand des Ausmaßes der [F-18]Fluorid-Aufnahme keine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prozessen möglich.

Das Verteilungsmuster der [F-18]Fluorid-Aufnahme kann jedoch richtungsweisend oder gar charakteristisch für eine spezifische Diagnose sein. Die Korrelation mit Röntgen-Aufnahmen des Skeletts und anderer morphologischer Bildgebung ist wichtig für die Diagnose. Die Niedrigdosis-CT-Komponente der PET/CT-Untersuchung bietet auch diagnostische Informationen, auch wenn sie in erster Linie für die Schwächungskorrektur und anatomische Registrierung durchgeführt wird.

Jede [F-18]Fluorid-Anreicherung, die bei visueller Befundung höher oder niedriger ist als die Aufnahme in angrenzenden Knochen oder im Vergleich zur Gegenseite, weist auf eine Veränderung des Knochenstoffwechsels hin. Aufgrund der höheren Auflösung der PET-Untersuchung im Vergleich zur SPECT-Untersuchung tritt die physiologische Variabilität markanter hervor.

Subklinische Gelenkerkrankungen führen häufig zu erhöhter [F-18]Fluorid-Anreicherung im Bereich der Gelenkflächen, die sich asymmetrisch darstellen und an allen Gelenken im Körper auftreten kann, besonders in den kleinen Knochen von Händen und Füßen. Zahnerkrankungen gehen häufig einher mit erhöhter [F-18]Fluorid-Anreicherung im Bereich der Zahnwurzeln. Subklinische Verletzungen (insbesondere am Brustkorb und am Rippen-Knorpel-Übergang) können eine vermehrte [F-18]Fluorid-Anreicherung hervorrufen.

Die Anwendung von quantitativen Maßen, wie dem „Standardized Uptake Value“ (SUV), ist für die [F-18]Fluorid-PET nicht validiert, und ihre Bedeutung bei klinisch indizierten Untersuchungen ist unklar. Die quantitative Erfassung des Knochenstoffwechsels mit Hilfe kinetischer Modellierung wurde beschrieben (7), erfordert aber dynamische PET-Bildgebung, bei der in einer Bettposition eine Skelettregion bis zu einer Stunde nach der Injektion abgebildet wird.

Eine exakte Interpretation erfordert die Korrelation mit der klinischen Vorgeschichte, Symptomen, der vorausgegangenen Bildgebung sowie Ergebnissen anderer diagnostischer Tests (1, 6).

I. Qualitätssicherung

Siehe Abschnitte „Qualitätskontrolle“ und „Qualifikation des Personals“ in der Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (11)

J. Fehlerquellen

Es gibt eine Reihe typischer Fehlermöglichkeiten, die denen bei der konventionellen Knochenszintigraphie ganz ähnlich sind, siehe auch DGN-Leitlinie Knochenszintigraphie (2).

- Fehlinjektion des Radiopharmakons
- Implantate, Kontrastmittel oder andere schwächende Materialien, die wegen des Einflusses auf die Schwächungskorrektur der PET die Darstellung normaler Strukturen verändern
- Homogen erhöhte Knochenspeicherung (sogenannter Super-Scan)
- Bewegungen des Patienten während der Akquisition
- Zu frühe oder zu späte PET-Akquisition
- Artefakte durch Lagerungshilfen (Weichteilkompression)
- Frühere Applikation höherenergetischer Radionuklide (z.B. bei Therapie mit I-131- oder Y-90-markierten Radiopharmaka) oder von langlebigen Positronenstrahlern (I-124)
- Beschränkung auf Teilkörper-Aufnahmen (unerwartete Herde werden nicht erfasst)
- Änderung der Urinaktivität in der Harnblase während der PET-Akquisition des Beckens mit überlappenden Bettpositionen
- Beckenherde, die durch Urinaktivität verfälscht werden (Fehler bei Streustrahlungskorrektur)

Im Vergleich zur konventionellen Knochenszintigraphie treten bei der Natrium-[F-18]fluorid-PET oder -PET/CT einige Störfaktoren der nuklearmedizinischen Skelettdiagnostik weitgehend, aber nicht vollständig in den Hintergrund, vor allem wegen der höheren Auflösung des tomographischen Verfahrens:

- Urinkontamination oder externe Urinableitung
- Radioaktivität an Tupfern, Verbandmaterial etc.
- Radioaktivität außerhalb des Patienten (Kontaminationen der Untersuchungs- liege, Kleidung etc.)

V. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

VI. Offene Fragen

- Die Abschätzung der Strahlenexposition der für die Skelettdiagnostik eingesetzten Radiopharmaka basiert auf der Annahme, dass die Harnblase etwa alle 3 Stunden entleert wird. Durch die Hydrierung vor und nach der Applikation des Natrium[F-18]fluorids sowie durch die Entleerung der Blase direkt vor der eigentlichen PET-Aufnahme verkürzt sich das Intervall. Daher ist eine geringere Strahlenexposition als hier angegeben zu erwarten.

- Mögliche Reduktion von verwendeter Aktivitätsmenge (somit auch der Strahlenexposition) und erforderlicher Messzeit in Abhängigkeit von Geräte-Parametern und Rekonstruktions- bzw. Bilddarstellungsalgorithmen.
- Bislang existieren keine diagnostischen Referenzwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz für die Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT.
- Klinische Bedeutung quantitativer Maße, wie dem „Standardized Uptake Value“ (SUV).
- Diagnostische Relevanz der Schwächungskorrektur
- Mehrphasen-Skelettdiagnostik, die mit PET/CT-Geräten der neueren Generation möglich erscheint
- Indikationserweiterungen der Skelettdiagnostik mittels Natrium[F-18]fluorid-PET und -PET/CT gegenüber der konventionellen Skelettszintigraphie wegen der besseren räumlichen Auflösung und des besseren Kontrastes.

VII. Literatur

1. Agress H, Jr., Wong TZ, Shreve P. Interpretation and reporting of positron emission tomography-computed tomographic scans. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29(4):283-90.
2. Bares R. Leitlinie für die Skelettszintigraphie. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 1999.
3. Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V. Verlängerung der Durchführungsempfehlung des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 228. Sitzung am 1. Juli 2010 zur Fortsetzung der Regelung zur Überbrückung des Versorgungsengpasses mit Radiopharmaka für nuklearmedizinische Untersuchungen in Deutschland. *Dt Ärzteblatt* 2010;107(30):A-1481.
4. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):181-200.
5. Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen. 2010.
6. DIN 6827-2. Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung. Teil 2: Diagnostik und Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen. DIN 6827-2:2003-05 2003.
7. Doot RK, Muzi M, Peterson LM, et al. Kinetic analysis of 18F-fluoride PET images of breast cancer bone metastases. *J Nucl Med* 2010;51(4):521-7.
8. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007;37(6):462-9.
9. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med* 2008;49(1):68-78.
10. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, et al. Positronenemissionstomographie 2008 in Deutschland - Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung. *Nuklearmedizin* 2010;49(2):58-64.
11. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie. *Nuklearmedizin* 2007;46(6):291-301.

12. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(11):1807-12.
13. May C, Beuthien-Baumann B, Oehme L, et al. Wie flexibel ist die Einwirkzeit von 18F-NaF. *Nuklearmedizin* 2010:TP5.
14. Schaefer A, Seifert H, Donsch P, et al. Die Strahlenexposition des Patienten durch die Einzelphotonen-Transmissionsmessung bei der PET. *Nuklearmedizin* 2000;39(7):204-8.
15. Schirrmester H, Buck A, Guhlmann A, et al. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid* 2001;11(7):677-83.
16. Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42(12):1800-4.
17. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999;40(10):1623-9.
18. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans. Society of Nuclear Medicine 2010.
19. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005;46(6):1023-7.
20. Stauss J, Hahn K, Mann M, et al. Guidelines for paediatric bone scanning with (99m)Tc-labelled radiopharmaceuticals and (18)F-fluoride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010.
21. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET/CT). <http://www.ssk.de/de/werke/2005/volltext/ssk0513.pdf> 2005; Zugriff am 30.08.2010.
22. Wu TH, Huang YH, Lee JJ, et al. Radiation exposure during transmission measurements: comparison between CT- and germanium-based techniques with a current PET scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(1):38-43.

VIII. Anhang: Beschreibung der Entstehung der Leitlinie

- A. Liste der Mitglieder des Ausschusses „Klinische Qualitätskontrolle“ der DGN, die an der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt haben
Prof. Dr. Bernd-Joachim Krause, TU München
- B. Namen der Experten, die den ursprünglichen Entwurf 0.0 und die weiteren Entwürfe 0.1 etc. erstellt haben.
 1. Autoren der SNM-Leitlinie 2010:
G. Segall, VA Palo Alto, USA;
D. Delbeke, Vanderbilt University Medical Center, USA;
M.G. Stabin, Vanderbilt University Medical Center, USA;
E. Even-Sapir, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel;
J. Fair, Mallinckrodt Institute of Radiology, USA;
R. Sajdak, Loyola University Medical Center, USA;
G. Smith, Tennessee Valley Veteran Administration Medical Center, USA.

2. Deutsche Übersetzung und Anpassung (2010):
D. Hellwig, Homburg;
H. Schirrmeister, Heide.
 3. Überprüfung der deutschen Version (2010):
D. Hellwig, Homburg;
H. Schirrmeister, Heide;
M. Freesmeyer, Jena.
- C. Datum der Fertigstellung der einzelnen Entwürfe und der endgültigen Version 1.0.
Version 1.0: 16.08.2010
- D. Das Verfahren zur Konsensbildung und die Namen der daran beteiligten Wissenschaftler
- Diese Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) ausgearbeitet und vom Vorstand der DGN (Stand 8/2010) verabschiedet.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. Kotzerke, Dresden, und Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Bockisch, Essen, für die konstruktiv kritische Durchsicht und Diskussion des Leitlinienentwurfes.