



DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Durchführung und Befundung der ¹²³I-mIBG-Szintigraphie bei Kindern und Jugendlichen

Stand: 2/2020 – AWMF-Registernummer: 031-040

Autoren

M. Schmidt¹, B. Decarolis², C. Franzius³, B. Hero², T. Pfluger⁴, J. Rogasch⁵, T. Simon²

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ²Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abteilung Kinderonkologie und -Hämatologie, für die Neuroblastomstudiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); ³Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT; Zentrum für moderne Diagnostik (ZeMoDi), MR- und MR/PET, Bremen; ⁴LMU München, Klinik für Nuklearmedizin; ⁵Charité Berlin, Klinik für Nuklearmedizin

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

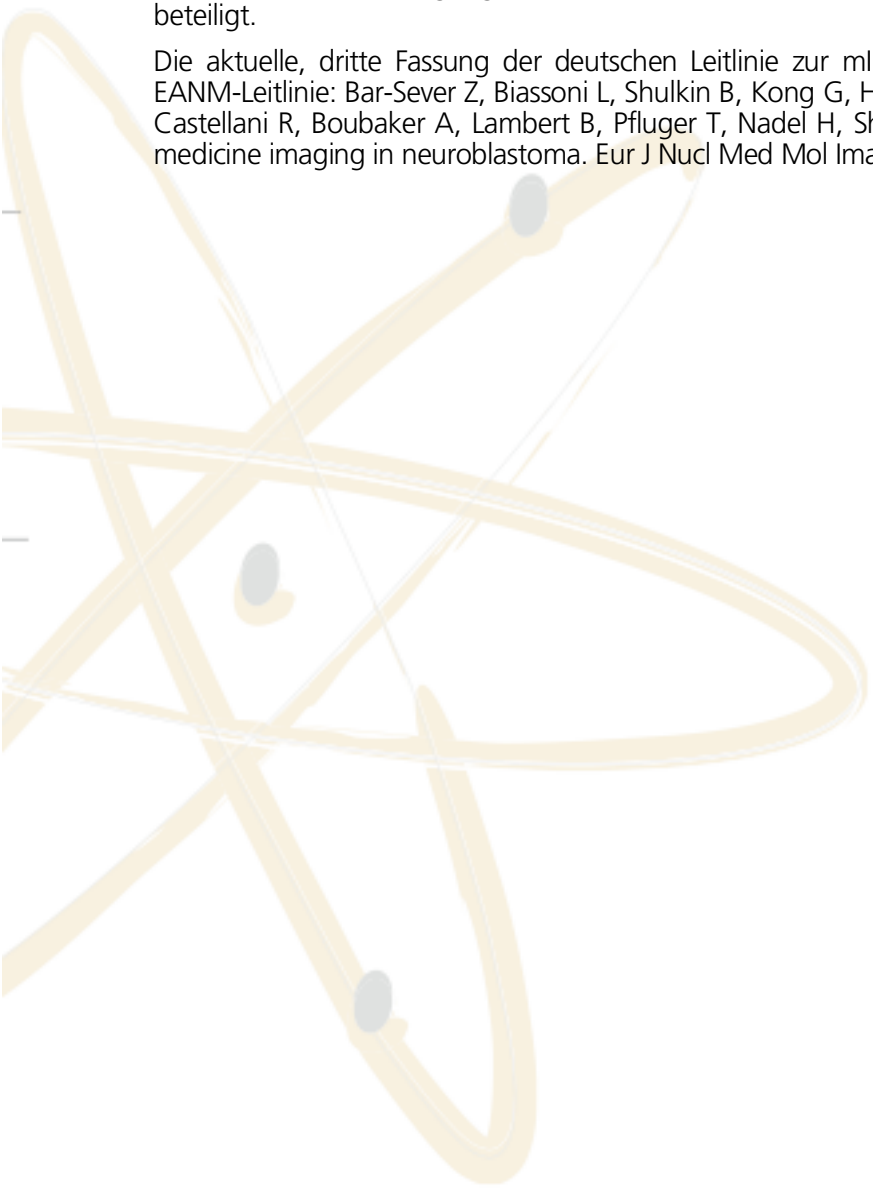
Autorenhistorie und Danksagung

Die Autoren danken den Autoren der ersten EANM-Leitlinie von 2002 / 2003, die Grundlage für die erste Fassung der deutschen mIBG-Leitlinie war: Olivier P, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Giammarile F, Gordon I, Hahn K, Kabasakal L, Mann M, Mitjavila M, Piepsz A, Porn U, Sixt R, van Velzen J. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: B45-50

C. A. Hofnagel, J. Lumbroso und S. Miller waren mit Ratschlägen bei der früheren EANM-Leitlinie beteiligt.

Bei der ersten Version der deutschen mIBG-Leitlinie war Prof. Dr. Klaus Hahn beteiligt (Der Nuklearmediziner 2002; 25: 101-105). Bei der 2. aktualisierten Version waren Dr. W. Eschner, Dr. M. Lassmann und Dr. J. Eckardt mit Anregungen aus dem Bereich der Medizinphysik und des Strahlenschutzes beratend beteiligt.

Die aktuelle, dritte Fassung der deutschen Leitlinie zur mIBG-Szintigraphie berücksichtigt die aktuelle EANM-Leitlinie: Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, Kong G, Hofman MS, Lopci E, Manea I, Kozirowski J, Castellani R, Boubaker A, Lambert B, Pfluger T, Nadel H, Sharp S, Giammarile F. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 2009-2014]



Was gibt es Neues in der Version 3 der deutschen ^{123}I -mIBG-Leitlinie ?

Die aktualisierte, dritte Fassung berücksichtigt folgende aktuelle Entwicklungen:

1. Die Leitlinie fokussiert auf die diagnostische Anwendung von ^{123}I -mIBG beim Neuroblastom. ^{131}I -mIBG kommt bei der Radionuklidtherapie zum Einsatz. An wenigen Stellen wird auf Besonderheiten des ^{131}I -mIBG bei der Befundung von Posttherapie-Szintigrammen eingegangen.
2. Es werden aktuelle Entwicklungen in der Patientenvorbereitung bei den Medikamenteninterferenzen und Empfehlungen zur Schilddrüsenblockade berücksichtigt.
3. Neue Empfehlungen der zu applizierenden Aktivität werden genannt und die damit assoziierten Probleme diskutiert.
4. Die Bildakquisition unter Berücksichtigung von SPECT bzw. SPECT/CT des Körperstammes inkl. des Kopfes wird berücksichtigt.
5. Die Befundung unter Verwendung des SIOPEN-Scores wird neu aufgenommen.
6. Auf PET bzw. PET/CT mit ^{18}F -DOPA bzw. ^{68}Ga -DotaTATE wird verwiesen.



I. Zielsetzung

Zweck dieser Leitlinie ist es, dem nuklearmedizinischen Team Hilfestellung für die tägliche Arbeitsroutine bei der ^{123}I -mIBG-Szintigraphie zu geben. Frühere Versionen dieser Leitlinie wurden durch die „Consensus Guidelines for mIBG Scintigraphy“ (Paris, 6. November 1997) der Europäischen Neuroblastomgruppe, die Beschlüsse des Onkologischen Committees der Französischen Gesellschaft für Nuklearmedizin [18] sowie durch die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Diagnostik und Therapie des Neuroblastoms beeinflusst. Diese Empfehlungen sind entsprechend neueren Publikationen aktualisiert und an die Gegebenheiten in Deutschland angepasst worden. Die vorliegende deutsche Leitlinie nimmt Bezug auf die aktuelle EANM-Leitlinie [1] und die aktuellen Empfehlungen der GPOH [63].

II. Hintergrundinformationen und Definitionen

Meta-iodbenzylguanidin (mIBG) ist ein Analogon des Noradrenalins und ermöglicht nach Markierung mit ^{123}I (oder ^{131}I) die szintigraphische Darstellung von neuroektodermalen Tumoren einschließlich von Neuroblastomen, Phäochromozytomen, Ganglioneuomen und Paragangliomen [1,2,3,7,8,16,17,20,27,33,34,41,50,51,60]. Auch bei anderen Tumoren, wie medullären Schilddrüsenkarzinomen, Karzinoiden und Merkelzell-Tumoren der Haut konnte eine mIBG-Aufnahme gezeigt werden [68]. Allerdings spielt bei den letztgenannten Tumoren die mIBG-Szintigraphie eine eher untergeordnete Rolle.

Beim Neuroblastom handelt es sich um den häufigsten extrakraniellen soliden malignen Tumore des Kindesalters. In Deutschland werden Kinder mit Neuroblastom entsprechend den Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) oder aktiven klinischen Studien behandelt [63].

Bei ca. 40 % der Patienten liegt bei Diagnose ein Stadium 4 nach INSS bzw. ein Stadium M nach der neueren INRGSS-Klassifikation mit Fernmetastasen vor, z. B. in Knochenmark/Knochen, Leber, oder Lymphknoten [6,46]. Da die Ausbreitung der Erkrankung bei Patienten im Alter > 18 Monaten mit der Prognose korreliert und somit das Ausmaß der Erkrankung die Therapie beeinflusst, ist ein exakter Nachweis aller Tumorherde von wesentlicher Bedeutung, um die initiale Ausbreitung der Erkrankung zu bestimmen [29,30,51]. Der Nachweis mIBG-positiven Resttumorgewebes am Ende der Induktionstherapie geht mit einer schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben einher [59].

Die Spezifität von mIBG zum Nachweis von Tumoren des sympathischen Nervensystems beträgt nahezu 100 %. Die Sensitivität zum Nachweis einzelner Neuroblastom-Herde liegt bei 80 % und die Sensitivität hinsichtlich eines korrekten Staging bei 90 – 95 %, da es mIBG-negative Neuroblastome gibt, und sehr kleine Herde dem Nachweis mit der mIBG-Szintigraphie entgehen können [16,17,27,33-35,41,42,50,51].

Die hohe Tumoraffinität von mIBG ermöglicht außerdem den therapeutischen Einsatz von mIBG bei einer Markierung mit ^{131}I [24,42,57,58].

Obwohl die ^{131}I -mIBG-Therapie und die ^{123}I -mIBG-Szintigraphie viele Gemeinsamkeiten aufweisen, befassen sich diese Empfehlungen nur mit dem Einsatz von mIBG zur Diagnose und Verlaufskontrolle. Diese Empfehlungen enthalten somit Informationen über Indikationen, Aufnahmeparameter, Auswertung und Interpretation der mIBG-Szintigraphie bei neuroektodermalen Tumoren. Ziel ist es dabei, Szintigraphien mit höchster Qualität zu erhalten.

In der Vergangenheit bestanden unterschiedliche Einschätzungen zum jeweiligen Wert von mIBG- und Skelettszintigraphie bei Neuroblastomen. In wenigen Fällen zeigt die Skelettszintigraphie Herde, die mIBG-negativ sind. Mehranreicherungen in der Skelettszintigraphie sind jedoch unspezifisch und können durch andere Läsionen als Neuroblastomherde hervorgerufen werden. Häufiger ist die Konstellation, dass die mIBG-Szintigraphie positiv und die Skelettszintigraphie unauffällig ist [22]. Die Skelettszintigraphie wurde insbesondere zur Unterscheidung eines Knochenbefalls von einem reinen Knochenmarkbefall. Bei den initialen Staging-Untersuchungen bei Patienten mit Neuroblastomen eingesetzt. Die Skelettszintigraphie kann daher ergänzend zur mIBG-Szintigraphie eingesetzt werden, während sie bei Verlaufuntersuchungen von geringerer Bedeutung ist [33,34]. Auf die mIBG-Szintigraphie kann beim initialen Staging nicht verzichtet werden. Die Unterscheidung zwischen einem reinen Knochenmarkbefall und einem Knochenbefall

ist heutzutage von untergeordneter Bedeutung, weil biologische Risikofaktoren eine viel größere prognostische Bedeutung haben. Demzufolge nimmt die Bedeutung der Skelettszintigraphie ab, dies auch, weil in der Bildgebung heutzutage der Vergleich zwischen mIBG-Szintigraphie und MRT und auch die Möglichkeiten des SPECT/CT eine viel größere praktische Bedeutung haben.

III. Allgemeine Indikationen

- Charakterisierung von neuroektodermalen Tumoren einschließlich Neuroblastomen, Phäochromozytomen und Ganglioneuromen
- Initiales Staging der Erkrankung
- Verlaufskontrollen von Neuroblastomen während und nach der Therapie zur Beurteilung des Therapieansprechens, insbesondere bei Patienten im Stadium M, sowie bei Rezidiverdacht
- Beurteilung des Tumorstatus vor und nach Resektion des Primärtumors und vor Strahlentherapie
- Verlaufskontrolle nach Therapieabschluss, um präklinische Rezidive, insbesondere im Knochenmark, auszuschließen und im Verlauf bei klinisch auffälligen Befunden, insbesondere bei Knochenschmerzen
- Indikationsstellung zu einer ^{131}I -mIBG-Therapie [24,57]

Kontraindikationen: keine.

IV. Durchführung

Die überweisenden Ärzte sollten wissen, dass ^{123}I -mIBG ein Zyklotronprodukt ist und daher nicht jederzeit zur Verfügung steht, sondern meist erst Tage nach Bestellung verfügbar ist. Die wichtigsten Aufnahmen in der Diagnostik unter Verwendung von ^{123}I -mIBG sind in der Regel Aufnahmen am Tag nach der Injektion (ca. 24 h p. i.) aufgrund des dann besseren Tumor-zu-Untergrund-Verhältnisses im Vergleich zu Aufnahmen am Tag der Injektion (ca. 2 – 4 h p. i.).

Bei der früher verwendeten Markierung mit ^{131}I war ein Zeitraum von Tagen zwischen der Injektion der Substanz und den diagnostischen Szintigraphien notwendig. In Deutschland ist ^{131}I -mIBG heutzutage dem therapeutischen Einsatz vorbehalten. Ein Nuklearmediziner sollte Posttherapie-Szintigramme nach Applikation von ^{131}I -mIBG beurteilen können.

A. Information über relevante frühere Untersuchungen

Die zusammenfassende Krankengeschichte des Kindes, die klinische Indikation gemäß Kapitel III., relevante Labordaten (wie z. B. TSH und fT4) sowie Informationen zum Remissionsstatus und früheren Behandlungen (z. B. Operationen, Chemo- und/oder Strahlentherapie) sowie evtl. korrelierende MRT-Untersuchungen zur vergleichenden Beurteilung sollten bei der Szintigraphie vorliegen. Ebenso sollten die aktuell verabreichten Medikamente bekannt sein (siehe B.3.)

B. Patientenvorbereitung

1. Bei der Anmeldung des Kindes

Eltern und Kind sollten detaillierte Informationen über die gesamte Untersuchung erhalten. Eine Schilddrüsenblockade muss erfolgen (siehe Kapitel IV.B.3.). Es muss außerdem sichergestellt sein, dass alle Maßnahmen (siehe C: Vorsichtsmaßnahmen) vor der mIBG-Injektion sowohl Eltern als auch Pflegepersonal (bei stationären Kindern) sorgfältig erklärt werden. Dies sollte am besten durch ein Informationsblatt erfolgen. Eine gute Hydrierung zur Reduzierung der Strahlenexposition wird empfohlen.

2. Vor der Injektion

Eine Anästhesiecreme bzw. -pflaster kann verwendet werden, um die i.v.-Injektion für das Kind angenehmer zu machen; dabei ist eine Wartezeit von etwa 30 – 60 Minuten bis zum Wirkungseintritt erforderlich.

3. Schilddrüsenblockade

Die Blockade des Natrium-Iodid-Symporters dient der Vermeidung einer Akkumulation von freiem ^{123}I in der Schilddrüse, das in der Injektionslösung enthalten ist bzw. durch Deiodierung *in vivo* freigesetzt wird. Diese Blockade ist wichtig, um die Schilddrüse des Kindes vor einer unnötigen Strahlenexposition zu schützen, da sie strahlenempfindlicher als die von Erwachsenen ist. Die Strahlenexposition der Schilddrüse kann dadurch um > 50 % gesenkt werden [12]. Es stehen die folgenden Alternativen zur Verfügung:

- Na-Perchlorat (Irenat[®]): Bei der Diagnostik unter Verwendung von ^{123}I -mIBG ist die Gabe von Na-Perchlorat (Irenat[®]) zur Schilddrüsenblockade üblich. Dabei variieren die Empfehlungen zur Schilddrüsenblockade in den unterschiedlichen Produktinformationen (deutsch- versus englischsprachige Fassung von AdreView[®], Packungsbeilage Irenat[®]). Bei Erwachsenen empfiehlt die deutsche Packungsbeilage von AdreView[®] 400 mg Na-Perchlorat täglich und bei Kindern eine dem Körpergewicht angepasste Dosierung von Tag -1 bis +5 [14]. 400 mg Na-Perchlorat entsprechen 20 Tropfen. Eine pragmatische Vorgehensweise ist damit bei Kindern die Gabe von ca. 1 Tropfen Na-Perchlorat / 3 kg KG (üblicherweise mindestens 10 Tropfen, maximal 20 Tropfen) verteilt auf 4 (-6) Einzeldosen beginnend mindestens 60 Minuten vor der ^{123}I -mIBG-Injektion. In der englischsprachigen Packungsbeilage wird keine Gabe über 6 Tage aufgeführt und eine kürzere Gabe z. B. von Tag -1 (Tag vor der mIBG-Applikation) bis Tag +3 ist somit auch möglich. Angesichts einer Halbwertszeit von Na-Perchlorat von ca. zwei Stunden, erscheint die Verabreichung beginnend am Untersuchungstag ebenfalls ausreichend, unter praktischen Gesichtspunkten mit 4 Einzeldosen pro Tag. Es gibt keine ausreichende Evidenz, wonach der Beginn der Gabe von Na-Perchlorat bereits einen Tag vor der Applikation des ^{123}I -mIBG einen relevanten Zusatznutzen erbringt [12].
- Kaliumiodid kann alternativ angewandt werden, was aber bei der Diagnostik unter Verwendung von ^{123}I -mIBG unüblich ist. Kaliumiodid wird in erster Linie bei der ^{131}I -mIBG-Therapie zur Schilddrüsenblockade eingesetzt. Weitere Verwendung findet es bei einer seltenen Unverträglichkeit von Na-Perchlorat, bei zuvor ungenügender Schilddrüsenblockade oder bei der zu diagnostischen Zwecken heute unüblichen Verwendung von ^{131}I -mIBG. Die europäische pädiatrische Verfahrensweisung aus dem Jahr 2002 empfahl folgendes Vorgehen: Beginnend am Tag vor der mIBG-Injektion bis zum Tag nach der Injektion sollten Kinder mit einem Alter von 1 Monat bis 3 Jahren 32 mg Kaliumiodid täglich erhalten, Kinder von 3 bis 13 Lebensjahren 65 mg und ältere Kindern 130 mg täglich. Neugeborene erhalten 16 mg Kaliumiodid nur am Tag vor der mIBG-Injektion [2]. Die europäische Verfahrensweisung zur mIBG-Szintigraphie von Erwachsenen aus dem Jahr 2010 empfahl als Erwachsenendosis 130 mg Kaliumiodid / Tag von Tag -1 mit Fortführung über 1 – 2 Tage bei Verwendung von ^{123}I -mIBG mit einer Dosisanpassung für Kinder (2). Die Autoren der europäischen mIBG-Therapieleitlinie aus dem Jahr 2008 wählten eine gewichtsbezogene Dosierung: Kinder < 5 kg 16 mg Kaliumiodid, 5 – 15 kg 32 mg Kaliumiodid, über 15 – 50 kg 65 mg Kaliumiodid, über 50 kg 130 mg Kaliumiodid [19]. Es ist zu beachten, dass Kaliumiodid in der genannten Dosierung üblicherweise über eine Sonderanforderung in der Apotheke bestellt werden muss und daher nicht kurzfristig verfügbar ist.

Zu beachten ist, dass trotz suffizienter Blockade des Natrium-Iodid-Symporters eine Strahlenexposition der Schilddrüse durch Aufnahme von mIBG in sympathische Nervenendigungen verbleiben kann [21].

4. Medikamenteninteraktionen

Viele Medikamente beeinflussen die mIBG-Aufnahme und Speicherung [1,2,19,66]. Deshalb sollten vor und nach der mIBG-Injektion sowie während der Szintigraphie etwaige Begleitmedikationen genau mit dem überweisenden Arzt besprochen

werden. Für Empfehlungen zur Dauer des Absetzens wird auf die europäische Leitlinie verwiesen [1,2].

Die Verwendung von frei verkäuflichen Medikamenten sollte ebenfalls bedacht werden. Insgesamt ergeben sich im Kindesalter selten praktische Probleme, da die Kinder eher selten die gelisteten Medikamente einnehmen oder ein vorübergehendes Absetzen oft möglich ist. Allerdings existieren keine genauen Daten, die den Einfluss der genannten Medikamente auf die mIBG-Speicherung exakt quantifizieren, so dass eine Aussage schwierig ist, wie häufig falsch negative mIBG-Szintigramme unter o. g. Medikation vorkommen bzw. ob die fortgesetzte Einnahme der o. g. Medikamente eine mIBG-Anreicherung tatsächlich vollständig blockieren und so zu einem falsch negativen Befund führen kann.

Tabelle 1

Aktualisierte Liste ausgewählter Medikamente mit Interferenz zur mIBG-Aufnahme [1]

Kategorie/ Subkategorie	Häufigste Medikamente	Stärke des mIBG-inhibie- renden Effektes	Evidenzlevel	Empfehlung / Kommentar
<i>α- / β-Adrenozeptor-Interaktionen</i>				
α-Agonisten	Clonidin, Xylometazolin (lokale Anwendung)	Ungewiss	sehr gering	Absetzen wahrscheinlich nicht nötig
α-Antagonisten	Phenoxybenzamin	Ungewiss	gering	Absetzen wahrscheinlich nicht nötig
β-Agonisten	Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol,	kein Effekt	sehr gering	Absetzen nicht erforderlich
β-Blocker	Labetolol, Propranolol, Metoprolol	Labetolol: starker Effekt Propranolol: kein Effekt	Labetolol: stark, sonst keine Evidenz	Labetolol soll nicht gegeben werden, sonst kein Absetzen erforderlich
<i>Einfluss auf den NE-Transport, die Retention oder die Freisetzung</i>				
Trizyklische Antidepressiva	Desipramin	moderat bis stark	moderat	Absetzen empfohlen
SSRIs und SNRIs	Fluvoxamin	moderat bis stark	gering	Medikamente mit dokumentiertem Einfluss sollten abgesetzt werden
Andere Antidepressiva	Trazodon	kein Effekt	sehr gering	Unzureichende Evidenz für eine Empfehlung
NE-Freisetzung	Reserpin	starker Effekt	stark	Falls noch in klinischer Verwendung, Absetzen empfohlen

Kategorie/ Subkategorie	Häufigste Medikamente	Stärke des mIBG-inhibie- renden Effektes	Evidenzlevel	Empfehlung / Kommentar
<i>α- / β-Adrenozeptor-Interaktionen (Fortsetzung)</i>				
Sympathomimetika	Phenylpropanolamin	starker Effekt	gering	Absetzen empfohlen
Monoamine	Kokain	moderat	moderat	Toxikologische Testung?
Calcium-Kanal-Blocker	Nifedipin, Nicardipin, Amlodipin Cilnidipin	kein Effekt	moderat	Effekt liegt bei der Freisetzung, nicht beim Uptake. Absetzen nicht erforderlich
<i>Sonstige Medikamente</i>				
Neuroleptika (Phenothiazine), Anästhetika	Haloperidol Ketamin Xylazin Pentobarbital	ungewiss	sehr gering	Unzureichende Evidenz für eine Empfehlung, Absetzen wahrscheinlich nicht erforderlich
Herzglykoside	Digoxin	ungewiss	sehr gering	Absetzen wahrscheinlich nicht erforderlich
Antiarrhythmika	Amiodaron	kein Effekt	moderat	Absetzen nicht erforderlich
ACE-Hemmer	Captopril, Enalapril	ungewiss	sehr gering	Absetzen wahrscheinlich nicht erforderlich
Phytomedizin	Ginseng	ungewiss	sehr gering	Unzureichende Evidenz für eine Empfehlung

NE.....Norepinephrin / Noradrenalin

NET.....Norepinephrin-Transporter

SSRI.....selektive Serotonin Re-Uptake-Inhibitoren

SNRI.....Serotonin-Norepinephrin Re-Uptake-Inhibitoren

Evidenzlevel

sehr gering 1 – 2 Publikationen

gering 3 – 4 Publikationen

moderat 5 – 7 Publikationen

stark..... > 7 Publikationen

C. Vorsichtsmaßnahmen

- Prüfung, ob Schilddrüsenblockade erfolgt ist
- Prüfung von etwaigen Medikamenteninteraktionen
- mIBG soll langsam i. v. injiziert werden (Ausnahme: trägerfreies mIBG [31]).

D. Radiopharmazeutikum

1. Isotop

- Iod-123 (^{123}I)
- Iod-131 (^{131}I) (Heutzutage in der Therapie eingesetzt und nicht mehr für diagnostische Zwecke, siehe D.2. Allerdings erfolgen bei kooperativem Kind Posttherapie-Szintigramme, die korrekt zu interpretieren sind [24].)

2. Pharmazeutikum

mIBG (meta-Iodbenzylguanidin)

^{123}I -mIBG ist bei Kindern das Standard-Radiopharmazeutikum, das Szintigraphien mit hoher Qualität erzeugt. Die Gammaenergie von 159 keV bei ^{123}I ist für die Bildgebung geeigneter als die von 360 keV bei ^{131}I . Bei der niedrigeren Strahlenexposition ist es außerdem möglich, höhere Aktivitäten von ^{123}I als von ^{131}I zu verwenden. Zudem stehen die Ergebnisse der Untersuchung bei Verwendung von ^{123}I -mIBG früher zur Verfügung, nämlich bereits etwa 24 h p. i.

Aufgrund der oben aufgeführten Vorteile sollte ^{131}I -mIBG, das in anderen Ländern noch verwendet wird, in Deutschland nicht mehr für diagnostische Szintigraphien eingesetzt werden. Es kann ggf. zur Abschätzung der Tumorspeicherung bei der Planung einer ^{131}I -mIBG-Therapie verwendet werden (Ausnahmefall).

3. Erforderliche Aktivitäten

(Siehe „V. Weitere wissenschaftliche Studien sind erforderlich“):

Die empfohlene injizierte Aktivität in der Nuklearmedizin richtet sich nach den diagnostischen Referenzwerten der Strahlenschutzkommission bzw. des Bundesamtes für Strahlenschutz [5,68], wobei in dieser Publikation keine spezifischen Vorgaben für ^{123}I -mIBG gemacht werden. Die jeweiligen Aktivitäten sollen gemäß den Empfehlungen des Paediatric Committee der EANM in Relation zum Körpergewicht reduziert werden [26,38-40]. In der Festlegung der zu injizierenden Aktivität sollte nach dem ALARA-Prinzip die niedrigste mögliche Aktivität gewählt werden, mit der eine diagnostisch für die Fragestellung ausreichende Bildqualität erzielt wird. Dies ist in der klinischen Praxis keine immer einfache Aufgabe und es existieren unterschiedliche Empfehlungen. Die aktuelle EANM-Empfehlung hat vor allem zum Ziel, bei kleinen Kindern die effektive Dosis auf die meist üblichen 5 mSv zu begrenzen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Bildqualität bei sehr niedrigen Aktivitäten bisher nicht unter klinischen Aspekten validiert wurde. Sehr niedrige Aktivitäten können eine schlechte Statistik zur Folge haben, so dass klinisch relevante Befunde nicht erfasst werden. Bei der Festlegung der zu injizierenden Aktivität wurde in einer älteren Version der EANM-Dosiskarte die Aktivität für Erwachsene mit 200 MBq festgelegt [54]. In neueren Publikationen wird die Erwachsenenaktivität mit (370 →) 400 MBq angegeben [9,26,38-40]. Diese höhere Aktivität ist gerechtfertigt und sinnvoll, da heute in der Regel SPECT- bzw. SPECT/CT-Untersuchungen durchgeführt werden. Eine ausreichend hohe Aktivität ist für eine zuverlässige Darstellung des Primärtumors und von Metastasen sowie eine qualitativ hochwertige SPECT bzw. SPECT/CT unerlässlich. Die angegebenen Aktivitäten sollten nicht zum Preis einer unzureichenden Bildqualität unterschritten werden, weil eine schlechte Aufnahmestatistik und unzureichende Bildqualität eine Wiederholungsuntersuchung mit einer in der Summe höheren Strahlenexposition zur Folge hat. Höhere Aktivität können u.a. auch erforderlich sein, um kleine Tumormanifestationen sicher beurteilen zu können (siehe auch V.). Es ist darauf hinzuweisen, dass in der großen retrospektiven europäisch-amerikanischen

Vergleichsstudie zur mIBG-Szintigraphie an zwei Patientenkollektiven 17 % bzw. 23 % der Untersuchungen als nicht diagnostisch verwertbar eingestuft wurden [37]. Als klinische Konsequenz ist daraus zu schlussfolgern, dass bei einer Absenkung der Aktivität bei sehr kleinen Kindern auf unter 80 MBq ^{123}I -mIBG kritisch zu prüfen ist, ob noch eine diagnostische Bildqualität erreicht werden kann.

Minimale Aktivität:

^{123}I -mIBG = 80 MBq,
nach neueren Empfehlungen ggf. auf
37 MBq zu reduzieren [38-40]

(^{131}I -mIBG = 35 MBq, nur in Ausnahmen für
diagnostische Zwecke, siehe D.2 [43])

Empfohlene Aktivität für 70 kg KG:

^{123}I -mIBG = (370 –) 400 MBq

(^{131}I -mIBG = 75 MBq, nur in Ausnahmen für
diagnostische Zwecke, siehe D.2)

Tabelle 2

Anpassung der ^{123}I -mIBG-Aktivitäten an das Körpergewicht (nach 26,38-40)

Körpergewicht (kg)	Aktivität für ^{123}I -mIBG [MBq]	
	Anpassung nach EANM- Dosiskarte, Version 1990 [54]	Anpassung nach EANM Dosiskarte, Version 2016 [9, 38-40]
3	80	80 (ggf. Reduktion auf 37 MBq)
4	80	80 (ggf. Reduktion auf 37 MBq)
6	80	80 (ggf. Reduktion auf 48 MBq)
8	85	80 (ggf. Reduktion auf 60 MBq)
10	100	80 (ggf. Reduktion auf 76 MBq)
12	118	88
14	133	100
16	148	112
18	163	124
20	170	136
30	229	192
40	281	248
50	325	300
60	355	356
65	370	376
70	370	400

4. Injektionstechnik

Langsame Injektion in eine periphere Vene, Nachspülen mit physiologischer Kochsalzlösung. Mögliche, nicht allergische Nebenwirkungen von mIBG (Erbrechen, Tachykardie, Blässe, abdominelle Schmerzen) sind bei langsamer Injektion sehr selten und wurden bei Verwendung von trägerfreiem mIBG nicht beschrieben [31,44,49]. Eine schnelle Injektion, die zu den oben angegebenen Nebenwirkungen führt, ist bei Verwendung von nicht trägerfreiem mIBG daher kontraindiziert. Wenn möglich, sollte

die Injektion nicht in einen zentralen Venenkatheter erfolgen; wenn dies unbedingt erforderlich ist, dann langsam.

5. Strahlenexposition

Abhängig von der verwendeten Aktivität und dem Alter des Kindes: z. B. 5,6 mSv für ein 5 Jahre altes Kind (18 kg KG), das 124 MBq ^{123}I -mIBG erhalten hat [67].

E. Durchführung der Untersuchung

Eine kindgerechte Umgebung, kindgerechtes Verhalten und Erfahrung der/des MTRA im Umgang mit Kindern sowie in die Untersuchung einbezogene Eltern sind sehr hilfreich, um eine Kooperation des Kindes zu erreichen. Während in den früheren Leitlinien eine Sedierung bei kooperativem Kind in der Regel für eine technisch hochwertige Untersuchung als nicht erforderlich angesehen wurde [55], hat sich mittlerweile die Erkenntnis durchgesetzt, dass angesichts der langen Akquisitionsdauer von 60 – 90 min (incl. SPECT bzw. SPECT/CT) eine Sedierung doch oftmals sinnvoll ist [1]. Insbesondere bei Kindern im Vorschulalter kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine Sedierung zur Durchführung der Untersuchung notwendig sein, um diagnostisch verwertbare Daten in optimaler Qualität zu generieren, ohne das Kind dem Stress einer langen Untersuchungszeit auszusetzen. Die individuelle Entscheidung zur Sedierung wird im Regelfall gemeinsam mit den zuweisenden Kinderonkologen und den Sorgeberechtigten getroffen.

1. Untersuchungszeitpunkt

Bei Verwendung von ^{123}I -mIBG sollten die Aufnahmen ca. 24 h nach Injektion angefertigt werden. Auf diesen Aufnahmen ist das Tumor-zu-Untergrund-Verhältnis in der Regel besser als auf den frühen Aufnahmen 4 – 6 h p. i. Die Aufnahmen ca. 24 h p. i. sind somit die wichtigsten Aufnahmen, die auch für eine semiquantitative Score-Auswertung genutzt werden [7]. Um die Dynamik der Anreicherung beurteilen zu können, kann es sinnvoll sein, zusätzlich Aufnahmen bereits nach ca. 4 – 6 h zu akquirieren. Da ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen des frühen Untersuchungszeitpunktes jedoch allenfalls in Ausnahmefällen zu erheben sein dürfte [56], sollte dies i. d. R. keine zusätzliche Sedierung/Narkose erforderlich werden lassen. Dies gilt insbesondere bei Durchführung einer SPECT bzw. SPECT/CT nach ca. 24 h. Bei unklaren Befunden können weitere Spätaufnahmen – nicht später als 48 h p. i. – sinnvoll sein, v. a. um Artefakte (z. B. radioaktiver Urin, Kontaminationsartefakte u. a. m.) zu identifizieren. Ggf. kann es hilfreich sein, eine Aufnahme nach Gabe von Furosemid zur Entleerung des NBKS anzufertigen. Bei Verwendung der SPECT/CT ist dies üblicherweise nicht erforderlich, da eine präzise anatomisch-funktionelle Korrelation erfolgen kann.

Bei Verwendung von ^{131}I -mIBG werden die Aufnahmen generell 48 h p. i. angefertigt und können 3 d p. i. oder später wiederholt werden.

2. Kollimator

Es sollten entsprechend den Herstellerempfehlungen Kollimatoren für ^{123}I bzw. ^{131}I verwendet werden.

3. Positionierung des Kindes

Die besten Bilder erhält man, wenn das Kind möglichst kollimatornah liegt, am besten direkt auf dem Kamerakopf. Wenn vorhanden, sollte ein Spezialtisch mit einer Öffnung für den Kollimator verwendet werden, der eine Lage des Kindes direkt auf dem Kamerakopf ermöglicht. Vor den Aufnahmen sollte die Blase entleert werden bzw. eine frische Windel angelegt werden. Auf eine symmetrische Lagerung des Kindes ist zu achten. Eine Aufnahme in einer 2. Ebene kann hilfreich sein.

4. Aufnahmerichtungen

Bei älteren Kindern, die die ganze Untersuchungszeit ruhig auf der Kamera liegen, erfolgt die Anfertigung von Ganzkörperaufnahmen mit seitlichen Einzelaufnahmen des Kopfes/Schädels. Alternativ können Einzelaufnahmen des ganzen Körpers angefertigt werden:

- Kopf/Schädel ventral, dorsal
- Kopf/Schädel rechts- und links-seitlich (unter Einschluss der Arme)
- Thorax ventral, dorsal
- Abdomen ventral, dorsal
- Becken (leere Blase!) ventral, dorsal (seitlich, wenn Blase nicht leer)
- Beine und Füße ventral, dorsal (bevorzugt mit leichter Innenrotation und in einer zweiten Ebene als Abduktionsaufnahme („Froschaufnahme“)).

Die Aufnahmen sollten entsprechend den Einstellungen der Skelettszintigraphien durchgeführt werden, z. B. Großzehen nach innen gedreht und Knie zusammen.

5. Computervorgaben

a. Statische Einzelaufnahmen

Aufnahmezeit minimal 10 Minuten oder 250 Kilocounts per Einzelaufnahme (Kompromiss zwischen bester Bildqualität und erreichbarer Aufnahmezeit). Eine Pixelgröße von etwa 2 mm entspricht einer 256 x 256-Matrix bzw. 128 x 128 mit Zoom.

b. Ganzkörperaufnahmen

Für Ganzkörperaufnahmen hat sich eine Scangeschwindigkeit von 5-8 cm/min oder eine Gesamtaufnahmezeit von 30 Minuten als sinnvoll herausgestellt. Die minimalen Laufgeschwindigkeiten sind den Gerätebeschreibungen vor Ort zu entnehmen.

6. Zusätzliche Bilder

a. SPECT bzw. SPECT/CT

Eine SPECT- bzw. SPECT/CT-Untersuchung erlaubt die bessere anatomische Zuordnung der mIBG-Speicherung, ist in den meisten Fällen unerlässlich und gehört grundsätzlich zum Untersuchungsstandard. Auf keinen Fall sollte sie bei mIBG-Speicherungen in oder am Rande der Leber oder nahe der Blase bzw. an anderen physiologischerweise intensiv mIBG-speichernden Regionen fehlen. Darüber hinaus können mit der SPECT kleine oder nur gering mIBG-speichernde Tumorherde besser erkannt werden. Insbesondere erlaubt die Darstellung mittels SPECT bzw. SPECT/CT den Vergleich mit anderen Schnittbildverfahren (MRT und CT) [1,16]. Insofern vom Patienten toleriert, sind daher zwei SPECT- bzw. SPECT/CT-Akquisitionen praktischer Standard (Kopf/Hals/Thorax und Abdomen/Becken).

b. Landmarking

Sollten Schwierigkeiten auftreten, zwischen einer mIBG-Aufnahme im Tumor und einer Abflussstörung im Nierenbecken zu unterscheiden, kann entweder Furosemid (Lasix®) benutzt werden, um das Nierenbecken auszuwaschen oder in Ausnahmefällen mit MAG3/DTPA die Niere markiert werden. Nur in seltenen Fällen ist ein Blasenkatheter erforderlich. Selbst bei Neuroblastomen im Becken führt die Blasenaktivität selten zu Problemen. Das Kind sollte jedoch – falls es kooperativ ist – angehalten werden, die Blase vor den Szintigraphien zu entleeren. Der Einsatz von Landmarking-Methoden ist bei Einsatz von SPECT und angesichts der Verfügbarkeit von MRT und SPECT/CT heutzutage sicher eine Ausnahme.

F. Interventionen

Nicht vorhanden.

G. Auswertung

Die Auswertung der planaren Untersuchungsdaten sollte abgeschlossen sein, bevor das Kind die Abteilung verlassen hat, um ggf. Zusatzaufnahmen veranlassen zu können. SPECT-Untersuchungen sollten in transversaler, sagittaler und koronaler Schnittebene beurteilt werden. Die Schichtdicke sollte der Auflösung des Gammakamerasystems entsprechen.

H. Darstellung der Bilder

Schwarz-weiß-Aufnahmen aller angefertigten Bilder gemäß der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) „Nuklearmedizinische Bildgebung“ (AWMF-Registernummer: 031-030),

I. Interpretation / Befundung / Fehlermöglichkeiten

Das Management von Neuroblastompatienten erfolgt in der Regel interdisziplinär (z. B. im Rahmen von Tumorboards). Auf die Leitlinien internationaler Fachgesellschaften ist zu verweisen [1,4].

1. Normalverteilung von mIBG

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sind Kenntnisse über die normale mIBG-Speicherung erforderlich [1,3,41,47]. mIBG wird physiologischerweise von den Speicheldrüsen, dem Myokard, der Leber und den Nebennieren aufgenommen. Die Leber weist häufig eine intensivere physiologische mIBG-Speicherung im linken verglichen mit dem rechten Leberlappen auf [28]. Die Myokardspeicherung kann besonders bei Kindern unter 1 Jahr relativ hoch sein. In anderen Altersstufen findet sich eine vergleichbare Speicherung in Leber und Myokard. Auch in der Skelettmuskulatur, Nasenschleimhaut, Lunge, Harntrakt, Kolon, Gallenblase und Schilddrüse kann sich eine mIBG-Speicherung mit unterschiedlicher Intensität finden, die entweder durch eine hohe adrenerge Innervation oder Katecholaminausscheidung (oder beides) bedingt ist. Nach Resektion einer Nebenniere kann es kompensatorisch zu einer akzentuierten Anreicherung in der verbliebenen Nebenniere kommen. Bei ca. 10 % der Patienten zeigt sich eine mIBG-Aufnahme in braunem Fettgewebe im Hals/Schulter-Bereich [15,48].

Freies Iod bewirkt eine SchilddrüsenSpeicherung (die unbedingt blockiert werden sollte, siehe B.2.) sowie Speicherungen im Magen-Darm-Trakt [1,3]. Das knöcherne Skelett zeigt keine mIBG-Speicherung. In den Extremitäten findet sich nur eine leichte Aktivität in den Muskeln; die Knochen selbst können dann als kalte Areale (besonders bei den Kniegelenken) zur Darstellung kommen.

Auf Spätaufnahmen > 48 h p. i. (^{131}I -mIBG) kann eine flächige mIBG-Anreicherung des Kleinhirns und Mittelhirns zur Darstellung kommen (noradrenerge Nervenfasern) [23].

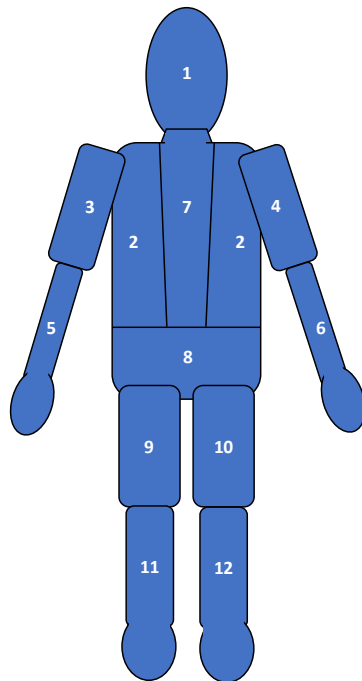
2. Pathologie

Eine pathologische mIBG-Speicherung findet sich in Primärtumoren des sympathischen Nervensystems und Metastasen einschließlich Lymphknoten, Leber, Knochen und Knochenmark. Die Intensität der Speicherung kann in benignen und malignen Tumoren identisch sein. Auch eine Reifung des Neuroblastoms muss zu keiner Änderung der Speicherintensität führen [8]. Eine Speicherung des mIBG im Skelettsystem kann entweder fokal betont oder diffus ausgeprägt sein und kann entweder durch Knochenmetastasen, Knochenmarkinfiltrationen oder beides bedingt sein.

3. Scoring

Zum Staging und zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden Scoring-Systeme mit prognostischer Relevanz entwickelt. Die in Europa verbreitetste Methode ist der SIOPEN-Score (SIOPEN = International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma, s. Abbildung 1). Am Ende der Induktionschemotherapie sollten alle initialen Neuroblastommanifestationen im günstigsten Fall nicht mehr nachweisbar sein. Bereits eine geringe residuelle mIBG-positive Tumorlast verschlechtert die Prognose [7,37].

Abbildung 1
SIOPEN-Score



SIOPEN-Score

Regionen

- Kopf
- Thorax
- Rechter Humerus
- Linker Humerus
- Rechter Unterarm
- Linker Unterarm
- Wirbelsäule
- Becken
- Rechter Femur
- Linker Femur
- Rechter Unterschenkel/Fuss
- Linker Unterschenkel/Fuss

Score

- 1 = 1 fokale Läsion
- 2 = 2 fokale Läsionen
- 3 = 3 fokale Läsionen
- 4 = polytope/diffuser Befall < 50%
- 5 = polytope/diffuser Befall 50 – 95%
- 6 = Befall 100%

4. Falsch negative Befunde

Einer oder mehrere Herde können aus folgenden Gründen übersehen werden:

- physiologische Gründe: durch eine limitierte Auflösung können kleine Herde nicht zur Darstellung kommen,
- anatomische Gründe: kleine Herde, die nahe am Primärtumor, an großen Metastasen oder in Regionen mit hoher physiologischer Speicherung (Myokard, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Leber, Niere, Blase und Kolon) liegen, können übersehen werden [3,50],
- kein oder ein nur niedriger Tumortake kann durch die Tumorerogenität, Tumornekrosen, Fehlen von Granula, fehlende Traceraufnahme des Tumors, durch pharmakologische Blockierung oder andere Gründe bedingt sein [1,16]. Etwa 10 % der Neuroblastome zeigen keine mIBG-Anreicherung. Primärtumor und Metastasen können dabei in beliebiger Kombination ein mIBG-positives bzw. -negatives Verhalten aufweisen. Auch ist Tumorerogenität ein bekanntes Phänomen, so dass manche Tumoren nur abschnittsweise mIBG-positiv sein können.

J. Qualitätskontrolle

1. Bilder

Wegen der langen Aufnahmezeiten ist es wichtig, alle Bilder auf Bewegungsartefakte hin zu überprüfen. Dies sollte erfolgen, bevor das Kind die Abteilung verlassen hat.

V. Weitere wissenschaftliche Studien sind für folgende Punkte erforderlich

A. Was ist die „korrekte“ zu injizierende Aktivität ?

Es gibt zurzeit keine wissenschaftliche Basis für die Angabe einer „korrekten“ zu injizierenden Aktivität. Erfahrungen aus der mIBG-Therapie haben jedoch gezeigt, dass die Sensitivität des Tumor- und Metastasennachweises durch mIBG mit einer Erhöhung der verwendeten Aktivität ansteigt [20]. Dabei sollte auch bedacht werden, dass ein richtiges Staging der Neuroblastompatienten von größter klinischer Bedeutung ist [1].

B. PET/CT oder PET/MRT mit ^{18}F -FDG

Mehrere Publikationen berichteten über den möglichen Nutzen der ^{18}F -FDG-PET beim Neuroblastom [36,45,61]. ^{18}F -FDG ist weniger spezifisch als ^{123}I -mIBG, weshalb der routinemäßige Einsatz der ^{18}F -FDG-PET beim Neuroblastom nicht empfohlen wird. ^{18}F -FDG ist aber ein nachgeordnetes diagnostisches Verfahren, vor allem bei mIBG-negativen Neuroblastomen. Bei mIBG-negativen Neuroblastomen oder bei diskrepanten Befunden zwischen mIBG-Szintigraphie und morphologischer Bildgebung kann die ^{18}F -FDG-PET/CT oder -PET/MRT sinnvoll sein [45,60,61]. Durch ^{18}F -FDG-PET (Läsions-Sensitivität 78 %) konnten zusätzliche Herdbefunde im Vergleich zur ^{123}I -mIBG-Szintigraphie (Läsions-Sensitivität 50 %) detektiert werden und metabolische Parameter des ^{18}F -FDG haben prognostische Bedeutung.

C. PET/CT oder PET/MRT mit Non-FDG-Radiopharmaka

Für spezifische PET-Tracer wie ^{11}C -Hydroxyephedrin (HED) und ^{18}F -DOPA gibt es Publikationen, die den Einsatz bei Tumoren des sympathischen Systems vielversprechend erscheinen lassen [25,53,62,65].

^{11}C -HED: Eine einzige Arbeit vergleicht die ^{11}C -HED-PET/CT mit der ^{123}I -mIBG-SPECT/CT und kommt an wenigen Neuroblastom-Patienten zu dem Schluss, dass die ^{11}C -HED-PET/CT mindestens den gleichen diagnostischen Nutzen hat [10,11]. Hier wären weitere Vergleichsstudien mit größeren Patientenzahlen notwendig. Eine praktische Limitation ist die begrenzte Verfügbarkeit dieses Radiopharmakons und die lokale Verfügbarkeit eines Zyklotrons. Ein Einsatz in der klinischen Routine ist bisher nicht absehbar.

^{18}F -Dopa hat in den letzten Jahren breiteres Interesse gefunden, u. a. aufgrund der besseren Auflösung, des deutlichen Tumor-Uptakes und des schnelleren Untersuchungsprotokolls. Mit ^{18}F -DOPA wurden mehr Läsionen als mit der ^{123}I -mIBG-Szintigraphie entdeckt [53]. Auch bei diesem Radiopharmakon spielt die Verfügbarkeit eine Rolle. Bei der Auswahl der zur Verfügung stehenden diagnostischen Radiopharmaka ist die Therapiekonsequenz zu berücksichtigen. ^{18}F -DOPA bietet keinen direkten theranostischen Ansatz. Demgegenüber bieten mIBG und Somatostatinrezeptor-basierte Radiopharmaka den Vorteil, dass diese die Option einer Radionuklidtherapie eröffnen.

^{68}Ga -Dota-Peptide (z. B. ^{68}Ga -DotaTATE): Bei mIBG-negativen Neuroblastomen kommt als szintigraphisches Verfahren der nachgeordneten Wahl die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie bzw. heutzutage ^{68}Ga -markierte Dota-Peptide in Betracht. Somatostatin-Rezeptoren werden bei ca. 77 – 89 % der Neuroblastome exprimiert. Aktuelle Publikationen berichten über PET/CT unter Verwendung ^{68}Ga -markierter Peptide zur Darstellung Somatostatinrezeptor-positiver Neuroblastome [1,32]. Im Falle der Rezeptorpositivität kann als therapeutische Option eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT mit ^{177}Lu -DotaTATE) diskutiert werden [13].

D. Gerätetechnik

Der diagnostische Zugewinn durch eine SPECT/CT mit einer Low-dose-CT gegenüber einer alleinigen SPECT im Vergleich zu einer morphologischen Bildgebung im Sinne einer side-by-side Befundung ist bisher unzureichend charakterisiert [52]. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung sind erforderlich.

Die heutigen Geräteentwicklungen eröffnen multiple und lokal unterschiedliche Vorgehensweisen (SPECT versus SPECT/CT, PET/CT, PET/MRT jeweils in Kombination mit Low-dose CT oder diagnostischem CT versus side-by-side Befundung bei separat akquirierten Untersuchungen). Hier spielt die lokale Geräteverfügbarkeit eine wichtige Rolle. Ein optimaler

diagnostischer Algorithmus ist bisher nicht definiert [1,63]. Allerdings ist für die Festlegung des Patientenmanagements die zusammenschauende Wertung morphologischer und funktionell-bildgebender Verfahren tägliche klinische Praxis. Die Hybridbildgebung erleichtert dies. Die nachträgliche Software-gestützte Bildfusion von Untersuchungen, die zu separaten Zeitpunkten an unterschiedlichen Geräten durchgeführt wurden, haben oft das Problem der unterschiedlichen Patientenlagerung. Auch ist der Zeitaufwand oft erheblich, weshalb sich das letztere Vorgehen nicht wirklich breit durchgesetzt hat.

In der klinischen Praxis ist für die Festlegung des Patientenmanagements die zusammenschauende Wertung morphologischer und funktionell-bildgebender Verfahren üblich. Aufnahmen an einer Hybridkamera können dies erleichtern. Da der side-by-side Vergleich von funktioneller und morphologischer Bildgebung ein klinischer Standard ist, ist unter dem Gesichtspunkt des ALARA-Prinzips mit dem Ziel einer möglichst geringen Strahlenexposition für Kinder der Nutzen integrierter PET/MRT-Geräte weiter zu evaluieren.

VI. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von 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.

VII. Literatur

1. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 2009-2014
2. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. ¹³¹I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2436-2446
3. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, et al. Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 1994; 35: 803-810.
4. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261: 243-257
5. Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen. *BAnz AT* 19.10.2012
6. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 289-297
7. Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al. ¹²³I-mIBG scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 944-951
8. Decarolis B, Simon T, Krug B, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer* 2016; 16: 542
9. EANM Dosage Card. https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2017/01/EANM_Dosage_Card_040214.pdf
10. Franzius C, Hermann K, Weckesser M, et al. Whole-body PET/CT with C-11-meta-hydroxyephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with I-123-mIBG SPECT/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1635-1642
11. Franzius C, Riemann B, Vormoor J, et al. Metastatic neuroblastoma demonstrated by whole-body PET-CT using C-11-HED. *Nuklearmedizin* 2005; 44: N4-N5.
12. Friedmann NC, Hassan A, Grady E. Efficacy of thyroid blockade on thyroid radioiodine uptake in ¹²³I-mIBG imaging. *J Nucl Med* 2014; 55: 211-215
13. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med* 2011; 52: 1041-1047
14. GE Healthcare: Fachinformation für AdreView®. <http://www3.gehealthcare.de/~media/downloads/de/fachinformationen %20constanze/jb41346de-adreview.pdf> (deutsche Fassung), <https://www.gehealthcare.com/~media/a846f6c63dbe40b6932b089aaded56a4.pdf> (englische Fassung)
15. Gelfand M. I-123-MIBG uptake in the neck and shoulders of a neuroblastoma patient: damage to sympathetic innervation blocks uptake in brown adipose tissue. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 577-579
16. Gelfand M. Meta-iodobenzylguanidine in children. *Semin Nucl Med* 1993; 23: 231-242
17. Gelfand M, Elgazzar A, Kriss V, et al. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. *J Nucl Med* 1994; 35: 1753-1757
18. Giammarile F, Boneu A, Edeline V, et al. Guide de réalisation de la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (mIBG) en oncologie pédiatrique. *Med Nucl* 2000; 24: 35-41
19. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039-1047

20. Giammarile F, Lumbroso J, Ricard M, et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: influence of high-dose on tumour site detection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1180-1183
21. Giubbini R, Milan E, Marcassa C et al. ¹²³I-mIBG thyroid uptake: implications for mIBG imaging of the heart. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 1335-1339
22. Gordon I, Peters A, Gutman A, et al. Skeletal assessment in neuroblastoma - the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med* 1990; 31: 129-134
23. Hattner RS, Pounds TR, Matthay KK. Normal cerebellar MIBG localization. Implications in the interpretation of delayed scans. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 985-988.
24. Hoefnagel C, De Kraker J, Valdes Olmos R, et al. [¹³¹I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39 (Suppl. 1): 61-64
25. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with F18-DOPA whole-body PET - initial results. *Radiology* 2002; 222: 507-512.
26. Jacobs F, Thierens H, Piepsz A, et al. Optimized tracer-dependent dosage cards to obtain weightindependent effective doses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 581-588
27. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. ¹²³I-meta-iodobenzyl-guanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2596 – 2606
28. Jacobsson H, Johansson L, Kimiaei S, Larsson SA. Concentration of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine in left and right liver lobes. Findings indicate regional differences in function in the normal liver. *Acta Radiol* 1999; 40: 224-228.
29. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2018. <http://www.kinderkrebsregister.de>
30. Kinnier-Wilson L, Draper G. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3: 301-307
31. Knickmeier M, Schäfers M, Schober O. Two years' experience using no-carrier-added meta-[¹²³I]iodobenzylguanidine in clinical studies. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 941
32. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, et al. Functional imaging in phaeochromocytoma and neuroblastoma with ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 865–873
33. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1172-1188
34. Kushner B, Cheung N. Exploiting the MIBG-avidity of neuroblastoma for staging and treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 863-864
35. Kushner B, Yeh S, Kramer K, et al. Impact of metaiodobenzylguanidine scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1082-1086
36. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3397-3405
37. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 292-305
38. Lassmann M, Biassoni L, Monieus M et al. The New EANM Dosage Card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 796–798

39. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, et al. EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1666-1668. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2141
40. Lassmann M, Treves ST. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1036-1041
41. Lumbroso J, Guermazi F, Hartmann O, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988; 271: 689-705
42. Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M. Therapeutic use of [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 220-223
43. Mairs R. Neuroblastoma therapy using radiolabelled [¹³¹I]meta-iodobenzylguanidine ([¹³¹I]MIBG) in combination with other agents. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1171-1173
44. Mairs RJ, Cunningham SH, Russell J, et al. No-carrier-added Iodine-131-MIBG: Evaluation of a therapeutic preparation. *J Nucl Med* 1995; 36: 1088-1095
45. Melzer HI, Copenrath E, Schmid I, et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy/SPECT versus ¹⁸F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1648-1658
46. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 298-303
47. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[¹³¹I]iodo-benzyl-guanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24: 672-682
48. Okuyama C, Ushijima Y, Kubota T, et al. I-123-Metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med* 2003; 44: 1421-1425
49. Owens J, Bolster AA, Prosser JE, et al. No-carrier-added I-123-MIBG: an initial clinical study in patients with pheochromocytoma. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 437-440
50. Parisi M, Greene M, Dykes T, et al. Efficacy of metaiodobenzylguanidine as a scintigraphic agent for the detection of neuroblastoma. *Invest Radiol* 1992; 27: 768-773
51. Perel Y, Conway J, Kletzel M, et al. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 13-18
52. Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al. Integrated imaging using MRI and I-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1115-1124
53. Piccardo A, Lopci E, Conte M, et al. Comparison of (¹⁸F)-DOPA PET/CT and (¹²³I)-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 57-71
54. Piepsz A, Hahn K, Roca I, et al. A radiopharmaceutical schedule for image in pediatric. Recommendations of the pediatric task group of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 127-129
55. Pintelon H, Jonckheer M, Piepsz A. Paediatric nuclear medicine procedures: routine sedation or management of anxiety. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 664-666
56. Rogasch JMM, Amthauer H, Furth C, Hundsdoerfer P, et al. I-123-MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma. *Nuklearmedizin*. 2018; 57: 35-39

57. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54: 411-428
58. Schmidt M, Simon T, Hero B, et al. Is there a benefit of I-131-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. Nuklearmedizin 2006; 45: 145-151
59. Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. Eur J Cancer 2008; 44: 1552-1558
60. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. Semin Nucl Med 2011; 41: 345-353
61. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, et al. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Radiology 1996; 199: 743-750
62. Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, et al. PET Hydroxyephedrine Imaging of Neuroblastoma. J Nucl Med 1996; 37: 16-21
63. Simon T, Hero B, Schulte JH, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klin Padiatr 2017; 229: 147-167
64. Sisson J, Shulkin B. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. Q J Nucl Med 1999; 43: 217-223
65. Solanki K, Bomanji J, Moyes J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). Nucl Med Commun 1992; 13: 513-521
66. Stabin M, Gelfand M. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. Q J Nucl Med 1998; 42: 93-112
67. Strahlenschutzkommission. Diagnostische Referenzwerte in der Nuklearmedizin. Empfehlungen der Strahlenschutzkommission - Verabschiedet in der 167. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 6./7. Juli 2000.
68. Wieland D, Wu J, Brown L, et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349-353

Versions-Nummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	12/2007
Überarbeitung von:	02/2020
Nächste Überprüfung geplant:	02/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**