

Taotlus nr 1391 „PET uuring FDG-ga, PET lisauuring FDG-ga“

Täiendavad küsimused ja vastused meditsiinilise tõenduspõhisuse eksperthinnangule

Küsimus:

- Palume täiendada hinnangut uuringu efektiivsuse tõenduspõhisuse osa mitte-onkoloogiliste näidustuste (sh dementsus) korral.

Vastus:

Taotluses on nimetatud mitmed EANM, SNMMI ja teiste erilaseltside ravijuhised ning ekspertide konsensus-dokumentide hinnangud FDG-PET uuringu mitte-onkoloogiliste näidustuste (sh dementsuse) kohta, mille väljatöötamise aluseks on 18F-FDG-PET/KT uuringu tõendatud kõrge efektiivsus nimetatud näidustuste puhul.

18F-FDG-PET/KT uuringu kliinilised näidustused on tänapäeval levinud väljapoole onkoloogia eriala. Lisaks märkaine kogunemisele kasvajakoes, ladestub FDG samuti ka infektsiooni- ja põletikukolletes tänu põletikurakkude (neutrofiidid, lümfotsüüdid, makrofaagid) suurenenud glükolüütilisele aktiivsusele. (1)

Näiteks, suurte veresoonte vaskuliidi ja reumaatilise polümüalgia diagnoosimisel on FDG-PET/KT kuvamine esile toodud valikuuringuna EANM, SNMMI ja PET ekspertgrupi asjatundjate poolt ning need näidustused on kinnitatud ka Ameerika nukleaarkardioloogia seltsi poolt. (2)

2016 aastal publitseeris *Lee* kaasautoritega 8 teadusuuringu meta-analüüsi, mis haaras 170 suurte veresoonte vaskuliidiga (suurerakuline arteriit ja Takayasu arteriit) patsienti ja 230 kontrollgrupi patsienti. Otsiti artikleid, mis olid avaldatud PubMed, Embase ja Cochrane Library andmebaasides kuni veebruar 2015. Meta-analüüsi tulemusel oli FDG-PET uuringu sensitiivsus **75.9% (95% CI 68.7–82.1)**, spetsiifilisus **93% (95% CI 88.9–96)**, positiivne tõepärasuhe (PLR) 7.267 (95 % CI 3.707–14.24), negatiivne tõepärasuhe (NLR) 0.303 (95 % CI 0.229–0.400) ja diagnostiliste šansside suhe (DOR) 32.04 (95 % CI 13.08–78.45). Kõveraallane pindala (AUC) oli 0.86 ja Q^* indeks 0.794, mis näitavad uuringu kõrget diagnostilist väärtust. Meta-regressiooni alusel uuringu kvaliteet, näidise suurus, uuringu disain, PET meetod ja selle interpretatsioon ning veresoone tüüp ei olnud antud meta-analüüsis uuringu heterogeensuse põhjuseks. Samas mainitakse, et uuringul olid ka mõned piirangud. Esiteks, uuringute analüüsimisel ei arvestatud patsientide ea, vanuse ega kliiniliste sümptomitega ehk kliiniline heterogeensus võis mõjutada meta-analüüsi tulemusi. Teiseks, analüüsitud uuringud sisaldasid erinevas aktiivsuse faasis vaskuliiti ning sellega seoses võis olla FDG-PET uuringu tulemus erinev. Kolmandaks, suurerakulise arteriidi diagnoosimiseks kasutati ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriume, mistõttu osad aordi või selle lähedaste harude vaskuliidiga patsiendid jäid uuringust välja kui neil ei olnud sümptomaatilist aktiivset temporaalarteriiti. Autorid arvavad, et piirangute puudumisel oleks uuringu diagnostiline väärtus veelgi kõrgem. (3)

Ühes viimastest põletiku ja infektsiooniga seotud 18F-FDG-PET/KT artiklitest, mis ilmus 2020 aasta veebruaris, märgib Pijl kaasautoritega (4), et vastavalt EANM/SNMMI ravijuhisele on FDG-PET/KT välja toodud esmavaliku uuringuna mitmete infektsiooni ja põletikega seotud näidustuste korral: **sarkoidoos, perifeerse luu osteomüeliit, spinaalsed infektsioonid**

(spondülodistsiid, vertebraalne osteomüeliit), ebaselge geneesiga palavik, vaskuliit, metastaatiline infektsioon ning kõrge riskiga patsiendid baktereemiaga. (5)

Pijl kaasautoritega uurisid Groningeni Ülikooli Meditsiinikesuse elektroonilises andmebaasis olevaid patsiente vanuses 0 kuni 18 aastat, kellele oli tehtud FDG-PET/KT uuring ajavahemikul 2010-2019. Analüüsiti kõikide laste andmeid, kellele oli tehtud **FDG-PET uuring teadmata põhjusega palaviku kolde tuvastamiseks** ning kellel polnud varasemate uuringutega palaviku põhjust leitud. Kogu patsientide grupist – 110 last – 68-l lapsel (62%) leiti FDG-PET uuringu abil palaviku põhjus. Sagedasemateks põhjusteks olid: endokardiit 12-l patsiendil, süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit 5-l lapsel, põletikuline soolehaigus 5-l patsiendil, kolangiit 4-l patsiendil. FDG-PET uuringu **sensitiivsus oli 85,5% (95% CI 74,2-93,1%), spetsiifilisus 79,2% (95% CI 65,0-89,5%), PPV 84,1% (95% CI 74,2-90,3%) ja NPV 80,9% (95% CI 69,4-88,7%)**. Oluline tulemus antud uuringus oli see, et 58-l patsiendil 110-st (**53%**) **muutusid ravivalikud** peale FDG-PET/KT uuringu teostamist: muudeti antibiootikumide valikuid, alustati immuunosupressiivse raviga või mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega. Antud uuringu piiranguks pidasid autorid selle retrospektiivset disaini (valikunihke võimalus, *selection bias*) ja FDG-PET/KT tulemuste referents-standardit, mis püstitati lähtudes patsiendi diagnoosist haiglast väljakirjutamisel ja patsiendi jälgimise ning varasemalt teostatud uuringute (sh FDG-PET) tulemuste alusel (tõendusnihke võimalus, *verification bias*). (4)

2019 aastal avaldati EANM/ESNR (*European Association of Nuclear Medicine / European Society of Neuroradiology*) konsensus-dokument (6), mis on heaks kiidetud ka ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) poolt. Antud dokument on aluseks **spinaalsete infektsioonide (spondülodistsiidi)** diagnoosimisel. Dokumendi koostamiseks vaadati üle jaanuar 2006 kuni detsember 2015 elektroonselt publitseeritud artiklid andmebaasidest MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD), EMBASE ja Cochrane. Kättesaadud kirjandust hinnati PICO kriteeriumite alusel (P:population/patients, I:intervention/indicator, C:comparator/control, O:outcome). Kirjanduse ülevaatenähtena püstitati 20 konsensuslikku väidet, mis hinnati tõenduspõhisuse taseme järgi vastavalt 2011 Oxford Centre for Evidence-based Medicine kriteeriumitele.

Täiskasvanud patsientide spondülodistsiidi diagnoosimisel on FDG-PET uuring näidustatud mitmetes antud dokumendi tõenduspõhistes konsensus-soovitustes:

- primaarse ja postoperatiivse spondülodistsiidi korral, kui MRT uuring on vastunäidustatud, on valik-uuringuks FDG-PET/KT – tõenduspõhisuse tase: 2;
- postoperatiivse spondülodistsiidi korral, kas koos või ilma operatsiooni käigus paigaldatud spinaalse implantaadiga, võimaldab FDG-PET/KT uuring avastada nii lülisamba infektsiooni kui pehmekoe infektsiooni – tõenduspõhisuse tase: 2;
- kahtlustatud spinaalse infektsiooniga patsientidele, kellel esineb kõrge ESR ja/või CRV väärtus ja MRT vastus on kahtlane, peab teostama FDG-PET/KT uuringu – tõenduspõhisuse tase: 1;
- spondülodistsiidiga patsientidele, kellel haigus diagnoositi FDG-PET/KT uuringu abil, võib teha korduva FDG-PET/KT uuringu hindamaks ravivastust antibakteriaalsele ravile – tõenduspõhisuse tase: 4.

Kokkuvõttes, on hematogeense levikuga spinaalse infektsiooni kahtlusel valikuvõime meetodiks MRT uuring, juhul kui puuduvad selleks vastunäidustused. Ebaselge leiuga MRT uuringu korral on näidustatud FDG-PET/KT. Negatiivse leiuga FDG-PET/KT uuring välistab põletikulise patoloogia lülisambas, kuid ebaselge uuringu tulemuse korral on näidustatud luubiopsia KT-kontrolli all.

Kuna paljudel **kardiaalse sarkoidoosiga** patsientidel esinevad rütmihäired ja neile on seetõttu paigaldatud südametööd toetavad seadmed, ei sa neid patsiente tihtipeale uurida MRT abil, mis oleks selle haiguse korral valikuuringuks. Siinkohal väärib ära märkimist SNMMI-ASNC

(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, American Society of Nuclear Cardiology) ekspertide konsensuslik dokument (7), mis määrab **FDG-PET/KT uuringu vajaduse kardialse sarkoidoosiga** patsientide käsitluses. Teadaolevalt, haarab sarkoidoos kõige enam kopsusid, kuid võib kahjustada ka teisi organeid – multikeskuselises uuringus ACCESS (A Case Control Study of Sarcoidosis) leiti, et keskmiselt ühel neljast sarkoidoosiga patsiendist esineb ühe või mitme uue organi haaratus esimese kahe aasta jooksul peale diagnoosimist (8) – FDG-PET/KT on sellisel juhul valikuuringuks haiguse leviku hindamiseks kogu kehas ning leidmaks selliseid haiguskohte, mis kliinilisi sümptomeid ei tekita. Sarkoidoosi kardiaalset haaratust esineb suhteliselt harva. Patsientide suurem sarkoidoosi tõttu on madal, kuid haiguse kliiniline kulg ja prognoos on väga varieeruvad ning sõltuvad patsiendi vanusest, haiguse raskusest ning teiste organite (lisaks südamele) haaratusest. Ekspertide grupi poolt on välja töötatud kliinilised seisundid, mille kohaselt on FDG-PET/KT näidustatud kahtlustatud või teadaoleva kardialse sarkoidoosiga patsientidele.

FDG kogunemine ajukoe kortikaalsetes ja subkortikaalsetes struktuurides võimaldab mitte-invasiivselt kvantitatiivselt hinnata aju metabolismi muutusi juba varakult, tunduvalt enne morfoloogiliste muutuste ilmnemist MRT ja/või KT uuringutel, mis võimaldab diagnoosi püstitamist ja ravi alustamist haiguse varajases staadiumis, kus ravist on veel kasu.

Dementsuse korral võimaldab FDG-PET/KT uuring diferentseerida haiguse erinevaid vorme, mis on oluline ravitaktika valimisel. FDG-PET/KT uuringu teostamise aluseks neuroloogiliste haiguste korral on 2009 aastal EANM poolt avaldatud protseduurijuhis. (9)

Tänapäeval on dementsus kogu maailmas globaalselt suurenev probleem, mille käsitlemiseks meil Eestis on 2017 aastal koostatud ravijuhend „Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi“, mis teadvustab dementsusega seotud probleeme ja pakub nende käsitlemiseks teaduspõhiseid lahendusi. (10)

Ravijuhendis, Alzheimeri tõve (AT) diagnoosimise peatükis on ära märgitud patsiendi seisundid, mille korral on FDG-PET/KT uuring antud haiguse puhul efektiivne. Peaaju 18F-FDG PET/KT uuring on näidustatud varase algusega (vanus kuni 65a) dementsussündroomiga patsientidele, kellel on kahtlus degeneratiivsele dementsusele. On leitud, et vara alanud dementsusega patsientide seas eristab FDG-PET-uuring AT-ga patsiente üle 95%-lise spetsiifilisusega. (10)

Aju funktsionaalne kuvamine FDG-PET abil diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil on vajalik ka nendel kognitiivse häirega patsientidel, kellel esineb kaasvalt raske psühhiaatiline häire või kellel on kognitsiooni testimine raskendatud.

Atüüpilise kuluga AT patsientidele teostatakse FDG-PET uuring samuti diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil: atüüpilise kliinilise leiuga patsientide seas on võimalik eristada FDG-PET abil AT-ga patsiente frontotemporaalse dementsusega patsientidest (tundlikkus 71%, spetsiifilisus 78%). (10)

Kerge kognitiivse häirega (mild cognitive impairment, MCI) patsientidele, kellel on kahtlus algavale degeneratiivsele dementsusele on samuti näidustatud FDG-PET uuring selle kõrge negatiivse ennustusväärtuse tõttu. FDG-PET uuringul täheldatavad erinevad haigus-spetsiifilised aju hüpometabolismi mustrid aitavad püstitada õige diagnoosi diferentsiaaldiagnostilisel juhtudel. (11)

Perani kaasautoritega (12) töid oma uurimistöös välja, et peaju **18F-FDG PET/KT uuring on kõrge sensitiivsuse (94%) ja spetsiifilisusega (86%) AT diferentseerimisel mitte-AT dementsusest (AUC 0,90)**; MRT uuringul on vastavad näitajad 46% ja 50%. Lisaks tõdesid autorid, et ka mitte-AT dementsuse vormide (dementsus Lewy kehakestega, DLB ja frontotemporaalne dementsus, FTD) korral osutus FDG-PET uuring diagnostiliselt tundlikumaks biomarkeriks: FTD eristamisel mitte-FTD-st oli FDG-PET uuringu sensitiivsus 93%, spetsiifilisus 95%, AUC 0.94; DLB eristamisel mitte-DLB-st oli FDG-PET uuringu sensitiivsus 71%, spetsiifilisus 98%, AUC 0.94. Kokkuvõttes, aitab FDG-PET uuring oluliselt täpsemini jõuda dementsuse diferentsiaaldiagnoosini veel haiguse varajases staadiumis.

Küsimus:

- Palun kirjeldage, kas ja kuidas muutub neuroloogilise näidustusega patsientide grupil ravitaktika uuringu järgselt?

Vastus:

Haigestumine degeneratiivsesse dementsusesse on maailmas tõusutendentsis ja on suur sotsiaal-majanduslik probleem. (13)

Degeneratiivse dementsuse diagnoosimine (sh FDG-PET/KT abil) varajases staadiumis võimaldab rakendada ravis mittefarmakoloogilisi meetodeid - igapäevaste toimingutega hakkama saamine, kognitsiooni ja elukvaliteedit parandamine ning käitumishäirete vähendamine.

Medikamentoosse ravi ordineerimisel on oluline, millise degeneratiivse dementsuse vormiga on tegemist – dementsuse vormide diferentsiaaldiagnostikas mängib olulist rolli FDG-PET/KT uuring (12). Alzheimeri tõve (AT) korral on kasutusel atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid ja memantiin, mis pidurdavad haiguse progressiooni ja on efektiivsed haiguse varajases staadiumis. Kaugelearenenud AT korral on nende ravimite efektiivsus küsitav. Frontotemporaalse dementsuse, Lewy kehakestega dementsuse ja vaskulaarse dementsuse korral, samuti depressioonist tingitud dementsuse puhul, on ravitaktika erinev ja nimetatud preparaadid nende dementsuse vormide korral ei toimi. Ehk teiste sõnadega, degeneratiivse dementsuse vale või täpsustamata vormi diagnoosiga patsiendile võidakse määrata ravi, mis ei ole efektiivne, kuid on Haigekassa poolt kompenseeritav.

Lisaks, kui degeneratiivse dementsusega patsient saab kauem oma igapäevaste toimingutega hakkama, kas siis mittefarmakoloogiliste meetodite või medikamentoosse ravi abil, on ka perekonnal rohkem aega elukorralduslikeks muudatusteks. Sageli tuleb töötaval pereliikmel koju jääda, et hooldada dementset pereliiget – see ühelt poolt suurendab finantskoormust Haigekassale töövõimetuspäevade kompenseerimisel ja teiselt poolt vähendab perekonna sissetulekut langetades võimalust kasutada hooldekodu teenust.

Küsimus:

- Kuidas hetkel otsusele jõutakse, millistel juhtudel mitte-onkoloogilistel näidustustel uuring teha ja millistel mitte? Kas toimub vastava konsiiliumi arutelu?

Vastus:

FDG-PET uuringud on maailmas kasutusel nii haiguste diagnoosimiseks kui teadusuuringute tegemiseks juba ligi 50 aastat. Viimase, peaaegu 18 aasta jooksul, mil PET-tehnoloogia on olnud kasutusel Eestis, on FDG-PET uuring leidnud omad kindlad tõendus põhised näidustused nii onkoloogiliste kui mitte-onkoloogiliste haiguste käsitluses.

Hetkel toimub reeglina patsiendi suunamine FDG-PET uuringule mitte-onkoloogiliste näidustuste korral üksusepõhiste konsiiliumite/arutelude otsusel, kuhu on kaasatud lisaks patsiendi raviarstile ka nukleaarmeditsiinarst, sageli veel radioloog ja vastava osakonna/keskuse juht. Vajadusel kaastakse otsuse tegemisel spetsialiste välismaalt (nt on konsulteeritud Amsterdam Alzheimeri keskusega).

Lisaks suunatakse FDG-PET uuringule patsiente ka mitte-onkoloogiliste erialakonsiiliumite kaudu (nt kardioloogia, reumatoloogia, sisehaigused, neuroloogia jne).

Mõningatel juhtudel kinnitab suunamise FDG-PET uuringule multidistsiplinaarne onkoloogiline konsiilium (nt paraneoplastilise sündroomiga patsientidel).

FDG-PET uuringu tegemise otsuse aluseks on igas haiglas kehtiv haiglasisene tegevusjuhiskiri (SOP), mis on koostatud tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 alusel arvestades paragrahvide 4 ja 8 sätteid („Meditsiini kiirituse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirituse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“) ning on heaks kiidetud Keskkonnaameti kiirgusosakonna poolt kiirgustegevusloa väljastamisel.

Täna on kõik kolm Eestis tegutsevat nukleaarmeditsiini osakonda pädevad otsustama FDG-PET uuringu näidustuste üle konkreetse haigusjuhu piires nii onkoloogiliste kui mitte-onkoloogiliste haiguste korral. Konsiiliumite rakendamine onkoloogiliste või mitte-onkoloogiliste näidustuste korral suurendab Haigekassa halduskoormust kulutades Haigekassa ressursi ning Haigekassa ametnike ja haiglate spetsialistide aega auditite ja muude teemaga seotud kontrolltegevuste läbiviimiseks.

Kasutatud kirjandus:

1. Zhuang, H et al. **Growing applications of FDG PET-CT imaging in non-oncologic conditions**
J Biomed Res. 2015 May; 29(3): 189–202.
doi: 10.7555/JBR.29.20140081
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449487/>
2. Slart, R.H.J.A. et al. **FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC**
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2018) 45:1250–1269
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3973-8>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00259-018-3973-8.pdf>
3. Lee, Y. et al. **Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis.**

- Z Rheumatol **75**, 924–931 (2016).
<https://doi.org/10.1007/s00393-015-1674-2>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00393-015-1674-2>
4. Pijl, JP et al. **Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin**
 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2020) 47:1596–1604
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04707-z>
 5. Jamar, F et al. **EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection**
 The Journal Of Nuclear Medicine 2013 April; Vol. 54, No. 4: 647-658
 DOI: 10.2967/jnumed.112.112524
https://eanm.org/publications/guidelines/2013_published_Inf_Infl_EANM-SNMMI_GL_18F-FDG_Use_in_Inflammation_and_Infection-1.pdf
 6. Lazzeri, E. *et al.* **Joint EANM/ESNR and ESCMID-endorsed consensus document for the diagnosis of spine infection (spondylodiscitis) in adults.**
 Eur J Nucl Med Mol Imaging **46**, 2464–2487 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04393-6>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-019-04393-6#Abs1>
 7. Chareonthaitawee P. et al. **Joint SNMMI–ASNC Expert Consensus Document on the Role of 18F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring.**
 J Nucl Med (2017) Vol. 58, No. 8:1341-1353
 doi: 10.2967/jnumed.117.196287
<http://jnm.snmjournals.org/content/58/8/1341.full.pdf+html>
 8. Judson, M. A et al. **The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: An update of a previous clinical tool.**
 Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases (2014). 31(1), 19-27.
https://www.researchgate.net/profile/M_Drent/publication/261769421_The_WASOG_Sarcoidosis_Organ_Assessment_Instrument_An_update_of_a_previous_clinical_tool/links/5d271611a6fdcc2462d51b8f/The-WASOG-Sarcoidosis-Organ-Assessment-Instrument-An-update-of-a-previous-clinical-tool.pdf
 9. Varrone A. et al. **EANM procedure guidelines for PET brain Imaging using [18F]FDG, version 2**
 Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009)
 DOI 10.1007/s00259-009-1264-0
https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_neuro_img_fdg.pdf
 10. Ravijuhend: **Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi (RJ-G/23.1-2017)**
<https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/2/alzheimeri-tove-diagnostika-ja-ravi>
 11. Arbizu J. et al. **Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI.**
 Eur J Nucl Med Mol Imaging (2018) 45:1497–1508
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4039-7>

<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/54621/1/EJoNMMI%202018%20Volume%2045%20Issue%209%20July%20%282%29.pdf>

12. Perani, D. et al. **Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting.**
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43, 499–508
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3170-y>

13. **The World Alzheimer Report 2015.** *The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*
<https://www.alz.co.uk/Research/World-report-2015>