Kjell Rootwelt

NUKLEÆRMEDISIN

GYLDENDAL
AKADEMISK

KJELL ROOTWELT

NUKLEÆRMEDISIN

GYLDENDAL
AKADEMISK

© Gyldendal Norsk Forlag AS 2005
2. utgave

ISBN: 978-82-05-44501-7

Sats: Laboremus Oslo AS
Brødtekst: Minion 9,5/13 pkt

Alle henvendelser om boken kan rettes til
Gyldendal Akademisk
Postboks 6730 St. Olavs plass
0130 Oslo

www.gyldendal.no/akademisk
akademisk@gyldendal.no

Det må ikke kopieres fra denne boken i strid med åndsverkloven eller avtaler om kopiering inngått med KOPINOR, interesseorgan for rettighetshavere til åndsverk. Kopiering i strid med lov eller avtale kan medføre erstatningsansvar og inndragning, og kan straffes med bøter eller fengsel.

Forord

Forrige utgave kom for ti år siden og trenger en oppdatering. For å kunne få plass til viktige nukleærmedisinske nyvinninger uten å øke bokens ramme, har enkelte mindre aktuelle kapitler blitt forkortet eller tatt ut. Boken er som før et kompendium for brukere/rekvirenter. Bare vanlige nukleærmedisinske tjenester har fått mer enn summarisk omtale. Nukleærmedisinere kan ikke vente å finne utfyllende svar på sine mer spesielle nukleærmedisinske problemer. Hovedvekten ligger på *klinisk nukleærmedisin*, og målgruppen er ferdige leger og medisinske studenter. Boken skulle dessuten egne seg for undervisningen av bioingeniørstudenter, radiografstudenter og teknisk personale ved nukleærmedisinske avdelinger. Til dette formålet er imidlertid innholdet ufullstendig, fordi basal radiofysikk og forhold av teknisk/metodologisk art ikke er nevnt eller bare kortfattet berørt.

Som i andre sektorer har også nukleærmedisinen blitt påvirket av siste decenniums voldsomme utvikling innen IT-feltet. Praktisk talt alle instrumenter er blitt heldigitaliserte og computerstyrte. Resultatene er i økende grad kvantitative og lagres i elektroniske medier. Film og papirkopier er på vei ut. Bilder sammenliknes med normale databaser og det genereres automatisk rapporter med statistisk evaluert angivelse av avvik fra referansegruppene. Alle funn blir raskt tilgjengelige på sykehusenes IT-nettverk.

Spesifikt nytt innen fagfeltet nukleærmedisin er at flere radioaktive ligander for reseptorer og opptaksmekanismer er utviklet og har fått markedsføringstillatelse. Preparater til radioimmunterapi er blitt kommersielt tilgjengelige. Vaktpostlymfeknute-scintigrafi og stråleveiledet kirurgi er blitt en del av hverdagen mange steder. Positronemisjonstomografi (PET) har blitt en realitet også i Norge. I dag beskriver begrepet «molecular imaging» nukleærmedisinen bedre enn noensinne. Dessuten har nukleærmedisin blitt «multimodality imaging». De fleste PET-skannere som selges i dag har CT som en integrert del av skanneren. Det samme skjer med singelfotonemisjonstomografi (SPECT). Alle store leverandører kan levere SPECT/CT-kombinasjonsinstrumenter. Likeledes er det utviklet god programvare som tillater bildeoverlagring (image fusion) i de tilfeller PET/SPECT er akkvirert atskilt fra CT eller MRI. Disse fremskrittene har kommet for å bli, og utviklingen vil fortsette i samme spor: Stadig flere molekylære og patofysiologiske forandringer vil avsløres og la seg kvantitere. Avvikene vil lokaliseres nøyaktig i den strukturelle topografi, og resultatene være raskt tilgjengelige i IT-nettverk.

Oslo, mai 2005

Kjell Rootwelt

Innhold

DEL 1 GENERELL DEL 13

KAPITTEL 1 HVA ER NUKLEÆRMEDISIN 14
Hva er karakteristisk for nukleærmedisinen? 14
Omfang 14

KAPITTEL 2 RADIOFARMAKA 16
Preparater til diagnostisk bruk 16
Preparater til terapeutisk bruk 17
Bivirkninger 18
Annen intervensjon 18
Reaksjon på radiofarmakon 18
Farmakologisk overdoseringseffekt 19
Stråleeffekter 19
Preparatdefekter. Interaksjoner. Feiladministrasjon 20
Registrering av bivirkninger 20

KAPITTEL 3 UTSTYR 21
Gammakamera med datasystem 21
PET-skannere 23
Syklotroner 25
Aktivitetsmålere 26
Monitorer 26
Persondosimetre 26
Gammasonder 27
Enkle scintillasjonstellere 28

KAPITTEL 4 IONISERENDE STRÅLING 29
Enheter. Definisjoner 29
Aktivitet 29
Absorbert dose 29
Ekvivalent dose (biologisk dose, også kalt organdose) 29
Effektiv dose (totaldose) 30
Bakgrunnsstråling. Medisinsk diagnostikk 30
Biologiske effekter av ioniserende stråling 31
Deterministiske effekter 31
Stokastiske effekter 33

Strålefølsomhet. Reparasjon. Hormesis . . . 36
Dosegrenser . . . 37
Yrkeseksponert personale . . . 37
Befolkningen generelt. Pasienters pårørende . . . 38
Pasienter . . . 38
Forsøkspersoner . . . 39
Doseberegning . . . 39
Ekstern eksposisjon . . . 39
Intern dosimetri . . . 39
Sammenligning av risikomomenter . . . 40
Strålevern . . . 41
Høyaktivitetslaboratorium . . . 41
Skjerming . . . 42
Radioaktivt avfall . . . 43
Dekontaminasjon . . . 43
Pasienten som strålekilde . . . 43

KAPITTEL 5 GENERELLE OPPLYSNINGER OM HENVISNING, UNDERSØKELSE OG BEHANDLING . . . 46
Risiko/nytte-avveining . . . 46
Problemstilling, informasjon, forbehandling . . . 46
Utførelse, rapport . . . 46
Gravide, personer i fertil alder, ammende . . . 46
Barn . . . 47
Diabetikere og faste . . . 48
Kontraindikasjoner? . . . 48
Omkostninger . . . 48
Tidsforbruk . . . 48
Aktivitet, strålebelastning . . . 49
Hvor finne mer informasjon? . . . 49

DEL 2 DIAGNOSTIKK . . . 51

KAPITTEL 6 SENTRALNERVESYSTEMET . . . 52
Cerebral blodstrøm . . . 52
Metabolisme. Reseptorer . . . 53
Liquorsirkulasjon . . . 54
CBF SPECT med ^{99m}Tc-forbindelser . . . 54
Cerebral ^{18}F-FDG PET . . . 60
Dopamintransportør-SPECT . . . 62
Dopaminreseptor-SPECT . . . 67
Infusjonscisternografi (liquorscintigrafi) . . . 69

KAPITTEL 7 HJERTET 72
Myokardperfusjon. Myokardviabilitet. Reseptorer 72
Infarkter. Annen myokardskade 74
Radionuklid ventrikulografi 75
Shuntkvantitering 75
Kvantitativ stress/hvile-myokardperfusjon-GSPECT med funksjonsvurdering 76
Kardial metabolsk evaluering med ^{18}F-FDG PET for påvisning av viabelt myokard 82
EKG-styrt ekvilibrium radionuklid ventrikulografi (planar MUGA og GSPECT) 85

KAPITTEL 8 LUNGER 90
Perfusjon. Ventilasjon 90
Reseptorer. Metabolisme. Transalveolær lekkasje/clearance. Mukociliær transport 90
Ventilasjons/perfusjons-scintigrafi (V/Q planar & V/Q SPECT) 91

KAPITTEL 9 NYRER OG URINVEIER 96
Nyrefunksjonsundersøkelser 96
Øvre urinveier 96
GFR 97
Standard renografi 98
Diureserenografi 100
Kaptoprilrenografi 102
Transplantatrenografi 104
Autotransplantatrenografi 105
Nyrescintigrafi 106

KAPITTEL 10 ABDOMEN 109
Galleveisscintigrafi 109
Erytrocyttscintigrafi (magetarmblødning, leverhemangiomer) 112
Ektopisk ventrikkelslimhinne (Meckels divertikkel) 114
Gastrointestinalt proteintap 115
Ventrikkeltømning 118
Peritoneovenøs shunt 120
Schillings test 121

KAPITTEL 11 SKJOLDKJERTELEN 123
Standard thyreoideascintigrafi med ^{99m}Tc- pertechnetat 123
Jodopptak og thyreoideascintigrafi med ^{131}I-jodid 126
Scintigrafi og opptak med ^{123}I-jodid 128

KAPITTEL 12 SKJELETT/LEDD 131
Skjelett 131
Beinmarg 131
Ledd 132
Skjelettscintigrafi 132

KAPITTEL 13 ONKOLOGI (EKSKLUSIV SKJOLDKJERTEL) 139
Radioimmundeteksjon 139
Reseptorscintigrafi 140
Uspesifikke tumorsøkere 141
^{18}F-FDG PET i onkologi 142
Pentetreotidscintigrafi 148
Depreotrid SPECT 151
Metajodbenzylguandidinscintigrafi 154
Binyrebarkscintigrafi 157
Parathyreoideascintigrafi 159
Vaktpostlymfeknutescintigrafi 161

KAPITTEL 14 INFEKSJON/INFLAMMASJON 165
Leukocyttscintigrafi 166
^{18}F-FDG PET ved inflammasjon 170

KAPITTEL 15 HEMATOLOGI 173
Erytrocytt-, plasma- og blodvolum 173
Erytrocyttvolum/blodvolum 173

KAPITTEL 16 DIVERSE 175

DEL 3 TERAPI 179

KAPITTEL 17 INNKAPSLEDE, RADIOAKTIVE KILDER 180
Teleterapi 180
Brachyterapi 180
Implantasjon 180

KAPITTEL 18 ÅPNE, RADIOAKTIVE KILDER 181
Intraarterielle radioaktive partikler 181
Interstitiell injeksjon 181
Intrakavitær installasjon 181
Metabolsk lokalisering 182
Radiojodbehandling av godartede thyreoidealidelser 183
Radiojodbehandling av cancer thyreoideae 187
^{131}I-MIBG-behandling av neuroektodermale svulster 195

Behandling med radioaktive somatostatinanaloger 197
^{89}Sr-behandling av skjelettmetastaser 198
Radioimmunterapi av non-Hodgkins lymfomer 200
Radionuklid synovektomi 202

DEL 4 APPENDIKS 205

PARAVENØS DOSIMETRI 206

BEREGNING AV AKTIVITET TIL PEDIATRISKE UNDERSØKELSER 207

ORIENTERING FOR PASIENTER SOM SKAL GJENNOMGÅ NUKLEÆRMEDISINSKE UNDERSØKELSER 208

ORIENTERING OM BEHANDLING AV HYPERTHYREOSE («FORHØYET STOFFSKIFTE») MED RADIOAKTIVT JOD 210

ORIENTERING OM BEHANDLING MED RADIOAKTIVT JOD ETTER OPERASJON FOR THYREOIDEASVULSTER 212

STIKKORD 215

DEL 1

Generell del

KAPITTEL 1

Hva er nukleærmedisin

Enkelte medisinske problemer løses lettest, mest pålitelig og med minst risiko for pasienten ved hjelp av radionuklider. Denne medisinske anvendelsen av radioaktive forbindelser til *bildediagnostisk vevskarakterisering, funksjonsundersøkelser, målsøkende terapi, samt til studium av sykdommer,* kalles nukleærmedisin.

Hva er karakteristisk for nukleærmedisinen?

Kvantitativt er diagnostikk dominerende. I tillegg til *fortynningsanalyser* som bestemmelse av blodvolum, erytrocyttvolum, totalvann etc., gjøres det regionale eller totale *organfunksjonsundersøkelser* som dels er *statiske*, og dels *dynamiske*. Viktige trekk ved nukleærmedisinen er:

1. Radioaktive forbindelser oppfører seg fysiologisk og biokjemisk som stabile forbindelser.
2. Radioaktive forbindelser gis i spormengder som ikke endrer fysiologiske og biokjemiske prosesser, og derfor tillater de undersøkelse av prosessene uten å påvirke dem.
3. Sensitiviteten er meget høy. Radioaktivitet bare på spissen av en knappenål kan sende ut signaler som får nålespissen til å se ut som flammen på en fyrstikk.
4. Nukleærmedisinske prosedyrer er lite invasive og forutsetter i regelen ikke annet enn en intravenøs injeksjon.
5. Det er minimal morbiditet og «ingen» mortalitet. Prosedyrene byr seg for poliklinisk utførelse.
6. Det er molekylær biologi og fysiologiske prosesser som ligger til grunn for bildedannelsen og vevskarakteriseringen, ikke fysikalske prosesser som elektrontetthet (transmisjons-CT), vevets ekkogene egenskaper (ultralydundersøkelser), eller fysikalsk-kjemiske forhold som protontetthet (MR-undersøkelser).
7. Bildeskarpheten kan være dårlig sammenliknet med annen bildediagnostikk, men bildekontrasten er meget høy på grunn av stor forskjell i radioaktivitetsnivå mellom normalt og patologisk vev. For eksempel kan tumorspredning til lymfeknuter oppdages med tumorsøkende radiofarmaka før lymfeknutene er blitt forstørret så mye at masseøkningen lar seg påvise med annen bildediagnostikk.
8. Fordi nukleærmedisinske undersøkelser måler regional metabolisme og funksjon og ikke struktur, kan man si at nukleærmedisin forholder seg til annen radiologi som fysiologi forholder seg til anatomi. Siden biokjemiske og funksjonelle forandringer i regelen opptrer ved sykdom før strukturendringer lar seg identifisere, kan nukleærmedisinske undersøkelser ofte påvise fokal patologi på et tidligere tidspunkt enn annen bildediagnostikk.

Omfang

Nukleærmedisin praktiseres i alle fylker unntatt Finnmark. Ca. 25 sykehus får regelmessige leveranser av radionuklider fra Institutt for energiteknikk og bruker radionuklider i den daglige rutine. Årlig utføres det ca. 50 000 nukleærmedisinske undersøkelser. Tallet tilsvarer 1,25 % av befolkningen og har vært stabilt de senere årene. I Danmark og Sverige tilsvarer undersøkelsesantallet ca. 1,5 % av befolkningen, mens man i USA har registrert en undersøkelseshyppighet svarende til 6 % av folketallet per år. Mellom 1 % og 4 % av dosene gis i terapeutisk hensikt.

Sammenliknet med røntgendiagnostikk og bruk av klinisk-kjemiske analyser har nukleærmedisin beskjedent omfang. I tillegg til fire millioner dentalrøntgen gjøres det i Norge årlig ca. fire millioner medisinske radiologiske undersøkelser, mens det rekvireres ca. ti klinisk-kjemiske analyser per innbygger, ikke medregnet prøver analysert i primærhelsetjenesten. På et regionsykehus som Rikshospitalet gjøres det i forhold til nukleærmedisinske prosedyrer i størrelsesorden dobbelt så mange ultralydundersøkelser og rene CT-undersøkelser (ikke kombinert med SPECT), mens antallet MR-undersøkelser er ca. tre ganger så høyt. Denne relative fordeling reflekterer ikke nødvendigvis situasjonen over alt. Tall fra USA publisert i 2003 viste at bildediagnostikk var fordelt med konvensjonell røntgenundersøkelse 55,5 %, ultralyd 20,5 %, CT 8,8 %, mammografi 6,0 %, nukleærmedisin 5,2 %, MRI 2,6 % og beindensitometri 1,5 %.

KAPITTEL 2

Radiofarmaka

György von Hevesy var den som introduserte bruk av radioaktivitet som sporstoff (tracer) til fysiologiske undersøkelser. Han studerte planter og dyr og ble i 1943 belønnet med nobelprisen i kjemi. Tracerprinsippet ble etter hvert tatt i bruk også i humanmedisinen. Siden hvert grunnstoff (av dem er det 115) har flere isotoper, kjenner man hele 3000 atomtyper eller nuklider, hvorav ca. 2300 er radioaktive og kalles radionuklider. Selv om utvalget av radionuklider er stort, er det bare et mindretall som har kjemiske og biokjemiske egenskaper, halveringstid og stråletype som egner seg til medisinsk bruk. For tiden er ca. 50 radionuklider kommersielt tilgjengelige på verdensbasis. De er reaktor- eller syklotronproduserte, eller fremstilt ved rensing av fisjonsmateriale.

Når radionuklider kobles til molekyler med karakteristisk in vivo-oppførsel og spesifikk biodistribusjon, taler man om et radioaktivt legemiddel hvis den radioaktive forbindelsen er fremstilt i en form egnet for tilførsel i diagnostisk eller terapeutisk hensikt. Radiofarmaka med radionuklider med tilstrekkelig lang fysisk halveringstid leveres fra legemiddelprodusenter, mens radiofarmaka som inneholder radionuklider med kort halveringstid må fremstilles lokalt fra radionuklidgeneratorer og preparasjonssett, eller fra dediserte sykehussyklotroner. Både fabrikkfremstilte radiofarmaka, generatorer og preparasjonssett er registreringspliktige og trenger markedsføringstillatelse på linje med andre legemidler. I Norge leveres ca. 30 ulike radiofarmaka, men på grunn av synonympreparater er det totale produkttallet ca. 70. Omtrent 2/3 er produsert i Norge (GE Healthcare). Det er vesentlig syklotronproduserte radionuklider som importeres, sammen med enkelte preparasjonssett.

Preparater til diagnostisk bruk

En radionuklide velegnet til diagnostisk bruk bør ha ren gammaemisjon (for å gi lav intern strålebelastning) med energi ca. 150 keV (for ikke å attenueres for meget i pasienten, men likevel lett kunne kollimeres og måles), og en fysisk halveringstid på få timer eller i hvert fall ikke særlig lenger enn nødvendig for å få adekvat registrering av undersøkelsesdata. Radionukliden bør være lett tilgjengelig til en rimelig pris og være enkel å inkorporere i et egnet radiofarmakon. ^{99m}Tc tilfredsstiller disse krav ved å være en ren gammaemitter (ubetydelig intern konversjon) med energi 140 keV og halveringstid seks timer. ^{99m}Tc ble først påvist i 1937 i skrapmateriale fra en syklotron. Sitt navn technetium – som betyr kunstig («teknisk») – fikk elementet i 1949. Man trodde nemlig den gang at Technetium ikke forekom naturlig på jorden, men i 1961 ble 1 µg påvist i fisjonsprodukter fra ^{238}U og senere også fra ^{235}U.

Technetium er tilgjengelig på norske sykehus i form av en ^{99}Mo/^{99m}Tc-generator som kan elueres flere ganger daglig i løpet av en uke. Fra ^{99m}Tc-pertechnetat ($^{99m}TcO_4^-$) i generatoreluatet fremstilles selve legemidlet ved hjelp av reagenssett under aseptiske forhold og krav til strålebeskyttelse, like før tilførselen til pasienten. Reagenssettene leveres som hetteglass med alle konstituenter som er nødvendige for å lage det aktuelle radiofarmakon, og i enkleste form er det bare å tilsette generatoreluat med ^{99m}Tc-pertechnetat.

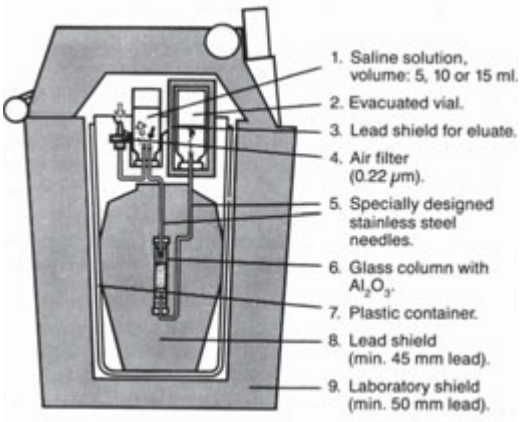
^{99m}Tc-merkede forbindelser representerer ca. 80 % av antallet administrerte doser og ca. 95 % av det totale antall Bq som anvendes medisinsk årlig. ^{99m}Tc benyttes enten som pertechnetat eller inkorporert i andre forbindelser, f.eks. ^{99m}Tc-albumin makroaggregater, ^{99m}Tc-etylcysteinat dimer (^{99m}Tc-ECD eller Neurolite®), ^{99m}Tc-dietylentriaminpentaacetat (^{99m}Tc-DTPA), ^{99m}Tc-fosforfor-

bindelser (^{99m}Tc-MDP), ^{99m}Tc-dimerkaptoravsyre (^{99m}Tc-DMSA), ^{99m}Tc-merkaptoacetyltriglysin (^{99m}Tc-MAG_3), ^{99m}Tc-hexametylpropylenaminoxim (^{99m}Tc-HMPAO eller Ceretec®), ^{99m}Tc-metoksyisobutylisonitril (^{99m}Tc-MIBI eller Cardiolite®), ^{99m}Tc-mebrofenin, ^{99m}Tc-tetrofosmin eller Myoview®), ^{99m}Tc-depreotide (NeoSpect®), ^{99m}Tc-merket albumin nanokolloid (Nanocoll®), etc.

Radiojodmerkete forbindelser kommer på annen plass i aktivitet og antall doser. Tre isotoper er i bruk: ^{125}I (^{125}I-jodthalamat, ^{125}I-serumalbumin); ^{123}I (^{123}I-jodid, ^{123}I-Hippuran, ^{123}I-metajodbenzylguanidin (^{123}I-MIBG), ^{123}I-ioflupane (DaTSCAN®), ^{123}I-β-CIT, ^{123}I-epidepride); og ^{131}I (^{131}I-jodid, ^{131}I-MIBG, ^{131}I-jodmetylnorkolesterol, ^{131}I-Hippuran). Dessuten brukes ^{131}I terapeutisk.

Positronemittere. Karbon, nitrogen og oksygen er sammen med hydrogen byggesteinene i organiske molekyler. Det eksisterer ikke gammaemitterende isotoper av disse elementene, men vi har positronemitterne ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, og ^{18}F. ^{15}O brukes hovedsakelig som ^{15}O-H_2O eller molekylært $^{15}O_2$, mens $^{13}NH_4^+$ ioner (oppfører seg som kaliumioner) er den mest brukte nitrogenformen. ^{11}C kan substitueres for stabilt karbon nær sagt hvor som helst i et hvilket som helst organisk molekyl. ^{11}C-metionin og ^{11}C-acetat er kanskje vanligst i klinisk bruk. ^{18}F kan skiftes ut med hydrogen og hydroksylgrupper. ^{18}F anvendes i særklasse mest – på verdensbasis i mer enn 90 % av alle undersøkelser med positronemittere – og da hovedsakelig i form av ^{18}F-fluorodeoksyglukose (^{18}F-FDG). ^{18}F brukes også som fluorid til skjelettscintigrafi. Andre ^{18}F-merkede spormolekyler er ^{18}F-fluorodopa, ^{18}F-fluorocholin, ^{18}F-fluoromisonidazol, og ^{18}F-FLT (fluorodeoksythymidin). Sjeldnere brukte positronemittere er ^{64}Cu, ^{124}I, ^{76}Br, ^{82}Rb og ^{68}Ga.

I tillegg til sin verdi for bildediagnostikk i klinisk rutine har positronemittere stor forskningsmessig betydning. I prinsippet kan man lage det helt ideelle spormolekylet for en hvilken som helst biokjemisk prosess og studere nær sagt hva det skal være av biologiske prosesser på molekylært nivå in vivo. Kombinasjonen av kvantitativ tomografi og positronemittere tillater måling ned til subfemtomolare konsentrasjoner av spormolekyler med en tredimensjonal oppløsning ned mot 10 μL. Studier som før måtte innskrenkes til dyreforsøk med avlivning av dyrene eller til *in vitro*-undersøkelser med β-emittere kan i stedet gjøres ikke-invasivt også på mennesker. Positronemittere og positronemisjons tomografi har fått en brobyggerfunksjon mellom basalforskning om molekylære mekanismer og klinikk. Stadig mer fremtredende er anvendelsen innen legemiddelutvikling og farmakologi.



Figur 2.1 Snitt gjennom en steril ^{99m}Tc-generator (ISOTEC®). Når det sterile, evakuerte hetteglasset (2) settes på kanylespissen, vil steril 0,9 % natriumkloridoppløsning (1) suges gjennom aluminiumoksidkolonnen (6) og ta med seg ^{99m}Tc-pertechnetat. ^{99}Momolybdat vil sitte igjen på kolonnen og desintegrere til ^{99m}Tc-pertechnetat, som på nytt kan elueres ved en senere anledning. Mellom elueringene er kolonnen tørr slik at man unngår radiolyse av vann med dannelse av H_2O_2 og frie radikaler, som kan interferere når eluatet skal brukes til merking av radiofarmaka. ^{99m}Tc-generatorene må skiftes ukentlig

Preparater til terapeutisk bruk

Den ideelle radionuklide til terapeutisk bruk bør være en partikkelemitter slik at stråledosen avgis lokalt i vevet uten å påvirke andre organer eller omgivelsene. Hensiktsmessig er α-emittere (rekkevidde i vev <100 μm, dvs. <10 cellebredder) og β-emittere

(rekkevidden i vev måles i mm). Alfaemittere er spesielt vevsødeleggende med en LET (se s. 29) som er ca. 100 ganger høyere enn det β-partikler har. Alfapartiklenes tette energiavleiring gir betydelig DNA-skade, som cellene har begrenset evne til å reparere. Også Auger- elektroner har terapeutisk effekt til tross for at rekkevidden bare er ca. 1 μm. Med så kort rekkevidde er opptak i cellekjerner en forutsetning for celledød.

I tillegg til partikkelemisjon er et visst fotonbidrag ingen ulempe for terapeutiske radiofarmaka, fordi det kan være nyttig å visualisere og kvantitere aktivitetsfordelingen med gammakamera. Av produksjonstekniske og logistiske grunner, og av hensyn til dosehastighet og problemer med eventuell kontaminasjon bør halveringstiden være av størrelsesorden et par dager. En forutsetning viktigere enn dette er det imidlertid at det terapeutiske radiofarmakon viser spesifikt opptak med høy target to background ratio. Hovedproblemet ligger på dette felt. For å oppnå effektiv celledød i tumor blir stråledosen til annet vev lett i høyeste laget.

Alfaemittere, Auger-elektroner, samt β-emittere med kort rekkevidde egner seg for mikrometastaser. Betaemittere med lang rekkevidde er uegnet ved mikrometastaser, men hensiktsmessig ved behandling av større tumorer som ikke har homogent opptak. En cocktail med blanding av β-emittere med ulik energi kan være optimal.

Den radionuklide som brukes mest er ^{131}I (^{131}I-jodid, ^{131}I-MIBG, ^{131}I-antistoffer). Eksempler på andre radionuklider i terapeutisk bruk er ^{90}Y-silikat, ^{165}Dy-ferrihydroksymakroaggregater (^{165}Dy-FHMA), ^{186}Re-sulfid og ^{169}Er-citratkolloid til behandling av ledd (de to første også brukt til behandling av cystiske tumorer); ^{89}Sr-klorid, ^{223}Ra-klorid, ^{186}Re-hydroksyetylidendiphosfonat (^{186}Re-HEDP), og ^{153}Sm-etylendiamintetrametylenphosfonat (^{153}Sm-EDTMP) til behandling av smertefulle skjelettmetastaser; og ^{211}At og ^{212}Bi bundet til antistoff til radioimmunterapi. Somatostatinanaloger merket med ^{111}In, ^{90}Y eller ^{177}Lu benyttes til behandling av nevroendokrine tumorer. Andre radionuklider med fysiske egenskaper som egner seg til terapi er ^{32}P, ^{67}Cu, ^{166}Ho og ^{188}Re. Ved siden av ^{223}Ra er ^{211}At og ^{212}Bi de eneste alfaemittere.

Bivirkninger

Annen intervensjon

De fleste utilsiktede virkninger av nukleærmedisinsk diagnostikk skyldes annen type intervensjon i tilslutning til undersøkelsen. Selv om arbeidsbelastning hos helt friske er risikofri, har belastningen hos personer mistenkt for å ha koronarsykdom en mortalitet på 1:20 000–1:30 000, og sannsynligheten for ikke dødelig hjerteinfarkt eller ventrikkeltakykardi/flimmer er ti ganger så høy. Dobutamininfusjon synes å ha en bedre risikoprofil, og adenosininfusjon skal aldri ha vært dødsårsak. Men hjerteinfarkt kan forekomme. Preparatet kan dessuten gi bronkospasme, og de fleste har subjektivt besvær mens infusjonen pågår. TRH-injeksjon gir hos 1/3 forbigående uvelhetsfølelse med kvalme, heteanfall og vannlatningstrang. Humant rekombinant TSH kan gi overømfintlighetsreaksjoner, samt nevrologiske utfall 1–3 dager etter injeksjonen hos pasienter med cerebrale eller spinale metastaser fra differensierte skjoldkjertelkarsinomer (ødem/blødning i metastasen på grunn av TSH's stimulerende effekt). Kaptopril før kaptoprilrenografi kan gi alvorlig blodtrykksfall hos hypertonikere, og furosemidinjeksjon under diureserenografi kan også gi bivirkninger. Kalium- eller natriumjodid gitt for å blokkere utilsiktet radiojodopptak i gl. thyreoidea ved binyrebark- og binyremargscintigrafi kan føre til alvorlige plager for jodallergikere, og påvirker thyreoideafunksjonen mer eller mindre hos de fleste. Morfin eller kolecystokinin gitt i tilslutning til galleveisscintigrafi kan ha plagsomme bivirkninger. Lumbalpunksjon kan gi komplikasjoner uten at noe radioaktivt preparat infunderes. Også seponering av medikamenter før undersøkelser kan gi komplikasjoner, f.eks. «rebound» hypertensjon, hjerneblødning, angina og infarkt etter brå seponering av betablokkere.

Reaksjon på radiofarmakon

Mange radiofarmaka er bærerfrie. Selv de som ikke er det, inneholder i regelen for lite aktiv substans til å ha farmakologisk effekt eller gi bivirkninger. Ingen jodallergikere reagerer f.eks. på jod i radio-

jodmerkete farmaka, selv ikke på høye aktiviteter radiojodid gitt i terapeutisk hensikt. Eksempelvis inneholder 6 GBq ^{131}I bare ca. 10 µg I. Minimumsbehovet for dette sporelementet er 1 µg/kg/døgn, og gjennomsnittsinntaket i norsk kosthold høyere enn 200 µg/døgn. I diagnostiske radiojodmerkete farmaka er jodinnholdet bare brøkdeler av mikrogram per dose. I ^{99m}Tc-preparater er technetiumkonsentrasjonen nærmest homøopatisk. En TBq (s. 29) vil inneholde 1 µg technetium, nok til 30 ^{99m}Tc-generatorer og mer enn 2000 pasientdoser. Per vektenhet er prisen på gull og edelstener for ingenting å regne sammenliknet med prisen på ^{99m}Tc.

Et radiofarmakon inneholder i regelen ikke bare det radioaktivt merkede preparat, men også umerket preparat og hjelpestoffer. I en typisk dose ^{99m}Tc-merket forbindelse er det mindre ^{99m}Tc enn det meste annet. Eksempelvis er molekylforholdet i frisklaget ^{99m}Tc-DTPA; 1 ^{99m}Tc; 12 ^{99}Tc; 1000 O_2 (fra luft); 10 000 Sn; 30 000 Al (fra generator); 300 000 DTPA.

Hjelpestoffer og umerket preparat kan leilighetsvis gi bivirkninger, og de er gjerne av immunologisk eller uspesifikk natur. Alvorlige anafylaktoide reaksjoner med mors er blitt beskrevet. Inhalasjon av aerosol har gitt dødelig forløpende astmaanfall. For høy DTPA-konsentrasjon i radiofarmakon injisert intratekalt har gitt lammelser. I nukleærmedisinens barndom injiserte man 100 x mer makroaggregatmateriale ved lungescintigrafi enn i dag, og mors ble beskrevet hos pasienter med på forhånd ekstrem lungesvikt.

Selv om anafylaktisk eller anafylaktoid reaksjon praktisk talt ikke forekommer, må man holde høy anafylaksiberedskap og ha akuttkoffert med akuttpakke for allergisjokk (injeksjonspreparat av *adrenalin*, teofyllamin, kortikosteroid, antihistamin og diazepam) for hånden der radiofarmaka injiseres.

Bivirkninger forekommer med en frekvens på 1:10 000–1:100 000. Sannsynligvis er prevalensen noe høyere siden neppe alle bagatellmessige og ikke behandlingstrengende reaksjoner rapporteres. Uansett er bivirkninger sjeldnere enn for andre medikamenter. Det har vært antydet at risikoen for bivirkning er 100 ganger lavere for radiofarmaka enn for kontrastmidler og andre legemidler. De reaksjoner som ses er utslett, kløe, elveblest, rødme, varmeføelse, hodepine, tungpustenhet, astmaanfall, kvalme, brekninger, vasovagale reaksjoner eventuelt med besvimelse og kramper, vond smak i munnen, feber (etter intratekal injeksjon) og karspasmer (etter feilaktig intraarteriell injeksjon). Utslett kommer typisk 12–18 timer etter injeksjonen, og de svinner uten behandling.

Radiofarmaka med positronemittere synes spesielt sikre. I en prospektiv amerikansk undersøkelse som inkluderte 80 000 injiserte doser ble det ikke funnet en eneste legemiddelreaksjon.

Farmakologisk overdoseringseffekt

Som nevnt er mengden radioaktivt stoff i radiofarmaka for liten til å ha farmakologisk effekt. Et unntak er metajodobenzylguanidin i preparatet ^{131}I-MIBG, som er en radiojodmerket analog av det antiadrenerge medikamentet guanetidin. Når preparatet anvendes terapeutisk, er farmakologisk effekt tenkelig, og forekommer i praksis.

Stråleeffekter

En relativt raskt innsettende stråleskade kan ses lokalt på injeksjonsstedet ved paravenøs injeksjon – også av diagnostiske preparater – og ved ekstrasynovial injeksjon av terapeutiske doser til ledd (misadministrasjoner). Teoretisk risiko for hudnekrose foreligger hvis absorbert dose overskrider 20 Gy. I praksis har lokal dose vært 200 Gy eller høyere. Hudulcerasjon etter misadministrasjon har kommet så sent som to år etter injeksjonen. Retningslinjer for beregning av lokal stråledose er gitt i appendiks under tittelen Paravenøs dosimetri. Andre lokale strålingseffekter er kvalme og brekninger, sialoadenitt og aktinisk thyreoiditt etter høye terapeutiske doser ^{131}I-jodid gitt per os.

Sene strålingseffekter er kun beskrevet etter terapidoser. Celledød også av normalt vev kan føre til beinmargsdepresjon. Etter en latenstid er det overhyppighet av cancer og leukemi. Cancer og leukemi er stokastiske stråleskader som er omtalt nærmere i kapitlet om ioniserende stråling (s. 33). ^{131}I kan også gi lungefibrose (meget sjeldent) og munntørrhet (ikke uvanlig).

Preparatdefekter. Interaksjoner. Feiladministrasjon

Menneskelige feil og sviktende kontrollrutiner kan føre til at ikke prøveholdige preparater blir anvendt enten merkingen har funnet sted hos produsent eller lokalt på sykehuset. Radioaktive urenheter kan gi opptak i andre organer enn selve målorganet. Det mest typiske eksempelet her er technetium preparasjonssett, som etter merking inneholder for stor mengde av fritt pertechnetat som vil tas opp i skjoldkjertelen, mageslimhinnen og spyttkjertler.

Andre medikamenter kan interagere og endre biodistribusjonen av radiofarmaka uten at det er feil ved selve radiofarmakon. Eksempler er redusert radiojodopptak i gl. thyreoidea etter jodholdige røntgenkontrastmidler, og redusert skjelettopptak av ^{99m}Tc-MDP etter behandling med enkelte bisfosfonater.

Feil på etiketter, pasient- og preparatforvekslinger og feil aktivitetsmålinger kan forekomme. I USA regner man med at feiladministrasjoner (maladministrasjoner) forekommer med en frekvens på 1:10 000. Dessverre er feiladministrasjoner trolig hyppigere enn dette i Norge.

Registrering av bivirkninger

Dødelige eller livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger, samt uventede eller nye bivirkninger skal den enkelte avdeling melde direkte til de regionale legemiddelinformasjonssentrene (RELIS) ved regionsykehusene, slik man gjør med andre medikamenter. Alvorlig bivirkning skal dessuten meldes til Fylkeslegen via skadeutvalg/sykehusets ledelse. Radiofarmaka bivirkninger uansett alvorlighetsgrad skal i tillegg meldes direkte til «Isotopapoteket» ved Institutt for energiteknikk. Herfra rapporteres det videre til det europeiske bivirkningsregisteret for radiofarmaka. Det er fastsatt ulike skjema for de ulike meldingene.