

Forum Sanitas

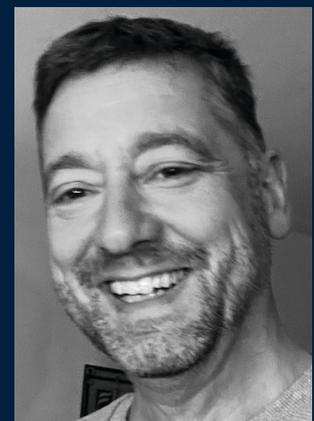
Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck aus
4. Ausgabe 2022

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie „just in time“

Prof. Dr. med. Dr. rer. medic.
Lutz S. Freudenberg, MA, MBA, MSc

Facharzt für Nuklearmedizin
Ärztliches Qualitätsmanagement
ZRN Rheinland und ZRN MVZ GmbH
www.zrn-info.de



Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie „just in time“

Die Nuklearmedizin nutzt radioaktive Substanzen in Diagnostik und Therapie. Dabei werden Radionuklide (Tracer) in den Körper eingebracht, die eine definierte Halbwertszeit und Pharmakokinetik besitzen. Daraus ergeben sich spezielle Anforderungen an die Logistik und die medizinischen Abläufe.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Neben den bildgebenden Verfahren durch Magnetfelder (Magnetresonanztomographie (MRT)), Röntgenstrahlen (Computertomographie (CT), Mammographie) und Schallwellen (Sonographie) nutzt die Nuklearmedizin radioaktive Substanzen zur bildgebenden Diagnostik. Während mit CT, MRT und Sonographie in erster Linie die Anatomie dargestellt wird, wird in der Nuklearmedizin die Funktion bzw. der Stoffwechsel der jeweiligen Körperregion visualisiert. Die häufigsten nuklearmedizinischen Untersuchungen sind Schilddrüsen-, Skelett-, Myokard-, Nierenfunktions- und Lungenszintigraphie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dabei wird dem Patienten eine sehr geringe Menge einer radioaktiven Substanz (Radioisotope/Tracer) appliziert. Die Substanz verteilt sich, ohne den Stoffwechsel aufgrund der minimalen Wirkstoffmenge zu beeinflussen¹ und kann dann mit Hilfe von hochempfindlichen Kameras detektiert und gemessen werden. Hierzu werden je nach verwendetem Tracer verschiedene Geräte genutzt (Gammakameras, PET,

Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)).

Die Radioaktivität ermöglicht so quasi eine „live-Übertragung“ des Stoffwechsels bzw. des zu untersuchenden Organs. Die Strahlenexposition ist dabei vergleichbar mit einer Röntgenuntersuchung und liegt je nach Zielregion z. B. für die Nierenszintigraphie zwischen 0,3mSv bis 8mSv für eine PET.

Je nachdem was für eine Substanz eingesetzt wird, können unterschiedliche Stoffwechselprozesse dargestellt werden. Verwendet man ein Knochenmineralsalz, so lagert sich dieses am Knochen an und entsprechend wird der Knochenstoffwechsel dargestellt, beispielsweise um entzündliche Gelenkveränderungen oder Knochenmetastasen zu detektieren. Zur Diagnostik von Harnabflussbehinderungen werden Tracer verwendet, die direkt nach der Injektion wieder über die Nieren ausgeschieden werden. Nutzt man eine Substanz, die sich im Herzmuskel verteilt, lässt sich die Durchblutungssituation des Organs darstellen und eine mögliche kardiologische Erkrankung nachweisen (siehe Abbildung 1).

Eine weitere häufige Untersuchung wird mit einem radioaktiv markierten Zucker durchgeführt. Der markierte Zucker nimmt am Energiestoffwechsel des Körpers teil und so können über einen erhöhten Zuckerstoffwechsel vitale Tumorerkrankungen oder auch Entzündungsherde dargestellt werden (siehe Abbildung 2).

¹ Um die Verdünnungsverhältnisse im mmol-Bereich zu illustrieren, bieten sich Bilder an: 1kg Zucker im Bodensee verteilt, entspricht in etwa den Verdünnungen wie sie in der Nuklearmedizin verwendet werden.



Prof. Dr. med. Dr. rer. medic.
Lutz S. Freudenberg

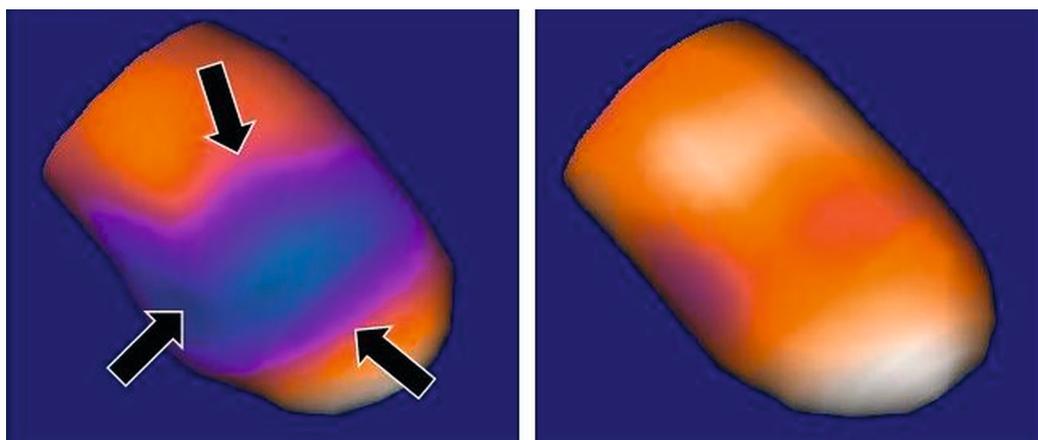


Abb. 1: Myokard-SPECT einer 57-jährigen Patientin. Das linke Bild zeigt die Durchblutung des Herzens unter Stressbedingungen, das rechte unter Ruhebedingungen. Gut zu erkennen: Die Vorderwand des Herzens wird unter Stress weniger intensiv durchblutet ist (lila Areal, markiert mit schwarzen Pfeilen) als unter Ruhebedingungen. Dieses Bild weist auf eine signifikante koronare Herzkrankheit hin.

Gemeinsam ist allen nuklearmedizinischen Untersuchungen, dass die Aufnahmen den Stoffwechsel abbilden. Diese Veränderungen können, müssen aber nicht mit der anatomischen Bildgebung (z. B. CT) übereinstimmen. Das bedeutet, die Informationen sind oft synergistisch, daher werden die Methoden auch häufig diagnostisch nebeneinander eingesetzt.

Nuklearmedizinische Therapie

In der nuklearmedizinischen therapeutischen Anwendung werden Radiopharmaka mit Beta- oder seltener Alphastrahlung eingesetzt. Radiotherapeutika verfügen über eine andere Strahlenqualität als radioaktive Diagnostika, denn es werden Substanzen genutzt, die eine geringe Eindringtiefe aber eine hohe Energie haben. Durch diese besonderen Eigenschaften erfolgt die gewünschte therapeutische Bestrahlung nur am definierten Zielort, während das umgebende Gewebe geschont wird und keine oder nur eine sehr geringe Strahlenexposition erfährt. Diese nuklearmedizinische Behandlung wird bevorzugt bei Schilddrüsenerkrankungen (Radiojodtherapie), beim Prostatakarzinomen und weiteren Tumorerkrankungen (Radiopeptidtherapie) eingesetzt, kann dem Patienten aber auch als gut etablierte und effektive Therapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Radiosynoviothese (RSO)) angeboten werden.

Abbildung 3 zeigt in einem Überlagerungsbild die Verteilung des bei der RSO verwendeten β -Strahlers im Gelenk einer Rheuma-Patientin. Die entzündete Gelenkschleimhaut wird nach der therapeutischen Bestrahlung abgebaut und durch eine neue sogenannte „Neosynovia“ ersetzt.

Die RSO führt in ca. 70 % der Fälle zu einer langanhaltenden signifikanten Reduktion der Schmerzsymptomatik.

Produktion und Umgang mit Radiopharmaka

Radioaktiver Zerfall als kritischer Zeitfaktor

Alle in der Nuklearmedizin verwendeten Radionuklide haben die Gemeinsamkeit einer relativ kurzen Halbwertszeit. In der Diagnostik liegt diese bei den am häufigsten verwendeten Nukliden zwischen knapp 2 Stunden für ^{18}F und 6 Stunden für $^{99\text{m}}\text{Tc}$, bei den therapeutischen Nukliden etwas höher mit Halbwertszeiten zwischen 64 Stunden für ^{90}Y bis hin zu 8 Tagen für ^{131}I und 9,3 Tagen für ^{169}Er .

Herstellung und Transport der in der Nuklearmedizin verwendeten Radiopharmaka sind von einer bestimmten Logistik abhängig, da die Anlieferung der radioaktiven Substanzen aufgrund des schnellen Zerfalls in engen definierten Zeitfenstern erfolgen muss. Vergehen von der Herstellung bis zur Verwendung im Patienten zwei Halbwertszeiten sind nur noch 25 % der ursprünglichen Aktivität vorhanden, nach fünf Halbwertszeiten nur noch ca. 3 %. In der konventionellen Nuklearmedizin mit Gammakameras und SPECT wird dieses Problem gelöst, indem die eigentliche Präparation des verwendeten Tracers vor Ort in den lokalen sogenannten Heißlaboren stattfindet. Man macht sich hier zunutze, dass in >95 % der Untersuchungen der klinischen Routine Tracer verwendet werden, die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als radioaktive Komponente enthalten. Dieses $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kann über Molybdän-Generatoren direkt in den nuklearmedizinischen Einrichtungen für die Patientenversorgung gewonnen werden. Die Molybdän-Generatoren enthalten mit ^{99}Mo eine Substanz, die zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zerfällt – und das mit einer Halbwertszeit des ^{99}Mo von 66 Stunden. Das bedeutet, dass mit einem Generator das Tochternuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in einem sogenannten „Elutionsprozess“ über mehrere Tage für die Patientenversorgung vor Ort gewonnen werden kann.

Infolge wird das verwendete Zielmolekül mit dem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ unter definierten Bedingungen markiert. Nach einer entsprechenden Qualitätskontrolle, in der die adäquate Verbindung der beiden Substanzen do-

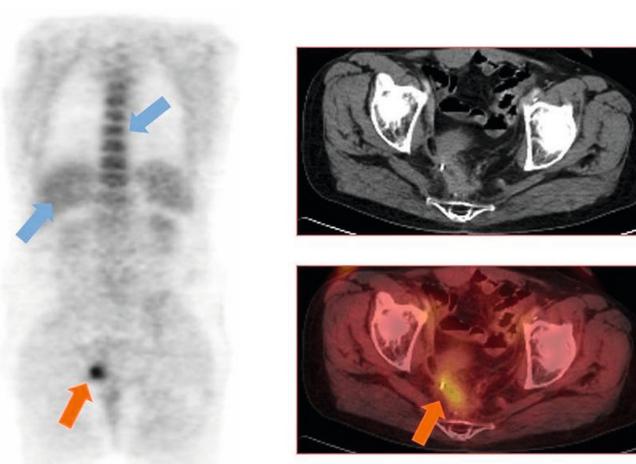


Abb. 2: Darstellung des Zuckerstoffwechsels in einem 76-jährigen Patienten mit einem wiederkehrenden Enddarmtumor, der im CT nicht von Narbengewebe unterschieden werden kann. Der Tumor stellt sich mit erhöhtem Metabolismus dar (orangener Pfeil). Der „normale“ Zuckerstoffwechsel beispielsweise in Leber und Knochenmark (blaue Pfeile) ist deutlich zu erkennen.

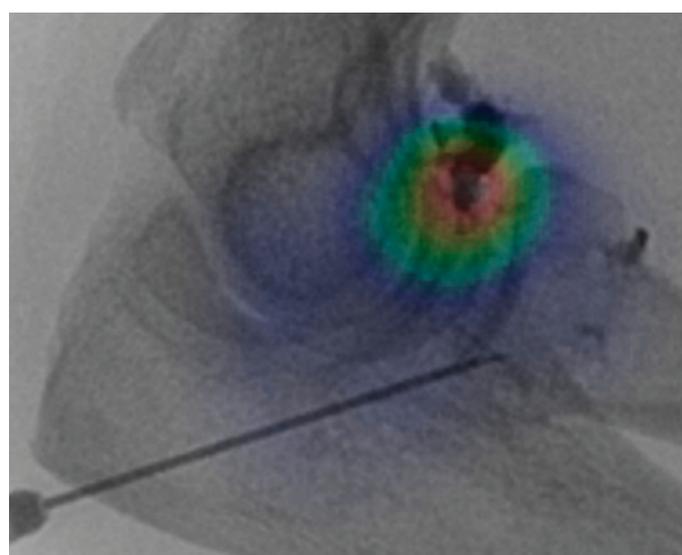


Abb. 3: Überlagerungsbild aus Röntgendurchleuchtung und Verteilungszintigramm nach RSO bei einer 40-jährigen Patientin mit einer rheumatoïden Arthritis. Das Bild zeigt die korrekte Lage der verwendeten Nadel und die farblich dargestellte Verteilung der radioaktiven Substanz im Gelenk.

kumentiert wurde, kann der Wirkstoff am Patienten eingesetzt werden. Diese Direktversorgung „just-in-time“, ermöglicht eine große Flexibilität, so dass letztlich alle $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Untersuchungen mit sehr kurzer Vorbereitungszeit durchgeführt werden können.

Die beschriebenen Molybdän-Generatoren werden in einem aufwendigen Prozess von auf Radiopharmaka spezialisierten Herstellern (z. B. Curium Pharma) produziert.

Der Produktionsprozess besteht aus mehreren Schritten:

- Uran-Beschaffung
- Produktion eines sogenannten Targets mit dem das Uran weiterverarbeitet werden kann
- Verarbeitung des Targets in der Molybdänproduktion
- Bestrahlung des Targets in einem Kernreaktor mit hohem Neutronenfluss bei der aus ^{98}Mo ^{99}Mo hergestellt wird.
- Produktion von Generatoren mit definierten Aktivitätsmengen mit entsprechenden Abschirmungen
- Transport des Generators mit einem entsprechenden Risikomanagement aufgrund der Radioaktivität



Abb. 4: Produktion von Molybdän-Generatoren in einem GMP-Labor mit entsprechenden Strahlenschutzvorrichtungen (Quelle: C. Töllner, Curium Pharma)

Es ist auch ohne detaillierte Fachkenntnis nachvollziehbar, dass ein solcher mehrdimensionaler Produktionsprozess mit zahlreichen potentiellen Risiken einhergehen kann. Sollten aufgrund von Wartungen und/oder Störfällen nicht genügend Reaktoren zur Verfügung stehen, könnte das eine Reduktion oder auch einen kompletten Ausfall der Generatorproduktion bedeuten. Da die weltweite Ressource an Reaktoren, die zur Herstellung von Molybdän-Generatoren erforderlich sind, sehr begrenzt ist und nicht mit allen Ländern in denen es Reaktoren gibt, Kooperationsverträge möglich, erlaubt oder vertretbar sind, kommt es immer wieder zu Engpass-Situationen in denen weniger (medizinisch dringend benötigte) Generatoren geliefert werden können oder die Produktion längerfristig nicht erfolgen kann. Diese Szenarien haben mittelbare Konsequenzen für die Patientenversorgung vor Ort, da ohne ^{99m}Tc der überwiegende Anteil an konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik nicht durchgeführt werden kann.

Ähnliches gilt für die Herstellungsprozesse von anderen Radiopharmaka. Auch diese sind aufwendig und unterliegen – wie bei der pharmazeutischen Herstellung vorgeschrieben – strengen Qualitätskontrollen. Kommt es hier (wie bei jeder Qualitätskontrolle denkbar) zu Auffälligkeiten, so müssen die entsprechenden Substanzen überprüft werden. In einem solchen Fall kann es dazu kommen, dass Lieferungen ausfallen. Anders als bei nicht-radioaktiven Arzneimitteln, bei denen eine Vorratshaltung möglich ist und entsprechende Ausfälle aus Lagerbeständen kompensiert werden können, ist das bei der Verwendung von radioaktiven Substanzen aufgrund des schnellen Zerfalls nicht möglich. Die üblichen im Hintergrund ablaufenden Qualitätsmaßnahmen haben auch in die-

sem Zusammenhang einen direkten Einfluss auf die Patientenversorgung, indem Therapien ausfallen oder verschoben werden müssen. Ergänzend zu den auf Radiopharmazie spezialisierten Firmen, werden auch in universitären Strukturen eigene radiopharmazeutische Labore betrieben, die unter ähnlichen Rahmenbedingungen mit identischen Herausforderungen arbeiten müssen.

Strahlenschutz als Qualitätsmerkmal

Der Strahlenschutz ist ein relevantes Qualitäts- und Sicherheitsmerkmal in der Nuklearmedizin. Der Strahlenschutz betrifft zum einen die sichere Herstellung und den sicheren Transport, aber auch den korrekten Umgang vor Ort und die Anwendung am Patienten.

In Deutschland werden auf Antrag über die jeweiligen Bezirksregierungen Umgangsgenehmigungen an nuklearmedizinische Einrichtungen vergeben. In den rechtlichen Vorgaben ist klar definiert, was unter welchen Bedingungen wie zu erfolgen hat, welche Strahlenschutzmaßnahmen erforderlich sind, und wer mit den radioaktiven Substanzen nach strengen Richtlinien umgehen darf. Diese Vorgaben werden durch regelmäßige (teils unangekündigte) Begehungen überprüft. Ohne eine Umgangsgenehmigung ist es auch nicht möglich, radioaktive Substanzen zu beziehen und sowohl der Bezug als auch die Abgabe von radioaktiven Substanzen muss der Behörde monatlich gemeldet werden. Ähnliches gilt für die radiopharmazeutischen Firmen, die nur mit entsprechenden Genehmigungen produzieren und liefern dürfen.

Neben diesen strukturellen Rahmenbedingungen liegt der Strahlenschutz in der nuklearmedizinischen Einrichtung in der Verantwortung der Fachärzte mit entsprechender Expertise.

Dem Nuklearmediziner obliegt die Überwachung der Abläufe und Vorgaben und bei der konkreten Untersuchung die Verantwortung für den Patienten. Das bedeutet, es muss die rechtfertigende Indikation für die Untersuchung gestellt werden – also die Frage beantwortet werden, ob der Einsatz von ionisierender Strahlung medizinisch sinnvoll und angemessen ist. Hiermit verbunden ist die Verantwortung zur entsprechenden Aufklärung der Patienten und der korrekten Durchführung der Untersuchung bzw. der Therapie.

Fazit

Der Einsatz von radioaktiven Substanzen ermöglicht eine funktionelle molekulare Diagnostik und zielgerichtete Therapie vielerlei Erkrankungen und ist seit Jahrzehnten breit in die medizinische Versorgung integriert.

Die kurzen Halbwertszeiten der verwendeten radioaktiven Substanzen bedingen einige logistische Herausforderungen, die in seltenen Fällen auch Einfluss auf die klinische Versorgung nehmen können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. Lutz S. Freudenberg, MA, MBA, MSc
 Facharzt für Nuklearmedizin
 Ärztliches Qualitätsmanagement
 ZRN Rheinland und ZRN MVZ GmbH
 Überseite 88
 41352 Korschenbroich
 www.zrn-info.de

■ Weitere Informationen:
 www.curiumpharma.com/de