

Productie en klinische toepassingen van [¹⁵O]-gelabelde gassen

C.M. van Rij^{a*}, M.G.G. Sturkenboom^b, G. Luurtsema^c en E.J.F. Franssen^d

^a Apotheek, Klinische Farmacie en Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

^b Klinische Farmacie, Apotheek en Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

^c Nucleaire Geneeskunde en PET research, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

^d Apotheek Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

* Correspondentie: k.vanrij@akf.umcn.nl.

Kernpunten

- [¹⁵O]-gassen vinden als radiofarmaca toepassing in de neurologie en de cardiologie.
- De zeer korte halfwaardetijd van ¹⁵O vereist snelle bereiding en kwaliteitscontrole en daarnaast validatie van het proces.
- Onderzoek met [¹⁵O]-gassen kan alleen plaatsvinden in centra die de beschikking hebben over een cyclotron, omdat vanwege de korte halfwaardetijd transport onmogelijk is.

Positronemissietomografie (PET) kan toegepast worden om in vivo fysiologische processen kwalitatief en kwantitatief te meten. De achtergrond van deze techniek is eerder in dit tijdschrift beschreven [1-3]. De meest toegepaste PET-nucliden zijn ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N en ¹⁵O. ¹⁵O wordt meestal toegepast in de vorm van gelabeld water ([¹⁵O]H₂O) [3]. Een andere toepassing van deze nuclide is als gas: in de vorm van zuurstof ([¹⁵O]O₂), koolstofmonoxide ([¹⁵O]CO) en koolstofdioxide ([¹⁵O]CO₂).

Met [¹⁵O]O₂ is het mogelijk het zuurstofmetabolisme te meten (figuur 1) en met [¹⁵O]CO het bloedvolume [4, 5]. [¹⁵O]CO₂ wordt toegepast als alternatief voor [¹⁵O]H₂O voor het meten van de cerebrale perfusie [6]. Een groot voordeel van de radionuclide ¹⁵O is de korte halfwaardetijd (123 seconden). Hierdoor zijn de onderzoeken snel te herhalen en is de stralingsdosis beperkt. Vanwege deze korte halfwaardetijd dienen de kwaliteitsborging van het productieproces en de logistiek echter te voldoen aan hoge eisen [3]. Het proces van productie tot aan toediening neemt slechts enkele minuten in beslag. Goede logistiek en afstemming tussen bereiding, analyse en toepassing zijn essentieel. Door de korte halfwaardetijd is de toepassing van ¹⁵O alleen mogelijk in centra die de beschikking hebben over een eigen cyclotron.

In dit artikel wordt de productie en kwaliteitscontrole van [¹⁵O]-gassen beschreven. Daarnaast worden kort de verschillende toepassingen in klinisch onderzoek belicht.

Abstract

Production and clinical application of [¹⁵O]-labelled gasses

Positron Emission Tomography (PET) is used for in vivo measurement of physiological processes, both qualitatively and quantitatively. ¹⁵O is a radionuclide that is regularly used in PET. Next to its use in [¹⁵O]H₂O, it is also used as a radioactive gas. [¹⁵O]O₂, [¹⁵O]CO and [¹⁵O]CO₂ are inhaled for use in both cardiology and neurology for determining oxygen metabolism, blood volume and cerebral perfusion. [¹⁵O]-gasses have a very short half-life of about 2 minutes, which makes validation of the production process, rapid synthesis and rapid analysis inevitable. This requires extensive logistics and the use of an on-site cyclotron.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(3):69-71

Bereiding

Afhankelijk van het uiteindelijke product bestaat de bereiding van [¹⁵O]-gassen uit een of twee stappen: de productie van de ¹⁵O-nuclide met het cyclotron en eventueel de daaropvolgende radiochemische omzetting naar [¹⁵O]O₂, [¹⁵O]CO₂ en [¹⁵O]CO. Voor de inkeuring van het radioactieve gas is een aparte synthese gepland voorafgaand aan de synthese(s) voor toediening aan de patiënt. De kwaliteitscontrole vindt plaats direct na productie van de radiofarmaca.

Productie radionuclide

Er zijn twee methoden om [¹⁵O]O₂ met een cyclotron te produceren: door bestraling van het targetgas [¹⁵N]N₂ met protonen [kernvergelijking ¹⁵N(p,n)¹⁵O] en door bestraling van [¹⁴N]N₂ met deuteronen [¹⁴N(d,n)¹⁵O].

Radiochemische synthese, formulering en voor toediening gereedmaken

Het [¹⁵O]O₂ wordt in de target van het cyclotron gevormd gedurende een bestralingstijd van circa zeven minuten. Langer bestralen dan zeven minuten is niet zinvol, aangezien er dan een evenwichtssituatie ontstaat waarin evenveel [¹⁵O]O₂-gas gevormd wordt als er fysisch verval. Ook kunnen er bijproducten ontstaan zoals [¹¹C]-gassen, die bij langer bestralen een groter percentage van het gevormde gas gaan uitmaken. Dat is ongewenst, aangezien de bijproducten als positron-emitters worden mee gemeten tijdens de PET-scan.

De vorming van [¹⁵O]CO vindt plaats in een gas-process unit. Hierin bevinden zich de ovens met kolommen en gasflowregelaars. Het [¹⁵O]O₂ wordt over een kolom geleid met 0,8 g actieve kool bij een temperatuur van 975°C. Voor toediening aan de patiënt wordt het

Tabel 1Specificaties van [¹⁵O]-gassen [7]

Test	[¹⁵ O] ₂ -eis Ph.Eur. 6de ed.	[¹⁵ O]CO-eis Ph.Eur. 6de ed.	Uitvoering
Uiterlijk	kleurloos gas	kleurloos gas	niet van toepassing
Radiochemische zuiverheid	≥97% [¹⁵ O] ₂	≥97% [¹⁵ O]CO	online, elke batch
Halfwaardetijd	1,9-2,2 min	1,9-2,2 min	periodiek
Gammaspectrum	511 keV (sompiek 1022 keV)	511 keV (sompiek 1022 keV)	periodiek
Radionuclidische zuiverheid	≥99% ¹⁵ O	≥99% ¹⁵ O	periodiek

gas over een kolom Ascarite (natriumhydroxide, gecoat silica) geleid om het radioactieve bijproduct CO₂ (zowel [¹⁴C]CO₂ als [¹⁵O]CO₂) voor meer dan 99% weg te vangen.

Kwaliteitscontrole

De productie van [¹⁵O]-gassen is gevalideerd. De specificaties waaraan [¹⁵O]-gassen moeten voldoen zijn vastgesteld op basis van de monografie in de geldende Europese Farmacopee [7]. In tabel 1 zijn de specificaties weergegeven. Elke nieuwe batch van het targetgas wordt ingekeurd en bij elke verandering in het productieproces wordt een initiële validatie uitgevoerd.

De korte halfwaardetijd maakt een volledige kwaliteitscontrole voorafgaand aan de toediening onmogelijk. Validatie vooraf zal uitgewezen moeten hebben dat de radionuclidische en de radiochemische zuiverheid voldoende zijn. De radiochemische zuiverheid van de [¹⁵O]-gassen wordt gecontroleerd met online gaschromatografie met radioactiviteitsdetectie (figuur 2). De kwaliteitscontrole vindt online plaats om de stralenbelasting van de medewerkers te minimaliseren.

Dosering

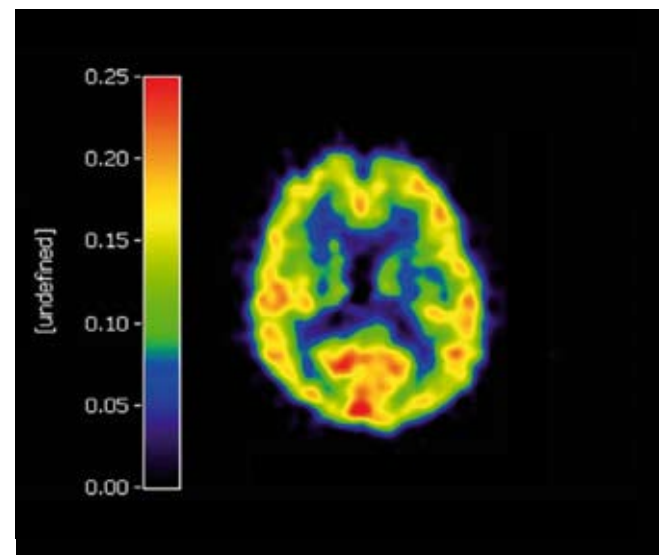
De stralenbelasting voor een patiënt ten gevolge van inhalatie van [¹⁵O] in de vorm van [¹⁵O]₂ is laag (vele malen lager dan bij bijvoorbeeld die van een CT-scan). De dosis, die wordt toegediend als bolus via inhalatie van [¹⁵O]CO of [¹⁵O]₂, is 2-4 GBq en van deze dosis komt maximaal 10% in de bloedbaan terecht. Vanwege de korte halfwaardetijd is reeds na 15 minuten de toegediende activiteit in het lichaam verdwenen. De totale massa [¹⁵O]-gas die wordt toegediend is minimaal (nano- of picomolen). Omdat het gas in tracerhoeveelheden en niet in farmacologische of toxische hoeveelheden wordt toegediend, heeft het geen nadelig effect voor de patiënt.

Klinische toepassingen

In het algemeen vinden [¹⁵O]-gassen toepassing in de klinische vakgebieden cardiologie en neurologie. Alle toepassingen zijn nog in de fase van klinisch onderzoek.

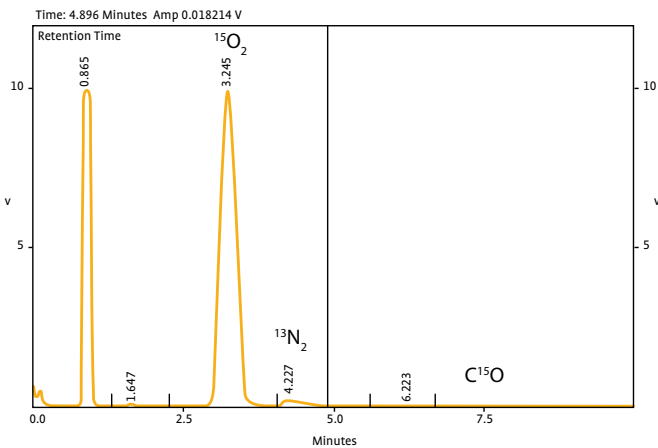
Cardiologie

Onderzoek binnen de cardiologie met [¹⁵O]-gassen is met name gericht op de bepaling van het metabole zuurstofmetabolisme van het myocard. Bij bepaalde aandoeningen is de relatie tussen zuurstofvraag en zuurstofaanbod verstoord en wil men meer

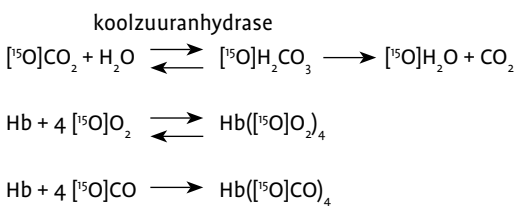
Figuur 1Niet-afwijkende PET-scan met [¹⁵O]₂-gas: meting van zuurstofconsumptie in de hersenen

informatie over de zuurstofconsumptie van het myocard. Deze parameter moet meer informatie geven over de pathofysiologie en de metabole consequenties van cardiale aandoeningen [4]. Ook is de relatie tussen het regionale myocardmetabolisme en de contractiekracht bij mensen met en zonder cardiale aandoeningen in onderzoek. Voordeel van onderzoek met [¹⁵O]-tracers is dat het een niet-invasieve manier is om deze onderzoeken uit te voeren. Meestal worden bij deze onderzoeken meerdere [¹⁵O]-gassen na elkaar gebruikt. Hierbij wordt [¹⁵O]₂ gebruikt voor directe informatie over het metabole zuurstofverbruik. [¹⁵O]CO₂ wordt na inhalatie in de long door koolzuuranhydrase omgezet naar [¹⁵O]H₂O. Farmacokinetisch is dat vergelijkbaar met een continu infuus van [¹⁵O]H₂O in de bloedbaan. Hiermee kan de bloedflow in organen, zoals tumoren en hersenen, bepaald worden. [¹⁵O]CO bindt aan hemoglobine en het ¹⁵O blijft in deze vorm intravasaal. Hiermee is het bloedvolume in weefsel of organen te bepalen (figuur 3) [5, 8].

Figuur 2
 Chromatogram van $^{15}\text{O}_2$ -gas met weergave van de radioactiviteit, gebruikt voor bepaling van de radiochemische zuiverheid



Figuur 3
 Reactieschema ^{15}O -gasen



Neurologie

In feite worden bij PET-onderzoek met ^{15}O -gasen in de neurologie dezelfde parameters gemeten als in de cardiologie. Metingen van de cerebrale bloedflow, het cerebrale bloedvolume en het zuurstofmetabolisme worden gebruikt voor het onderzoeken van de pathofysiologie van verschillende vasculaire hersenaandoeningen (figuur 4). Op deze manier is bijvoorbeeld onderzocht of vroege hemodynamische

en metabole veranderingen optreden na subarachnoidale bloedingen [6] en is onderzoek gedaan naar de frontale en de temporale functie bij schizofreniepatiënten [9]. Daarnaast worden deze radioactieve gasen toegepast bij onderzoek naar de pathofysiologie van occlusieve cerebrovasculaire aandoeningen [10].

Conclusie

^{15}O -gasen vinden als radiofarmaca toepassing in de klinische vakgebieden neurologie en cardiologie. De zeer korte halfwaardetijd vereist een snelle bereiding en kwaliteitscontrole en daarnaast validatie van het proces. Onderzoek met ^{15}O -gasen kan alleen plaatsvinden in centra met de beschikking over een cyclotron, omdat vanwege de korte halfwaardetijd van ^{15}O transport onmogelijk is.

LITERATUUR

- 1 Fransen EJF, Wilhelm AJ, Comans EFI, et al. Radiofarmaca voor positronemissietomografie. ^{18}F fludeoxyglucose geschikt voor meting van regionale glucoseconsumptie in weefsel en tumoren. *Pharm Weekbl.* 2000;135(46):1704-10.
- 2 Dijkstra YP, Verschoor H, Windhorst AD, et al. De benzodiazepine-receptor in beeld. ^{11}C Flumazenil-PET. *Pharm Weekbl.* 2003;138(12):416-22.
- 3 van Essenberg M, Luurtsema G, Lammertsma AA, et al. Een spoortje radioactief water. Productie en klinische toepassingen van $\text{H}_2[^{15}\text{O}]\text{-PET}$. *Pharm Weekbl.* 2004;139(12):400-5.
- 4 Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial metabolic rate of oxygen by $^{15}\text{O}_2$ inhalation and positron emission tomography. Experimental validation. *Circulation.* 1996;94:808-16.
- 5 Agostini D, Iida H, Takahashi A, et al. Regional myocardial metabolic rate of oxygen measured by $\text{O}_2\text{-}^{15}$ inhalation and positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. *Clin Nucl Med.* 2001;26(1):41-9.
- 6 Frykholm P, Andersson JL, Langstrom B, et al. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(1):25-32.
- 7 European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia.* 6de ed. Straatsburg: Council of Europe; 2007.
- 8 Bigler RE, Sgouros G. Biological analysis and dosimetry for ^{15}O -labeled O_2 , CO_2 and CO gases administered continuously by inhalation. *J Nucl Med.* 1983;24:431-7.
- 9 Heckers S, Goff D, Schacter DL, et al. Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1117-23.
- 10 Ito H, Kanno I, Kato C, et al. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(5):635-43.

Figuur 4
 PET-scan: meting van bloedvolume met ^{15}O CO-gas. Bij de pijlen is asymmetrie tussen links en rechts zichtbaar als gevolg van stenose van de arteria carotis

