

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: Yvonne H. Rasmussen, Anæstesiologisk Afdeling 532, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: yhr@dadlnet.dk

Antaget: 22. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Swiet de M. Maternal mortality: confidential enquires into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:760-6.
- Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L et al. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a metaanalysis of obstetrical studies. *Can J Anesth* 2003;50:460-9.
- Jenkins JG, Khan MM. Anaesthesia for caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. *Anaesthesia* 2003;58:1114-8.
- Reynolds F. Regional analgesia in obstetrics. A millennium Update. Heidelberg: Springer Verlag, 2000.
- Riley ET. Regional anesthesia for cesarean section. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2003;7:204-12.
- Sundhedstyrelsen: Fødsler og kejsersnit 1982-2003. Sundhedsstatistik. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
- Lertakymanee J, Chinachoti T, Tritrakarn T et al. Comparison of general and regional anesthesia for cesarean section; success rate, blood loss and satisfaction from a randomised trial. *J Med Assoc Thai* 1999;82:672-80.
- Gogarten W. Spinal anaesthesia for obstetrics. *Best Pract Res Clin Anesth* 2003;173:377-92.
- Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1999;6:1999-27.
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomised controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;94:920-6.

Somatostatinreceptorskintigrafi

Overlæge Karin Rasmussen, overlæge Jørn Theil Nielsen & overlæge Michael Rehling

Århus Sygehus, Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin

Somatostatinreceptorskintigrafi (SRS) er et eksempel på molekylær billeddiagnostik, hvilket betegner en ikkeinvasiv billedmæssig fremstilling af molekyler, genetiske og cellulære processer in vivo. Neuroendokrine tumorer (NET) har en høj tæthed af somatostatinreceptorer, og SRS revolutionerede diagnostikken af disse, da metoden blev tilgængelig i 1989. SRS er siden blevet guldstandard ved *staging* (dvs. bestemmelse af lokalisation og udbredelse af primær tumor og metastaser) af karcinoid tumor [1, 2].

Somatostatin er et peptidhormon, som secernerer i hypothalamus og i gastrointestinkanalen/pancreas. Somatostatin har multiple fysiologiske funktioner, herunder inhibition af sekretionen af en række hypofysære og gastrointestinale hormoner samt antiproliferativ og en vis immunregulerende effekt. Virkningen af somatostatin medieres via receptorer på cellernes overflade. Man kender fem receptorsubtyper. Receptorbærende celler er identificeret i centralnervesystemet, gastrointestinkanalen og på overfladen af mange celler af neuroendokrin og nogle af ikkeneuroendokrin oprindelse, f.eks. lymfocytter.

Også mange tumorer, først og fremmest neuroendokrine, udtrykker somatostatinreceptorer, hvilket er baggrunden for den stigende anvendelse af radioaktivt mærkede syntetiske somatostatinanaloger til både diagnostik og behandling. Den

mest benyttede analog er octreotid, som har en høj affinitet for subtype 2 og i nogen grad for subtype 3 og subtype 5. Subtype 2 er dominerende i de fleste tumorer, men de øvrige subtyper er også hyppigt identificeret. Kun subtype 4 er sjældent til stede.

Udførelse og tolkning

¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-Octreotid (¹¹¹In-pentetreotid) er et kommercielt tilgængeligt octapeptid med handelsnavnet OctreoScan.

200 MBq ¹¹¹Indium/10 µg octreotid injiceres intravenøst. Stoffet udskilles primært renalt; kun ca. 2% udskilles hepatobiliært. ¹¹¹Indium har en halveringstid på 2,8 dage, hvilket betyder, at der kan foretages billedoptagelse i op til tre dage efter indgift. Der skannes første gang efter 24 timer, hvor signal/baggrundratio er højest. Eventuelt foretages senere optagelser efter 48 timer og 72 timer, hvis den hepatobiliære udskillelse giver forstyrrende aktivitetsoptagelse i tarmindeholdet. Dette problem søges forebygget ved behandling med lanxantia. Der foretages skanning af caput og hele truncus med både planare og tomografiske optagelser (*single photon emission computed tomography* (SPECT)). SPECT er særlig vigtig i abdominalregionen. Behandling med somatostatinanalog kan fortsætte under SRS, da den ikke har nogen betydende indflydelse på resultatet [1].

Normalt ses høj aktivitetsoptagelse i nyrer, lever, milt og glandula thyreoidea. Der ses varierende optagelse i hypofyse, spytkirtler og binyrer (hvoraf højre normalt ikke kan erkendes visuelt pga. den høje leveraktivitet).

I øvrigt ses patologisk aktivitetsoptagelse i foci med høj so-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Indikationer for undersøgelsen

For *neuroendokrine* tumorer (karcinoide tumorer, gastroenteropankreatiske tumorer, ekstra-adrenale fæokromocytomer, paragangliomer, medullære thyreoideakarcinomer, ektopisk ACTH-producerende tumorer):

1. *Staging* (ved primær tumor og metastaser).
2. Bestemmelse af receptorstatus med henblik på indikation for behandling.
3. Primær diagnostik (sjældent).

For visse *ikke-neuroendokrine* sygdomme (lungetumorer, granulomatøse sygdomme m.fl.):

1. Diagnostik og lokalisering.

Figur 1. Indikationer for somatostatinreceptorkintigrafi.

matostatinreceptordensitet. Dette forekommer ved de indikationer, som er nævnt i **Figur 1**. Aktivitetsoptagelse kan dog også forekomme ved andre tilstande end den, patienten er henvist for, f.eks. ses optagelse i inflammerede områder, i nogle benigne tumorer (hamartomer, tymomer), i bi/restmilt m.fl. Disse forhold har selvstændigt indflydelse på specificiteten af SRS og kræver et grundigt kendskab til patientens anamnese, resultatet af andre billeddiagnostiske undersøgelser og biokemi m.m. ved tolkning af undersøgelsen.

Stråledosis til voksne er ca. 11 mSv, mens den er noget

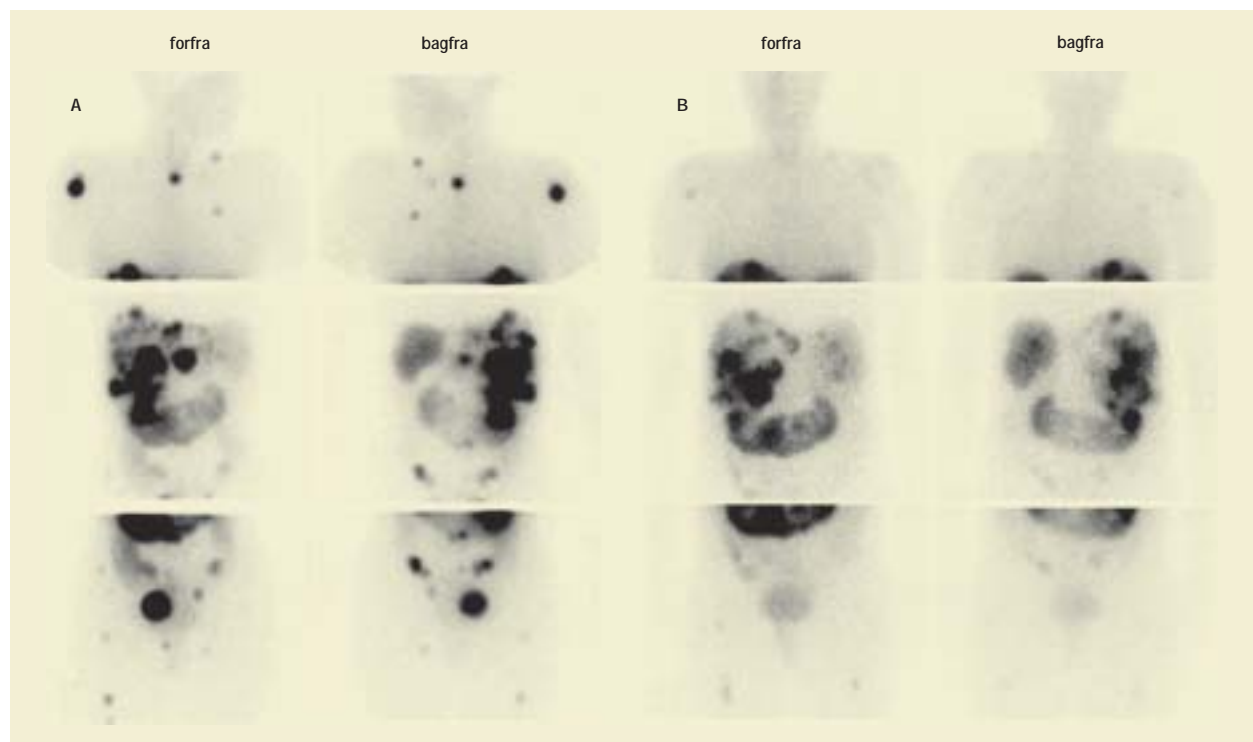
højere for børn under 18 år (til sammenligning er baggrundsstrålingen i Danmark 3 mSv pr. år).

Figur 2 viser et eksempel på SRS.

Indikationer

Indikationer for SRS er angivet i **Figur 1**. Som det fremgår, er den primære indikation *staging* af allerede kendte neuroendokrine sygdomstilstande. Kun sjældent anvendes SRS til primær diagnostik. I de få tilfælde, hvor histopatologien er usikker, kan en positiv SRS dog bekræfte en mistanke om NET. Sensitiviteten af SRS ved NET fremgår af **Tabel 1**.

Sensitiviteten af SRS afhænger af graden af *in vivo*-receptorbinding. Denne afhænger igen af, hvilken receptorsubtype, den anvendte somatostatinanalog har den højeste affinitet til, og om den relevante subtype er til stede i tilstrækkelig høj koncentration. Tumors differentieringsgrad har derfor betydning, idet der synes at ske tab af receptorer ved progression. Desuden har tumorstørrelsen, tumors anatomiske placering, størrelsen af den indgivne dosis samt billedoptagelsen indflydelse på sensitiviteten. Da 80-90% af NET er bærere af somatostatinreceptorer, er SRS blevet guldstandard ved *staging* af disse tumorer [5]. Imidlertid dækker begrebet NET over en lang



Figur 2. En 55-årig kvinde, med en neuroendokrin tumor uden kendt primær lokalisering med metastaser til lever, nyrer, ovarier og knogler, diagnosticeret i 1999, blev behandlet med kemoterapi uden effekt. Fra 2000 blev hun sat i behandling med sandostatin LAR og introna; efter et år ses partiel regression af forandringerne. Patienten var i velbefindende indtil 2002, herefter fik hun tiltagende tumorvækst og symptomer. I 2003 blev begge ovarier fjernet. Ud fra biopsier påvises en ændring i aggressiviteten af tumor (højt proliferationsindeks). Da der ikke findes yderligere behandlingstilbud i Danmark, blev patienten i 2004 behandlet i Basel med ^{90}Y -DOTATOC (en radioaktivt mærket somatostatinanalog). Der blev givet to behandlinger, som blev tålt uden væsentlige komplikationer, dog måtte patienten i ca. seks uger behandles med erythropoietin, indtil knoglemarvens funktion normaliseredes. Behandlingen havde eklatant effekt såvel på patientens symptomer som på tumor. Patienten har i dag genoptaget sit arbejde. Såfremt der atter sker progression, kan patienten modtage yderligere behandling med ^{90}Y -DOTATOC. **A.** Somatostatinreceptorkintigrafi (SRS) fra 2000 viser multiple patologiske forandringer i hele kroppen (patienten har hesteskonnyre). **B.** SRS fra 2004 efter behandling med ^{90}Y -DOTATOC viser fortsat multiple forandringer, men sammenlignet med skintigrafien i 2000 er der sket betydelig regression.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

række tumorer med forskellige karakteristika, som alle byder på forskellige diagnostiske problemer. Ofte er disse tumorer små og hypervaskulariserede og svære at adskille fra omgivelserne. Sensitiviteten af SRS er derfor varierende inden for gruppen af NET, ligesom sensitiviteten af andre billeddiagnostiske undersøgelser er det. En generel fordel ved SRS er muligheden for at foretage helkropsskintigrafi og dermed mulighed for detektion af foci, som man ikke på forhånd havde mistanke om. SRS kan også være positiv, når der ikke forekommer forhøjede hormonkoncentrationer eller tumormarkører. En anden vigtig årsag til at foretage SRS, selv når sensitiviteten er lav, er muligheden for behandling, hvis tumor er positiv på skintigrafien; enten med en radioaktivt mærket eller en umærket somatostatinanalog eller med radioguidet kirurgi.

Mange forskellige billedmodaliteter er blevet forsøgt til lokalisation af NET. ^{18}F -FDG PET, som i stigende grad anvendes inden for onkologi, er ikke velegnet til NET pga. disses relativt høje differentieringsgrad og dermed lavere glukosemetabolisme. I stedet har man i studier fundet gode resultater ved brug af mærkede serotoninforstadier (^{11}C -5-HTP PET eller ^{18}F -DOPA PET) [6]. Inden for radiologien pågår der en udvikling af teknikker, som har øget den diagnostiske følsomhed og sikkerhed væsentligt, men endnu er antallet af arbejder, hvori man evaluerer og sammenligner teknikkerne, få. Nogle af de nyere etablerede teknikker inkluderer *multislice*-computertomografi (CT) med fremstilling af den arterielle fase til detektion af særligt de gastrointestinale NET, endoskopisk ultralydskanning (UL) til fremstilling af tumorer i ventrikel, duodenum og pancreas og UL med kontrast til fremstilling af levermetastaser [7]. I primær diagnostik og *staging* er SRS og de radiologiske teknikker komplementære, men sidstnævnte metoder er nødvendige til præcis lokalisation af NET og til monitorering af behandlingsrespons. En direkte kombination af metoderne ved hjælp af en SPECT-CT-scanner er et særdeles værdifuldt redskab i håndteringen af NET (og andre onkologiske sygdomme) og har vist sig at øge den diagnostiske sikkerhed og kliniske betydning af SRS. De valgte metoder vil afhænge af den lokale tilgængelighed og ekspertise.

SRS bliver kun i ringe grad anvendt ved ikkeneuroendokrine tilstande. Dog anvendes SRS ved sarkoidose, hvor den sjældent er nødvendig ved primær diagnostik men kan få afgørende betydning, hvor man har mistanke om endnu ikke erkendte foci eller affektion af bestemte organer, som ikke kan detekteres ved andre metoder.

For tiden undersøges det, om SRS har en plads i primær diagnostik af lunge- og mammacancer. SRS ved akut infektion, reumatoid artrit, lymfom, papillifer og follikulær thyroideacancer o.a. tilstande er blevet undersøgt men har ikke vist sig anvendelig i daglig klinisk brug.

Fremtidig anvendelse af radioaktivt mærkede peptider

Hidtil har man næsten udelukkende anvendt ^{111}In -mærket

Tabel 1. Sensitiviteten af somatostatinreceptorskintigrafi for et udvalg af neuroendokrine tumorer [1, 10, 11].

Tumor	Sensitivitet %
Karcinoid tumor	80-100
Gastrinom primær tumor/metastaser	70/90
Insulinom	50-60
Paragangliom	94
Metastaserende fæokromocytom	44-100
Recidiverende medullært thyroideakarcinom	25-52
Ektopisk ACTH-producerende tumor	17-47

octreotid, men i 2001 kom $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotid på markedet registreret til skintigrafisk fremstilling af lungecancer. Depreotide har næsten samme subtypeprofil som octreotid, men mærkningen med $^{99\text{m}}\text{Tc}$ giver en bedre billedkvalitet. Desuden er stoffet lettere tilgængeligt og undersøgelsestiden væsentligt kortere.

Foreløbige resultater tyder på, at undersøgelsen kan få betydning i de tilfælde, hvor man ved CT ikke kan skelne mellem benigne og maligne forandringer [8]. En anden Tc -mærket forbindelse, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, har givet lovende resultater i et studie med 40 patienter med forskellige primære og metastatiske tumorer [9].

Somatostatins inhibitoriske effekt er siden 1980'erne blevet udnyttet til behandling af sygdomme med overproduktion af hormoner fra NET. Men også radioaktivt mærkede peptider kan anvendes til behandling af somatostatinreceptorpositive tumorer, overvejende ved karcinoid tumorer med metastaser. Denne behandling udsætter selektivt de receptorbærende tumorer og metastaser for stråling – også dem, som er for små til at kunne erkendes visuelt. De foreløbige resultater er lovende, idet der i mange tilfælde ses hel eller delvis tumorreduktion [10], nedsættelse af hormonproduktionen og symptomlettelse. Generelt tåles behandlingen godt, men strålingsrelaterede bivirkninger ses og kan være begrænsende for behandlingen. Danske patienter behandles i Schweiz, men faciliteterne findes også herhjemme.

Konklusion

SRS har vist sig at være en meget værdifuld metode til diagnostik og lokalisation af NET og er komplementær til de konventionelle morfologiske billedmodaliteter. SRS anvendes også til bestemmelse af receptorstatus mhp. indikation for behandling med somatostatinanaloger såvel radioaktive som ikke-radioaktive. Der arbejdes på udvikling af nye radioaktivt mærkede somatostatinanaloger til både diagnostik og behandling. I igangværende studier forsøger man desuden at bestemme værdien af SRS ved ikkeneuroendokrine tilstande som f.eks. lungetumorer. Mulighed for anvendelse af kombineret teknik med SPECT-CT-scanner vil øge både diagnostisk sikkerhed og klinisk anvendelighed af SRS.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Korrespondance: *Karin Rasmussen*, Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklear-medicin, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: karinr@dadlnet.dk

Antaget: 9. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41:1704-13.
2. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004;43:626-36.
3. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2004;36 Suppl 1:S106-S120.
4. De Herder WW, Lamberts SW. Tumor localization--the ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1184-5.
5. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43:617-25.
6. Eriksson B, Bergstrom M, Orlefors H et al. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 2000;44:68-76.
7. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004;151(1):15-27.
8. Blum J, Handmaker H, Lister-James J et al. A multicenter trial with a somatostatin analog (99m)Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1232-8.
9. Plachcinska A, Mikolajczak R, Maecke HR et al. Clinical usefulness of 99m Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics: a preliminary communication. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1402-6.
10. De Jong M, Breeman WA, Valkema R et al. Combination Radionuclide Therapy Using 177Lu- and 90Y-Labeled Somatostatin Analogs. *J Nucl Med* 2005;46(1 Suppl):13S-17S.

Behag og ubehag: følelsers betydning i praktiserende lægers lægemiddelordination

Adjunkt Kristin Henriksen & professor Ebba Holme Hansen

Danmarks Farmaceutiske Universitet,
Institut for Samfundsfarmaci,
FKL-Forskningscenter for Kvalitetssikret Lægemiddel anvendelse

Resume

Introduktion: Følelsernes rolle i forbindelse med lægemiddelordinationer er blevet ignoreret. Artiklen beskriver praktiserende lægers udlægning af, hvad der fører til behag og ubehag ved lægemiddelordinationer.

Materiale og metoder: Tyve praktiserende læger blev interviewet dybdegående med en behag-ubehags-akse som hjælpemiddel. Analysen var inspireret af *grounded theory*.

Resultater: Lægerne oplevede et bredt spektrum af følelser ved ordination af lægemidler. I hver ordinationssituation var der betingelser, som trak mod både behag og ubehag. Behag var til stede, når indikationen var korrekt og patientens tilstand alvorlig, når patienten oplevede problemet som alvorligt, situationen var akut, lægemidlet forventedes at være effektivt, og når lægen oplevede sig selv som dygtig. En lægemiddelordination blev placeret mellem behag og ubehag, når den blev betragtet som ligegyldig, uproblematisk og let, når lægerne var bekymrede om sygeliggørelse og pris, og når de var usikre om hensigtsmæssigheden. Ubekymret opstod, når der var stor risiko for afhængighed af præparatet, når lægerne følte sig presset og gav efter for pres, når de var nødt til at overbevise patienterne, og når de udskrev afhængighedsskabende medicin igennem længere tid. Det var den samlede oplevelse og vurdering af betingelserne, som bestemte, hvor lægerne placerede lægemidler på behag-ubehags-aksen.

Konklusion: Lægernes følelser afspejlede, hvordan de vurderede hensigtsmæssigheden af deres ordination. Denne egenskab burde udnyttes bedre til at fremme den rationelle farmakoterapi. Interventioner burde tale både til lægernes rationalitet og deres følelser.

Det er velkendt, at patientbehandling i de vestlige lande har været præget af reduktionisme. Patienten er blevet set som et defekt apparat, der skal repareres [1]. Mindre udbredt er tanken om, at lægen har været reduceret - reduceret til at være udelukkende rationel. *Gothill & Armstrong* [2] argumenterer for, at billedet af lægen sideløbende med billedet af patienten har været under forandring til et billede af et helt menneske med krop og sjæl. Evidensbaseret medicin og rationel farmakoterapi afspejler stadig billedet af lægen som en, der skal tage udelukkende »rationelle« beslutninger. I *Rationel Klinik* argumenteres der for, at beslutninger i klinikken skal tages på både naturvidenskabeligt og humanistisk grundlag [3]. Rationel klinik er således udvidet til at favne patienten som et helt menneske, men lægen synes at mangle krop og sjæl i den rationelle farmakoterapi.

Ifølge *Williams & Bendelow* [4] er der i den vestlige verden et uhensigtsmæssigt skel mellem rationalitet og følelser. *Crossley* [5] illustrerer, at følelser kan fungere som et barometer for, hvorvidt den enkeltes rationalitet hænger sammen. Følelserne medvirker til at genoprette og styrke rationaliteten. Ifølge *Goleman* [6] arbejder rationaliteten og følelserne tæt sammen