

a cura di
Giovanni Lucignani

con la collaborazione di
Licia Uccelli e Anna Laura Viglietti

La qualità nella preparazione dei radiofarmaci



Indicazioni per la pratica clinica

 Springer

Imaging & formazione

La qualità nella preparazione dei radiofarmaci

Giovanni Lucignani (a cura di)

La qualità nella preparazione dei radiofarmaci

Indicazioni per la pratica clinica

Con la collaborazione di

Licia Uccelli

e Anna Laura Viglietti

a cura di

Giovanni Lucignani

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche

Università degli Studi di Milano

UO Medicina Nucleare e

Dipartimento dei Servizi Diagnostici

Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

con la collaborazione di

Licia Uccelli

Sezione di Medicina Nucleare

Università di Ferrara, Ferrara

Anna Laura Viglietti

SC Medicina Nucleare

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

ISBN 978-88-470-2019-1

e-ISBN 978-88-470-2020-7

DOI 10.1007/978-88-470-2020-7

© Springer-Verlag Italia 2011

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore, e la sua riproduzione è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla stessa. Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni per uso non personale e/o oltre il limite del 15% potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

2011

2012

2013

2014

Layout copertina: Ikona S.r.l., Milano

Realizzazione editoriale: Scienzaperta S.n.c., Novate Milanese (MI)

Stampa: Printer Trento S.r.l., Trento

Stampato in Italia

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

Springer fa parte di Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Presentazione

Questo volume – che presenta lo stato dell’arte delle procedure tecniche a garanzia della qualità nella preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare – testimonia gli sforzi messi in atto negli ultimi anni dagli addetti ai lavori per qualificare l’attività professionale correlata all’allestimento e all’impiego di questi medicinali.

Gli aspetti della qualità sono trattati distintamente in relazione all’uso dei radiofarmaci nella pratica clinica e nelle sperimentazioni, mettendo in evidenza l’evoluzione culturale degli operatori della medicina nucleare, sempre più attenti alla qualità delle prestazioni sanitarie, al consolidamento delle procedure cliniche e allo sviluppo e trasferimento nella pratica assistenziale di nuove metodologie diagnostiche e terapeutiche.

Nato dalla fattiva collaborazione tra professionisti della disciplina e referenti istituzionali – Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco e Istituto Superiore di Sanità – il volume costituisce un modello di integrazione e di sinergia tra competenze tecnico-scientifiche e normative.

Il libro si propone come riferimento per gli operatori in ambito sia clinico sia istituzionale, per rispondere alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, sempre più impegnato a garantire la qualità delle prestazioni e la sicurezza dei pazienti e degli operatori nel quadro di un’assistenza economicamente sostenibile.

Roma, marzo 2011

Prof. Ferruccio Fazio
Ministro della Salute

Prefazione

Medicina nucleare e radiofarmaci costituiscono un binomio inscindibile. Lo specialista in medicina nucleare è il responsabile ultimo della prescrizione, della preparazione e della somministrazione dei farmaci impiegati a scopo diagnostico o terapeutico in medicina nucleare. Accanto a questo specialista operano diverse figure professionali con specifiche competenze, corresponsabili, ciascuna per il proprio ambito, non solo della qualità della prestazione e della sicurezza del paziente, ma anche della qualità complessiva del servizio, nel quadro di un sistema che deve essere altresì sicuro per gli operatori stessi, efficace ed economicamente sostenibile.

La qualità e la sicurezza delle prestazioni sanitarie sono disciplinate da requisiti normativi sempre più stringenti, mentre i criteri di efficacia e sostenibilità sono oggetto di linee guida cliniche in continuo aggiornamento. Va quindi progressivamente riducendosi la discrezionalità degli operatori, la cui perizia e il cui senso etico e di responsabilità – imprescindibili in ambito sanitario – sono oggi considerati insufficienti per garantire la sicurezza e la qualità del servizio prestato se non associati alla piena aderenza a ben definite procedure dettate da norme specifiche e cogenti.

La finalità delle normative in ambito sanitario è quindi duplice: da un lato prescrivere e far rispettare procedure che garantiscano la sicurezza e la qualità delle prestazioni; dall'altro, costituire la base di partenza per un progressivo miglioramento dei processi di diagnosi e cura. Questo concetto è ben esemplificato dalle normative concernenti la preparazione dei radiofarmaci impiegati in medicina nucleare a scopo diagnostico e terapeutico.

La Direttiva europea 89/343/CEE, che incluse i radiofarmaci tra i medicinali, li assoggettò alla complessa legislazione farmaceutica, determinando profondi cambiamenti in ambiti fondamentali come la produzione, l'immissione in commercio e la sperimentazione clinica. Ne è derivato un impatto culturale e tecnologico non trascurabile – e tuttavia sostanzialmente positivo – sull'industria dei radiofarmaci, sulla struttura organizzativa delle unità operative di medicina nucleare, sulla formazione del personale medico, tecnico e infermieristico, e quindi sulla pratica della medicina nucleare.

Per quanto riguarda la normativa sulla preparazione dei radiofarmaci, l'innovazione principale è intervenuta con l'emanazione del DM del 30 marzo 2005, che ha inserito nella *Farmacopea Ufficiale* le “Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare” (NBP-MN). In risposta a tale evoluzione legislativa, l'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (AIMN) ha messo a punto e realizzato un articolato programma di formazione e aggiornamento per i professionisti della disciplina.

Per giungere a un'interpretazione e applicazione delle NBP-MN coerente in tutte le unità di medicina nucleare è stato tuttavia necessario un lungo lavoro, che nel novembre 2010 si è tradotto nella pubblicazione di linee guida e modelli di manuale. Il periodo intercorso tra la pubblicazione delle NBP-MN e la loro entrata in vigore, prevista finalmente per luglio 2011, è stato anche contrassegnato da un intenso impegno per il reperimento di risorse destinate agli adeguamenti strutturali e tecnologici necessari per ottemperare alle prescrizioni normative.

Le NBP-MN identificano nello specialista in medicina nucleare il responsabile generale non solo della prestazione sanitaria ma anche della messa in opera di un complesso sistema che garantisca la qualità e la sicurezza delle preparazioni radiofarmaceutiche. Tale responsabilità comporta il dovere di aggiornarsi e di acquisire le competenze utili per l'implementazione di un sistema di assicurazione della qualità all'interno del proprio servizio.

L'emanazione delle NBP-MN ha dunque rappresentato per l'AIMN l'occasione per sviluppare una strategia formativa che facesse delle NBP-MN la base per l'inizio di un percorso di riforma e innovazione culturale e tecnologica, per la riaffermazione dell'identità professionale dello specialista in medicina nucleare e di tutti coloro che operano in medicina nucleare, parallelamente al recepimento di più elevati standard qualitativi.

Una disciplina come la medicina nucleare – basata su tecnologie avanzate, caratterizzata da una vivace attività di ricerca e in cui convergono e operano figure con professionalità assai diversificate – non può prescindere dal perseguimento e dal mantenimento di un sistema di assicurazione della qualità per corrispondere alle aspettative di appropriatezza, efficacia e sostenibilità, garantendo altresì agli operatori condizioni di sicurezza sotto ogni profilo. Dove esistono procedure e sono rispettati gli standard normativi di riferimento, chi dispone dei requisiti tecnologici è infatti in grado di operare in sicurezza, sia per gli utenti sia per sé, con un abbattimento del rischio clinico e, conseguentemente, anche del contenzioso.

L'AIMN guarda con costante attenzione all'evoluzione della sperimentazione, della produzione e dell'uso di nuovi radiofarmaci, ben consapevole che la gestione della qualità della preparazione dei radiofarmaci è indispensabile per la crescita della disciplina.

Nell'attività quotidiana di una struttura di medicina nucleare un notevole dispendio di energie è associato ad aspetti organizzativi connessi all'applicazione di norme, procedure e protocolli e agli obblighi di certificazione della qualità e di accreditamento.

Questo volume, che rappresenta uno strumento nell'ambito di un programma di formazione e sostegno disciplinare, si inserisce proprio in tale percorso. Compendia gli aspetti relativi alla normativa sulla produzione dei radiofarmaci, alla gestione delle tecnologie e al controllo dei processi ai fini del mantenimento di elevati standard di qualità e sicurezza, requisiti indispensabili sia per la sperimentazione sia per la pratica clinica. Costituisce dunque un indispensabile e aggiornato supporto non solo per coloro che già operano nella medicina nucleare, ma anche per il personale in formazione che vi opererà domani.

Si ringraziano Marco Martorelli di Scienzaperta, che con puntigliosa precisione ha rivisto le numerose versioni dei capitoli nel corso della preparazione del volume, e Maria Nicotra, che ha riletto la versione finale, contribuendo a migliorarne i contenuti con i suoi preziosi suggerimenti.

Milano, marzo 2011

Giovanni Lucignani
Presidente AIMN

Indice

1 Un decennio di svolta per la medicina nucleare italiana	1
Emilio Bombardieri, Diana Salvo	
1.1 Origine ed evoluzione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare	2
1.2 Il ruolo dell'AIMN	3
Bibliografia.....	4

Parte I Le premesse della qualità

2 Impatto della qualità dei radiofarmaci sulle prestazioni diagnostiche e terapeutiche	5
Luigi Gianolli, Massimo Salvatori	
2.1 Introduzione.....	5
2.2 Meccanismi di trasporto e di localizzazione dei radiofarmaci	6
2.3 Alterata biodistribuzione dei radiofarmaci per incorretta preparazione.....	8
2.4 Conclusioni.....	11
Bibliografia.....	11
3 Health technology assessment e farmacoeconomia: strumenti per la qualità dei radiofarmaci	13
Marco Oradei, Roberta Di Turi	
3.1 Il concetto di qualità in sanità.....	13
3.2 L'Health Technology Assessment.....	14
3.3 HTA, farmacoeconomia e medicina nucleare.....	15
3.4 Le valutazioni farmacoeconomiche in medicina nucleare	16
3.5 Un esempio di applicazione pratica.....	19
3.6 Conclusioni.....	20
Bibliografia.....	20

4	Linee guida e manuali italiani nel quadro delle NBP-MN	23
	Monica Capasso, Giuseppe Ruocco	
4.1	Introduzione	23
4.2	Finalità delle linee guida e dei modelli di manuali	24
	Bibliografia	26
5	Il sistema di assicurazione di qualità: pianificazione, documentazione e processi	27
	Marilena Carazzone, Andrea Pecorale	
5.1	Introduzione	27
5.2	Assicurazione della qualità e NBP-MN	29
5.3	Pianificazione delle attività	30
5.4	Definizione delle responsabilità	33
5.5	Documentazione delle attività	33
5.6	Le procedure	34
	Bibliografia	40
Parte II Tecnologie per la qualità		
6	Classificazione ambientale	41
	Maria Cristina Galli, Sergio Todde	
6.1	Classificazione degli ambienti	41
6.2	Fattori critici per la classificazione ambientale	44
6.3	Ambienti classificati e radioprotezione	47
6.4	L'impianto HVAC	49
6.5	Verifiche di conta particellare	51
6.6	Monitoraggi microbiologici	53
6.7	Accesso e comportamento del personale, accesso dei materiali	54
6.8	Pulizia degli ambienti	55
6.9	Classificazione degli ambienti del laboratorio	57
6.10	Risk Assessment	60
	Bibliografia	61
7	Soluzioni tecnologiche per il mantenimento delle classificazioni ambientali	63
	Silvio Temperini, Sandro Orlandini	
7.1	Clean room e peculiarità dei prodotti radiofarmaceutici	63
7.2	Impianto di condizionamento	64
7.3	Fonti di contaminazione e filtrazione dell'aria	68
7.4	Finiture degli ambienti per la produzione di radiofarmaci	73
7.5	Apparecchiature asservite alla clean room per il controllo della contaminazione	74
	Bibliografia	75

8	Convalide e qualifiche: attrezzature e impianti	77
	Silvio Temperini, Barbara Paiola	
8.1	Il progetto di qualifica	77
8.2	Piano di verifica funzionale	79
8.3	Qualifica di ambienti e apparecchiature	80
8.4	Verifica della taratura della strumentazione	85
8.5	Riqualifica	86
	Bibliografia	89
9	Celle e frazionatori: aspetti tecnologici e mantenimento dell'asepsi	91
	Alessandro Trerè, Danilo Cali	
9.1	Introduzione	91
9.2	Cappe schermate a flusso laminare e biohazard di classe A	92
9.3	Isolatori schermati	95
9.4	Frazionatori di dose	99
9.5	Isolatori schermati per le marcature cellulari	101
	Bibliografia	103
10	Strumenti e metodi per la verifica della purezza radionuclidica dei radiofarmaci	105
	Annarita Savi, Marco Brambilla, Guido Pedrolì	
10.1	Identificazione e purezza dei radionuclidi	105
10.2	Strumentazione	108
10.3	Responsabilità e profili professionali	114
	Bibliografia	114

Parte III Convalide e verifiche

11	Sterilità e asepsi: metodologie, convalide e verifiche	115
	Anna Laura Viglietti, Licia Uccelli, Nicola Rutigliani, Monica Santimaria	
11.1	Introduzione	115
11.2	Requisiti dei radiofarmaci: sterilità e apirogenicità	116
11.3	Aspetti di gestione e verifiche nel processo di preparazione e manipolazione	117
11.4	I cinque gradi della pulizia	119
11.5	Saggio di sterilità	122
11.6	Saggio dei pirogeni e delle endotossine batteriche	124
11.7	Media Fill test	127
11.8	Contratti esterni	133
	Bibliografia	133

12	Produzione e verifiche di qualità dei radiofarmaci prodotti mediante kit	135
	Licia Uccelli, Anna Laura Viglietti, Alessandra Boschi	
12.1	Introduzione	135
12.2	Produzione del radionuclide	137
12.3	Preparazione dei radiofarmaci	142
12.4	Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica	146
12.5	Frazionamento	150
	Bibliografia	150
13	Produzione e verifiche di qualità dei radiofarmaci estemporanei per PET e terapia	151
	Sergio Todde, Anna Bogni, Stefano Boschi	
13.1	Introduzione	151
13.2	Preparazione di radiofarmaci per PET	152
13.3	Preparazione di radiofarmaci per la terapia radiometabolica	159
13.4	Controlli di qualità	161
13.5	Convalida delle attrezzature	166
	Bibliografia	170
14	Produzione e verifiche di qualità dei radiofarmaci estemporanei da materiale autologo	171
	Elena Lazzeri, Anna Laura Viglietti, Diego De Palma, Claudio Maioli	
14.1	Introduzione	171
14.2	Aspetti clinici	172
14.3	Materiali e metodi della preparazione dei radiofarmaci	174
14.4	Fasi della preparazione	179
	Bibliografia	185
15	Convalide e qualifiche: processi e sistemi informatici	187
	Angelo Del Sole, Patrizia Legnazzi, Giorgio Del Nobolo	
15.1	Gestione della documentazione	187
15.2	Controllo dei processi	188
15.3	Applicazioni pratiche	191
15.4	Conclusioni	195
	Bibliografia	195

Parte IV La qualità nella produzione industriale

16	L'industria dei radiofarmaci in Italia: produzione, importazione e distribuzione	197
	Giorgio Del Nobolo, Fabio Lunghi	
16.1	Introduzione	197
16.2	Medicina nucleare, radiofarmaci e industria	197

16.3	Il mercato italiano dei radiofarmaci	200
16.4	Il trasporto dei radiofarmaci in Italia	202
	Bibliografia	202
17	GMP: principi generali e applicazione alla produzione di radiofarmaci	203
	Fabio R. Colombo, Giovanni Canali	
17.1	Good Manufacturing Practice: finalità e caratteri generali	203
17.2	Principi e linee direttrici delle Good Manufacturing Practice	206
	Bibliografia	216
18	Produzione industriale di generatori e kit	217
	Roberto Pasqualini, Anna Bugatti, Etel Raspani	
18.1	Radioattività e regolamentazione nucleare	217
18.2	Radiofarmaci e legislazione farmaceutica	218
18.3	Generatori di radionuclidi	219
18.4	Kit per la preparazione di radiofarmaci	222
	Bibliografia	224
19	Tecniche di produzione industriale di radiofarmaci da ciclotrone	225
	Paolo Colombo, Giovanni Tesoriere	
19.1	Il processo produttivo industriale del radiofarmaco	225
19.2	Gli step di produzione: dalla processazione delle materie prime al condizionamento secondario	226
	Bibliografia	230
20	Radioprotezione nel laboratorio di produzione dei radiofarmaci	231
	Anna Brusa, Giovanni Mannino, Marco Brambilla, Guido Pedrolì	
20.1	Introduzione	231
20.2	Aree di lavoro e finiture	232
20.3	Barriere	235
20.4	Attrezzature e dispositivi di radioprotezione	236
20.5	Ventilazione	238
20.6	Protezione antincendio	239
	Bibliografia	239

Elenco degli Autori

Anna Bogni

SC Medicina Nucleare
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori, Milano

Emilio Bombardieri

SC Medicina Nucleare
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori, Milano

Alessandra Boschi

Sezione di Medicina Nucleare
Università di Ferrara, Ferrara

Stefano Boschi

UO Medicina Nucleare
AOU S. Orsola-Malpighi, Bologna

Marco Brambilla

SC Fisica Sanitaria
AOU Maggiore della Carità, Novara

Anna Brusa

SS Radioprotezione
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori, Milano

Anna Bugatti

Covidien Italia S.p.A., Segrate (MI)

Danilo Cali

Comecer S.p.A., Castel Bolognese (RA)

Giovanni Canali

Area Produzione e Controllo
Ufficio Autorizzazioni Officine
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Monica Capasso

Direzione generale per i rapporti con l'Unione
Europea e i rapporti internazionali
Ministero della Salute, Roma

Marilena Carazzone

Euconsult S.r.l., Torino

Fabio R. Colombo

Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Paolo Colombo

IBA Molecular Italy S.r.l., Pieve di Cento (BO)

Giorgio Del Nobolo

Astrim Solution S.r.l., Milano

Angelo Del Sole

UO Medicina Nucleare, AO S. Paolo
Università degli Studi di Milano, Milano

Diego De Palma

UO Medicina Nucleare
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
Varese

Roberta Di Turi

UOC Farmacoeconomia, Farmacoepidemiologia
e Farmacovigilanza
ASL Roma A, Roma

Maria Cristina Galli

Dipartimento di Biologia Cellulare
e Neuroscienze
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Luigi Gianolli

Servizio di Medicina Nucleare e Centro PET
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Elena Lazzeri

Centro Regionale Medicina Nucleare
AOU Pisana, Pisa

Patrizia Legnazzi

SC Medicina Nucleare
Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Fabio Lunghi

Laboratorio di Tecnologie Oncologiche
Istituto S. Raffaele - G. Giglio, Cefalù (PA)

Claudio Maioli

UO Medicina Nucleare, AO S. Paolo
Università degli Studi di Milano, Milano

Giovanni Mannino

UO Fisica Sanitaria
AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Marco Oradei

Unità di Valutazione delle Tecnologie
Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Sandro Orlandini

CTP Tecnologie di Processo S.p.A.
Poggibonsi (SI)

Barbara Paiola

CTP Tecnologie di Processo S.p.A.
Poggibonsi (SI)

Roberto Pasqualini

Groupe IBA, Gif-sur-Yvette (Francia)

Andrea Pecorale

GE Healthcare S.r.l., Milano

Guido Pedroli

Unità di Fisica Sanitaria
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Etel Raspanti

GE Healthcare S.r.l., Milano

Giuseppe Ruocco

Direzione generale per i rapporti con l'Unione
Europea e i rapporti internazionali
Ministero della Salute, Roma

Nicola Rutigliani

Itelpharma, Divisione Radiofarmaceutica di
Itel Telecomunicazioni S.r.l., Ruvo di Puglia (BA)

Massimo Salvatori

UOC Medicina Nucleare
Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Diana Salvo

SC Medicina Nucleare, AO di Reggio Emilia,
Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Monica Santimaria

Medipass S.p.A. - Unità Radiofarmacia PET
Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Annarita Savi

Servizio di Medicina Nucleare e Centro PET
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Silvio Temperini

CTP Tecnologie di Processo S.p.A.
Poggibonsi (SI)

Giovanni Tesoriere

Advanced Accelerator Applications Italy S.r.l.
Colleretto Giacoso (TO)

Sergio Todde

Centro di Bioimmagini Molecolari
Università di Milano-Bicocca, Milano

Alessandro Trerè

Tema Sinergie S.r.l., Faenza (RA)

Licia Uccelli

Sezione di Medicina Nucleare
Università di Ferrara, Ferrara

Anna Laura Viglietti

SC Medicina Nucleare
AO Santa Croce e Carle, Cuneo

Un decennio di svolta per la medicina nucleare italiana

1

E. Bombardieri, D. Salvo

Indice dei contenuti

- 1.1 Origine ed evoluzione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare
- 1.2 Il ruolo dell'AIMN
Bibliografia

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) [1] rappresentano una svolta importante nella cultura e nella gestione delle attività in medicina nucleare. Fino all'inizio degli anni Duemila, infatti, nell'ambito della nostra disciplina si era prestata moltissima attenzione alla radioprotezione e considerazione certamente minore al fatto di lavorare con prodotti destinati a essere impiegati nella diagnosi o nella terapia, che sono dunque da considerare a tutti gli effetti dei medicinali.

Le NBP-MN e il successivo percorso della stesura di linee guida e manuali – attraverso diversi passaggi presso organismi istituzionali e regolatori nazionali e regionali – sono stati oggetto di riflessioni e discussioni che hanno determinato un'attenzione senza precedenti sugli aspetti normativi e organizzativi da parte degli specialisti in medicina nucleare, dei radiochimici, dei farmacisti e degli altri operatori del settore negli ospedali, nelle università e nell'industria.

Sia la comunità dei medici nucleari sia le direzioni degli enti sanitari erano inizialmente del tutto impreparati a questa “novità”, che tra l'altro comporta un profondo cambiamento nelle procedure, cospicui investimenti in strumentazioni e strutture adeguate, nonché una diversa organizzazione e formazione del personale. Molti medici nucleari si sono chiesti se le NBP-MN fossero realmente necessarie, altri le hanno avvertite addirittura come una coercizione indebita.

Quasi tutti coloro che sono stati, a vario titolo, coinvolti nel processo di recepimento e di attuazione delle NBP-MN si sono scontrati con le difficoltà legate alla loro applicazione, soprattutto in relazione agli inevitabili investimenti economici che comportano, nel contesto delle difficoltà economiche delle quali soffrono il nostro Paese e, in modo particolare, la Sanità. L'insieme delle difficoltà e delle reticenze al recepimento delle NBP-MN rende

ragione del fatto che dal momento in cui le NBP-MN sono state promulgate nel 2005, la loro completa attuazione è stata realizzata molto lentamente, tanto è vero che i termini della loro entrata in vigore sono stati più volte prorogati, fino al luglio 2011.

Questo capitolo non intende soffermarsi sulle varie problematiche dibattute nel corso degli ultimi 5 anni e trattate nel dettaglio in altre parti di questo volume, ma piuttosto richiamare alcune tappe dello sviluppo, non sempre lineare, delle NBP-MN.

1.1

Origine ed evoluzione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare

L'evento determinante che diede inizio al lungo ciclo di iniziative e di sforzi dell'AIMN risale al 2003. In un inatteso passaggio della XI Edizione della Farmacopea (allora in fase di avanzata preparazione), si affermava che i radiofarmaci dovevano essere prodotti nelle farmacie ospedaliere. Per evitare che alla medicina nucleare venisse sottratta la competenza sui radiofarmaci, la Presidenza dell'AIMN dell'epoca non poté non precipitarsi a Roma alla Segreteria Tecnica della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, un organismo alle dirette dipendenze del direttore dell'Istituto Superiore di Sanità. Si constatò allora, con qualche sconcerto, che i redattori del testo erano completamente all'oscuro del fatto che i radiofarmaci venivano da sempre prodotti in medicina nucleare (e non nelle farmacie ospedaliere), e non certo clandestinamente, bensì secondo precise disposizioni di legge e sotto la responsabilità dello specialista in medicina nucleare. L'AIMN si adoperò immediatamente presso le Autorità competenti per impedire che una nuova normativa potesse contraddire sia la leggi vigenti in materia di radiofarmaci sia lo stato di fatto reale della loro produzione.

Tralasciamo qui i passaggi e le consultazioni di allora nelle varie sedi: alla fine fu mantenuto il principio normativo che la responsabilità di detenere e preparare i radiofarmaci appartiene allo specialista in medicina nucleare. Contestualmente fu ribadito il concetto che i radiofarmaci sono a tutti gli effetti dei medicinali (né vi era alcuna possibilità di classificarli diversamente), per cui devono essere soggetti alle regole che riguardano i farmaci in generale, tematica che nel suo complesso poteva anche essere di pertinenza del farmacista ospedaliero e nell'area radiofarmaceutica generale. Inoltre fu sottolineata la inderogabile necessità di garantire la qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche, e in particolare la sterilità dei preparati, esigenza che, a onor del vero, era stata in medicina nucleare una preoccupazione subordinata alla radioprotezione. In effetti l'armamentario della medicina nucleare risultava sostanzialmente costruito nell'ottica della radioprotezione, mentre la componente relativa al rispetto della tecnica farmaceutica aveva un peso indubbiamente minore. Occorre dunque riconoscere e ribadire che le NBP-MN non potevano non essere scritte.

È pur vero che nei decenni durante i quali le NBP-MN non esistevano non si sono mai verificati incidenti gravi e nemmeno tossicità o danni alle persone trattate, ma è anche vero che la cultura della qualità – che comporta la necessità di lavorare secondo procedure codificate a protezione dei pazienti, nonché l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori – è divenuta sempre più forte e stringente in tutti gli ambiti della sanità. Le NBP-MN dunque sono nate come un processo di assicurazione di qualità, ispirandosi naturalmente al rispetto delle situazioni esistenti: pertanto, al Medico Nucleare

è stata riconosciuta la responsabilità generale, mentre le altre funzioni che intervengono nella produzione – ovvero l’Assicuratore di Qualità, il Responsabile di Produzione e il Controllore di Qualità – possono essere identificate in figure professionali con competenze e formazione adeguata, a seconda delle situazioni e delle scelte locali [2, 3]. Tutto ciò vale per i contesti ospedalieri e universitari; fermo restando che, quando si parla di produzione di radiofarmaci in termini industriali, le figure professionali e le competenze in gioco, con relative responsabilità, sono di altro tipo e diversamente definite. Allorché le Norme sono state redatte, al tavolo dell’Istituto Superiore di Sanità erano presenti le competenze necessarie e tutte le figure professionali che di fatto intervengono nel processo, per cui vi hanno lavorato in buona armonia i rappresentanti della Farmacopea e del Ministero, e i rappresentanti dell’AIMN e dei farmacisti ospedalieri. La medicina nucleare ha fornito un suo contributo, curando ovviamente che fossero rispettate la storia, la realtà, le competenze e le funzioni. Ci sembra che il risultato sia stato accettabile, e che le attuali NBP-MN consentano alla medicina nucleare di conservare le sue prerogative disciplinari e professionali, mantenendo la gestione del radiofarmaco, che costituisce l’essenza stessa dell’imaging e della terapia nucleari.

1.2 Il ruolo dell’AIMN

La coscienza delle numerose problematiche che sarebbero emerse dall’attuazione delle Norme ha indotto a richiedere alle Autorità centrali di consentire che la loro entrata in vigore venisse differita. Ciò è stato concesso, a condizione che l’AIMN desse garanzie di svolgere una profonda azione di informazione, sensibilizzazione e formazione culturale presso tutta la comunità dei medici nucleari. In questa direzione si sono mossi con energia, e anche in modo capillare, i Direttivi dell’AIMN che hanno avuto sul tavolo il problema, a partire dal primo Corso nazionale di Bologna, per passare ai numerosissimi eventi regionali e locali, compresi quelli organizzati a Roma presso l’Istituto Superiore di Sanità. Questa formazione culturale è stata particolarmente intensificata nell’ultimo periodo e l’AIMN è tuttora impegnata nell’attività di informazione e formazione, promuovendo corsi teorico-pratici in varie parti d’Italia e anche stimolando le autorità sanitarie delle varie Regioni e gli enti preposti alla formazione a organizzare iniziative regionali autonome per gli addetti ai lavori. È sufficiente scorrere l’elenco delle iniziative messe in atto dalle diverse Presidenze per rendersi conto che il lavoro nel settore è stato ed è veramente consistente in termini di qualità e di quantità.

L’AIMN si è prodigata anche nella redazione delle linee guida per la preparazione delle diverse tipologie di radiofarmaci, come strumenti interpretativi scritti delle Norme. Si è compiuto uno sforzo notevole affinché tali linee guida fossero condivise dagli esperti del Ministero, dei medici nucleari e dei farmacisti nei tavoli tecnici organizzati a Roma dal Ministero della Salute. Le linee guida sono state messe a punto, discusse e condivise da tutte le componenti del settore e il risultato è stato encomiabile: questi documenti rappresentano infatti uno strumento adottabile nella pratica da qualunque unità di Medicina Nucleare che decida di dotarsi di un sistema di assicurazione di qualità per i radiofarmaci. Sarà rimasto deluso da questi testi chi forse si aspettava che le linee guida potessero essere rese “meno stringenti”, risultando alla fine delle NBP-MN “un poco più mitigate”. Ciò

sarebbe stato impossibile e illogico: una linea guida o un manuale non possono certo contraddire o disattendere ciò che è imposto da una legge. Il lavoro svolto va invece considerato un prezioso servizio per i medici nucleari che, all'occorrenza, possono disporre di questi testi e adottarli in ogni momento per la pratica quotidiana, senza dover "riscrivere" procedure di qualità e regolamenti, in un'ottica di applicazione omogenea delle NBP-MN su tutto il territorio nazionale.

Grazie a tutte queste iniziative, il processo di sensibilizzazione e di formazione dei medici nucleari e degli operatori ha oggi raggiunto un livello decisamente buono interessando ormai un'elevata percentuale di addetti ai lavori. Il conseguimento di questo obiettivo ha comunque richiesto un tempo decisamente lungo, poiché l'assimilazione di una cultura nuova non può avvenire all'improvviso e l'adesione a metodologie di lavoro più complesse e articolate necessita di un adeguata fase di convincimento e di maturazione.

Va detto che la disponibilità di adeguamento alle NBP-MN da parte delle direzioni generali degli enti è risultata in qualche caso ancora più lenta, poiché a fronte delle richieste di investimenti da parte delle unità di Medicina Nucleare, le risposte non sempre sono state puntuali e favorevoli. Gli elevati costi per i necessari lavori strutturali e la strumentazione, nonché il non sempre attento riconoscimento della priorità e della urgenza delle richieste, hanno fatto capire che non tutte le amministrazioni erano ancora sufficientemente preparate ad affrontare l'argomento, e questo è stato uno dei motivi della ultima richiesta di proroga dell'applicazione delle NBP-MN.

Nonostante tutto, il processo è in atto e ineluttabile, e dovrà giungere a completo compimento. Vale la pena di sottolineare che questo processo ha, in un certo senso, costretto i medici nucleari a tornare alle proprie origini, ovvero alla riscoperta del radiofarmaco, come vettore di radioattività e sorgente di imaging e come veicolo di irradiazione terapeutica mirata su un target. Il radiofarmaco ha riconquistato così, anche ufficialmente, il suo ruolo centrale per l'attività del Medico Nucleare e giustamente lo impegna a rispettarne esigenze sostanziali e formali di qualità, sicurezza e gestione secondo regole codificate, che qualificano ancor più la disciplina e la differenziano nettamente da quelle di puro imaging diagnostico. Questo percorso di riscoperta, di rivalorizzazione e di ammodernamento andava necessariamente intrapreso ed è destinato ad arricchire ulteriormente il già vasto patrimonio culturale della medicina nucleare, rafforzandone il ruolo peculiare nell'ambito delle discipline di area radiologica.

Bibliografia

1. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII ed. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare
2. Bombardieri E., Rossetti C. (2005) Responsabilità generale e specifica nella preparazione dei radiofarmaci. In: *Le NBP dei radiofarmaci in Medicina Nucleare. Atti del Corso nazionale AIMN*, pp 35-39
3. Galli G, Rossetti C (2006) I radiofarmaci e le norme di buona preparazione. In: Maffioli L, Mazzuca N, Bombardieri E (a cura di) *Il Libro Bianco della Medicina Nucleare in Italia*. AIMN, Milano, pp 73-78

Impatto della qualità dei radiofarmaci sulle prestazioni diagnostiche e terapeutiche

2

L. Gianolli, M. Salvatori

Indice dei contenuti

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Meccanismi di trasporto e di localizzazione dei radiofarmaci
- 2.3 Alterata biodistribuzione dei radiofarmaci per incorretta preparazione
- 2.4 Conclusioni
Bibliografia

2.1 Introduzione

Secondo la definizione dell'art. 1 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219 ("Attuazione della direttiva 2001/83/CE – e successive direttive di modifica – relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE"), con il termine radiofarmaco è indicato "qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario".

Dal punto di vista regolatorio un radiofarmaco deve essere *sterile, apirogeno, sicuro ed efficace* e, poiché il principio attivo somministrato è in quantità ponderali generalmente inferiori al nanogrammo, di regola esso non induce nel paziente alcuna evidente risposta fisiologica o effetto farmacologico. È questo il motivo per il quale le reazioni avverse ai radiofarmaci sono rarissime se non del tutto assenti [1].

La corretta preparazione di un radiofarmaco rappresenta uno dei requisiti indispensabili affinché venga rispettata l'attesa biodistribuzione e non siano introdotte alterazioni tali da comportare errori nell'interpretazione del dato scintigrafico o riduzione dell'efficacia del trattamento.

La incorretta preparazione non è, tuttavia, l'unica causa di alterata biodistribuzione di un radiofarmaco. Tale evento può dipendere infatti da una serie di fattori classificabili nelle seguenti cinque principali categorie [2].

1. Fattori associati alla preparazione e alla formulazione.
2. Fattori dovuti a cause tecniche e procedure di somministrazione.
3. Fattori causati da alterazioni fisiopatologiche e biochimiche.
4. Fattori conseguenti a procedure mediche.
5. Interferenze da trattamenti farmacologici in atto.

Tuttavia, prima di esaminare le cause di alterata biodistribuzione dovute a incorretta preparazione dei radiofarmaci, è necessario conoscerne i meccanismi di trasporto e di localizzazione nei sistemi biologici. In generale, oltre alla modalità di somministrazione e allo stato di salute del paziente, sono da ricordare le dimensioni e le proprietà fisico-chimiche, il flusso ematico, la permeabilità capillare, le interazioni cellulari e il grado di legame a componenti figurate del sangue.

2.2

Meccanismi di trasporto e di localizzazione dei radiofarmaci

Di seguito viene proposta una breve descrizione dei principali meccanismi di trasporto e di regolazione della concentrazione dei radiofarmaci a livello tissutale, cellulare e sub-cellulare (Box 2.1).

Per sistemi di *trasporto di tipo passivo* si intendono quei sistemi di trasporto che funzionano senza consumo energetico e che permettono il trasferimento di sostanze da regioni a più elevata concentrazione verso regioni a più bassa concentrazione. Esistono due tipi di trasporto passivo, la diffusione semplice e la filtrazione. Nella *diffusione semplice* piccole molecole di tipo idrofilo (come $^{99m}\text{TcO}_4^-$) utilizzano per il passaggio canali acquosi o pori di membrana, mentre le molecole lipofile (tipico esempio $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$) attraversano direttamente il doppio strato lipidico della membrana. In quest'ultimo caso, il tasso di trasferimento attraverso la membrana cellulare dipende dal grado di solubilità lipidica del radiofarmaco, misurato in termini di coefficiente di ripartizione lipidi/acqua. In caso di *filtrazione*, radiofarmaci costituiti da molecole di peso intorno a 100-200 dalton attraversano i pori della membrana cellulare che hanno generalmente un diametro di 4 nm. Importante eccezione è quella dei glomeruli renali che presentano pori di maggiori dimensioni (70 nm), che permettono il passaggio di radiofarmaci, come $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, idrofilici e di peso molecolare inferiore a quello dell'albumina (69000 dalton) [3].

Alternativi a quelli di tipo passivo sono i sistemi di *trasporto specializzato*, che comprendono il trasporto attivo, il trasporto facilitato e la fagocitosi. Il sistema di *trasporto*

Box 2.1 Meccanismi di trasporto e di localizzazione dei radiofarmaci

- | | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Trasporto passivo | 3. Intrappolamento |
| – Diffusione semplice | 4. Adsorbimento chimico-fisico |
| – Filtrazione | 5. Meccanismi di tipo immunitario |
| 2. Trasporto specializzato | 6. Legame recettoriale |
| – Trasporto attivo | 7. Compartimentalizzazione |
| – Trasporto facilitato | |
| – Fagocitosi | |

attivo è caratterizzato dal movimento di sostanze attraverso gradienti elettrochimici a elevata concentrazione di substrato, richiedendo pertanto un elevato consumo energetico. Tale meccanismo è altamente specifico, saturabile, in grado di determinare un elevato gradiente di concentrazione e selettivo, suscettibile quindi di inibizione per competizione. Un trasporto di questo tipo avviene a livello della porzione basale della cellula tiroidea a opera del cotrasportatore sodio-iodio (NIS), che consente l'accumulo intracellulare di radioiodio e ioni $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Un altro esempio è rappresentato dalla pompa sodio-potassio (Na/K)ATPasi, che permette un elevato accumulo cellulare di ^{201}Tl cloruro, analogo del K, all'interno delle cellule miocardiche e tumorali. Il *trasporto facilitato* è un sistema di trasporto carrier-mediato, con caratteristiche di trasporto attivo (cinetica di saturazione e selettività chimica) nel quale la sostanza non viene spostata attraverso un gradiente di concentrazione né viene spesa energia. Tipici esempi di questo tipo di trasporto sono quelli del 2- ^{18}F fluoro-2-desossi-D-glucosio, del ^{18}F fluoroDOPA e del ^{99m}Tc -bicisato (ECD). La *fagocitosi* è un sistema di trasporto nel quale la membrana cellulare ingloba una particella presente nel torrente ematico (cellule del sistema reticolo-endoteliale di fegato, milza e midollo osseo) o negli alveoli (fagociti alveolari). È soprattutto la dimensione fisica della particella a determinare il tipo di cellula in grado di fagocitarla e la relativa localizzazione finale del radiofarmaco [3].

L'*intrappolamento* in arteriole o capillari implica una microembolizzazione volontaria e aspecifica del letto vascolare, ottenuta mediante somministrazione endovenosa di un determinato numero di particelle di dimensioni di poco superiori a quelle dei capillari o delle arteriole. Tipico esempio è quello dei macroaggregati di albumina utilizzati per la scintigrafia polmonare perfusionale, che hanno un diametro compreso tra 30 e 50 μm rispetto al diametro capillare medio di 7 μm . Il numero dei capillari embolizzati è pari all'1% circa e l'entità dell'embolizzazione dipende dall'anatomia vascolare polmonare, dalle dimensioni e dal numero delle particelle. Il destino finale di queste ultime è la loro eliminazione per fagocitosi e degradazione metabolica.

Un sistema di trasporto che opera attraverso meccanismo di *adsorbimento chimico-fisico* è quello che regola l'accumulo e la concentrazione dei polifosfati e dei difosfonati nel tessuto osseo. Somministrati per via endovenosa, questi si legano debolmente alle proteine sieriche, per poi essere rimossi dal circolo ematico e accumulati in modo irreversibile a livello dei cristalli di idrossiapatite in maniera fortemente correlata al flusso ematico e all'attività osteoblastica [3].

La *reazione antigene-anticorpo* determina la localizzazione intratumorale di selezionati anticorpi monoclonali (MAb) – interi o come frammenti, Fab e F(ab')₂, Fv e scFv – grazie al loro legame con antigeni tumorali o differenti epitopi dello stesso antigene. Tale reazione rappresenta la base delle tecniche diagnostiche di radioimmunoscintigrafia (RIS) e di radioimmunoterapia (RIT), differenziate in base alle diverse caratteristiche dei radionuclidi con i quali i MAb vengono marcati. Varie tecniche di pretargeting (come quelle che fanno uso di avidina e/o streptavidina e biotina) permettono di migliorare l'entità di accumulo dei MAb nelle cellule bersaglio [3].

Un *legame di tipo recettoriale* permette ad alcuni radiofarmaci di unirsi in maniera selettiva a recettori presenti sulla membrana cellulare di determinate popolazioni cellulari, anche con possibile successiva internalizzazione del composto recettore-ligando. Questa tecnica viene impiegata nello studio del sistema nervoso centrale (per esempio per lo studio dei recettori D2 e dei trasportatori di dopamina) e nella caratterizzazione e terapia di tumori che esprimono recettori per la somatostatina [3].

In alcuni casi il radiofarmaco viene relegato e distribuito soltanto o prevalentemente nello spazio di deposizione iniziale come funzione delle sue proprietà fisico-chimiche. In questo caso si parla di accumulo per *compartimentalizzazione*. Esempi di questo tipo di localizzazione sono le indagini eseguite con eritrociti marcati, distribuiti nello spazio vascolare, e la mielocisternoscintigrafia, per la quale un radiofarmaco idrosolubile come il ^{111}In -DTPA viene introdotto nelle cavità occupate dal liquido cefalorachidiano.

2.3

Alterata biodistribuzione dei radiofarmaci per incorretta preparazione

Nelle pagine che seguono verranno affrontati gli aspetti di alterata biodistribuzione dei radiofarmaci dovuti a una loro incorretta preparazione, rimandando per le altre cause a esauritive trattazioni dell'argomento [1-4].

2.3.1 Radiofarmaci marcati con tecnezio-99m

L'alterata biodistribuzione di radiofarmaci marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ è generalmente dovuta a tre cause principali [4]:

1. presenza in circolo di un'eccessiva quantità di pertecnetato in forma libera (TcO_4^-);
2. formazione di colloidi marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$;
3. presenza di impurezze di natura particolata marcate con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Il pertecnetato in forma libera si distribuisce nelle strutture vascolari e nei fluidi interstiziali concentrandosi prevalentemente nello stomaco, nel tratto intestinale, nella tiroide e nelle ghiandole salivari (Tabella 2.1). L'accumulo parenchimale avviene per trasporto attivo attraverso la mediazione del NIS fisiologicamente espresso nella maggior parte di questi organi [4].

Le particelle di natura colloidale marcate con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vengono invece fagocitate dalle cellule del sistema reticoloendoteliale di fegato e milza, mentre le impurezze di natura particolata marcate con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e di dimensioni superiori a $10\ \mu\text{m}$ vengono intrappolate nel letto arteriolare polmonare (Tabella 2.1).

Durante il processo di marcatura o successivamente per decomposizione, possono formarsi anche altre impurezze che risultano marcate con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e il cui metabolismo dipende dalla loro natura chimica e dal loro peso molecolare. Impurezze idrofile, ionizzate, non legate a proteine e con peso molecolare inferiore a 5000 dalton, sono in genere eliminate per via urinaria attraverso semplice filtrazione glomerulare. Quando le impurezze sono invece di natura lipofilica, possiedono gruppi sia polari sia non-polari e hanno peso molecolare tra 300 e 1000 dalton, vengono quasi sempre escrete attraverso il sistema epatobiliare [5]. La presenza di un'eccessiva quantità di TcO_4^- o di colloidi e impurezze di natura particolata marcate con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ può essere dovuta a tre tipi di cause:

1. fattori associati al radionuclide;
2. fattori associati ai componenti del processo di marcatura;
3. problematiche legate alla procedura di preparazione del radiofarmaco.

I fattori relativi al radionuclide possono riguardare un eccesso di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ carrier presente nell'eluato del generatore e una riduzione dell'attività specifica di TcO_4^- . Entrambi i

Tabella 2.1 Alterata biodistribuzione dei radiofarmaci per impurezze radiochimiche

Radiofarmaci	Impurezze	Biodistribuzione
Marcati con ^{99m}Tc	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ libero	Accumulo nello stomaco, nel tratto intestinale, nella tiroide e nelle ghiandole salivari
	^{99m}Tc specie idrolizzate ridotte $^{99m}\text{Tc-Sn(OH)}_n$ colloidali	Accumulo in cellule RES di fegato, milza e midollo osseo
	^{99m}Tc particelle ($> 10 \mu$)	Fisiologico intrappolamento nei capillari polmonari
	Impurezze idrofiliche	Accumulo nei reni e nella vescica
	Impurezze lipofiliche	Accumulo nel fegato e nel tratto gastroenterico
	^{99m}Tc colloidali e particelle	Accumulo nei polmoni e nelle cellule del RES
Marcati con ^{111}In	^{111}In libero (^{111}In DTPA)	Escrezione urinaria e attività in vescica
	^{111}In (^{111}In -transferrina)	Incremento dell'attività del pool ematico e del background
	^{111}In (^{111}In -globuli rossi),	
Radio iodati	Ioduro libero (I^-)	Accumulo nello stomaco, nel tratto intestinale, nella tiroide e nelle ghiandole salivari

problemi, in genere presenti in eluati derivati da colonne non costantemente utilizzate, possono portare a un'alterata efficacia di marcatura con eccesso di impurezze nella dose finale iniettata. Anche la quantità totale di ^{99m}Tc utilizzata per la preparazione e la concentrazione del radiofarmaco possono influire sulla qualità del prodotto finale. È da ricordare che sia un eccesso sia un difetto di ^{99m}Tc possono avere conseguenze in termini di efficacia di marcatura e di stabilità del prodotto [2-4].

I fattori relativi ai vari componenti del processo di marcatura sono numerosi. Tra i principali, ricordiamo l'importanza di un quantità ottimale di ione stagno (Sn^{2+}) come agente riducente, una giusta concentrazione dei reagenti, il numero e le dimensioni delle particelle (in caso di radiofarmaci di natura particolata) e le differenze legate alla provenienza commerciale dei prodotti utilizzati [6].

Numerose sono anche le problematiche connesse alla procedura di preparazione del radiofarmaco. Tra queste, in primo luogo, il rispetto dell'ordine e delle modalità di mescolamento dei componenti del processo di marcatura, inclusi agenti riducenti, chelanti e soluzioni fisiologiche. La preparazione di radiofarmaci che richiedono riscaldamento può essere influenzata da fattori come la temperatura utilizzata, la durata del riscaldamento e i volumi sottoposti a riscaldamento. La resa di marcatura può essere influenzata anche dal rispetto dei tempi di incubazione, da eventuali reazioni di ossido-riduzione o fenomeni di radiolisi, dal pH dei componenti e soprattutto da ioni alluminio (Al^{3+}) che possono essere presenti nell'eluato o introdotti dagli aghi di reazione [4-6].

2.3.2 Radiofarmaci basati su metalli del III gruppo

I tre principali metalli del gruppo III che costituiscono la base di radiofarmaci di comune impiego in diagnostica medico-nucleare sono il gallio, l'indio e il tallio. I radiometalli

prodotti da ciclotrone (^{67}Ga , ^{111}In e ^{201}Tl) vengono forniti a elevata attività specifica e generalmente carrier-free, cioè privi dell'isotopo stabile carrier-specifico dello stesso elemento. Gli effetti sulla biodistribuzione dovuti a riduzione dell'attività specifica risultano più evidenti nel caso in cui il meccanismo di localizzazione dell'agente segua una farmacocinetica di saturazione. Se il target di localizzazione è rappresentato da un limitato numero di siti recettoriali o antigenici, il carrier (molecola non marcata) agirà in competizione con il radiofarmaco specifico per il limitato numero di siti disponibile, con effetto di riduzione del rapporto target-fondo. In caso di ^{67}Ga -citrato, la presenza di un eccesso di carrier comporta alterata biodistribuzione con visualizzazione del sistema scheletrico, in maniera simile a quanto si ottiene dopo somministrazione di radiofosfato [3-6].

Nella preparazione di peptidi radioattivi e di MAb marcati con ^{111}In e ^{90}Y (pentetreotide e ibritumomab tiuxetan) è fondamentale rispettare sia l'ordine di mescolamento dei prodotti sia l'uso di un preciso volume di tampone, al fine di evitare inadeguate rese di marcatura e impurezze radiochimiche sotto forma di colloidali (Tabella 2.1). Una decomposizione da radiolisi dei ponti disolfuro nella molecola peptidica di ^{111}In -pentetreotide può ridurre la stabilità e la purezza del radiofarmaco, mentre la precipitazione di particelle proteiche denaturate comporterà la localizzazione polmonare, epatica o splenica di MAb [7].

2.3.3 Radioiodio e radiofarmaci radioiodati

Tra i radioisotopi dello iodio, ^{123}I , ^{124}I e ^{131}I possiedono caratteristiche fisiche favorevoli allo sviluppo di radiofarmaci radioiodati. Per studi di imaging viene utilizzato ^{123}I sotto forma di ioduro di sodio e come componente di diversi radiofarmaci con esso marcati. In terapia medico-nucleare, oltre a ^{131}I come ioduro di sodio, vengono impiegati ^{131}I -MIBG, nel trattamento del neuroblastoma e dei tumori neuroendocrini e ^{131}I -Bexxar, approvato dalla FDA per la radioimmunoterapia dei linfomi non-Hodgkin di basso grado recidivi o refrattari ai trattamenti convenzionali.

Tra i fattori principali che possono determinare un'alterata biodistribuzione di radioiodio e di radiofarmaci radioiodati vanno ricordati l'effetto carrier, la presenza di impurezze radionuclidiche, le variabilità legate al tipo di fornitura commerciale, e tutti i fenomeni connessi con la radiolisi, la stabilità e la volatilità del prodotto [3].

Lo iodio stabile (^{127}I , carrier), assunto con la dieta o proveniente da farmaci iodati, altera la normale biodistribuzione di radioiodio devianone l'accumulo dalla tiroide verso stomaco, tratto intestinale e ghiandole salivari (Tabella 2.1). Basta 1 mg di iodio stabile per ridurre l'accumulo tiroideo, mentre quantità oltre i 10 mg provocano un blocco completo.

La contaminazione di capsule o di formulazioni liquide di ^{123}I con altri radioisotopi dello iodio dipende dal tipo di reazione nucleare utilizzata per la sua produzione con ciclotrone. Le più frequenti impurezze radionuclidiche sono quelle dovute alla presenza di ^{125}I e ^{124}I ; in particolare quest'ultimo può essere responsabile di degrado dell'immagine per scatter Compton e penetrazione settale da parte di fotoni a elevata energia [1]. In letteratura sono inoltre riportate differenze in termini di assorbimento e biodisponibilità di capsule di ^{131}I sodio ioduro rispetto a preparazioni di ^{131}I in forma liquida e tra capsule di diversa provenienza commerciale.

In formulazioni radiofarmaceutiche come ^{131}I -MIBG, la radiolisi genera impurezze radiochimiche come ^{131}I in forma libera, mentre nel caso del ^{131}I -Bexxar essa può ridurre l'immunoreattività degli anticorpi monoclonali marcati [1]. La produzione di iodio

volatile avviene come risultato dell'ossidazione dello iodio da parte dell'ossigeno disciolto in soluzione lievemente acida e la sua inalazione è fonte di potenziale contaminazione per la tiroide del personale professionalmente esposto. Il grado di volatilità può essere ridotto in maniera significativa utilizzando tamponi in grado di aumentare il pH a livelli alcalini o aggiungendo agenti riducenti come il bisolfito di sodio o il tiosolfato [7].

2.4

Conclusioni

Il medico che opera nel campo della diagnostica per immagini ha oggi l'obbligo di conoscere non solo le molte variabili esistenti rispetto a uno studio "normale", ma anche tutti i fattori tecnici che possono concorrere ad alterare l'interpretazione del quadro in esame. Questo è molto più importante in medicina nucleare rispetto alle altre aree della diagnostica per immagini in quanto anche lievi deviazioni rispetto alla norma possono determinare un'alterata biodistribuzione dei radiofarmaci. Diversi fattori associati con la loro preparazione e somministrazione oppure interferenze legate a trattamenti farmacologici in atto possono condurre a situazioni inaspettate o non facilmente spiegabili.

È importante che questi problemi vengano esaminati e discussi a vari livelli (produttori, autorità regolatorie, riviste e convegni di settore) e che l'allestimento dei radiofarmaci segua regole ben definite, tali da ridurre o annullare l'insorgenza dei fenomeni descritti in questo capitolo. In tale ambito, la precisa e puntuale applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (NBP-MN) [8] rappresenta un decisivo passo avanti verso un standard di qualità sempre più elevato, non solo per quanto riguarda l'allestimento dei radiofarmaci, ma in generale per tutta la medicina nucleare.

Bibliografia

1. Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR (2010) Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med* 40:220-241
2. Hladik III WB, Norenberg JP (1996) Problems associated with the clinical use of radiopharmaceuticals: a proposed classification system and troubleshooting guide. *Eur J Nucl Med* 23:997-1002
3. Owunwanne A, Patel M, Sadek S, Halkar RK (1994) The biologic disposition of administered radiopharmaceuticals. In: Freeman LM (ed) *Nuclear Medicine Annual*, Raven Press, New York, pp 251-284
4. Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ (1996) Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med* 26:208-255
5. Javaid Khurshid S, Zubair Sadiq M (1996) Quality assurance in Nuclear Medicine – Biological quality control of radiopharmaceuticals. *Pak J Pharm Sci* 9:43-54
6. Frier M (2000) Quality testing of Radiopharmaceuticals. *Hospital Pharmacist* 7:89-93
7. Callahan R J, Chilton HM, Ponto JA, Swanson DP, Royal HD, Bruce AD (2007) Procedure Guideline for the Use of Radiopharmaceuticals 4.0. *J Nucl Med Technol* 35:272-275
8. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII ed. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare