

na di equivalenza terapeutica con informative su singolo prodotto; codifica per ubicazione delle specialità sul deposito del magazzino di Farmacia, semplificazione per il personale e riduzione del 30% dei tempi di allestimento; riduzione del 50% delle richieste urgenti di reparto e rispetto del 90% dei giorni stabiliti per le richieste ordinarie settimanali; contestualizzazione tra richiesta, evasione e trasferimento, tracciabilità (lotto e scadenza), riduzione dei farmaci scaduti e delle scorte di reparto (5%); riduzione dell'80% di documenti cartacei; creazione di un database per reparto e per paziente e controllo di consumo e appropriatezza dalla degenza alla dimissione (antibiotici ad alto costo, farmaci del PHT-H Osp e/o con piano terapeutico); riduzione del 50% delle prescrizioni dei farmaci biotecnologici originator (Fattori di crescita, Epoietine) a favore dei biosimilari.

Conclusioni. Il percorso di informatizzazione della logistica di magazzino è senza dubbio uno strumento di controllo, sicurezza, efficacia e risparmio.

EQUIVALENTE O ORIGINATOR? LA DIFFIDENZA DEI CLINICI NEL LORO UTILIZZO

Paola Saturnino,¹ Carmela Simona Serio,¹ Ida Monti,¹ Stefania Albrizio,² Francesco Barbato,² Lucia Grumetto,² Angela Gallo,¹

¹U.O.C. Farmacia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

²Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli,

Introduzione. Il governatore della Regione, nonché commissario ad acta per la Sanità in Campania, ha firmato, a fine marzo 2013, un decreto che fissa in modo dettagliato gli obiettivi da perseguire nel triennio 2013-2015. Il provvedimento ha lo scopo di incentivare l'utilizzo di farmaci di pari efficacia terapeutica ma di minor costo. Gli obiettivi dovranno essere conseguiti attraverso l'incremento per il 2013 della quota prescritta di farmaci a brevetto scaduto. Per il 2014 la differenza rispetto all'obiettivo assegnato deve essere ridotta di almeno due terzi; l'obiettivo deve essere completamente conseguito nel 2015. Nonostante l'ormai presenza di farmaci equivalenti e l'obbligo/necessità di utilizzarli, c'è ancora tra i clinici dell'azienda molta diffidenza e «convincione» che non hanno lo stesso «effetto terapeutico». Ci sono state molte contestazioni circa l'inserimento in prontuario di equivalenti molto utilizzati. L'obiettivo è quello di dimostrare che non vi è differenza con i farmaci originator.

Materiali e metodi. Per tale motivo, in collaborazione con Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, si sta effettuando una prima analisi quali/quantitativa di alcuni farmaci equivalenti più «contestati», quali: meropenem triidrato, piperacillina/tazobactam sale sodico. L'analisi viene effettuata secondo Farmacopea Ufficiale, mediante cromatografia HPLC, utilizzando standard di riferimento e ripetuta su 10 lotti di ogni farmaco generico. I risultati verranno inviati al Direttore generale e a tutti i clinici.

Risultati. Ad una prima analisi non sembrano esserci significative differenze con l'originator. Le analisi sono ancora in corso in quanto per ottenere dati riproducibili, devono essere ripetute sui 10 lotti.

Conclusioni. Definire i farmaci equivalenti come prodotti a basso prezzo perché sono inefficaci rispetto agli originator è una dichiarazione falsa e pericolosa perché mette a rischio la sostenibilità del SSN. È quindi necessario eliminare tutte le criticità reali o presunte connesse ai farmaci in questione, attraverso il lavoro coordinato e condiviso di tutte le figure professionali interessate. Il SSN utilizza questo risparmio per offrire gratuitamente un numero sempre più ampio di nuovi farmaci per la cura di malattie gravi. È responsabilità di tutti utilizzare i farmaci equivalenti per garantire a tutti i malati nuove cure, spesso molto costose. Il Prontuario ospedaliero dell'Azienda A. Cardarelli, al momento, ha il 24% circa di farmaci a brevetto scaduto. L'inserimento di molti equivalenti di originator ad alto costo, ha permesso la riduzione della spesa annua. Infatti nell'anno 2011, grazie all'inserimento dell'equivalente meropenem, vi è stata una riduzione della spesa degli antinfettivi del 34%.

RADIOFARMACIA

RADIOFARMACI-PET PER L'IMAGING DEL BETA-AMILOIDE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ALZHEIMER ED ALTRE FORME DI DEMENZA

Mattia Riondato,¹ Alessia Democrito,¹ Lucia Garaboldi,¹ Chiara Ghersi,¹ Irene Bossert,¹ Flavio Mariano Nobili,² Gianmario Sambuceti,¹

¹UOC Medicina Nucleare, ²UO Clinica Neurologica 1(DINS), IRCCS AOU San Martino - IST,

Introduzione. L'imaging funzionale PET beta-amiloide per la diagnosi differenziale tra la malattia di Alzheimer (AD) ed altre forme di demenza, nei pazienti con decadimento cognitivo, è di grande attualità. Il radiofarmaco-PET si lega agli aggregati proteici di amiloide permettendone la visualizzazione e la quantificazione mediante tomografia ad emissioni di positroni (PET). La recente autorizzazione alla commercializzazione dei nuovi radiofarmaci [18F] fluorurati Florbetapir (Amivyd®), Florbetaben (NeuraCeQ®) e Flutemetamol (Vizamyl®) ha evidenziato la necessità di definire con maggiore precisione le indicazioni di utilizzo in appropriatezza, anche considerando il costo rilevante della prestazione diagnostica. Negli USA l'Amyloid Imaging Taskforce (AIT) ha emanato nel 2013 le raccomandazioni condivise per l'uso clinico in indicazione mentre in Italia si sta attualmente lavorando per interpretare tali indicazioni e adattare alle specifiche necessità. Al fine di esplorare le potenzialità di questa promettente tecnologia, molte sono le sperimentazioni cliniche condotte in USA ed Europa. L'obiettivo di questo lavoro è quello di presentare questa nuova tecnica diagnostica per immagini e le sue indicazioni, valutare lo stato dell'arte di questa nuova categoria di radiofarmaci, oltre a descrivere il contributo del radiofarmacista nell'ambito delle sperimentazioni.

Materiali e metodi. La valutazione si basa sull'analisi della letteratura scientifica di settore e dei registri FDA/EMA delle sperimentazioni cliniche, tenendo conto dell'esperienza acquisita presso la nostra Medicina Nucleare.

Risultati. Il registro EMA delle sperimentazioni cliniche riporta 27 studi complessivi con Florbetapir, Florbetaben e Flutemetamol, mentre l'FDA ne riporta 65 (24 terminati con risultati). Il nostro centro di PET-imaging ha partecipato a due sperimentazioni multicentriche con Florbetapir (18F) (conclusa) e Flutemetamol (18F) (in corso). Il radiofarmacista ha collaborato nell'allestimento della dosi di radiofarmaco conformemente alla normativa vigente (Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare) e del protocollo sperimentale per un totale di 23 pazienti. L'impiego di Flutemetamol (18F) è associato alla terapia in sperimentazione di fase II con anticorpi anti beta-amiloide. L'imaging PET-amiloide, in combinazione ad altre informazioni cliniche (strumentali e biomarkers), è infatti in grado di fornire dati sull'efficacia del trattamento terapeutico. Diversi anticorpi monoclonali umanizzati contro beta-amiloide sono oggetto di studio, anche se i risultati delle fasi III su bapineuzumab, solanezumab e penezumab non hanno soddisfatto le aspettative.

Conclusioni. L'imaging-PET amiloide si conferma uno strumento importante per quantificare e monitorare il carico amiloide nei pazienti con un disturbo cognitivo oggettivo e in cui persiste il dubbio clinico anche dopo un'approfondita valutazione strumentale o per la valutazione di trattamenti con anticorpi anti beta-amiloide.

RUOLO DEL RADIOFARMACISTA NEL SISTEMA GESTIONE QUALITÀ PRESSO LA U.O. MEDICINA NUCLEARE DELL'AOR SAN CARLO-POTENZA

Angelica Crivelli,¹ Luciana Pace,¹ Lombardi Giuseppe,¹ Luigi Martino,²

¹Farmacia, ²Medicina nucleare, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza

Introduzione. In ottemperanza al D.M. 16.07.09 e successive proroghe presso la U.O. Medicina Nucleare dell'AOR San Carlo di Potenza è stato avviato l'adeguamento della Radiofarmacia conformemente alle Linee Guida Ministeriali. Al fine di assicurare la qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche come previsto dalle NBP dei radiofarmaci (RF) della Farmacopea Ufficiale XII ed. sono stati definiti i Piani di Controllo nell'ambito del Sistema Gestione Qualità. La figura del radiofarmacista è

stata centrale sia dal punto di vista organizzativo che culturale soprattutto per quanto riguarda i controlli di purezza radiochimica sulle preparazioni. **Materiali e metodi.** A partire dal 2011 sono stati avviati in camera calda adeguamenti strutturali per garantire condizioni idonee all'allestimento dei radiofarmaci da kit o estemporanei. Contemporaneamente sono state redatte le metodiche e riviste la frequenza dei controlli di qualità (CQ). Nella prima fase (anni 2011-2012) sono state validate le procedure operative di preparazione standard e sono stati effettuati i controlli di purezza radiochimica su ogni singolo allestimento. Per garantire la tracciabilità di ogni lotto è stata predisposta la compilazione di un bach record contenente i dati relativi a preparazione, CQ e rilascio. A partire dal 2013 i controlli sono stati programmati a cadenza settimanale (in base alla frequenza di utilizzo del RF), necessariamente a cambio lotto e obbligatoriamente una volta al mese per i RF utilizzati meno frequentemente. Nel caso di preparazioni estemporanee è stato stabilito che il controllo venga effettuato sempre su ciascun allestimento.

Risultati. Nel 2013 sono state sottoposte a controllo di purezza radiochimica n. 121 preparazioni radiofarmaceutiche da kit; di queste 11 hanno riguardato farmaci non tecnezati. Per 8 volte il controllo è stato effettuato mediante la metodica di filtrazione su membrana (preparazioni a base di MAA). 18 controlli sono stati effettuati su preparazioni estemporanee quali marcatura di cellule autologhe (HMPAO). È stata registrata una sola non conformità su un RF a base di Tetrafosmin: il lotto in tal caso non è stato rilasciato. Il generatore di Tc99m è stato controllato n. 46 volte; il CQ ha anche contemplato la determinazione di allumina (purezza chimica) e il rilascio di molibdeno (purezza radionuclidica): non è stata registrata alcuna non conformità.

Conclusioni. I dati raccolti hanno evidenziato un elevato standard delle procedure di preparazione. La presenza del radiofarmacista ha contribuito al pieno adempimento delle NBPR fornendo supporto tecnico alle diverse figure professionali coinvolte e tutto il personale è stato sensibilizzato a lavorare all'interno di un sistema di qualità.

IDEAZIONE DI UN NETWORK REGIONALE PER LA PRODUZIONE E DISTRIBUZIONE DI RADIOFARMACI PET-TC

Daniela Saetta,¹ Sara Beneventi,² Federica Susta,³ Federica Alberti,¹ Marcello Cagnetta,¹ Barbara Verducci Galletti,¹ Andrea Mazzasette,¹ Alessandro D'Arpino,¹ Gianni Gobbi,²

¹Farmacia Ospedaliera-Ciclotrone, ²Fisica Sanitaria, ³Med Clin Sper Sc Bioch, AO-Universitaria, Università di Perugia

Introduzione. L'idea, che nasce dalle opposte necessità di coniugare la crescente richiesta di esami diagnostici PET-TC e contenere la spesa sanitaria pubblica, consiste in un network funzionale basato nella istituzione di un Centro regionale per la produzione e la distribuzione di radiofarmaci alle Aziende Sanitarie dell'Umbria dotate esclusivamente della strumentazione diagnostica PET-TC. Infatti oggi i pochi Centri in Italia dispongono di un ciclotrone/radiofarmacia e producono radiofarmaci esclusivamente per esigenze interne, mentre continua la nascita di Centri dotati solo della strumentazione diagnostica che, non potendo produrre il radiofarmaco, sono costretti a rivolgersi per la fornitura ad altri Centri, pubblici o privati, con notevole carico sulla spesa pubblica. La nostra Sezione, unica realtà pubblica in Umbria in cui è presente un Ciclotrone, ha sviluppato nel corso degli anni esperienza e competenze attraverso un team che vede presenti varie figure professionali (fisico sanitario, radiofarmacista, TSLB, TSRM) e dal 2005 fornisce l'Azienda ospedaliero-universitaria di Perugia di radiofarmaci. Da qui l'idea, già recepita dalla Regione Umbria di un sistema di gestione della produzione e distribuzione di radiofarmaci in ambito regionale (Network Regionale).

Materiali e metodi. Il progetto, sostenibile in termini economico-finanziari, vede un unico Polo pubblico di produzione di radiofarmaci, al quale afferiscono più Centri "satelliti" utilizzatori. Una rete telematica fornisce all'utenza ogni informazione sulle caratteristiche dei radiofarmaci prodotti, sulla loro offerta nonché sulle modalità di prenotazione e approvvigionamento.

Risultati. 1. Adeguamento strutturale e strumentale secondo le Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci in Medicina Nucleare; 2. Accreditamento istituzionale; 3. Fornitura giornaliera di radiofarmaci a una prima struttura satellite-P.O. di Foligno (entro 1 semestre 2014); 4. Progettazione di un software interno per la gestione; 5. Gestione di un servizio di trasporto del radiofarmaco Prossimi obiettivi: 1. Sviluppo del sistema informatico (fulcro dell'idea) e realizzazione del sito internet; 2. Riorganizzazione dei flussi operativi del Centro di produzione, con la rivalutazione del carico di lavoro e delle risorse umane e strumentali; 3. Fornitura giornaliera di radiofarmaci a una prima struttura satellite-A.O. di Terni (2 semestre 2014).

Conclusioni. Il modello proposto, vincitore del concorso "ItaliaCamp-La tua idea per il Paese" (patrocinio Presidenza Consiglio dei Ministri) è funzionale alle reali richieste del territorio con la garanzia di qualità, efficacia, sicurezza, puntualità con un indubbio abbattimento dei costi per le Aziende Sanitarie afferenti.

LA RADIOFARMACIA CONSORTILE: MODELLO PER OTTIMIZZARE L'IMPIEGO DELLE RISORSE E DELLE PROFESSIONALITÀ ALLE FRONTIERE DELL'INNOVAZIONE DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA

Marisa Di Franco,¹ Claudio Bonada,² Teresa Scotognella,¹ Daniela Ielo,¹ Valerio Podio,³

¹Farmacia, ³Università di Torino, Oncologia, Medicina Nucleare, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), ²Farmacia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

Introduzione. La radiofarmacia garantisce approvvigionamento di materie prime, preparazione, controllo, frazionamento, rilascio ad uso clinico e tracciabilità dei radiofarmaci per la medicina nucleare. I radiofarmaci costituiscono l'unico caso di molecole sintetizzate ex-novo subito prima dell'impiego clinico e la loro produzione necessita di attrezzature e locali particolari e costosi. A fronte di un'ampia varietà di procedure diagnostiche e terapeutiche eseguite con numerosi radiofarmaci, spesso le singole medicine nucleari si sono "specializzate" e non possono soddisfare tutte le necessità cliniche dei pazienti. In questo lavoro si è ricercato un modello per ottimizzare l'impiego di risorse e professionalità nell'ambito della radiofarmacia a servizio della medicina nucleare.

Materiali e metodi. Il modello qui proposto, che sembra capace di valorizzare l'esistente in termini di strutture e personale, è quello che vede la radiofarmacia costituita in forma di società consortile (senza scopo di lucro). Si sono ricercati i fondamenti legislativi e definiti i vantaggi, anche economici, conseguenti. La legge definisce i pilastri irrinunciabili ed i confini invalicabili delle società consortili per le quali, secondo il codice civile italiano (art. 2602 e 2615-ter), è previsto che i singoli soggetti (anche enti pubblici) mettano in comune fasi parziali delle attività di ciascuno con l'unico scopo di mantenere o incrementare i redditi dei singoli partecipanti, senza costi aggiuntivi per nessun membro.

Risultati. Queste definizioni si applicano bene all'ambito della radiofarmacia, ipotizzando la costituzione di una società consortile tra più ospedali dotati di radiofarmacia e medicina nucleare, nell'ambito della stessa regione. Ogni ospedale potrebbe produrre i radiofarmaci per cui è già attrezzato, anche in termini di competenze, e fornirli a titolo gratuito agli altri membri del consorzio, senza configurare vendite e, quindi, senza necessità di autorizzazione alla produzione e direttore tecnico del laboratorio di produzione farmaci (art. 50 e 52 D.Lgs. 219/06). Il consorzio si doterà di statuto proprio e la società verrà iscritta nel registro delle società. Quindi, si organizzerà la produzione dei radiofarmaci nelle diverse strutture, secondo modalità e tempi compatibili con i decadimenti dei radionuclidi e il trasporto dei radiofarmaci finiti.

Conclusioni. Per la nostra sanità sarebbe un fiore all'occhiello offrire la possibilità ai pazienti, almeno in alcuni ambiti, di potersi curare nello stesso ospedale per diverse esigenze cliniche. Quello della radiofarmacia consortile è un caso fortunato che lascia spazio per forti economie di scala, con riduzione progressiva del costo medio di produzione delle singole unità, e meriterebbe una riflessione profonda nelle politiche sanitarie regionali del nostro paese.

18F-FLUORODEOSSIGLUCOSIO (18F-FDG): APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (AOUP)

Laura Mazzuca,¹ Ielizza Desideri,¹ Stefania Ciuti,¹ Cristina Martinelli,¹ Duccio Volterrani,² Luana Dal Canto,¹

¹U.O. Farmaceutica-Gestione del Farmaco, ²U.O. Medicina Nucleare, AO-Universitaria Pisana

Introduzione. Il 18F-FDG è impiegato a scopo diagnostico nella tomografia a Emissione di Positroni (PET), in ambito oncologico, cardiologico e neurologico. Il 18F-FDG presenta anche un'estensione di indicazione, basata su evidenze scientifiche, secondo la legge 648/96, che ne prevede l'uso nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e altre forme di demenza, in particolare la demenza vascolare e la demenza frontotemporale. Questo impiego permette una diagnosi di secondo livello, dopo che il paziente ha eseguito un intervento diagnostico presso i Centri di Valutazione. Scopo di questo lavoro è verificare l'appropriatezza prescrittiva in questo ambito, nella nostra realtà.

Materiali e metodi. L'U.O. Farmaceutica dell'AOUP ha analizzato i dati di utilizzo aziendale, nel triennio 2011-2013, del 18F-FDG, al fine di effettuare valutazioni sull'appropriatezza d'uso e sui costi.

Risultati. Nel periodo considerato, la spesa annuale media in radiofarmaci è stata di 2.131.000 euro (il 59% per diagnosi e il 41% per terapia); inoltre, di circa 18.000 esami annui effettuati presso la Medicina Nucleare della AOUP, che costituisce un centro di eccellenza, il 74% sono stati eseguiti su pazienti toscani e il 26% su extraregione. Il 39% della spesa radiofarmaceutica per uso diagnostico è data dal 18F-FDG; il 4,5% (circa 22.000 euro) della spesa per questo farmaco ricade nell'ambito della diagnosi di AD, mentre la restante parte rientra nelle indicazioni della scheda tecnica. Il numero medio di PET/TC eseguite annualmente è 5.500, di cui circa 300 sono PET cerebrali con 18F-FDG in individui con declino cognitivo (il 93% su pazienti toscani e il 7% su extraregione).

Conclusioni. Il numero di pazienti, mediamente trattati ogni anno nella Medicina Nucleare della AOUP, per diagnosi differenziale, è coerente alla percentuale di nuovi casi che necessitano tale intervento, nell'Area Vasta Nord-Ovest della Toscana. L'impiego di farmaci come il 18F-FDG assume grande valore per patologie a forte impatto sociale quali l'AD. Ogni anno in Italia si registrano 150.000 nuovi casi, di cui circa 6.000 in Toscana. L'importanza della PET con 18F-FDG nello studio dei pazienti con probabile AD in fase iniziale è legata alla possibilità di consentire una diagnosi precoce, necessaria a sfruttare le possibilità terapeutiche, farmacologiche e non, per ritardare la progressione della malattia. I costi sono compensati in termini di miglioramento della qualità della vita e ottimizzazione delle risorse, risorse dei familiari e della società. La valutazione dell'appropriatezza è necessaria a impostare le scelte migliori per il paziente e per la collettività e il farmacista gioca un ruolo fondamentale in questo processo.

QUALITY ASSESSMENT IN VIVO E IN VITRO DELLA PROCEDURA DI MARCATURA DEI LEUCOCITI CON 99mTc-HMPAO PER LO STUDIO DELLE INFEZIONI

Silvia Migliari,¹ Alice Belletti,¹ Carla Cidda,¹ Giorgio Baldari,¹ Maura Scarlattei,¹ Caterina Ghetti,² Silvia Pipitone,³ Giuseppe Lippi,³ Alessandra Zanardi,⁴ Livia Ruffini,¹

¹Struttura Complessa Medicina Nucleare, ²Servizio Fisica Sanitaria, ³Diagnostica Ematochimica, ⁴Servizio Farmacia e Governo Clinico farmaco, AO-Universitaria, Parma

Introduzione. La scintigrafia con leucociti marcati 99mTc-esametil prolenammine oxima (99mTc-HMPAO) è una metodica utilizzata di routine per la diagnosi dei processi infiammatori, fondata sulla visualizzazione dell'accumulo dei globuli bianchi nei siti di infezione. Scopo dello studio è stato di valutare l'efficacia, l'efficienza e la riproducibilità nel tempo della procedura di marcatura e testarne l'effetto sulla vitalità dei leucociti.

Materiali e metodi. Da gennaio 2012 a dicembre 2013 sono state valutate 320 procedure. Il QA in vitro riguarda efficienza (LE), efficacia e riproducibilità nel tempo della procedura di marcatura, valore della Purezza

Radiochimica (%PCR) e pH della preparazione del 99mTc-HMPAO. La vitalità cellulare è stata determinata sottoponendo al saggio dye-exclusion 3 campioni ematici, pre e post marcatura con 99mTc-HMPAO. La valutazione in vivo della qualità dell'imaging è stata effettuata su 450 studi eseguiti in 2 anni: sono state acquisite immagini planari sui segmenti coinvolti in tutti i pazienti; nel 26% dei casi è stata effettuata SPECT e SPECT/CT nel 10%. Le immagini sono state valutate utilizzando una scala a 5 punti (1 = non-diagnostico; 2 = scarsamente diagnostico; 3 = sufficientemente diagnostico; 4 = diagnostico e 5 = eccellente).

Risultati. I dati pre e post marcatura mostrano un valore della frazione di vitalità leucocitaria (valore ottimale 1), pari a 0,99% nei campioni analizzati. Dal confronto dei valori pre e post marcatura si osserva che l'emolisi del campione riduce i globuli rossi e l'emoglobina eritrocitaria (4,47 10e6/ul vs 0,045*10e6/ul e 15,2 g/dl vs 0,175 g/dl), mentre la distribuzione delle emazie rimane pressochè uguale (11% vs 11,2%). Il conteggio della popolazione piastrinica, mostra la riduzione del loro numero (278*10e3/ul vs 26,5*10e3/ul) rispetto all'originale, come desiderato nel processo di separazione della componente cellulare mediante centrifuga. I valori di LE sono stati elevati (~75%) così come quelli di PCR della preparazione dell'99mTc-HMPAO (>80%). La stabilità del 99mTc-HMPAO si è mantenuta per tempi superiori a quanto dichiarato da scheda tecnica (55' vs 30'). Non è stato rilevato uptake polmonare e le immagini sono state valutate clinicamente diagnostiche (90% con punteggio 4 e 5).

Conclusioni. I dati evidenziano che le alterazioni relative alla morfologia e al numero della popolazione cellulare sono dovute alla centrifugazione alla quale il materiale viene sottoposto e non alla marcatura. I risultati dello studio dimostrano efficienza, riproducibilità nel tempo e applicabilità nella routine clinica della nostra procedura di marcatura, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare e preservando la vitalità leucocitaria.

IL RADIOFARMACISTA E IL GALLIO 68

Marcello Sottocorno,¹ Lorenzo Di Spazio,² Andrea Bruno,³ Gian Carlo Taddei,¹

¹Farmacologia Clinica, ²Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, ³Medicina Nucleare, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. Il radiofarmaco [68Ga]-DOTATOC, mostrando alta affinità per i recettori della somatostatina (soprattutto SST-2) ed un'ottima biodistribuzione, è indicato nella diagnostica per immagini PET/CT (Tomografia ad emissione di positroni) dei tumori neuroendocrini, presentando maggiore affinità per i suddetti recettori rispetto ad altri farmaci con conseguente migliore sensibilità ed accuratezza diagnostica. Nel corso dell'anno 2013 il Dipartimento di Farmacologia Clinica e la USC Medicina Nucleare hanno redatto una istruzione operativa per la sintesi e l'esecuzione dei controlli di qualità di questo radiofarmaco.

Materiali e metodi. Normativa di riferimento: Farmacopea Europea (Ph.Eur.) Monografia 01/2013:2482, "Gallium (68Ga) Edotreotide Injection", Manuale d'uso Generatore ITG 68Ge/68Ga, Manuale d'istruzioni Modulo Fluidic iQS Ga-68 per la marcatura e le Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare.

Risultati. L'istruzione operativa definisce tutti i passaggi che devono essere eseguiti durante le fasi di preparazione, eluizione del generatore, purificazione dell'eluato e concentrazione, marcatura col peptide DOTATOC, purificazione finale e formulazione del radiofarmaco. I controlli di qualità che sono richiesti prevedono la collaborazione della Radiofarmacia, Fisica Sanitaria e "Ditta Esterna". La Radiofarmacia analizza: Aspetto, pH, Impurezza D(*) e Purezza Radiochimica; la Fisica Sanitaria: Identificazione A(*), Identificazione B(*), Purezza Radionuclidica A(*), Purezza Radionuclidica B(*) e solventi residui (etanolo); la "Ditta Esterna": Identificazione C(*), DOTATOC e complessi metallici, Impurezze non identificate, Purezza Radiochimica (Impurezza B)(*), sterilità ed endotossine batteriche. (*) Test previsti dalla suddetta monografia. Inoltre, è stata redatta un'istruzione operativa per la determinazione del breakthrough del Germanio-68 che deve essere inferiore allo 0,001% secondo quanto previsto dalla monografia. La misura viene effettuata sia sull'eluato (GaCl) che sul prodotto finale (68Ga-DOTATOC).

Conclusioni. La documentazione elaborata prevede che le strutture coinvolte nei controlli redigano un certificato di analisi comprensivo dei valori di riferimento secondo Ph.Eur. che deve essere compilato in tutti i suoi campi (data di preparazione, n° di preparazione, n° lotto, risultati dell'analisi) e firmato dai responsabili del rilascio e del controllo di qualità. Successivamente, tutti i valori devono essere trascritti sul certificato di analisi finale per poter dichiarare la conformità del lotto. Il Farmacista di fatto ha coagulato le differenti competenze per la definizione della Istruzione Operativa analizzando le criticità e proponendo soluzioni organizzative in linea con le richieste di Farmacopea.

Bibliografia. Farmacopea Europea (Ph.Eur.) Monografia 01/2013:2482, "Gallium (68Ga) Edotreotide Injection" Norme di Buona Preparazione.

GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ NEI CONTROLLI DI QUALITÀ IN MEDICINA NUCLEARE: IL CASO DEL GENERATORE DI MOLIBDENO/TECNEZIO (99MO/99MTC)

Marisa Di Franco,¹ Teresa Scotognella,² Daniela Ielo,¹ Valerio Podio,³

¹Farmacia, ²Oncologia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Torino, ³Oncologia, Medicina Nucleare, Università di Torino

Introduzione. I controlli di qualità in medicina nucleare stanno diventando un'attività emergente e qualificante per i farmacisti chiamati a collaborare in medicina nucleare per l'adempimento alle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare, in vigore dal 2011. In molti casi è richiesto l'impiego di tecniche analitiche cromatografiche, dosaggi colorimetrici e saggi semiquantitativi, di cui il farmacista ha buona conoscenza. Tra i controlli più frequenti in medicina nucleare tradizionale, si collocano quelli sull'eluato di tecnezio-99m ottenuto dal generatore di 99Mo/99mTc.

Materiali e metodi. Sono stati definiti dalla legge i controlli che devono essere eseguiti sull'eluato del generatore, i momenti critici della "vita" del generatore in cui devono essere svolti e le misure da intraprendere in caso di non conformità. Secondo la normativa, i controlli da eseguire sull'eluato sono i seguenti: resa di eluizione (90-110% della resa teorica), contenuto di alluminio (inferiore a 5 ppm), pH (4,0-8,0), purezza radionuclidica (superiore a 99,9%) e purezza radiochimica (P.R.) (superiore al 95%).

Risultati. Sono state definite le misure da intraprendere in caso di risultati non conformi. Se la resa di eluizione non fosse accettabile, è necessario controllarne la sua completezza; in caso contrario, si completa il processo in un nuovo flaconcino; se la somma delle due frazioni risulta accettabile, si procede all'impiego clinico; al contrario, il generatore è messo in quarantena fino a sostituzione. Se il contenuto di alluminio o il pH non fosse conformi si procede con la ripetizione dei test colorimetrici, con maggior attenzione ai tempi di lettura dopo deposizione delle gocce; se ancora i risultati non fossero soddisfacenti, il generatore non potrà essere impiegato. Se il molibdeno-99 superasse lo 0,1%, si ricontra la correttezza dei settaggi e dei passaggi di misura sul calibratore di dose; se anche il secondo test non fosse accettabile, si procede alla richiesta di un nuovo generatore. Se la P.R. fosse inferiore al minimo accettabile, si ripete il test su supporti TLC appena disidratati e fase mobile fresca, con previsione di sostituzione del generatore in caso di un secondo risultato non accettabile.

Conclusioni. Rari sono i casi in cui i risultati non siano conformi, ma se accade, la situazione va gestita senza lasciare dubbi sulla correttezza dei vari test, dopo valutazione delle criticità delle singole tecniche analitiche impiegate. Le procedure da mettere in atto entreranno a pieno titolo nel manuale della qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche, nella sezione della gestione delle non conformità.

VALUTAZIONI DELLE DOSI ASSORBITA ALLE MANI DEL PERSONALE COINVOLTO NELLA PREPARAZIONE DI RADIO FARMACI MARCATI CON 90Y

Michela Aurilio, Laura D'Ambrosio, Secondo Lastoria
Medicina Nucleare, INT G.Pascale, Napoli

Introduzione. L'aumento negli ultimi anni nell'utilizzo di radio farmaci marcati con 90Y ha determinato per gli operatori coinvolti nella loro preparazione un aumento dell'esposizione alle radiazioni soprattutto a carico

delle mani e in particolar modo dei polpastrelli. Infatti numerosi protocolli radioterapeutici prevedono l'utilizzo di peptidi, anticorpi monoclonali e microsferi radiomarcate con 90Y. (90Y-DOTATOC/ DOTATATE, 90Y - Zevalin® 90Y -SIR-spheres®) Ognuna di queste procedure richiede una manipolazione diretta di alte attività ad una distanza di pochi centimetri causando una significativa esposizione alle mani del radiofarmacista preparatore. Nella valutazione della dose ricevuta abbiamo usato appositi dosimetri termoluminescenti (TLD) indossati sul polpastrello e sotto i guanti per misurare localmente la dose assorbita alla pelle Hp (0,07).

Materiali e metodi. Il personale della radiofarmacia (6) è stato monitorato in 22 radiosintesi di 90Y-Dotatate (3 operatori), 17 di 90Y-Zevalin® (4 operatori) e 7 procedure di frazionamento di 90Y -SIR-spheres® (1 solo operatore). Le 3 procedure analizzate prevedono la fase di marcatura (Dotatate, Zevalin®), la fase di purificazione (solo Dotatate), controlli di qualità (Dotatate, Zevalin®), preparazione della dose terapeutica (Dotatate, Zevalin®, SIR-spheres®) e somministrazione (solo SIR-spheres®). Nella prima fase di monitoraggio sono state misurate le dosi assorbite da tutte le dita. Successivamente, essendo risultato il dito indice quello maggiormente radioesposto, è stata valutata unicamente la dose a tale dito.

Risultati. La dose media all'indice sinistro è risultata maggiore di quella all'indice destro per tutte le procedure e tutti gli operatori, tranne che nella preparazione e somministrazione delle dosi delle microsferi. Il range delle dosi assorbite per unità di attività manipolata (ISv/MBq) è: 0,24-4,8 (in media 1,6) per il Dotatate, 0,21-33,7 (in media 6,6) per lo Zevalin® e 0,06-2,71 (in media 0,95) per il SIR-spheres®. Nella marcatura dei peptidi, la dose è risultata omogenea tra gli operatori e la fase di preparazione dell'attività terapeutica è risultata quella con dose maggiore. Nel caso, invece, della marcatura dell'anticorpo, la dose assorbita è risultata operatore-dipendente. Infine, nel caso delle microsferi la dose assorbita è risultata in media più bassa ed è in gran parte dovuta alla fase di preparazione poiché il kit in PMMA utilizzato nella somministrazione riduce l'intervento dell'operatore.

Conclusioni. I risultati hanno mostrato una grande variabilità dovuta non solo alla diversa procedura e alle differenti quantità di radioattivo manipolate ma anche all'esperienza dell'operatore. La dose assorbita risulta comunque molto al di sotto dei limiti di dose annuale permessi per gli esposti di categoria A (500 mSv/anno).

VALUTAZIONE PRE-TRATTAMENTO DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA MEDIANTE L'UTILIZZO DI ANALOGHI DI INIBITORI DELLA TIROSIN CHINASI RADIOMARCATI

Alessia Democrito, Lucia Garaboldi, Chiara Ghersi, Mattia Riondato
Medicina Nucleare, IRCCS-S.Martino IST, Genova

Introduzione. I recettori delle tirosino-chinasi (RTKS) sono una famiglia di proteine transmembrana che hanno un ruolo cruciale nei processi vitali delle cellule, la loro attivazione incontrollata è spesso correlata alla formazione di tumori. Attualmente sono stati approvati dall'FDA 15 inibitori delle tirosino-chinasi (TKIs) per la terapia anticancro e si stima che alcune centinaia siano in fase di sviluppo. La risposta al trattamento è bassa ed, in particolare per i TKIs diretti contro i recettori dei fattori di crescita dell'epidermide (EGFR), tale percentuale varia dal 10 al 30%; questo è spesso correlato a mutazioni del recettore che lo rendono resistente. Diventa quindi di rilevante importanza la valutazione della potenziale efficacia di questi farmaci in fase di pre-trattamento e a tale scopo appare promettente la tomografia ad emissione di positroni (PET) con TKIs radiomarcate.

Materiali e metodi. È stata effettuata una ricerca bibliografica degli studi pubblicati dal 2010 ad oggi. La letteratura è stata suddivisa per principio attivo e sono stati presi in considerazione solo i lavori in cui i TKIs radiomarcate sono stati testati su modelli animali o su uomo.

Risultati. Dall'analisi della letteratura i TKIs sono marcati con 11C e 18F e le principali criticità rilevate sono la complessità della sintesi radiofarmaceutica, l'attività specifica del radiofarmaco prodotto e l'analisi delle affinità delle proprietà farmacologiche tra il TKIs radiomarcato e quello utilizzato in terapia. Tra i vari TKIs radiomarcate, l'[11C]-erlotinib e l'[11C]-soranfenib hanno dimostrato di poter predire la risposta al trattamento,

l'[*11C]-erlotinib è l'unico ad essere passato ad una sperimentazione clinica di fase II. Per l'[*11C]-imatinib i dati preclinici sono attualmente limitati, mentre l'[*11C]-gefitinib ha evidenziato un limitato uptake tumorale.

Conclusioni. Nonostante gli studi analizzati siano di numero limitato e siano nelle prime fasi di sperimentazione alcuni analoghi dei TKIs radiomarcanti si propongono come un valido strumento per prevedere il successo del trattamento. Secondo il rapporto OsMed la spesa nazionale relativa agli inibitori della proteina chinasi nei primi 9 mesi del 2013 è stata di circa 375 milioni di euro (6,3 euro pro capite); quindi la possibilità di valutare precocemente l'efficacia terapeutica potrebbe permettere l'ottimizzazione dei costi con un notevole abbassamento della spesa. Ci sembra importante evidenziare questo nuovo ruolo che potrebbe assumere la PET per stabilire in fase di pre-trattamento l'appropriatezza della terapia con TKIs e si auspica che questo tipo di approccio possa essere trasferito anche ad altre classi di farmaci.

APPROVVIGIONAMENTO FARMACO SENZA AIC GALLIO 68

Marcello Sottocorno,¹ Gian Carlo Taddei,¹ Andrea Bruno,² Lorenzo Di Spazio,³ Marta Mazzoleni,³ Francesca Atzeni,³ Simone Borchetto,¹ Antonia Talienti,³ Davide Ferrante,³ Laura Chiappa,⁴
¹Farmacologia Clinica, ²Medicina Nucleare, ³Scuola di Specializzazione di Farmacia Ospedaliera, ⁴Direzione Sanitaria, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. La crescente necessità clinica di diagnosi precoce delle patologie tumorali ha reso necessario delineare un percorso in merito alla gestione dell'approvvigionamento dei radionuclidi utilizzati a scopo diagnostico come il Gallio 68-DOTA utilizzato nella PET per la diagnosi di tumori neuroendocrini.

Materiali e metodi. Analisi della Farmacopea Europea e Italiana, e della normativa cogente in ambito farmaceutico e radiofarmaci: DM 297/91 e il D.Lgs 219/06, comunicazioni AIFA.

Risultati. La Farmacia, per ottemperare alla richiesta da parte della Medicina Nucleare di approvvigionarsi di un generatore privo di AIC, ha proceduto richiedendo ad AIFA l'autorizzazione scritta ad acquistare il prodotto anche non in possesso di AIC. La richiesta sottoposta analizzava i seguenti aspetti: a) Monografie in Farmacopea Europea di Gallium (68Ga), chloride solution for radiolabeling, monografia 2464 e di Gallium (68Ga), edotreotide injection, monografia 2482. b) Analisi del D.Lgs 219/06 Art. 5 e in particolar modo l'Art. 7 (... l'AIC non è richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del produttore, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in uno dei centri di cura autorizzati e purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata AIC...). c) Verifica presenza di eventuali radiofarmaci contenenti Gallio-68 in possesso di AIC negli stati europei.

Conclusioni. AIFA ha risposto che, non essendo allo stato attuale il generatore precedentemente menzionato in possesso di AIC, l'art. 7 del D.Lgs 219/06 non è applicabile, ma essendo disponibili due monografie, è da applicare l'art. 3 lettera b del D.Lgs. 219/06, fermo restando che la preparazione di radiofarmaci nella struttura ospedaliera deve essere eseguita in accordo alle NBP-MN. A tal proposito l'Azienda Ospedaliera sta quindi procedendo all'acquisizione predisponendo anche tutta la documentazione necessaria per ottemperare a quanto richiesto dalla normativa cogente.

Bibliografia. DM 297/91, D.Lgs 219/06, L. 94/98, Farmacopea Europea.

RISCHIO CHIMICO

MISURAZIONI EMATOCHIMICHE E CLINICHE DEI BIOMARCATORI DI RISCHIO NEI FUMATORI

Maria Grazia Aloisi
Farmacista

Introduzione. Il fumo è costituito da una miscela complessa di sostanze tossiche le cui proprietà chimiche cambiano rapidamente durante il processo di combustione a seguito della quale vengono addirittura addoppiati i

circa 2000 costituenti del tabacco. Il fumo rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per la salute umana, può causare infatti diverse malattie tra cui neoplasie polmonari, malattie del sistema respiratorio e cardiovascolare. Il loro monitoraggio può essere infatti utile nella individuazione dei soggetti che mostrano maggiore vulnerabilità nei confronti degli effetti tossici del fumo e può servire da strumento diagnostico nelle fasi iniziali dello sviluppo delle malattie correlate al fumo.

Materiali e metodi. Gli obiettivi di questo studio sono: 1) identificare possibili biomarkers precoci di danno in soggetti fumatori; 2) valutare eventuali differenze nella concentrazione di biomarkers, in fumatori e fumatori light. Per lo studio sono stati reclutati 60 soggetti, suddivisi in 3 gruppi (fumatori-fumatori light-nonfumatori) ognuno composto da 20 soggetti con un rapporto maschio-femmina al fine di poter ottenere un adeguato confronto fra gruppi

Risultati. Nel primo incontro i soggetti sono stati sottoposti ad uno screening per l'inclusione/esclusione allo studio. Ai soggetti fumato è stato chiesto di fumare il loro usuale numero di sigarette, ai nonfumatori è stato richiesto di rimanere tali. Durante il secondo incontro è stata effettuata una anamnesi, il test urinario della cotinina (prevede l'utilizzo di una striscia assorbente che rileva la quantità di cotinina non fumatori=100-200 ng/ml fumatori > 100-200 ng/ml), e il test del CO espirato (9 ppm il soggetto è considerato fumatore). Al terzo incontro il soggetto consegnerà l'urina delle 24 ore e sarà sottoposto a prelievo di sangue.

Conclusioni. I risultati ottenuti hanno mostrato un aumento significativo della concentrazione di CO espirato nei fumatori rispetto a non fumatori (smokers 21,6±8,03, light smokers 15,42±7,53 e never smokers 3,3±1,84) e tale evidenza è più evidente nelle donne (smokers 20,13±3,83, light smokers 10,88±7,95, never smokers 3,00±1,73). L'analisi statistica dei dati ottenuti dai campioni delle urine e dai prelievi ematici ha messo in evidenza: un numero di globuli bianchi, globuli rossi, emoglobina, linfociti, eosinofili, e basofili risulta più elevato nei fumatori rispetto ai fumatori leggeri e non fumatori e tale evidenza è più evidente nelle donne. I cambiamenti osservati possono essere considerati biomarkers precoci di danno predittivi di patologie potenzialmente correlate al fumo, inoltre possono contribuire alla identificazione precoce dei soggetti che presentano maggiore vulnerabilità nei confronti degli effetti tossici del fumo.

Bibliografia. Institute of Medicine Report, 2001. National Academy of Sciences.

RISCHIO CLINICO

STRAVASO DA FARMACI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI: POTENZIAMENTO DEL SISTEMA DI MONITORAGGIO DEGLI EVENTI

Irene Bongiorno, Liborio Di Cristina

U.O.S. Oncologia, P.O. V. Emanuele II di Castelvetrano, ASP di Trapani

Introduzione. Lo stravasato, cioè la fuoriuscita accidentale di un farmaco dalla vena, utilizzata per la somministrazione, verso il tessuto circostante, è una temuta complicanza della chemioterapia endovenosa che può portare da una lieve irritazione cutanea a conseguenze molto gravi, come la necrosi. La letteratura riporta percentuali di incidenza di stravasato molto diverse (da 20%-30% a 0,1%-6%): questo dato suggerisce che il vero valore è difficile da accertare a causa della scarsa quantità di segnalazioni perché lo stravasato spesso non viene riconosciuto, perciò non viene né trattato né segnalato. Per ottimizzare la gestione degli stravasati presso l'U.O. Oncologia del P.O. di Castelvetrano (ASP di Trapani) è stato potenziato il sistema di monitoraggio degli stessi.

Materiali e metodi. Sono stati effettuati dei briefing di reparto multiprofessionali per revisionare le fasi di prevenzione, riconoscimento tempestivo, trattamento adeguato, monitoraggio degli stravasati, con particolare attenzione a quest'ultima che presentava maggiori criticità.

Risultati. La tracciabilità degli stravasati è stata potenziata mediante: -la predisposizione nel diario clinico di un apposito spazio dedicato a registrare l'evento; -l'utilizzo di una scheda per "il rilevamento dello stravasato" (da allegare in cartella clinica), in cui annotare il sito in cui è avvenuto lo stra-