

STRUMENTI PER L'OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE NELLA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI RADIOFARMACI IN MEDICINA NUCLEARE L'INIETTORE AUTOMATICO E IL RUOLO DEL TSRM

■ Dott. Di Lascio Antonio

TSRM, ASL Salerno - P.O. di Vallo della Lucania

Docente a contratto, cdl TRMIR Università degli Studi di Salerno

Docente a contratto, cdl TRMIR Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Componente gruppo di lavoro "Aspetti Giuridici e medico legali", FNO TSRM - PSTRP

Componente Consiglio direttivo, AIMN

■ **KEYWORDS:** Frazionatore di dose, medicina nucleare, NBP_MN, ottimizzazione, TSRM.

ABSTRACT

In medicina nucleare la dose radioattiva incide, non soltanto sul paziente, come avviene nella Radiologia Convenzionale (Rx, TC, etc.) con l'utilizzo di macchine radiogene, ma anche sull'operatore che la predispone, manipola e la somministra, con ripercussioni e problematiche attinenti alla sicurezza e alla Radioprotezione e in particolare alla contaminazione radioattiva (interna e/o esterna - delle superfici, indumenti, cute e cavità) che hanno imposto una costante attenzione nella ricerca di soluzioni e sistemi per la loro ottimizzazione e razionalizzazione al minimo indispensabile.

INTRODUZIONE

In medicina nucleare la dose radioattiva incide, non soltanto sul paziente, come avviene nella Radiologia Convenzionale (Rx, TC, etc.) con l'utilizzo di macchine radiogene, ma anche sull'operatore che la predispone, manipola e la somministra, con ripercussioni e problematiche attinenti alla sicurezza e alla Radioprotezione e in particolare alla contaminazione radioattiva (interna e/o esterna - delle superfici, indumenti, cute e cavità) che hanno imposto una costante attenzione nella ricerca di soluzioni e sistemi per la loro ottimizzazione e razionalizzazione al minimo indispensabile.

Le importanti conquiste raggiunte dal progresso scientifico e tecnologico ha permesso l'implementazione di nuovi radiofarmaci e lo sviluppo e diffusione di sistemi di rivelazione sempre più efficienti (es. strumentazioni ibride PET/TC) consentendo sia di ottenere risultati diagnostici/terapeutici fin ora impensabili, sia di somministrare Radiofarmaci sempre più specifici e con attività più basse, salvaguardando le implicazioni di natura Radioprotezionistica e tenendo conto delle peculiari caratteristiche da questi possedute (Tab 1).

La preparazione, l'utilizzo e la somministrazione dei Radiofarmaci e dei radionuclidi nell'ambito dell'Imaging Molecolare, è immediatamente correlato ad alcune azioni tecniche tipicamente svolte dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), in quanto espressione delle sue competenze e dell'esperienza acquisita durante il percorso di studi universitari base e/o post-base (master), supportato da numerose ore di

tirocinio tecnico-pratico. Questo professionista, di conseguenza, risulta notevolmente esposto.

MATERIALI E METODI

Negli ultimi decenni, la notevole diffusione dei tomografi PET/TC ha comportato un considerevole aumento del numero di prestazioni a cui si è accompagnata, ovviamente, quello delle dosi di radiazioni. Inoltre la ricerca scientifica ha introdotto, nella pratica clinica, nuovi traccianti radioattivi sia per la diagnostica che nell'ambito delle terapie radiometaboliche, con crescenti problemi di radioesposizione, soprattutto per gli operatori che, sia nella fase di preparazione, che nella fase di iniezione al paziente, possono ricevere un significativo rateo di dose alle mani (monitoraggio e misura effettuata anche mediante l'utilizzo di dosimetri dedicati, ad anello, che l'operatore tiene al dito durante la manipolazione) [in Tabella 2 i limiti di dose annuali previsti per gli operatori].

La componente gamma che accompagna questi radiofarmaci o la presenza di raggi beta ad alta energia, alza il loro livello di rischio, che spesso necessitano di infusione lenta al paziente (terapie). Nasce da questi presupposti la necessità di gestire, con nuove tecnologie il frazionamento e l'iniezione di questi Radiofarmaci. È stimato che nella dispensazione ed iniezione non automatizzata di una dose al paziente per l'esecuzione di una PET/TC Whole Body, il rateo di dose alle mani, non è affatto trascurabile ed è pari a circa 2-4 $\mu\text{Sv/patient}$ (Dati riportati in "Staff and Public Doses - IAEA

Caratteristiche peculiari dei Radiofarmaci

- **tipologia di emissione e natura radioattiva**
- **limitata validità** dipendente dall'emivita spesso breve del radionuclide (che complica gli aspetti legati alla produzione, al trasporto e alla logistica in generale), facendo sì che la cosiddetta "shelf-life" (come la data di scadenza per i farmaci) di un radiofarmaco sia **nell'ordine delle ore**.
- proprio per tali ragione, spesso i Radiofarmaci sono **preparati** direttamente nelle Unità di Medicina Nucleare a partire da particolari processi e legati all'utilizzo di sistemi complessi e costosi (es. ciclotrone per la sintesi del ^{18}F -FDG per la PET, oppure generatore di $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ottenuto dal decadimento di un radionuclide genitore contenuto al suo interno)
- prodotti su **piccola scala**, fino al limite della preparazione su base individuale
- quantità **somministrate molto basse**
- anche nei casi più favorevoli il numero di **dosi per lotto è comunque limitato** a 15/20 pazienti.

Tabella 1 - Caratteristiche peculiari dei Radiofarmaci.

L8, mentre per la misura iniziale del vial, tale rateo di dose è pari a circa 2 μSv . Inoltre, ad incidere sulla dose totale assorbita dall'operatore, sono le operazioni richieste per il posizionamento e la gestione della scansione dell'esame (1-2 $\mu\text{Sv}/\text{patient}$), come anche la gestione della toilette del paziente (5-10 $\mu\text{Sv}/\text{patient}$) (Tab. 3)

Grazie all'utilizzo di questi sistemi l'intero flusso di operazioni avviene in un ambiente chiuso rispetto all'atmosfera esterna che rappresenta il principale fattore di potenziale contaminazione microbiologica della preparazione radiofarmaceutica.

Queste attrezzature realizzano delle vere e proprie barriere che riducono i rischi e garantiscono la qualità microbiologica del prodotto, prevenendo contaminazioni esterne e crociate tra i Radiofarmaci e più in generale dalle radiazioni ionizzanti, impedendo, ad esempio la diffusione di elementi radioattivi o la contaminazione accidentale dell'operatore e dell'ambiente esterno, as-

sicurano il mantenimento dell'asepsi.

L'industria, molto attenta alle problematiche radio-protezionistiche e microbiologiche (in tema di asepsi e sterilità), ha realizzato diverse soluzioni, le più innovative e versatili delle quali, sono rappresentate da carrelli connessi a sistemi di iniezione che permettono la completa automatizzazione del processo di frazionamento ed iniezione del radiofarmaco. Questi sistemi consentono la drastica riduzione della dose all'operatore (Immagine 1), soprattutto nella fase di iniezione e una notevole flessibilità operativa e compatibilità, di tali sistemi, con diversi radioisotopi e radiofarmaci con proprietà chimico-fisiche varie, come FDG con ^{18}F e altri radioisotopi, con energie ed emissioni radioattive più alte, come quelli a base di ^{68}Ga .

Questi sistemi sono realizzati in considerazione che, come indicato nel DM 30/03/2005 pubblicato in G.U.R.I. nr. 168 del 21/07/2005 "Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare", la preparazione dei

lavoratore esposto: persone, lavoratori autonomi o dipendenti, sottoposte a un'esposizione sul lavoro derivante da pratiche contemplate dalla direttiva europea sui pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti e che possono ricevere dosi superiori ad uno qualsiasi dei limiti di dose fissati per l'esposizione della popolazione (direttiva 2013/59/EURATOM, art. 4 definizione 36). Attualmente si è in attesa del recepimento nella legislazione italiana (attraverso una Legge di delegazione europea) della nuova **direttiva 2013/59/EURATOM** e la classificazione, in categoria A o B dei lavoratori esposti è effettuata sulla base degli art. 82 e 96 del D.Lgs 230/95 come modificato dal D.Lgs 241/00 e dei relativi allegati III e IV, secondo gli accertamenti dell'E.Q., nella considerazione di essere suscettibili di esposizioni superiore, in un anno solare ad i seguenti valori:

Categoria A	Categoria B
<ul style="list-style-type: none"> • 6 mSv/anno al corpo intero; • 45 mSv al cristallino; • 150 mSv alla pelle (per 1 cm²); • 100 mSv alle mani, avambracci, piedi e caviglie. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mSv/anno al corpo intero; • 15 mSv al cristallino; • 50 mSv alla pelle (per 1 cm²); • n/a
Limite di dose equivalente annuale	
<ul style="list-style-type: none"> • 20 mSv • Cristallino 150 mSv – [20mSv/anno (direttiva 2013/59/EURATOM, art. 5 -13)] • Pelle 500 mSv • Mani, avambracci, piedi e caviglie 500 mSv 	

Tabella 2 - I limiti di dose annuali previsti per gli operatori.

L'automatizzazione di questi processi risulta importante al fine di salvaguardare gli operatori dal:

rischio radioattivo

- Irradiazione e contaminazione interna ed esterna
- elevata energia di emissione dei Radionuclidi (a cui appartiene buona parte degli emettitori di positroni) – 511 KeV
- attività totali elevate (generalmente in gioco);

rischio microbiologico

- manipolazione di un Radiofarmaco successiva alla sua sterilizzazione (come la ripartizione manuale del RF);
- per il potenziale contatto del Radiofarmaco, con l'atmosfera esterna (di regola chiuso in un flacone sterile ed apirogeno, tappato e ghierato);

Radiofarmaci deve essere effettuata in ambienti idonei e controllati, all'interno delle unità di medicina nucleare, dotati di strumentazione tale da evitare che siano compromessi i requisiti base di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale radioattivo destinato alla somministrazione endovenosa al paziente.

I carrelli che ospitano i sistemi di frazionamento ed iniezione automatica (Immagine 2) hanno un design compatto ed innovativo, facile da movimentare, con alimentazione a batteria e l'unità di iniezione completamente autonoma, garantendo sicurezza del paziente e dell'operatore e la conformità alle norme di buona tecnica e sicurezza (Immagine 3 – schematizzazione, Immagine 3bis, schema di funzionamento).

Attraverso un'accurata misura, con l'ausilio di pompe peristaltiche (Immagine 4), il radiofarmaco è prelevato direttamente dal contenitore di consegna (immagine 5) e trasferito, nella quantità richiesta o desiderata (di misura radioattiva), nel dispositivo di infusione automatica che può essere spostato ed attivato con un timer, permettendo all'operatore di allontanarsi e/o di controllarlo a distanza (Immagine 6 e 7). il Radiofarmaco in ingresso dal vial madre viene raccolto in un flacone schermato attraversando un filtro a membrana da 0,22 μm (Immagine 8). All'occorrenza viene calibrata la dose paziente e trasferita all'interno del sistema di iniezione: tale operazione, completamente automatica, avviene all'interno di una camera schermata e ventilata. Il flusso laminare presente, unitamente all'utilizzo di un filtro HEPA permette il mantenimento della pulizia dell'ambiente, secondo i criteri stabiliti dalle normative, evitando inoltre che vi sia connessione diretta del paziente con il vial madre.

Questi sistemi di iniezione automatica per Radiofarmaci sono dotati di massima flessibilità operativa e compatibilità con diversi radioisotopi e radiofarmaci (Tab 4).

Diversi autori sono concordi nell'affermare che l'utilizzo di questi sistemi permette una riduzione drastica della dose pari al 90%, nelle fasi di preparazione e del 50% nelle fasi di iniezione, percentuale sicuramente destinata a crescere con ulteriori future implementazioni.

■ RISULTATI E DISCUSSIONE

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica:

- è l'operatore sanitario abilitato a svolgere, in via autonoma, o in collaborazione con altre figure sanitarie, su prescrizione medica, tutti gli interventi che richiedono l'uso di sorgenti di radiazioni ionizzanti, sia artificiali che naturali, di energie termiche, ultrasoniche, di risonanza magnetica nucleare nonché gli interventi per la protezione fisica o dosimetrica (D.M. 746/1994, art. 2), e tutte le attività collegate (L. 25, 31 gennaio 1983, art. 4)
- gli operatori delle professioni sanitarie dell'area tecnico-diagnostica e dell'area tecnico-assistenziale svolgono, con *autonomia professionale*, le procedure tecniche necessarie alla esecuzione di metodiche diagnostiche su materiali biologici o sulla persona, ovvero attività tecnico-assistenziale, in attuazione di quanto previsto nei regolamenti concernenti l'individuazione delle figure e dei relativi profili professionali definiti con decreto del Ministro della sanità (L. 251/2000, art. 3, commi 1 e 2);

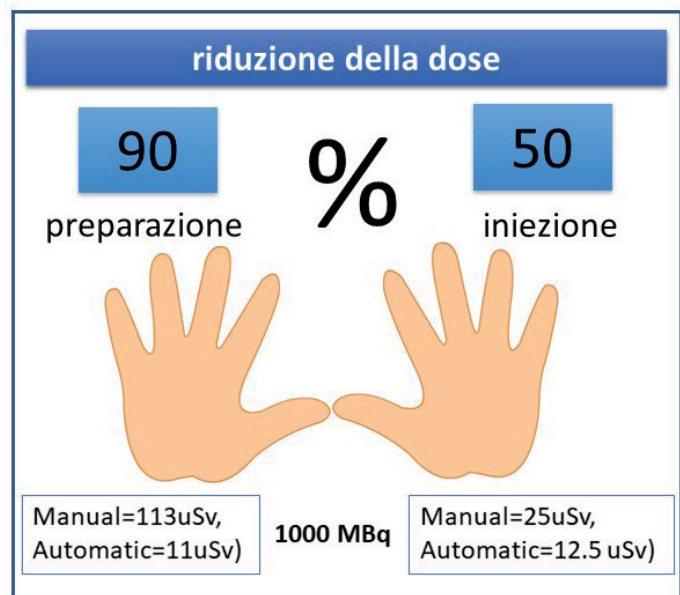


Figura 1 - Riduzione di dose.



Figura 2 - Carrello

- è il professionista sanitario responsabile nei confronti della persona degli *atti tecnici e sanitari degli interventi radiologici* aventi finalità di prevenzione,

diagnosi e terapia (codice deontologico TSRM v. 2004, art. 1, comma 1)

La nuova direttiva 2013/59/EURATOM che regola la protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, attualmente in attesa del recepimento nella legislazione italiana, stabilisce, all'art. 4 definizione 64, che per *"aspetti tecnici si intendono tutte le operazioni materiali connesse a un'esposizione medica e qualsiasi altro aspetto correlato, compresi la manipolazione e l'impiego di attrezzature medico-radiologiche, la valutazione di parametri tecnici e fisici, comprese le dosi di radiazione, la calibrazione e la manutenzione delle attrezzature, la preparazione e la somministrazione di radiofarmaci, nonché l'elaborazione di immagini"*, come attualmente previsto dal D. Lgs. 187/2000, art. 5 comma 3.

Appare molto naturale che, tali aspetti pratici, corrispondano inequivocabilmente al bagaglio formativo, culturale e professionale del TSRM, abilitato dal suo

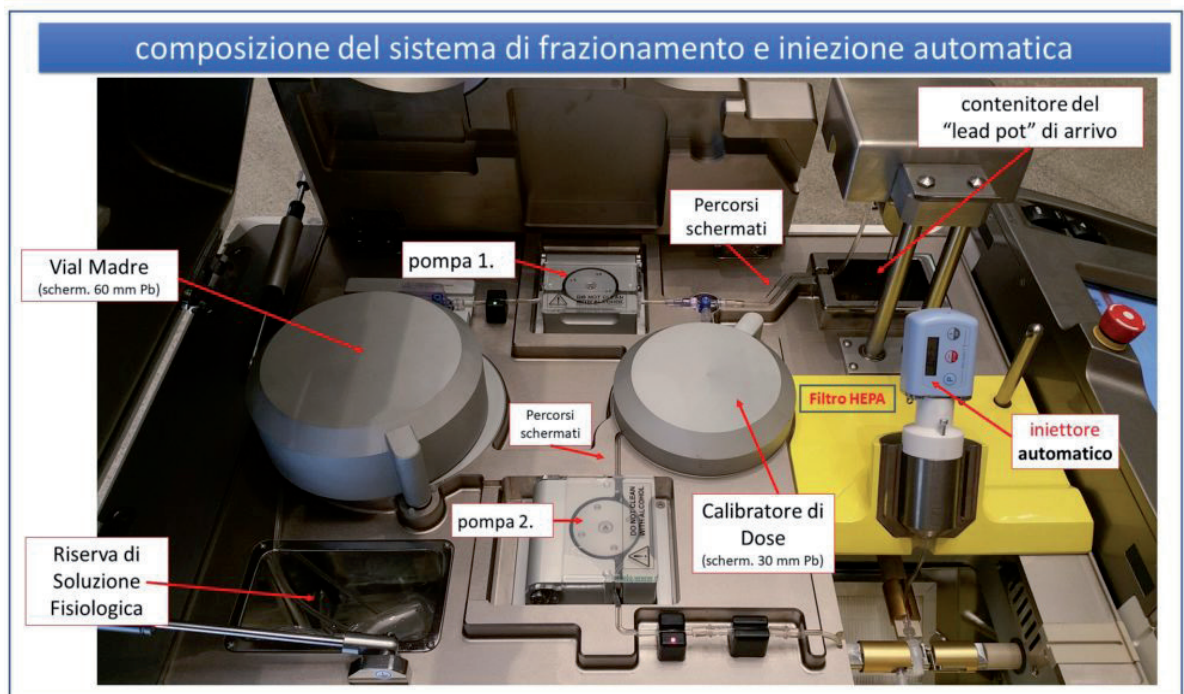


Figura 3

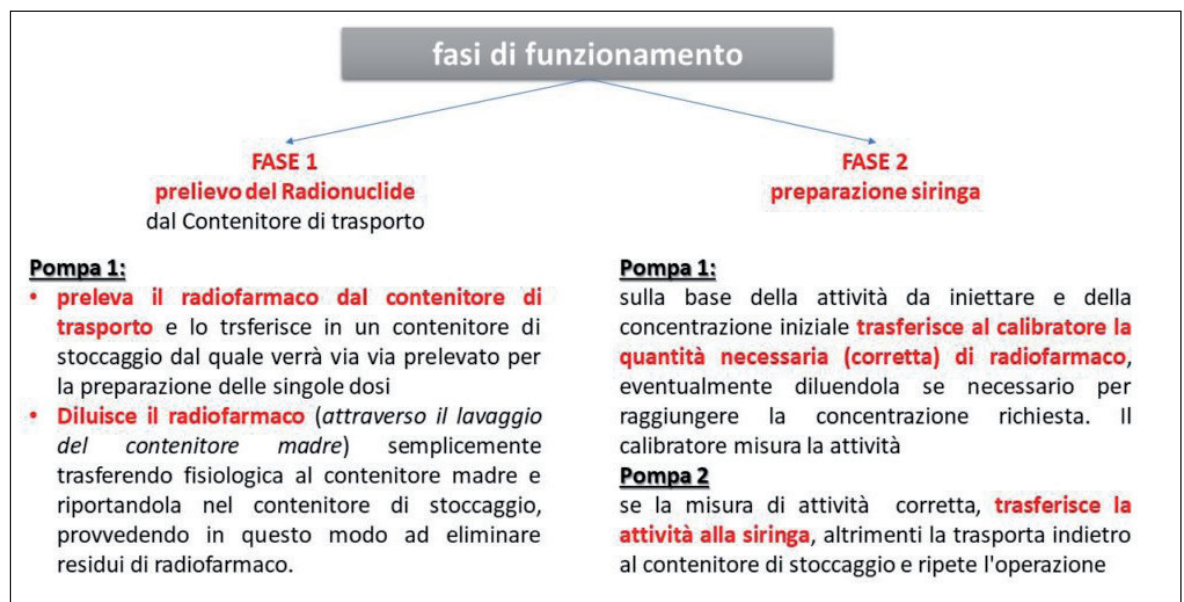


Figura 3 bis

Profilo professionale (Legge 25 del 31/1/83) e dall'Ordinamento didattico (D.M. 24/7/96 Tabella A e Tabella B), ad effettuare le preparazioni dei radiofarmaci e nello specifico ad eseguire le preparazioni semplici in cui rientrano tutte le ricostituzioni a partire da Generatori e kit registrati (Allegato A, NBP-MN) e le manipolazioni di prodotti autorizzati e pronti per l'impiego. Tuttavia esistono altre preparazioni, non semplici, che richiedono professionalità particolari o comunque livelli di formazione ancora più specifici e dedicati (come ad esempio il possesso di un master specialistico. Ci si riferisce, in questo caso, alle preparazioni estemporanee, come la sintesi e marcatura dei radiofarmaci per la PET, alla marcatura di strutture biologiche, alla radiomarcatura di proteine e peptidi a scopo terapeutico) in cui è il Responsabile dell'attività, ovvero il Medico Nucleare, che deve assicurarsi che i professionisti coinvolti alla preparazione e al controllo di qualità di questi Radiofarmaci (estemporanei), abbiano raggiunto una adeguata preparazione teorica e pratica.

Infatti, a tale proposito le "Disposizioni in materia di professioni sanitarie" hanno definito il campo di attività e responsabilità (orientata non più al compimento di un atto tecnico bensì al raggiungimento di un risultato) delle stesse, che è determinata dai contenuti dei decreti ministeriali istitutivi dei relativi profili professionali, degli ordinamenti didattici dei rispettivi corsi di diploma universitario e di formazione post-base, degli specifici codici deontologici, fatte salve le competenze "esclusive" per le professioni mediche e per le altre professioni del ruolo sanitario, nel rispetto reciproco delle specifiche competenze professionali.

Quanto espresso declina l'identità professionale del TSRM che, nella tutela della salute umana, potrà porre in essere ogni atto professionale di sua competenza, nonché qualsiasi altro liberamente espletabile che rientri nel suo bagaglio tecnico-culturale e di esperienza, calibrando la propria azione all'esperienza e alla qua-



Figura 4 - Pompe peristaltiche.

lità professionale personale, facendo ciò che si è consapevoli di poter e saper fare; alla capacità evolutiva della professione (es. ecografia, venipuntura, etc.); al necessario contributo da restituire al sistema sanitario nel suo complesso.

Non è pertanto sostenibile, né giuridicamente né con argomentazioni di tipo logico-deduttivo, che la somministrazione di mezzi di contrasto e di radiofarmaci possa essere quindi riconosciuta come competenza esclusiva di una singola professione sanitaria.

Infatti l'utilizzo dei dispositivi automatici di iniezione di radiofarmaci (e di mezzo di contrasto) e la relativa gestione dei parametri di infusione del medesimo, rientrano storicamente nelle competenze/attività del TSRM e nei relativi programmi didattici.

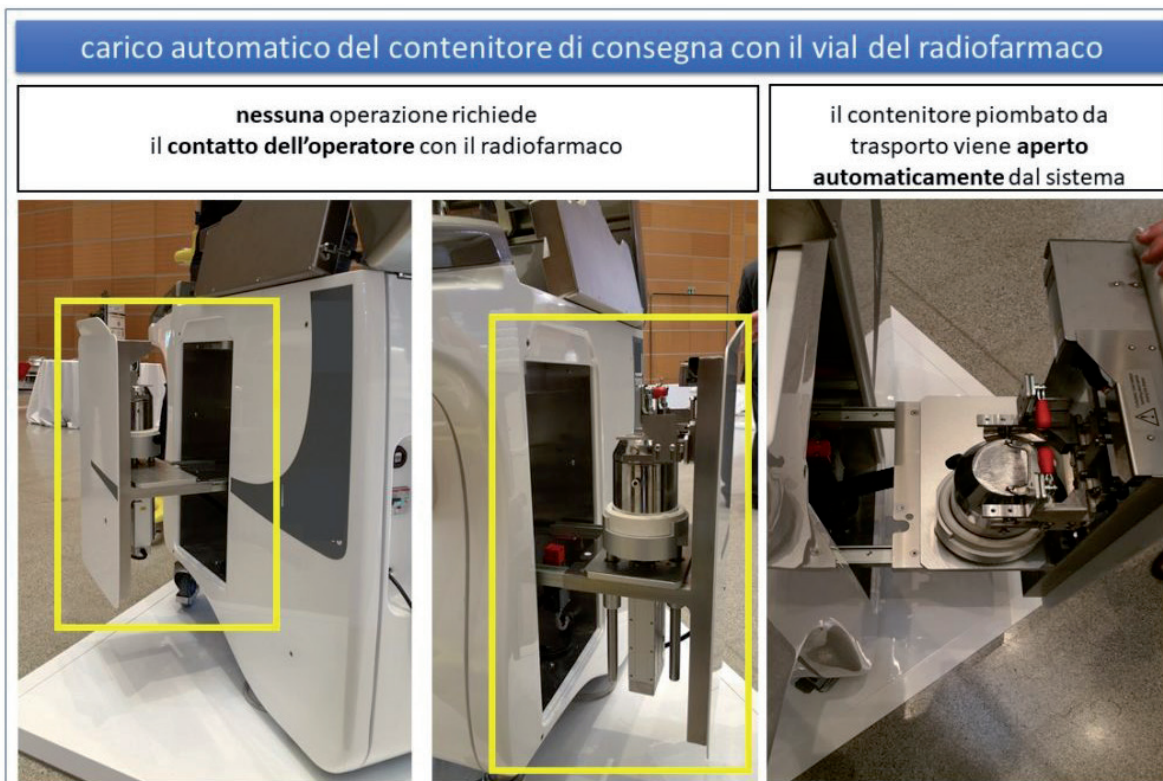


Figura 5 - Caricamento del vial di consegna.



Figura 6 - Iniezione del Radiofarmaco.



Figura 7 - Schema dei comandi.



Figura 8 - Membrana filtrante.

In questi casi, pare quindi naturale far corrispondere alle competenze del TSRM anche la fase della somministrazione del radiofarmaco, in quanto permette una più completa applicazione delle NBP-MN (ricordando, ad esempio, che nella preparazione della dose di radiofarmaco è prevista la stampa di due etichette personalizzate con il nome del paziente, una che segue la siringa fino all'iniezione e una che resta sul batch record -registro inerente preparazione e somministrazione di quello specifico radiofarmaco a partire

dai lotti delle materie prime-, facendo ben intendere i rischi che possono esserci nel caso di confusione della siringa e della dose: del resto le NBP-MN sono nate anche per questo).

Per cui nell'utilizzo dei "dispositivi di iniezione automatica per radiofarmaci", al pari dei sistemi di infusione per mezzo di contrasto iodato, può essere il TSRM a procedere anche alla fase di iniezione del Radiofarmaco (immagine 9), previa canalizzazione della vena periferica al paziente (da parte del professionista

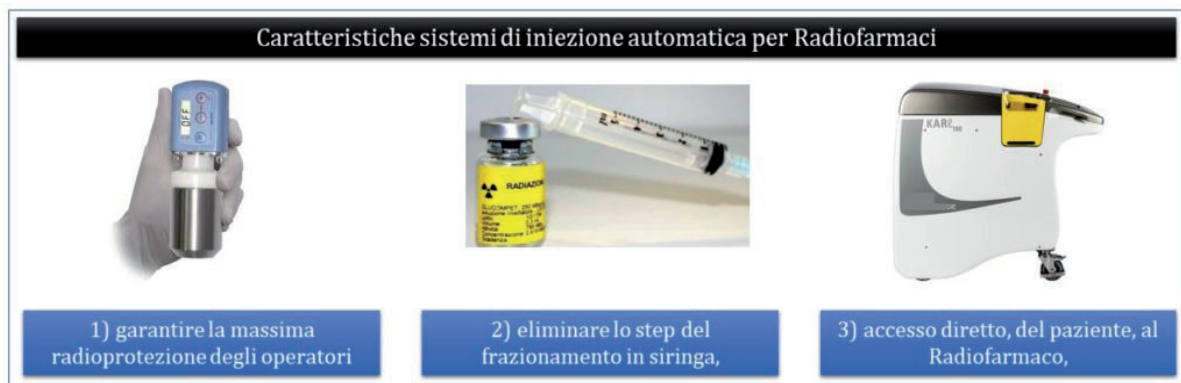


Tabella 4

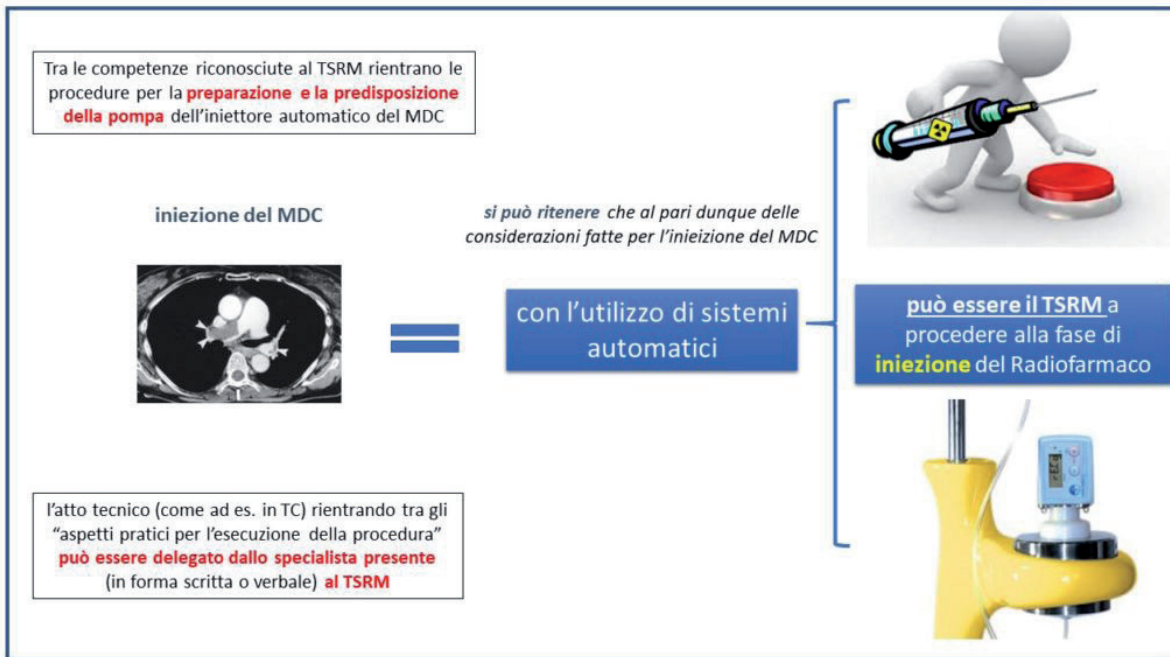


Figura 9 - Iniezione da parte del TSRM.

infermiere o medico specialista) su indicazione medica specialistica e in ambienti nei quali sia presente un medico responsabile, nella considerazione che: 1) le fasi di preparazione e somministrazione del Radiofarmaco diventano momenti della procedura strettamente connessi tra di loro 2) per le prassi di buona tecnica e il principio dell'unitarietà dell'azione, colui che prepara il farmaco è lo stesso che lo somministra e dunque azioni che devono essere compiute dallo stesso operatore; 3) le reazioni avverse, nel caso del Radiofarmaco,

sono rarissime se non del tutto assenti; 4) l'utilizzo di dispositivi ed apparecchiature elettromedicali debba essere preceduto da una formazione specifica circa il dispositivo in quanto non è né prudente né diligente l'utilizzo di un dispositivo senza aver acquisito la dovuta perizia e la predisposizione di adeguati protocolli di lavoro da parte di un qualsiasi professionista sanitario; 5) la somministrazione di mdc e di RF non può essere riconosciuta come competenza esclusiva di una singola professione sanitaria.

REFERENCES

- Lucignani et. Altri (2011). La qualità nella preparazione dei radiofarmaci. Milano: Springer
- D. Volterrani, P.A. Erba, G. Mariani et Altri (2010). Fondamenti di medicina nucleare. Tecniche e applicazioni. Milano: Springer
- A.V. 2001. Advanced Performance and Responsibility Guidelines for the Nuclear Medicine Technologist. Pubblicazione tecnica a cura di EAMN (European Association of Nuclear Medicine), disponibile in: <https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2017/02/Advanced-Performance-and-Responsibility-Guidelines.pdf> [16 giugno 2019]
- AA. VV. 2017. Management della erogazione delle prestazioni di Medicina Nucleare. Pubblicazione tecnica a cura di Associazione italiana di medicina nucleare ed imaging molecolare (Milano) e ex Federazione nazionale Collegi professionali dei Tecnici sanitari di radiologia medica (Roma, oggi FNO TSRM-PSTRP), disponibile in <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8672195.pdf> [16 giugno 2019]
- AA. VV. 2017. EANM Benchmark Document on Nuclear Medicine Technologists' Competencies. Pubblicazione tecnica a cura di EAMN (European Association of Nuclear Medicine), disponibile in: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/EANM_2017_TC_Benchmark.pdf [16 giugno 2019]
- AA. VV. 2016. Dosage Card. Pubblicazione tecnica a cura di EAMN (European Association of Nuclear Medicine), disponibile in: <https://www.eanm.org/publications/dosage-card/> [16 giugno 2019]
- AA. VV. 2015. Documento di riferimento del Quadro Europeo delle Qualifiche (EQF): Tecnici Sanitari di Radiologia Medica. Pubblicazione tecnica a cura di EFSR (European Federation Radiographer Societies), disponibile in <http://www.tsrn.org/wp-content/uploads/2015/09/EQF-Benchmarking-Document-Italiano.pdf> [16 giugno 2019]
- D. Caramella, F. Paolicchi, L. Faggioni (2012). La dose al paziente in diagnostica per immagini. Milano: Springer
- V. Rizzo, A. Di Lascio, P. Griso, A. Palmieri (2012, novembre 10) La Medicina Nucleare nell'Imaging e terapia Molecolare. E-health news, nr. 36/aprile 2015, 22 – 27
- AA. VV. 2004. Linee guida per il miglioramento della qualità nelle strutture di Medicina nucleare. Pubblicazione tecnica a cura di Associazione italiana di medicina nucleare ed imaging molecolare (Milano) disponibile in https://aimn.it/pubblicazioni/LG/LG_pMdc.pdf [16 giugno 2019]
- L. Maffioli, N. Mazzucca, E. Bombardieri. Il Libro Bianco della Medicina Nucleare in Italia. Pubblicazione tecnica a cura di Associazione italiana di medicina nucleare ed imaging molecolare (Milano) disponibile in https://aimn.it/pubblicazioni/pubvarie/libro_bianco_AIMN_06.pdf [16 giugno 2019]
- AA. VV. LE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI IN MEDICINA NUCLEARE. Notiziario di medicina nucleare ed imaging molecolare, Anno II n. 3 giugno 2006, disponibile in <https://www.aimn.it/pubblicazioni/notiziario/>... [16 giugno 2019]
- Dr M Lyra, Dr R Klett, Dr W B Tindale (2007). Guidelines on Quality Control for Nuclear Medicine Instrumentation Pubblicazione tecnica a cura di EAMN (European Association of Nuclear Medicine), disponibile in [http://www.medimaging.gr/tutorials/](http://www.medimaging.gr/tutorials/...)... [16 giugno 2019]
- T. B. Lynch (2007). PET-TC nella pratica clinica. Milano: Springer
- Di Lascio, V. Rizzo, A. Palmieri, C. Vazzana, G. Siclari, L. Camoni, et altri, il Rischio clinico in Medicina Nucleare: i Radiofarmaci ed il Sistema di Assicurazione Qualità. E-health news, nr. 55/maggio 2017, 18 – 27
- Lucignani et. Altri (2013). Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci. Normative e procedure. Milano: Springer

Acknowledgments: Si ringrazia per il supporto l'ing. Jacopo Bignamini (Ingegnere Biomedico)