



K.J.M. Schimmel

De auteur is sinds januari 2000 in opleiding tot ziekenhuisapotheker in de apotheek van het AMC te Amsterdam. Daarnaast is zij werkzaam als apotheker radiofarmacie, waarbij zij de dagelijkse leiding heeft over de radioactieve stoffen apotheek.

Inleiding

Radiofarmacie is dat gedeelte van de farmacie dat zich bezig houdt met radioactieve geneesmiddelen, ook wel radiofarmaca genoemd. Het grootste deel van de radiofarmaca wordt in de diagnostiek van allerlei aandoeningen gebruikt. Er zijn echter ook radiofarmaca die in de therapie worden toegepast. Zowel de GMP-z (Good Manufacturing Practice in de ziekenhuisfarmacie) als de Kernenergiewet zijn bij de bereiding van radiofarmaca in ziekenhuizen van toepassing. Hierbij geldt wel dat de Kernenergiewet altijd boven de GMP staat.

In dit stuk zal een indruk worden gegeven van wat zich zoal in de radiofarmacie afspeelt: de toepassingen van de farmaca, regelgeving, veiligheid en uiteraard aspecten rondom de bereiding en analyse.

Radioactiviteit

Radioactiviteit kan in verschillende vormen voorkomen: radioactieve deeltjes en elektromagnetische straling (gammastraling). Bij het uitzenden van de deeltjes wordt vaak ook elektromagnetische straling uitgezonden. De uitgezonden deeltjes kunnen alfadeeltjes (heliumkernen), bètadeeltjes of neutronen zijn. In de nucleaire geneeskunde wordt gebruik gemaakt van bètadeeltjes en gammastraling. Bètastraling geeft de energie over een kleinere afstand af (korte dracht) dan gammastraling en kan daardoor leiden tot meer weefselschade. Bètastralers worden op grond van deze eigenschap bij de therapie van bepaalde aandoeningen gebruikt

Diagnostiek

Voor gebruik in de diagnostiek zijn een aantal criteria van belang. De straling moet voldoende zijn om door het lichaam heen te stralen, maar niet te groot zodat het nog wel door de camera kan worden gedetecteerd. De halfwaardetijd moet kort zijn zodat de patiënt niet langdurig aan de straling (die voldoende hoog is voor nauwkeurig detectie) wordt blootgesteld, maar wel lang genoeg om het onderzoek mogelijk te maken. Hierbij is het begrip ALARA (= as low as reasonably achievable) van belang. Gammastralers met een energie tussen de 100 en 400 keV en een relatief korte halfwaardetijd voldoen hieraan. De meest gebruikte is metastabiel technetium (^{99m}Tc , $T_{1/2} = 6$ uur, energie 141 keV). Andere gammastralers die worden gebruikt zijn indium (^{111}In , $T_{1/2} = 2,8$ dagen, energie 171, 245 keV) en jodium-123 (^{123}I , $T_{1/2} = 13,3$ uur, energie 159 keV).

Technetium

Technetium wordt gevormd bij het verval van molybdeen (^{99}Mo). ^{99m}Tc heeft een halfwaardetijd van 6 uur waardoor het in voldoende hoge dosering aan de patiënt gegeven kan worden zonder dat dit leidt tot te hoge stralenbelasting. In elke apotheek die radioactieve stoffen bereid is een $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator aanwezig die elke 1 a 2 weken wordt vervangen. Door middel van elutie met fysiologisch zout wordt het continu gevormde ^{99m}Tc van de kolom gespoeld. Het (toxische) ^{99}Mo blijft op de kolom zitten. Dit elueren noemt men ook wel 'de koe melken'. Het ^{99m}Tc bevindt zich in de vorm van natriumpertechneaat ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$, oxidatietoestand +7) in het eluaat. Het natriumpertechneaat kan als zodanig worden toegepast, maar wordt voornamelijk als grondstof gebruikt voor het bereiden van andere Tc-radiofarmaca. Daartoe moet het eerst worden gereduceerd tot Tc^{5+} en lager en kan het vervol-

gens complexeren met een aantal verbindingen.

In de praktijk bevindt het farmacon zich meestal samen met het reductiemiddel (tin(II)chloride) als gevriesdroogd poeder in een flacon. Het $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ wordt toegevoegd en na een bepaalde wachttijd (eventueel onder verwarmen) is het $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ gereduceerd en gekoppeld aan het farmacon.

Voor diagnostiek worden hele kleine hoeveelheden stof (tracer hoeveelheden) gebruikt voor labeling. Dit zijn vaak farmaca die zich specifiek op een bepaald proces in het lichaam richten. Een voorbeeld hiervan zijn de fosfonaten (medronaat=MDP en oxidronaat=HDP) die zich ophopen op plaatsen met een verhoogde botaanmaak. Door labeling aan ^{99m}Tc worden deze plaatsen zichtbaar gemaakt en kunnen botmetastasen en diverse botziekten opgespoord worden.

Positron emitters, PET-farmaca

Naast de hierboven genoemde gammastralers, worden ook positronen (positief geladen elektronen) gebruikt in de diagnostiek. Als een positron botst met een elektron worden twee fotonen met een energie van 511 keV in tegengestelde richting uitgezonden (annihilatiefotonen). Deze fotonen worden gedetecteerd met een PET-camera (positron emissie tomografie) of een gammacamera geschikt voor 511 keV. Kenmerk van de PET-radiofarmaca is dat ze in het algemeen een hele korte halfwaardetijd hebben. De meest gebruikte op dit moment is ^{18}F -deoxyglucose (^{18}FDG , $T_{1/2} = 110$ minuten): met fluor gelabeld glucose. De radioactieve glucose hoopt zich op in vitaal hartweefsel en tumoren zodat het bruikbaar is in de cardiologie en bij de lokalisatie van tumoren. De korte halfwaardetijd en de hoge energie van de straling vereisen speciale maatregelen bij bereiding en afscherming.



Figuur 1: ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generatorkop met rechts de houder (met afscherming) met de elutieflacon en links de Mo-doorbraakset.

Kwaliteitscontrole

Radiofarmaca worden meestal bij patiënten ingespoten en moeten net als gewone farmaca aan een aantal eisen voldoen. Verschillende vormen van kwaliteitscontrole dienen te worden uitgevoerd. In de meeste gevallen zullen deze controles worden uitgevoerd door radiologisch werkers die ook bij de bereiding betrokken zijn. Een aantal controles kan echter ook door bijvoorbeeld farmaceutisch analisten worden gedaan.

Radionuclidische zuiverheid

Met radionuclidische zuiverheid wordt bedoeld dat er naast het gewenste radionuclide zo min mogelijk andere nucliden aanwezig zijn die voor de radioactiviteit zorgen. Controle op radionuclidische

zuiverheid kan door het maken van een energiespectrum met een halfgeleiderdetector. Uit dit spectrum kan worden afgeleid hoeveel van de radioactiviteit wordt veroorzaakt door het gewenste radionuclide. Bij het elueren van de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator maakt men gebruik van een snelle methode om te controleren of het radiotoxische ⁹⁹Mo niet is meegekomen in het eluaat. De flacon met eluaat wordt in een speciale loden pot geplaatst die de zachte gammastraling van ^{99m}Tc voor bijna 100% tegenhoudt, maar die de harde gammastraling van ⁹⁹Mo slechts voor 50% afremt. Door nu de hoeveelheid activiteit te meten in een dosiscalibrator, kan worden berekend hoeveel verontreiniging in het eluaat aanwezig is. In de Europese Farmacopee is hiervoor een eis aanwezig. Deze snelle controle kan bij iedere elutie worden uitgevoerd. *Zie figuur 1.*

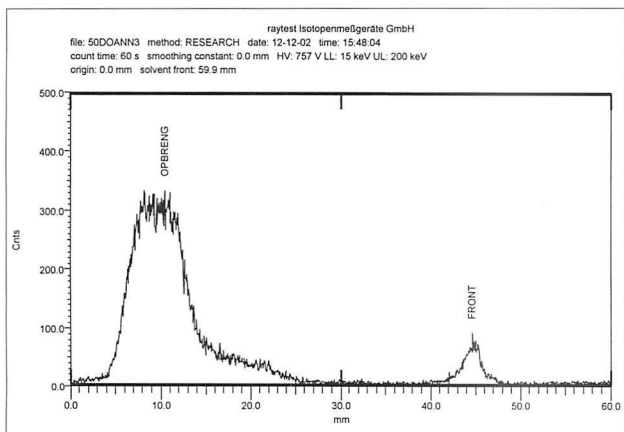
Radiochemische zuiverheid

Met radiochemische zuiverheid wordt bedoeld dat het radionuclide zoveel mogelijk aanwezig is in de gewenste chemische vorm. Voor de meeste radiofarmaca worden eisen tussen de 90% en 95% gehanteerd. Controle op radiochemische zuiverheid kan worden uitgevoerd met behulp van chromatografie. Voor de commerciële radiofarmaca zijn meestal snelle papierchromatografische methoden beschikbaar. Na labeling wordt het radiofarmacon op

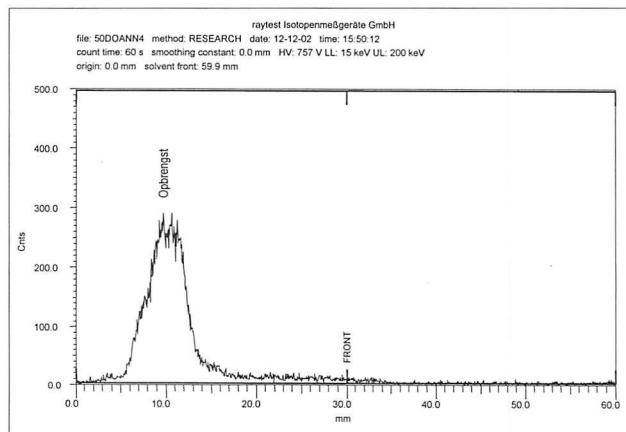
een Whatman of ITLC-SG strookje gebracht en geëluëerd waarbij een scheiding plaats vindt tussen het gelabelde radiofarmacon en het vrije pertechnetaat. De radioactiviteit op het strookje kan worden gescand met een NaI-kristal. *(Zie figuur 2a+2b)* of bij een duidelijke scheiding in tweeën worden geknipt en gemeten in een dosiscalibrator. In sommige gevallen vindt controle plaats met behulp van een HPLC waaraan zowel een radioactiviteitsdetector als een UV-meter is gekoppeld. Controle op radiochemische zuiverheid kan bij iedere labeling of batchgewijs worden uitgevoerd, zowel door radiologisch werkers als door farmaceutisch analisten.

Microbiologische controles

Zoals al eerder is gezegd, moeten de omstandigheden bij de bereiding van radiofarmaca voldoen aan de GMP-z. In de meeste gevallen zullen de radiofarmaca aseptisch worden bereid in een met lood afgeschermd laminaire downflowkast. *Zie figuur 3 op de volgende pagina.* Controle op de microbiologische zuiverheid van de ruimte kan worden uitgevoerd door middel van het plaatsen van sedimentatieplaten. Nabootsen van de bereiding met behulp van bouillon geeft een idee over het goed uitvoeren van de aseptische handeling. Controle op steriliteit kan op een restant van het product worden gedaan. Opgemerkt



Figuur 2a: Chromatogram met vrij pertechnetaat aan het front: labelingspercentage is 89%.



Figuur 2b: Chromatogram zonder detecteerbaar vrij pertechnetaat: labelingspercentage is 93%.



dient te worden dat radiofarmaca zelden een houdbaarheid langer dan 24 uur kennen en snel na productie aan de patiënt worden toegediend. Resultaten van de microbiologische controles zijn echter nooit binnen 24 uur bekend. Dit wil niet zeggen dat de controles dan geen zin hebben. De controles hebben hun functie in het continu bewaken van de aseptische omstandigheden en kunnen worden gebruikt bij de validatie van ruimten en bereidingsprocessen. De microbiologische controles worden vaak in het laboratorium van de ziekenhuisapotheek uitgevoerd samen met de controles van de andere bereidingsafdelingen in de apotheek.

Bescherming tegen straling

Net als de bereiding van cytostatica, valt ook de bereiding van radiofarmaca onder de categorie aseptische risicovolle handelingen van de GMP-z. Het is van belang om de bereider voldoende te beschermen tegen blootstelling aan straling. Hierbij heeft radioactiviteit een voordeel ten opzichte van cytostatica: de straling is eenvoudig meetbaar.

Bij het beschermen tegen straling zijn vier factoren van belang: tijd, afstand, afscherming en activiteit.

Tijd

Naarmate iemand langer wordt blootgesteld aan straling, is de kans groter dat de straling wordt geabsorbeerd. Dit houdt in dat handelingen met radioactiviteit in het algemeen snel worden uitgevoerd. Bij het werken in de laminaire downflowkast zal een optimum moeten worden gevonden tussen rustig werken om de steriele luchtstroom niet te verstoren en snel werken om de blootstelling te beperken.

Afstand

Het dosistempo ten gevolge van straling neemt af met de afstand volgens de kwadratenwet. Dit wil zeggen dat als de afstand tot de radioactieve bron wordt verdubbeld, de blootstelling met een factor 4 afneemt. Het is hierom belangrijk om afstand te bewaren tot de radio-

actieve bron. Pincetten kunnen een handig hulpmiddel zijn bij de bereiding om het dosistempo bij de handen te beperken. Het effect hiervan zal het grootste zijn bij bètastralers (zoals bijvoorbeeld ^{90}Y) omdat deze een korte dracht hebben (geven hun energie over een korte afstand af). Toch is ook bij gammastralers zoals $^{99\text{m}}\text{Tc}$ afstand houden belangrijk.

Afscherming

Gammastraling is af te schermen met behulp van materiaal met een hoge dichtheid. Het meest hiervoor gebruikt is lood. Hoe hoger de energie van de gammastraling, hoe meer lood er nodig zal zijn om alle straling tegen te houden. Aangezien er binnen de radiofarmacie vooral met gammastralers wordt gewerkt, zullen er standaard een aantal loden afschermingen aanwezig zijn. Flacons en spuiten waarin zich radioactiviteit bevindt, worden in een loden omhulsel geplaatst. In de bodem en wanden van de laminaire downflowkast bevindt zich lood en door middel van het plaatsen van een scherm van loodglas worden met name de ogen ook beschermd. Het loodglas verstoort de laminaire luchtstroom waardoor het extra belangrijk is om diep in de kast te werken.

Naast het werken in een laminaire downflowkast is het ook mogelijk om te werken in een isolator (handschoenenkast waarbij geen direct contact met de buitenlucht is). Het voordeel hiervan is dat dit minder eisen stelt aan de luchtzuiverheid van de achtergrondruimte. Het nadeel is dat het werken in de handschoenenkast meer training vraagt. Om bètastraling af te schermen is materiaal met een lage dichtheid nodig zoals perspex. Aangezien bètastraling een korte dracht heeft, zal in de meeste gevallen de container waarin de radioactiviteit zich bevindt, al voldoende afscherming bieden.

Activiteit

Het spreekt voor zich dat de blootstelling toeneemt met de activiteit



Figuur 3: een met lood afgeschermd laminaire downflowkast waarin de radiofarmaca worden bereid.

van de radioactieve bron. Dit geeft aan dat men de activiteit moet beperken tot de noodzakelijke activiteit en geen onnodige overmaat moet hanteren.

Conclusie

Met dit artikel is geprobeerd een korte indruk te geven van wat zich zoal afspeelt bij de bereiding van radiofarmaca in een ziekenhuis. Een aantal specifieke aspecten van radioactiviteit maakt dat de bereiding soms verschilt van de bereiding van bijvoorbeeld cytostatica en andere aseptische farmaca. Radiofarmaca moeten echter ook voldoen aan de GMP-z zodat een aantal kwaliteitscontroles niet verschillen van niet radioactieve producten. Al met al een boeiend vakgebied waar de farmaceutisch analist in een ziekenhuislaboratorium in meer of mindere mate mee in aanraking zal komen.