

ITLC-LEVYTILANNE MAALISKUUSSA 2010

TAUSTAA

^{99m}Tc-leimattujen kittien (myös ¹¹¹In-octreotidi; Octreoscan) radiokemiallisen puhtauden määrityksissä (RKP) on käytetty enimmäkseen ns. ITLC-levyjä (Instant Thin Layer Chromatography), joiden valmistajana on toiminut Pall Life Sciences USA:sta. Noin pari vuotta sitten kuitenkin ilmeni, että Pall ainoana levyjen valmistajana oli lopettanut ko. levyjen valmistuksen, joka on aiheuttanut maailmanlaajuisen ongelman levyjen käyttäjille. Isotooppialalla tästä on oltu erityisen huolestuneita, sillä useimmat kittien valmistajat ovat validoineet radiokemiallisen puhtauden määritysmenetelmät ITLC-levyille. Levyjen tarve isotooppilaboratorioissa on muutenkin kasvanut, sillä vaatimukset, jotka liittyvät radiolääkkeiden valmistukseen ja laaduntarkkailuun ovat kiristyneet huomattavasti viime aikoina, niin, että radiokemiallista puhtautta tulisi määrittää säännöllisesti ainakin jokaisesta uudesta käyttöön otetusta kittierästä.

TÄMÄNHETKINEN TILANNE

Koska ITLC-levyjä ei ole saatavilla, on tarkoituksena löytää niitä korvaavat levyt tai jokin muu korvaava menetelmä RKP:n määrityksille. Tietämykseni mukaan joissakin sairaaloissa on lähdetty omatoimisesti liikkeelle kehittämään korvaavia menetelmiä ITLC-levyjen käytölle. On kokeiltu mm. ns. SEP-PAK menetelmää rinnakkain ITLC-määritysten kanssa. Määritysmenetelmien kehittäminen ja ajan tasalle saattaminen on kuitenkin ensisijaisesti kittivalmistajien tehtävä, koska he ovat vastuussa käytettävistä määritysmenetelmistä. GE onkin lähtenyt ensimmäisenä liikkeelle ja HM-PAO:n ja Myoview:n RKP:n määritysmenetelmät on jo virallisesti hyväksytty ja validoitu käyttäen Varianin TLC-levyjä, jotka lähinnä muistuttavat ITLC-levyjä.

SEP-PAK:n käyttöä esiteltiin radiofarmasiapäivänä jo syksyllä 2006 ja helmikuun alkupuolella tänä vuonna GE:n ja TAYS:n isotooppilaboratorion yhteistyössä järjestämässä laadunpäivässä, jossa muutenkin käsiteltiin teknetiumilla leimattavien yhdisteiden laadunvalvontaa. SEP-PAK:n käytöstä RKP:n määrityksissä on varmaankin parhaat kokemukset TYKS:n isotooppilaboratoriossa, jossa rinnakkaismäärityksiä on tehty jo ennen ITLC-levyjen loppumista. Myös Joensuun keskussairaalan isotooppilaboratoriossa on tehty omatoimisesti rinnakkaismäärityksiä ITLC-levyjen ja SEP-PAK:n välillä sekä myös edellä mainittujen Varianin levyjen välillä. Me HUSLAB:n Meilahden sairaalan isotooppilaboratoriossa olemme olleet sen verran onnekaassa asemassa, että vanhoja ITLC-levyjä on ollut vielä jäljellä. Varianin levyjä olemme kokeilleet HMPAO:n RKP:n määrityksessä ja ne ovat toimineet melko moitteettomasti. Epäkohtina voidaan pitää levyjen koostumusta, sillä ne ovat hyvin hauraita, ja helposti murtuvia. Jos käytettävissä on radioaktiivisuus-skanneri tai gammakamera RKP:n määrityksessä, levyiltä voidaan määrittää aktiivisuus suoraan eikä levyjä tarvitse leikata, joka täten helpottaa niiden käsittelyä. Pieninä epäkohtina voidaan pitää sitä, että levyn ajo kestää 12 cm:n levyille noin 5-10 min kauemmin ja määrittäminen on myös kriittisempi pipetoidun aktiivisuuden määrälle ja pisaran koolle verrattuna ITLC-levyyn.

Tällä hetkellä melkein kaikille kiteille, joiden RKP:n määrityksissä on käytetty ITLC-levyjä, on jo saatu korvaavat radiokemiallisen puhtauden määritysmenetelmä. Kaikkia näitä menetelmiä ei ole kuitenkaan vielä virallisesti hyväksytty. Valmistajien ilmoittamat ohjeet ovat sen verran uusia, että emme ole vielä itsekään ehtineet niitä testata.

Ohessa mukana taulukko tämänhetkisestä tilanteesta kittivalmistajien antamien viimeisimpien tietojen mukaan laadittuna sekä myös yhteystiedot henkilöille, joilta on saatavissa konsultaatioapua leimattujen kittien RKP:n määryksissä. Lisänä myös yhteystiedot toimittajiin, joilta määryksissä käytettäviä levyjä ja tarvikkeita voidaan tilata sekä tarvikkeiden viimeisimpiä hintatietoja.

^{99m}Tc-radiolääkkeiden ja ¹¹¹In-Octreoscanin radiokemiallisen puhtauden määrytysmenetelmät

Radiolääke (kauppanimi)	Menetelmä I (virallinen)	Menetelmä II	valmistaja / myyjä	Tuoteselosteen pvm. e=engl. , s=suom.
Bridatec	Whatman 1 paperi	-----	GIPHARMA /GE	4 /2006 (e)
Stamicis	Baker-Flex-Al ₂ O ₃	-----	CisBio int /Cardirad	12 /2008 (e)
Technescan Sestamibi	Baker-Flex-Al ₂ O ₃	-----	Mallincrodt/Covidien	10 /2008 (s)
Ceretec	ITLC-SG levy	Varian SA levy (ei kuumennusta)	GE / GE	4 /2006 (e)
Pulmocis	Membraanifilteri 0.22-0.3 µm	-----	CisBio int. / Cardirad	9/2009 (e)
Maasol	Membraanifilteri	-----	GE /GE	5 /2009 (s)
LyoMAA	Membraanifilteri	-----	Mallincrodt/ Covidien	9 /1995 (s)
MAG3	SEP-PAK	HPLC	Mallincrodt/ Covidien	5 /2008 (s)
Nephromag	SEP-PAK	HPLC	Rotop / Cardirad	4 /2008 (e) 1/2009 (s)
Myoview	ITLC-SG levy	Varian SA levy (ei kuumennusta)	GE / GE	7/2007 (e), 2/2010 (s)
Nanocoll	ITLC-SG levy	Whatman 1 paperi	GE / GE	6/2009 (e)
Nanocis	Whatman 1 CHR	-----	CisBio int. / Cardirad	6 /2009 (e), 2/2000 (s)
Neurolite	Baker-Flex Silica gel IB-F	-----	Bristol-Myers/SamNordic	5/2004 (e)
Octreoscan	ITLC-SG levy	SEP-PAK	Mallincrodt / Covidien	1/2005 (s)
Pentacis	ITLC-SG levy	Whatman 1 CHR*	CisBio int. / Cardirad	9/2009 €, 2/2000 (s)
Technescan DTPA	ITLC-SG levy	Whatman 3MM**	Mallincrodt / Covidien	11/99 (s), 2/2000 €
Renocis	Whatman 1 CHR	-----	CisBio int. / Cardirad	8/2008 €
Technescan DMSA	ITLC	Whatman 1 CHR **	Mallincrodt / Covidien	5/2008 (s)
Teceos	Whatman 1 CHR***	-----	CisBio int. / Cardirad	8/2008 €
Osteocis	ITLC-SG levy	Whatman 17 CHR	CisBio int. / Cardirad	8/2008 €, 2 /2000 (s)
Technescan HDP	ITLC-SG levy	Whatman 3MM ** Whatman 4 CHR	Mallincrodt / Covidien	5/2005 €
Medronate	ITLC-SG levy	Whatman 3MM ** Varian SA	GE / GE	4 /2006 €

*Pentacis validoitu vain kylmälle kittileimaukselle (ei radioaktiiviselle)

** Näistä valmistaja ei ole vielä saanut virallista hyväksymistä, joten laaduntarkkailu on tehtävä omalla vastuulla

***Valmistajan suosittama menetelmä ei toimi; käytetty samaa menetelmää kuin **Osteocis:n menetelmä**, kun ITLC-levyjä oli vielä saatavilla

Tarvikkeita laaduntarkkailuun:**Membraanisuodattimia :**

Millex-GV 0.22µm, Ø 33 mm 50 kpl.

cat.no. SLGV033RS (steriili)

Hinta: 148€ + alv.

Millex-GV 0.22µm, Ø 33 mm 50 kpl.

cat.no. SLGV033NS

Hinta: 158€ + alv.

Millex-GV 0.22µm, Ø13 mm 100 kpl.

cat.no. SLGV013SL (steriili)

Hinta: 281€ + alv.

Millex-GV 0.22µm, Ø13 mm 100 kpl.

cat.no. SLGVX13NL

Hinta: 208€ + alv.

Yhteystiedot: tilaus: Asiakaspalvelu@millipore.com puh. 020305645

tiedustelut: sami_sivonen@millipore.com

SEP-PAK:

SEP-PAK plus C-18 50 kpl.

cat.no. WAT 020515

Hinta: 191,00

Yhteystiedot: tilaus: orders_finland@waters.com puh. 09 56596288

tiedustelut: Esa_lehtorinne@waters.com

Varianin levyt:

Chromatography paper 50 kpl

cat.no. A120B12

Hinta: 315,70

Yhteystiedot: PLD Finland Oy

Tiedustelut ja tilaus: p. 0207410278 (Pekka Lahtinen) Pekka.lahtinen@pld.fi

Whatman paperi:

Whatman 1CHR cat.no 3001-917; Hinta: 209,00

Whatman 3 MM cat.no 3030-917; Hinta: 321,00

Whatman 4 CHR cat.nro 3004-917; Hinta: 262,00

Whatmann 17 CHR cat.nro 3017-917; Hinta: 946,00

Yhteystiedot: VWR Finland Oy

Tiedustelut ja tilaus: p. 09-80455221 (Teemu Pihkala) Teemu.pihkala@fi.vwr.com

Radiofarmasiaan liittyvää koulutus- ja konsultointipalvelua, Imanext Oy / radiokemisti Kim Bergström

Yhteystiedot: puh. 040 4155741, tai sähköposti kim.bergstrom@imanext.com

Kysellä voi myös Kyllikki Hänniseltä Joensuun keskussairaalaasta (e-mail: kyllikki.hanninen@pkssk.fi ja Riitta Fabritiukselta riitta.fabritius@tyks.fi TYKS:stä. Molemmilla laboratoriohoitajilla on paljon kokemusta kokeiluista eri menetelmillä.

Eeva-Liisa Kämäräinen

LRY:n radiofarmasia vastaava

EANM/UEMS/EBNM Course on Clinical Audit and Quality Assurance, Wien, 27.-28.3.2010

Olin Lääketieteellisen Radioisotooppiyhdistyksen edustajana klinistä auditointia ja laadunvarmistusta käsittelevällä viikonloppukurssilla EANM:n tiloissa Wienissä 27.-28.3.2010. Kurssilaisia oli 12 ja kouluttajia 7. EANM maksoi koulutuksen ja hotellin. Kurseja järjestetään kaksi samanlaista, tällä kertaa olivat vuorossa Suomi, Itävalta, Saksa, Islanti, Irlanti, Israel, Belgia, Englanti ja Ranska, kesäkuussa loput Länsi-Euroopan maat.

Pääaihe

Pääaihe oli Suomen kannalta hieman turhauttava: miten Euratom-direktiivissä 97/43 mainittu klininen auditointi tulisi eri maissa soveltaa kansalliseen lainsäädäntöön. Kansallisten isotooppiyhdistysten tulisi kuulemma olla tässä aktiivisia, etteivät viranomaiset tee kansallista lainsäädäntöä heitä kuulematta. Osanottajien edellytetään kurssin jälkeen vievän asiaa eteenpäin omissa maissaan järjestämällä vastaava kurssi tai keskustelutilaisuus saamansa koulutusmateriaalin avulla.

Suomi on klinisessä auditoinnissa ollut Euroopan mallioppilas. Asia on meillä kunnossa (STM:n asetus 423/2000) ja klinistä auditointia on toteutettu jo kaksi kierrosta. Tämä ei ollut kouluttajille mitenkään uusi tieto, useat olivat olleet Tampereen klinistä auditointia käsittelevässä kokouksessa 2008. Annoinkin kurssilaisille myös linkin tuohon asetukseen, joka on STULEXin sivuilla myös selvällä englannin kielellä.

Sivuaiheet

Euroakkreditointi

Toisena aiheena oli isotooppilaboratorioiden akkreditointi UEMS:n (European Union of Medical Specialists) ja EBNM:n (European Board of Nuclear Medicine) akkreditointikomitean (CANMD = Committee for Accreditation of Nuclear Medicine Departments) toimesta. Itse olen tuon komitean Lääketieteellistä Radioisotooppiyhdistystä edustava "kirjeenvaihtojäsen" (*corresponding member*).

Tämä akkreditointi on halpa (500€) eikä sisällä paljonkaan muuta kuin omakielisten paperien lähettämistä komitealle, joka kääntää ne ja myöntää akkreditoinnin. Pohjana vaaditaan kuitenkin ISO 9001-akkreditointi, mikä hiertää mm. brittejä, joilla on oma kansallinen "akkreditointi", koska pitävät ISO9001-akkreditointia liian kalliina. Tähän on ehkä tulossa muutos CANMD:n osalta, että myös jokin muu akkreditointi hyväksyttäisiin euroakkreditoinnin pohjaksi.

- CANMD olettaa, että asiat ovat kunnossa ja toimimme oikein, euroakkreditointi on vain tämän vahvistamista.
- CANMD voi antaa erilaisen raportin akkreditoitavalle yksikölle ja toisenlaisen esim. sairaalan johdolle.
- CANMD:n myöntämiä "euroakkreditoituja" isotooppilaboratorioita on tällä hetkellä 58, Suomesta ei yhtään.

Maailman tilanne = IAEA

Kolmantena aiheena oli YK:n kansainvälisen atomienergiakomission IAEA:n tarjoama laatuauditointimalli. Tämä oli sinänsä kiinnostavaa varsinkin kun olen itse ollut IAEA:n kouluttajana Nigeriassa 2008. Varsinaiseen aiheeseen tai länsieurooppalaiseen näkökulmaan tämä ei oikeastaan liittynyt.

IAEA tekee auditointikäyntejä jäsenmaihin näiden pyynnöstä. Toiminnan nimi on *Quality Management Audits in Nuclear Medicine* eli *QUANUM*. Esimerkkitapauksena esiteltiin

Slovenian yliopistosairaalan auditointikäyntiä 2008, joka johti mm. siihen, että Ljubljana sai 6 kk kuluttua Slovenian ensimmäisen PET-TT-laitteen, koska auditointiryhmä oli niin suositellut.

Jäsenmaan yksikkö täyttää ensin todella kattavan esikysymyslistan (saimme listan mukaan, noin 40 sivua, esim. onko käytettävissä sairaalafyysikko jne.) ja sen jälkeen asiantuntijaryhmä tekee auditointikäynnin. Kattava kysymyslista toimii akkreditoinnin (esim. ISO) korvikkeena, mitään muuta ei siis vaadita. Ryhmässä on aina mukana yksi kyseisen maan kieltä osaava ammattilainen. Sloveniassa kävivät Angelika Bischof-Delaloye (Lausanne), Annare Ellman (Stellenbosh), Mario Marengo (Bologna) ja Kishor Solanki (UK, IAEA).

- IAEA olettaa, että asiat voivat olla pahastikin pielessä ja potilasparkaa on suojeltava. Kaikissa jäsenmaissa (YK:ssa 148 maata) ei ole edes minkäänlaisia säteilyturvallisuustarkastuksia.
- IAEA antaa saman raportin sekä yksikölle, sairaalan johdolle että kyseisen jäsenmaan hallitukselle. Raportissa on kohta "Suosituksia" kaikille näille tahoille erikseen. Korjaavien toimien täytäntöönpanoa valvotaan. Tarkoituksen tehdä uusintakäynti esim. vuoden kuluttua.
- IAEA:n auditointien isotooppiyksiköiden määrää ei osattu sanoa, kun kysyin.

Auditoinnin toteuttaminen

Neljäntenä aiheena kurssilla oli perusluentoja siitä, miten auditoinnina tulee toimia (suunnittelu, käynti, ihmisten kohtaaminen, mitä asioita käynnillä kannatta katsoa, raportointi), mitä eroa on sisäisellä ja ulkoisella auditoinnilla tai miten määritellään "hyvä käytäntö", johon direktiivi kehottaa toimintaa vertaamaan (jäi epäselväksi; isotooppilääketieteessä ei useinkaan ole 40000 potilaan vahvoja näyttöaineistoja).

Yhteenveto ja loppupäätelmät

- Suomella ei ole tarvetta kliinisen auditoinnin soveltamiseen kansalliseen lainsäädäntöömme, koska se on jo tehty.
- Maailmassa on meidän tuntemiemme viranomaistarkastusten (STUK, FIMEA=lääkelaitos), ISO-akkreditointien ja kliinisen auditoinnin lisäksi muitakin laatutarkastuksia. Mm. IAEA:n laatuauditointeja voi pyytää tekemään myös Suomeen, koska voi saada suositukseksi, että pitäisi saada uusi laitteisto tai isompi laboratorio tai palkattua radiokemisti. Käynti maksaa kuitenkin noin 20000 \$.
- Suomalaisten ISO-akkreditoitujen laboratorioiden kannattaisi ehkä hakea edullinen (500€) CAMND-"euroakkreditointi". Todistus näyttäisi seinällä hyvältä, mutta käytännön hyötyinä lueteltiin oikeastaan vain se, että akkreditoitujen laboratorioiden pitkää listaa voidaan käyttää isotooppilääketieteen "kasvojen kohotukseen" (eli tehdään alaa tunnetuksi, lisätään yleisön tietoisuutta isotooppien hyötykäytöstä ja saadaan parempilaatuisia lähetteitä) JA se, että tietyt tahot (esim. ulkomaiset vakuutusyhtiöt) eivät tilaa tai maksa tutkimuksia, ellei laboratorio ole akkreditoitu.
- Luentoaineistoa on liki 400 sivua, sain mukaani CD:n ja tulosteen niistä. Jos luentoja käyttää, pitää käyttää alkuperäisiä järjestäjien ja sponsorien logoilla varustettuja dioja. Aineiston läpikäynnistä riittää mielestäni puolen päivän mittainen info. Osanottajalista on toimitettava EANM:lle.

Espoossa 30.3.2010

Inkeri Sippo-Tujunen, fyysikko, HUSLAB Jorvin sairaala