

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

XXXVIII. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce**České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP***Třebíč, 1. až 3. června 2016*

Pracovní dny pořádala Radiofarmaceutická sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP. Jednání bylo zaměřeno na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití ve zdravotnických zařízeních. Odborný program zahrnoval i problematiku kontrolních metod radiofarmak a značených sloučenin a zabýval se i otázkami radiační ochrany pracovníků při přípravě radiofarmak a v nukleární medicíně.

Pracovních dnů se zúčastnilo asi 90 odborníků z České a Slovenské republiky z pracovišť nukleární medicíny zdravotnických zařízení zabývajících se přípravou, kontrolou a aplikací radiofarmak pro diagnostiku a terapii, dále z pracovišť výzkumu, vývoje, výroby

a distribuce radioaktivních léčiv, z akademických pracovišť a z oblasti státní správy.

V průběhu pracovních dní odeznělo 18 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku rozdělenou do šesti tematických bloků a tří odborné prezentace firem. Součástí akce byla tradičně výstava celkem devíti dodavatelů s nabídkou sortimentu jednotlivých radiofarmak, měřících přístrojů a zařízení pro manipulaci s radioaktivními látkami.

Abstrakta přednášek, která zde zveřejňujeme, jsou rovněž dostupná na internetových stránkách www.csnm.cz

*Mgr. František Zahrádka**předseda Radiofarmaceutické sekce ČSNM ČLS JEP***RADIAČNÍ OCHRANA, REGULAČNÍ POŽADAVKY****REGULAČNÍ INICIATIVY EANM V KATEGORIZACI RADIOFARMAK**KOMÁREK P.^{1,2}, ČEPA A.²¹IPVZ, Praha²IKEM, Praha

e-mail: komarek@ipvz.cz

Cíl: Informace o aktivitách EANM v oblasti radiofarmak.

Úvod: Jednou z regulačních iniciativ EANM je vydání pokynů (Guidelines) pro jednotlivé odbornosti v nukleární medicíně. Oblast radiofarmak je zastoupena pokyny pro radiofarmaka souvisejícími s léčivými ve výzkumu a vývoji, klinickém hodnocení s ohledem na požadavky jakosti výchozích materiálů i finálních radiofarmak.

Řešení problému: V radiofarmacii jsou doporučeny odlišné pokyny k přípravě SPECT radiofarmak z kiti i bez nich a k přípravě PET radiofarmak. Tyto doporučené pokyny však nenahrazují národní a mezinárodní právní či správní předpisy. Proto výbor radiofarmacie EANM pracuje na vhodném a jednotném vývoji v rámci evropského prostoru. Národní autority dosud v případě radiofarmak vykazují velmi různý výklad evropských předpisů. Zavádění nových diagnostických a terapeutických postupů (zejména PET) je v některých zemích EU obtížné. Jinde mohou vzrůstat obavy týkající se standardů kvality radiofarmak.

Závěr: Hlavními úkoly v této souvislosti je vypracování standardů přípravy, předpisů pro klinické studie, pravidel pro registraci a pokynů pro školení osob.

JAKÉ PODKLADY DOLOŽIT K ŘÍZENÍ OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY PRO STANOVENÍ VÝŠE A PODMÍNEK ÚHRADY U INDIVIDUÁLNĚ PŘIPRAVOVANÝCH RADIOFARMAK

PAVLÍKOVÁ J.

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

e-mail: jitka.pavlikova@sukl.cz

Cíl: Seznámení s průběhem řízení opatření obecné povahy a novými požadavky v souvislosti s žádostí o zařazení nové léčivé látky do seznamu hrazených individuálně připravovaných radiofarmak.

Současný trend vývoje nových radiofarmak představuje vyšší nároky na jejich kvalitu i cílenou diagnostiku nebo terapii. Tento vývoj přináší na trh nejen modernější léky, ale i vyšší finanční nároky na poskytovanou péči. Aby bylo možné obhájit návrh úhrady nového radiofarmaka, je důležité doložit i důvody požadované péče. Úkolem je proto nastavit takové podmínky, aby finanční náročnost byla na základě doloženého terapeutického, nebo diagnostického přínosu akceptována. Kvalita předkládaných podkladů proto významně ovlivňuje průběh a časovou náročnost řízení. V současné době tedy není jediným podkladem registrační výměr a materiál týkající se náročnosti na individuální přípravu prováděnou na oddělení radiofarmacie, i když oba stále patří mezi hlavní dokumenty. Nyní jsou nově požadovány výsledky klinických studií, dokazující účinnost a bezpečnost nové léčivé látky, farmakoekonomická studie dokazující předpokládaný přínos, resp. úspory nebo náklady, dále předpoklad roční frekvence a prognóza použití přípravku a další informace a důkazy (fakta), vztahující se k danému radiofarmaku. Ty by neměly být zaměřené

pouze na odbornost nukleární medicíny, ale současně na ty odbornosti, které nabízenou diagnostiku, resp. terapii, prováděnou na pracovišti nukleární medicíny, pacientům navrhnou a výsledky sdílejí.

BALENÍ A PŘEPRAVA RADIOFARMAK

ŠTĚPÁN J.

Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
ONM Uherskohradištská nemocnice a. s., ČR
e-mail: jirs@sci.muni.cz

V příspěvku jsou stručně popsány balení a přeprava radiofarmak vycházející především z Evropské dohody o mezinárodní silniční přepravě nebezpečných věcí (European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road, ADR). Dále také Státní úřad pro jadernou bezpečnost (SÚJB) vydal v dubnu 2011 bezpečnostní návod **BN-JB-1.13 Přeprava radioaktivních látek**.

Směrnice ADR nenahrazuje platnou legislativu – Atomový zákon a prováděcí právní předpisy (ze kterých vychází bezpečnostní návod SÚJB), ale blíže určuje: typy obalů použitých pro radioaktivní materiály; maximální aktivitu v obalu; maximální stupeň radioaktivní kontaminace na obalu; označení, které má být zobrazeno na obalu; dokumentaci, která musí doprovázet zásilku radioaktivního materiálu; tabulky, které mají být umístěny na vozidle; povinnosti řidiče v případě nehody; že hasicí prostředek není vozen, jestliže je transportováno do deseti vyjmutých kusů; že existuje program zabezpečování jakosti ukazující shodu s předpisy; že je jmenován bezpečností poradce.

Blíže k jednotlivým bodům viz celý příspěvek, který bude dostupný na webu ČSNM (www.csnm.cz) a také na stránkách autora na internetu: http://www.sci.muni.cz/~jirs/technology/Transport_of_radiopharmaceuticals.pdf

TERAPIE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

EFEKTIVITA RADIOSYNOVIORTHESE (RSO) – LÉČBY KLOUBNÍCH ONEMOCNĚNÍ OTEVŘENÝMI ZÁŘIČI

KRAFT O.¹, HAVEL M.¹, KAŠPÁREK R.², ULLMANN V.¹, PEKÁREK J.¹

¹Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

²Oddělení ortopedické FN Ostrava

e-mail: otakar.kraft@fno.cz

Cíl: Zhodnocení efektivity léčby chronických kloubních onemocnění otevřenými zářiči – radionuklidy ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re a ¹⁶⁹Er.

Metoda: Porovnání literárních údajů s vlastními výsledky. Podkladem byly časopisecké články a přednášky zahraničních autorů a podklady KNM FN Ostrava.

Výsledky: V odborné literatuře jsou uváděny léčebné úspěchy RSO v rozmezí 60–80 % pro všechny typy kloubů s jen vzácnými nežádoucími efekty. Uvádíme

konkrétní odborné práce s výsledky a porovnáváme je s našimi. Na KNM FNO jsme v průběhu posledních 12 let léčili 1866 kloubů u 1438 nemocných. Příznivý dopad měla léčba u revmatoidní artritidy (RA) v 78 % a u dekompenzované osteoartrózy (OA) v 67 %. Normalizace nebo zlepšení pohyblivosti nastalo v 83 % u RA i u OA. U léčených kolenních kloubů za 6 měsíců po RSO došlo v 77 % k redukci otoku a výpotků a v 86 % k redukci bolestivosti. Tyto efekty klesaly za 12 a 24 měsíců.

Závěry: RSO je efektivní léčba kloubních postižení především u RA, OA, hemofilické a psoriatické artropatie. Má být provedena v časném stadiu onemocnění, kdy je chrupavka ještě minimálně poškozená a kdy jsou nejlepší léčebné výsledky.

RADIOJOD-131: JE SMĚSÍ RADIONUKLIDŮ JODU ¹³¹I A METASTABILNÍHO XENONU ^{131m}Xe?

ULLMANN V., PEKÁREK J., KOLÁČEK M., KRAFT O.

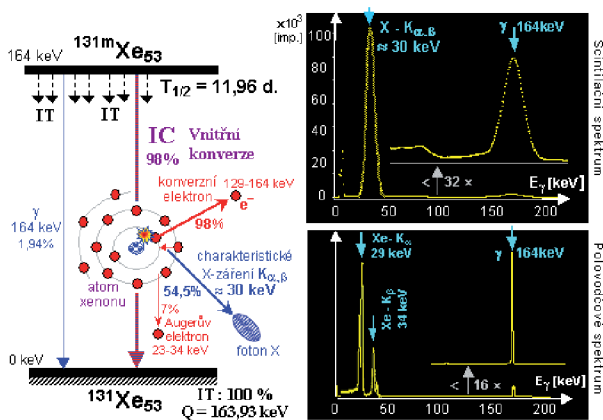
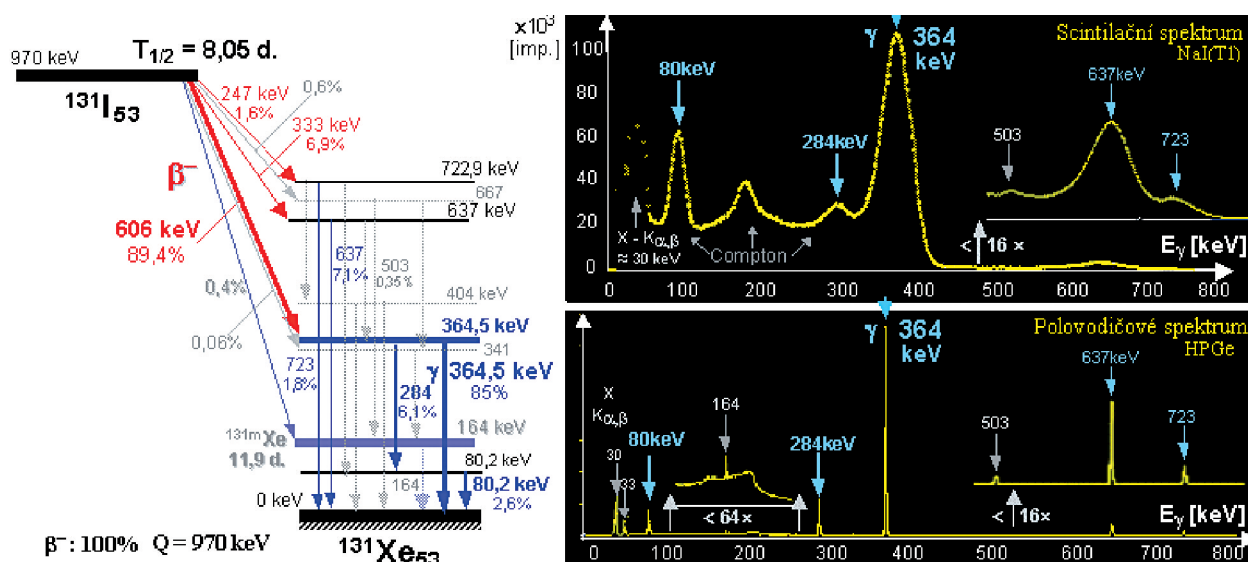
Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

Radiojod ¹³¹I je důležitý radionuklid s nejdelší historií používání v nukleární medicíně pro diagnostiku a terapii. Je to smíšený beta-gama zářič, s poločasem 8,05 dne se přeměňuje β-radioaktivitou ($E_{\max} = 606 \text{ keV}$) na excitované stavy nuklidu ^{131m}Xe. Dominantní „kanál“ beta-přeměny je na excitovanou hladinu 364,5 keV (89 %), která v 81 % deexcituje na základní stav ¹³¹Xe a v 6 % deexcituje na hladinu 80 keV (která vzápětí deexcituje na základní stav). Ve 2 % nastává přeměna na excitovanou hladinu 722 keV, v 7 % na hladinu 637 keV, ve zlomcích procenta na některé další excitované hladiny.

Navzdory dlouhé historii používání notoricky známého radiojodu není mimo okruh jaderné fyziky známa jedna zajímavá skutečnost: Při beta-radioaktivitě radiojodu ¹³¹I je jednou z excitovaných hladin dceřiného ¹³¹Xe i metastabilní ^{131m}Xe hladina o energii 164 keV, která se s poločasem $T_{1/2} = 12$ dní deexcituje na základní stav jádra ¹³¹Xe. Tento vzbuzený metastabilní stav můžeme tedy považovat za samostatný radionuklid ^{131m}Xe. V hermeticky uzavřeném preparátu ¹³¹I je po cca 14 dnech od výroby isotopu ¹³¹I dosažena radioaktivní rovnováha mezi dynamikou přeměny ¹³¹I a ^{131m}Xe (z otevřeného vzorku však plynný dceřiný xenon průběžně uniká). Lze říci, že každý preparát radiojodu-131 je směsí dvou radioizotopů: mateřského beta-gama-radionuklidu ¹³¹I s poločasem 8 dní a dceřiného metastabilního gama-radionuklidu ^{131m}Xe s poločasem 12 dní. Jinými slovy: Každý preparát radiojodu-131 je kontaminován radionuklidem ^{131m}Xe.

Provedli jsme podrobná spektrometrická měření záření γ pomocí scintilačního NaI (TI) a polovodičového HPGE detektoru, spojeného s mnohokanálovým analyzátozem. V přednášce jsou demonstrována naměřená spektra vlastního ¹³¹I a odseparovaného dceřiného metastabilního ^{131m}Xe. Pomocí radiačních měření jsme zkoumali obsah ^{131m}Xe a ¹³¹I v plynu nad roztoky ¹³¹I-jodidu sodného a ¹³¹I-MIBI, rozpustnost ^{131m}Xe ve vodě, únik xenonu z terapeutických kapslí a radiohygienický



význam xenonu-131m. Dále diskutujeme fyzikální a radiobiologické faktory při biologicky cílené radionuklidové terapii.

Více informací:

<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm>

<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklidTerapie>

MOŽNÉ FARMAKODYNAMICKÉ A TOXICKÉ EFEKTY RADIOFARMAK

ČERVENÁK J.¹, ČEPA A.^{1,2,3}, MOŠA M.⁴, MIČOLOVÁ P.⁵, LEBEDA O.¹

¹Ústav jaderné fyziky AV ČR, v. v. i., Řež

²Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

³Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁴Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁵Fakultní nemocnice v Motole, Praha

e-mail: yaro.cervenak@gmail.com

Cíl: Informace o málo se vyskytujících farmakodynamických a toxických efektech některých radiofarmak.

Metoda: U standardních aplikovaných množstvích registrovaných radiofarmak není pozorován žádný farmakodynamický ani toxický efekt na pacientech, jak je

uváděno v souhrnu údajů o léčivém přípravku. Tato skutečnost je způsobena aplikací velmi nízkých koncentrací příslušného radiofarmaka. Existují ovšem případy, kdy může docházet k částečným farmakodynamickým (přípravky na bázi peptidů nebo monoklonálních protilátek) či toxickým (např. diagnostická radiofarmaka značená radionuklidem ⁹⁰Y) projevům po aplikaci určitého radiofarmaka. V informativním sdělení budou představeny některé příklady skutečných aplikovaných hmotností různých radiofarmaceutických přípravků a jejich porovnání s efektivními, potažmo toxickými dávkami.

Výsledky: Studie farmakodynamických efektů u značených radiofarmak peptidické a proteinové povahy byly prováděny především na zvířatech. U některých pacientů jsou známy případy především farmakodynamických projevů aplikovaných radiofarmak. Ve vzácných případech se projevují toxické účinky, především nefrotoxicita a hepatotoxicita.

Závěry: Při aplikacích některých komerčních radiofarmaceutických preparátů je důležité si uvědomit, jaký je vztah mezi dávkou a účinkem daného přípravku. Nezanedbatelnou veličinou je specifická aktivita u připravovaných radiofarmak a přepočít reálně aplikovaného množství látky, které by mohlo kolidovat s efektivní, případně toxickou dávkou.

1,2-DIKARBOXYPROPAN-3,3-DIFOSFONOVÁ KYSELINA

TECEOS KIT – FARMAKUM NA VYŠETŘENÍ AMYLOIDÓZY SRDCE

KRAJÍČKOVÁ M., LANČOVÁ L.

KNME 2. LF UK a FNM, Praha

e-mail: krajickovamiloslava@seznam.cz

Amyloidóza je stav, při němž se v různých orgánech začne hromadit bílkovina – amyloid, kterou tělo není schopné odbourávat. Poměrně často se vyskytuje amyloidóza srdce, která může vést k srdečnímu selhávání.

K vyšetření amyloidózy srdce je používán TECEOS kit pro přípravu techneciem značené 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid, tetrasodium salt (DPD) injekce. DPD-farmakum patří mezi bisfosfonáty využívané pro kostní scintigrafii. Příčina zobrazení srdce tímto preparátem není přesně známa, uvažuje se o vyšší koncentraci vápníku v amyloidu.

Příprava radiofarmaka je velice jednoduchá. Po vložení lahvičky přípravku do oloveného kontejneru se přidá 2–10 ml $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ o aktivitě 370–11100 MBq. Protřepává se po dobu 5 minut. Pak je přípravek hotový k použití.

Kontrola kvality po inkubaci se ověřuje na dvou prouzcích ITLC SG. V mobilní fázi MEK (methylethylketon) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD + hydrolyzované $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zůstává na startu (Rf 0) a volné $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se pohybuje do cíle (Rf 1,0), v 1M octanu sodném hydrolyzované $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zůstává na startu (Rf 0) a volné $^{99\text{m}}\text{Tc}$ + $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD se pohybuje do cíle (Rf 0,8–1,0).

Celkem byly vyšetřeni tři pacienti. Všem bylo aplikováno po 700 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD, pouze u prvního z nich byla prokázána zvýšená akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD v srdci, u ostatních byla nalezena pouze zvýšená metabolická kostní aktivita v rámci degenerativních změn skeletu.

Jelikož přípravek TECEOS patří mezi neregistrované léčivé přípravky, je třeba s každým vyšetřovaným pacientem vyplnit Formulář oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku UST-11 verze 4 a ten odeslat do SÚKLu.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD PRO DIAGNOSTIKU SRDEČNÍ AMYLOIDÓZY

DRYMLOVÁ J., KAMÍNEK M.
Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc
e-mail: jarmila.drymlova@fnol.cz

Amyloidóza je skupina chorob, jejichž společným znakem je extracelulární ukládání amyloidu – nerozpustné patologické bílkoviny. Ukládání amyloidu v mimobuněčném prostoru tkání a orgánů vede k narušení jejich struktury a funkce.

Radiofarmaka pro kostní scintigrafii (polyfosfáty) se mohou vázat na některý typ amyloidu v srdci. AL amyloid neakumuluje nebo jen slabě, TTR amyloid akumuluje výrazně. Polyfosfáty se nevyčytávají v myokardu stejně. Nejlépe se vyčytává $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD (TECEOS Kit pro přípravu Technecium($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid – firmy CIS bio international, Francie).

Přednáška se zaměřuje na přípravu radiofarmaka, jeho kontrolu v radiofarmaceutické laboratoři. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD se po i.v. aplikaci váže na vápník v ložiscích amyloidózy. Obrazy distribuce se snímají 5 minut a 3 hodiny po aplikaci.

Závěr: Metoda umožňuje odlišit transtyrelinovou a primární amyloidózu se 100% správností. Prokáže poškození srdce dříve než echokardiografie. Nevýhodou je, že neaktivní kit není v České republice registrován a musí se poslat hlášení o použití neregistrovaného léčivého přípravku v SÚKLu.

PŘÍPRAVA A KONTROLA RADIOFARMAK

PŘÍPRAVA STABILIZOVANÝCH NANOČÁSTIC

MÍČOLOVÁ P., MÁLKOVÁ E., KUKLEVA E., VLK M., NYKL P., SAKMÁR M., KOZEMPEL J.

Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
e-mail: petra.micolova@fjfi.cvut.cz

Cíl: Cílem práce byla příprava stabilizovaných nosičů radionuklidů a následně jejich značení ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Metoda: Hydroxyapatit a oxid titaničitý nacházejí díky svým unikátním vlastnostem uplatnění v řadě medicínských aplikací. Hydroxyapatit je využíván k regeneraci kostí či jejich náhradám a oxid titaničitý jako pigment v potravinářství, kosmetice nebo zubních pastách. Tyto materiály mají výborné sorpční vlastnosti pro studované radionuklidy, např. ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Lze je využít jako teranostických nosičů diagnostických i terapeutických radionuklidů s velmi dobrou radiační stabilitou, avšak dochází k jejich poměrně rychlé agregaci a následné sedimentaci. Z tohoto důvodu byla studována problematika stabilizace připravených nanočástic s využitím detergentů, polymerů či donorových ligandů. Pro stabilizaci připravených nosičů byly zvoleny DMSO, glycerol, urotropin, dodecylsulfát sodný, citrofan sodný a polymerní stabilizátory. S vybraným stabilizátorem byla dále studována distribuce velikostí nanočástic, podmínky značení připravených nosičů, výtěžek značení a uvolněné aktivity *in vitro* ve fyziologickém roztoku a biologických matricích (krevní plazma a sérum).

Výsledky: Z vybraných stabilizátorů dosahoval nejlepších výsledků citrofan sodný a polymerní stabilizátory. Výtěžky značení se pohybovaly nad 80 % a uvolněné aktivity pod 10 %.

Závěry: Byla provedena studie stabilizace značených nanočástic hydroxyapatitu a oxidu titaničitého, u kterých zůstaly zachovány sorpční vlastnosti, stabilita ve fyziologickém roztoku i biologických matricích.

Práce byla z části podpořena TAČR TA03010027, SGS16/251/OHK4/3T/14.

MEDI-MEDIA-FILL KIT – KIT PRO VALIDACI ASEPTICKÉ PŘÍPRAVY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (RADIOFARMAK)

DOUBRAVSKÁ M.
G and G MEDICAL ENGINEERING spol. s r.o.
e-mail: doubravska@gandgmed.cz

Cíl: Provádět validaci aseptické přípravy léčivých přípravků ukládá Český lékopis. MEDI-MEDIA-FILL KIT je určen pro validaci této aseptické přípravy léčivých přípravků. Zahnuje simulaci aseptické přípravy léčivých přípravků (radiofarmak) a dále monitorování mikrobiologické kontaminace prostředí a pracovníků.

Metoda: První test simuluje aseptickou přípravu ve třech po sobě jdoucích přípravách. Po provedení těchto příprav a po inkubaci při požadované teplotě (7 dnů při

teplotě 30–35 °C a 7 dnů při teplotě 20–25 °C) se provede vyhodnocení. Druhý test slouží k monitorování mikrobiologické kontaminace prostředí a pracovníků pomocí pěti Petriho misek s agarovou živnou půdou. Otisky na agarovou živnou půdu se sejmou z kritických povrchů, např. v laminárním boxu, otisky pěti prstů rukavice z prostředí. Podle potřeby se může použít i spadová metoda. Následuje inkubace při 30–35 °C po dobu 2 dnů a následně při 20–25 °C 3 dny.

Výsledky: První test simulující aseptickou přípravu vyhoví zkoušce v případě, že všechny lahvičky po inkubaci zůstanou čiré. Čiré lahvičky se mohou podle potřeby poslat do akreditované laboratoře pro stanovení hladiny bakteriálních endotoxinů. Pokud byla při vyhodnocení i pouze jedna lahvička zakalená, test nevyhověl a zkouška by se měla opakovat. U druhého testu se hodnotí počet narostlých kolonií v jednotlivých Petriho miskách. Misky z prostředí čistoty A vyhoví zkoušce, pokud na nich nevyrostla žádná kolonie (požadavek < 1). Limity pro prostředí čistoty C jsou (10) 25 kolonií pro kontaktní desky (otisky) a 50 kolonií pro spadovou metodu.

Závěr: Požadavek validovat aseptickou přípravu léčivých přípravků je uveden v platném Českém lékopisu. Český lékopis a ani zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. a vyhláška č. 84/2008 Sb. však konkrétní požadavky validace neuvádějí. Ani European Pharmacopoeia konkrétní podmínky validace neuvádí. Postup validace aseptické přípravy pomocí MEDI-MEDIA-FILL KITu je ve shodě s aseptickou přípravou sterilních léčivých přípravků se středním stupněm rizika kontaminace podle USP, článku č. 797.

OVĚŘENÍ ASEPTICKÉHO POSTUPU PŘÍPRAVY RADIOFARMAK S POUŽITÍM SOUPRAVY MEDI-MEDIA-FILL KIT

TICHÝ I.

Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Kyjov, příspěvková organizace
e-mail: igor.tichy@seznam.cz

Cíl: Příprava radiofarmak musí dle platné legislativy probíhat za aseptických podmínek v prostředí jasně definované třídy čistoty vzduchu. K ověření správnosti provádění aseptické přípravy lze využít soupravu MEDI-MEDIA-FILL KIT (výrobce MEDI-RADIOPHARMA, Maďarsko). Souprava obsahuje sterilní komponenty – tryptózo-sojový bujon (TSB), testovací lahvičky a příslušenství pro zkoušku aseptického postupu, dále testovací agarové plotny k detekci a stanovení počtu mikroorganismů přítomných na površích za účelem monitorování čistoty okolního prostředí a pracovníků.

Metoda: Vlastní simulační zkouška aseptického postupu spočívá v několikanásobném přenesení sterilního roztoku TSB ze tří zásobních lahviček do šesti sterilních testovacích lahviček (tří párů). Následně v každém páru proběhne vždy pět přenosů 5 ml TSB (tam a zpět). Závěrem se z každé ze šesti testovacích lahviček odebere 5 ml do sterilních lahviček, které se vloží do inkubačního zařízení. Lahvičky se inkubují po dobu 7 dnů při 30–35 °C a následně 7 dnů při 20–25 °C. Hodnotí se

vizuálně z hlediska turbidity (průzračnosti) a zakalení. Pokud byl postup proveden správně, musí být všechny testovací lahvičky při zkoušce sterility negativní, tj. průzračné, bez zákalu. Během inkubace testovacích lahviček lze provést zkoušku k monitorování pracovníků a mikrobiologických podmínek prostředí pomocí přiložených Petriho misek s agarovým gelem. Po sejmutí víček z ploten se jemně dotkněte vybraných povrchů (plocha LB, rukavice, plášť apod.). Misky se uzavřou, zabalí a okamžitě přenesou do inkubátoru. Inkubace probíhá při 30–35 °C po dobu 48 hodin a následně 72 hodin při 20–25 °C. Vyhovujícím výsledkem pro třídu čistoty A je nulový růst bakteriálních kolonií na testovacích plotnách.

Závěr: Práce s uvedenou soupravou je poměrně jednoduchá a rychlá. Velkou výhodou je zapůjčení inkubátoru a teplotního záznamového zařízení dodavatelem soupravy. Dostatečný počet testovacích lahviček poskytuje řadu možností v provedení obměn zkoušky. Na našem pracovišti byla souprava v uplynulých 6 měsících použita dvakrát, vždy s vyhovujícími (negativními) výsledky.

ZVÝŠENÍ SPECIFICITY DETEKCE ZÁNĚTLIVÝCH KOMPLIKACÍ ENDOPROTÉZ – DUÁLNÍ AKVIZICE POMOCÍ RADIOFARMAK ZNAČENÝCH ^{99m}Tc A ¹¹¹In

KOPECKÁ K., FIL L., ZAHŘÁDKA F., LANG O.

Oddělení nukleární medicíny, Oblastní nemocnice Příbram
e-mail: fzahradka@seznam.cz

Diagnostika zánětlivých stavů patří stále mezi důležité metody nukleární medicíny a představuje velmi různorodou skupinu, co se týká indikační šíře, etiologie konkrétního zánětu, provedení vyšetření i používaných radiofarmak. V našem sdělení přibližujeme způsob, jakým provádíme vyšetřování suspektních zánětlivých komplikací endoprotéz, resp. podobných zánětlivých stavů.

Většina metod nukleární medicíny v dané oblasti postrádá dostatečnou specifitu (tj. pozitivní nález nemusí vždy znamenat zánětlivý proces), ač se téměř vždy jedná o velmi dobrou senzitivitu (metoda je velmi citlivá). Přesnější závěr lze učinit, pokud provedeme kombinaci dvou metod, a tím vyloučíme či potvrdíme proces, který není zánětlivý, avšak druhou metodou zobrazitelný (např. proces aktivace kostní dřevě, kostní přestavba apod.).

Na našem pracovišti používáme scintigrafii autologními leukocyty značenými *in vitro* ¹¹¹In-oxinátem a souběžně scintigrafii ^{99m}Tc-nanokoloidem za použití komerčně dostupných radiofarmak. Po aplikaci leukocytů následuje cca za 2,5 hodiny aplikace nanokoloidu a za dalších asi 30 minut akvizice na gama-kameře, ve dvou energetických oknech pro oba radionuklidy zároveň.

Vyšetření je tak provedeno během 1 dne, při jediném akvizičním procesu. Pacient tím není nikterak časově zatížen, přístrojový čas je využit efektivně a úsporně.

Prezentace je doplněna příklady z praxe ve formě stručných kazuistik.

NOVÉ OBJEVY FYZIKY

TAJEMNÉ GRAVITAČNÍ VLNY – PODAŘILO SE JE KONEČNĚ ULOVIT?

ULLMANN V.

Klinika nukleární medicíny FN, Ostrava
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

V běžném životě je nejobvyklejším druhem záření světlo – elektromagnetické vlnění optických vlnových délek. V jaderné fyzice a radiologických oborech, včetně nukleární medicíny, k tomu přistupuje ionizující záření – elektromagnetické záření X a γ , jakož i korpuskulární záření alfa a beta. Uvažují se i některé „exotické“ druhy záření, jako je neutronové, protonové, neutrinové, mionové, pionové...

Nejexotičtějším druhem záření je však gravitační záření – tajemné gravitační vlny. Existence gravitačních vln je důsledkem obecné teorie relativity – fyziky gravitace (podobně jako elektromagnetické vlny jsou důsledkem Maxwellových rovnic elektromagnetismu). Pro existenci gravitačních vln svědčí pečlivá astrofyzikální pozorování, avšak jen nepřímo. Všechny velké a vysoce citlivé systémy pro přímou detekci gravitačních vln po řadu let své činnosti „mlčely“, nebyl zaznamenán žádný signál, který by odpovídal detekci gravitační vlny.

Obrat nastal dne 14. září 2015, kdy v 09:50:45 hodin UTC oba detektory v Laserové interferometrické gravi-

tačně-vlnové observatoři (LIGO) simultánně zaznamenaly krátký, ale signifikantní signál z procházející gravitační vlny, jehož frekvence během 0,45 sekund stoupala od 35 do 250 Hz; pak signál rychle poklesl a prakticky vymizel. Charakter zachyceného signálu odpovídá gravitačním vlnám vyzařovaným v binárním systému při těsném přiblížení a spojení („srážce“, fúzi) dvou obíhajících masivních kompaktních objektů – černých děr:

V přednášce jsou dále rozebírány fyzikální vlastnosti gravitačního záření a diskutován gnozeologický význam první přímé detekce gravitačních vln.

Více informací:

www.astronuklfyzika.cz/GravitCerneDiry.htm

www.astronuklfyzika.cz/Gravitace2-7.htm

NOVÁ RADIOFARMKA

RADIOAKTIVNĚ ZNAČENÁ ANALOGA CHOLINU JAKO POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY

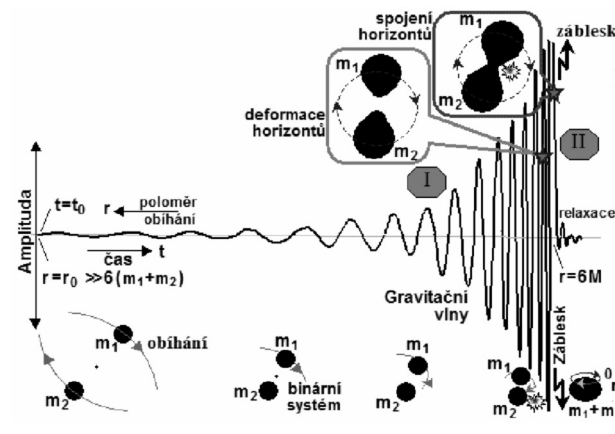
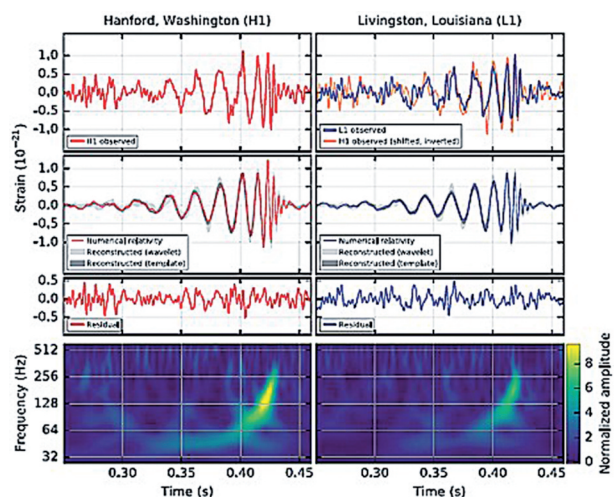
NOVÝ Z.¹, PETŘÍK M.¹, ŠVEC P.², HRUBÝ M.², HAJDÚCH M.¹¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc²Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha

e-mail: novy.zbynek@gmail.com

Cíl: Preklinický screening vybraných radiojodovaných kandidátů odvozených od molekuly cholinu ve smyslu jejich akumulace v modelové prostatické línii *in vitro*, resp. stanovení IC_{50} těchto látek. Nejúspěšnější kandidáti pak byli podrobeni biodistribučním studiím na myším nádorovém modelu.

Metoda: Pomocí zvolené modelové látky (¹²⁵I-radiojodovaný analog) byla vybrána nejvhodnější prostatická buněčná linie pro následující testy. Jako nejvhodnější se ukázala lidská linie karcinomu prostaty PC-3, na které byly následně prováděny kompetiční studie studených analogů cholinu s ³H-značeným cholinem za účelem stanovení IC_{50} těchto analogů. Vybraná analoga s nejvhodnější hodnotou IC_{50} byla postoupena pro *in vivo* biodistribuční studie. Pro tyto studie byl využit subkutánní nádorový model (PC-3 linie) na imunodeficientních myších kmene SCID. Biodistribuce byla provedena klasickou sekční metodou za použití ¹²⁵I-radiojodovaných analogů testovaných látek. Dále byly stanoveny farmakokinetické parametry (plazmatická a mikrozomální stabilita, vazba na plazmatické proteiny a membránová permeabilita) studovaných analogů pomocí metod ADME.

Výsledky: Bylo otestováno 29 nově syntetizovaných látek (analogů cholinu), u kterých byla stanovena hodnota IC_{50} vůči přirozenému substrátu cholinových transportérů ³H-cholinu. Hodnoty IC_{50} se pohybovaly v rozmezí od $4,3 \times 10^{-7}$ po $9,6 \times 10^{-4}$ mol/l, cholin má hodnotu IC_{50} $7,3 \times 10^{-6}$ mol/l. Devět studovaných látek vykazovalo hodnotu IC_{50} blízkou či dokonce nižší ve srovnání s cholinem. Farmakokinetické parametry stanovené ADME metodami byly pro tyto vybrané kandidáty příznivé. Pět kandidátů s nejvhodnějšími parametry bylo testováno na myším nádorovém modelu. Zde se ukázala celkově nižší retence radioaktivity ve sledovaných orgánech ve srovnání s klinicky užívaným ¹⁸F-cholinem. Ovšem poměry akumulace nádor/krev se u testovaných látek pohybovaly okolo hodnoty 1,0.



Závěr: Studie téměř 30 nových analogů cholinu ukázala velmi příznivé hodnoty IC_{50} některých z nich při kompetičních studiích s 3H -cholinem *in vitro*. Preklinické testování farmakokinetických vlastností *in vitro* (ADME) vykazovalo vhodné parametry studovaných látek. Ačkoliv následné *in vivo* biodistribuční studie odhalují poměrně nízkou akumulaci v necílových orgánech, vypočtené poměry akumulace nádor/krev pro testovaná analoga nedosahují příliš uspokojivých hodnot.

VÝROBA A KONTROLA KVALITY PŘÍPRAVKU ^{11}C -METHIONIN INJ. – BOJ S ČASEM

NOVOTNÁ A.

Divize Radiofarmaka, ÚJV Řež, a.s.

PET Centrum, Brno

e-mail: alena.novotna@uvj.cz

Cíl: Seznámení auditoria se specifiky výroby a zacházení s radiofarmaky značenými krátce žijícími radionuklidy ilustrovanými na radiofarmaku ^{11}C -methionin.

Metoda: V současné době se pro diagnostiku nádorových onemocnění používají zejména metody počítačové tomografie a magnetické rezonance. V případě vyšetření mozku těmito metodami však může lékař získat ne zcela jednoznačný výsledek, podobně není pro diagnostiku mozkových tumorů vhodné využívat ani pozitronovou emisní tomografii, pokud se při něm používá 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glukosa.

Pro diagnostiku mozku s použitím metody pozitronové emisní tomografie je však určeno radiofarmakum ^{11}C -Methionin inj., které je po dobu účinnosti ve zvýšené míře a selektivně zachycováno především živými nádorovými buňkami, nikoliv zdravou mozkovou tkání, což bylo potvrzeno i v klinické studii I. fáze, kterou ÚJV Řež, a.s. provedla ve spolupráci s Masarykovým onkologickým ústavem v Brně a Regionálním centrem aplikované molekulární onkologie RECAMO.

Methionin značený ^{11}C je radiofarmakum s velmi krátkým poločasem rozpadu – 20,4 minut. Takto krátký poločas rozpadu má pozitivní přínos pro pacienta (snížení radiační zátěže), ale obecně ztěžuje dostupnost radiofarmak značených tímto radionuklidem, a to vzhledem k tomu, že přípravek nesmí být aplikován pacientům před ověřením splnění požadavků na kvalitu, je nezbytné minimalizovat časové nároky jak na výrobu, tak především na kontrolu kvality přípravku.

Výsledky a závěr: Optimalizací výrobního procesu i analytických postupů bylo dosaženo maximální časové úspory – 30 minut syntéza, 20 minut analýza přípravku.

^{68}GA DOTATOC A JEHO PERSPEKTIVY V ČESKÉ REPUBLICE

MELICHAR F.^{1,2}, KROPÁČEK M.¹, MIRZAJEVOVÁ M.¹, LANG O.²

¹RadioMedic s.r.o., Řež

²3. LF UK, Praha

e-mail: melichar@radiomedic.cz

Mezi radiofarmaky pro PET diagnostiku neuroendokrinních nádorů jsou nejčastěji citovány, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTATE a ^{68}Ga -DOTANOC. V Evropském

lékopisu a Českém lékopisu (ČL) 2009, Doplněk 2014, s. 1205–1207 je uveden článek „Gallii (^{68}Ga) edotreotidi solutio inieciabilis“, podle kterého je možné připravit či vyrobit ^{68}Ga DOTATOC a zkontrolovat jeho kvalitu. Aplikace Gallii (^{68}Ga) edotreotidu má mnoho výhod, které jsou v příspěvku rozvedeny. Ekonomické výhody jsou také neoddiskutovatelné. Přesto se nedaří diagnostiku s ^{68}Ga DOTATOC zavést na česká pracoviště nukleární medicíny. Výrobce poskytuje peptid dle specifikace edotreotidu v GMP kvalitě a námitky k dokumentaci byly postupně vypořádány. Stejně tak je ilustrován rozdíl v chápání požadavků na kvalitu techneciového a galiového generátoru. Použití galiového generátoru je při výrobě ^{68}Ga DOTATOC nutné ztotožňovat dle literatury, s požadavky na výrobu cyklotronových radionuklidů, např. ^{18}F , ^{11}C a ^{64}Cu . Současná realita je, že čeští pacienti podstupují vyšetření s Gallii (^{68}Ga) edotreotidem v zahraničí (Itálie či Německo).

VIZAMYL (FLUTEMETAMOL (^{18}F)), NOVÉ PET RADIOFARMAKUM

RŮŽIČKOVÁ I.

M.G.P., spol. s r.o., Zlín, Česká republika

e-mail: ruzickova@mgp.cz

VIZAMYLTM (flutemetamol (^{18}F)) je nový radioaktivní diagnostický přípravek na zobrazení hustoty β -amyloidních neuritických plaků v mozku dospělých pacientů s kognitivními poruchami, kteří jsou vyšetřováni na Alzheimerovu nemoc (AN) a jiné příčiny kognitivních poruch. Je to ^{18}F značená sloučenina s $T_{1/2} \sim 110$ minut. FDA schválila Vizamyl v říjnu 2013 a EMA v srpnu 2014.

Doporučená aktivita pro dospělého je 185 MBq flutemetamolu (^{18}F) podaného intravenózně (jako bolus injikovaný zhruba 40 sekund). Objem injekce nemá být menší než 1 ml a nemá být větší než 10 ml. Snímky se pořizují 90 minut po injekci pomocí PET skeneru.

Bylo prokázáno, že PET β -amyloidu pomáhá zvýšit spolehlivost klinické diagnózy Alzheimerovy demence (AD), případně vyloučit AN jako příčinu demence. Slibné výsledky výzkumu ukazují, že je možné zjistit první známky přítomnosti AN již ve stadiu lehkého snížení kognitivních funkcí a tím pádem spolehlivě předpovědět progresi AN, resp. ji vyloučit, pomocí tohoto vyšetření.

RADIOFARMAKA ZNAČENÁ GALLIEM-68 PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII

KUTHANOVÁ A., ZELENÝ K.

M.G.P., spol. s r.o., Zlín

e-mail: andrea.kuthanova@mgp.cz

Gallium-68 je pozitron emitující radioizotop, který se snadno získává z Germanium/Galliového generátoru. Vzhledem k tomu, že není nutné tento kov vyrábět za použití cyklotronu, ale je získáván elucí přímo na pracovištích, dělá z něj tato vlastnost jeden z nejdůležitějších prvků PET diagnostiky. Předpokládá se, že se v následujícím období Gallium-68 zařadí hned za Fluor-18 jako druhý nejdůležitější PETový izotop.

Galliem značené peptidy jsou dnes považovány za novou významnou skupinu radiofarmak, které se vyznačují vysokou afinitou k cílové buněčné struktuře, rychlou vazbou a vhodnou clearencí. ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC jsou látky, které je možné použít k zobrazení a diferenciaci různých subtypů somatostatinových receptorů exprimovaných u mnoha neuroendokrinních tumorů. V současné době se již nejedná pouze o klinické studie nebo experimentální práce, ale v mnoha zemích EU jsou tyto látky používány v rutinní diagnostice.

Významnou výhodou jejich použití v diagnostice je i jejich prognostická hodnota, neboť tytéž peptidy je

možné značit izotopy Yttria či Lutecia a dále použít k terapii.

V posledním roce se významně rozšiřuje použití dalších peptidů, které se vážou na povrchové antigeny u nádorů prostaty. Obdobně jako u neuroendokrinních nádorů i u nádorů prostaty je možné označit tytéž peptidy Yttriem či Luteciem a využít k terapii.

V příspěvku je shrnut současný stav použití Gallia v diagnostice a současně jsou diskutovány možné cesty, které mohou vést v následujících letech k rozšíření těchto metod s přesahem od diagnostiky k léčbě.