

LINEA GUIDA SULLA PREVENZIONE DEGLI ERRORI CONNESSI ALLA ERRATA GESTIONE DI RADIOFARMACI

Gruppo di lavoro e collaboratori alla stesura: Agostini Stefania¹, Allegretti Mariagrazia², Donner Davide¹, Asti Mattia³, Cazzola Emiliano⁴, Di Iorio Valentina⁵, Marcolin Marco⁶, Marzola Maria Cristina⁷, Perlo Giorgia⁸, Riondato Mattia⁹, Santimaria Monica¹⁰, Finzi Gianfranco¹¹, Zamparelli Bruno¹², Chierichetti Franca¹, Mansi Luigi¹³

[1] UOC Medicina Nucleare, Struttura Ospedaliera di Trento, APSS

[2] Unità per l'Accreditamento e la Gestione del Rischio, Struttura Ospedaliera di Trento, APSS

[3] UOC Medicina Nucleare, AUSL-IRCCS, Reggio Emilia

[4] Servizio di Radiofarmacia - IRCCS Sacro Cuore don Calabria, Negrar, Verona

[5] UOC Farmacia, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST, Meldola, Forlì Cesena

[6] UOC Medicina Nucleare, IOV-IRCCS, Castelfranco Veneto, Treviso

[7] UOC Medicina Nucleare, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo

[8] UOC Medicina Nucleare, AO S. Croce e Carle Cuneo

[9] UOC Medicina Nucleare, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

[10]-UOC Medicina Nucleare, AULSS 8 Berica, Vicenza

[11] Associazione Nazionale Medici delle Direzioni Ospedaliere (ANMDO)

[12] Società Italiana Rischio Clinico (SIRiC)

[13] Centro Interuniversitario di Ricerca per la Sostenibilità (CIRPS), Roma

Sommario

ENTI E SOCIETÀ SCIENTIFICHE COINVOLTE	3
GLOSSARIO E ACRONIMI	3
INTRODUZIONE E SINTESI OPERATIVA	4
LA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO IN SANITÀ.....	4
APPROCCIO ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO NEL PROCESSO DI GESTIONE DEI RADIOFARMACI.....	5
1. PREMESSA	7
2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO	8
3. AMBITI DI APPLICAZIONE	8
4. AZIONI	8
4.1 Approvvigionamento.....	10
4.2 Conservazione e gestione delle scorte.....	10
4.3 Prescrizione	12
4.4 Preparazione	15
4.5 Distribuzione	17
4.6 Allestimento delle dosi al paziente	18
4.7 Somministrazione.....	19
4.8 Smaltimento	21
FORMAZIONE	21
IMPLEMENTAZIONE DELLA LINEA GUIDA	22
AGGIORNAMENTO	22
BIBLIOGRAFIA.....	22

ENTI E SOCIETÀ SCIENTIFICHE COINVOLTE

- Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare **(AIMN)**
GdS-HTA dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN)
Area Medica dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN)
- Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere **(ANMDO)**
- Gruppo Interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci **(GICR)**
- Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie **(SIFO)**
Area Scientifico-Culturale Radiofarmacia (SIFO)
- Società Italiana di Rischio Clinico **(SIRiC)**

GLOSSARIO E ACRONIMI

ADE= Adverse Drug Effect, evento avverso a farmaci

ADR= Adverse Drug Reaction, reazione avversa a farmaci

AIC= Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ALARA= As Low As Reasonably Achievable

ATC= Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica

DM= Dispositivi Medici

FMEA= Failure Mode and Effect Analysis

FUI= Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana

GCP= Good Clinical Practice

GdS= Gruppo di Studio

HTA= Health Technology Assessment

LASA=Look Alike Sound Alike

LG= Linea Guida

NBP-MN= Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare

PDTA= Procedure Diagnostico Terapeutiche Aziendali

PET= Tomografia ad Emissione di Positroni

POS= Procedura Operativa Standard

RCP= Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

RF= Radiofarmaco

SPET= Tomografia ad Emissione di Fotone

INTRODUZIONE E SINTESI OPERATIVA

LA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO IN SANITÀ

La prevenzione degli eventi avversi dovuti ad errori in corso di terapia farmacologica (errori in terapia) e la corretta gestione dei farmaci nelle strutture sanitarie rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria e sono oggetto di attenzione da parte dei principali Organismi internazionali che si occupano di sanità [1] [2].

La gestione del rischio clinico in sanità (*clinical risk management*) si pone come obiettivi la prevenzione degli errori evitabili e il contenimento dei loro possibili effetti dannosi [3]. Nella pratica questo avviene mettendo in atto un piano di azioni finalizzate a migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie e garantire la sicurezza dei pazienti, sicurezza, tra l'altro, basata sull'apprendere dall'errore. Solo una gestione integrata del rischio può portare a cambiamenti nella pratica clinica, promuovere la crescita di una cultura della salute più attenta e vicina al paziente ed agli operatori, contribuire indirettamente ad una ottimizzazione dei costi delle prestazioni e, infine, favorire la destinazione di risorse su interventi tesi a sviluppare organizzazioni e strutture sanitarie sicure ed efficienti.

Negli ultimi anni, la progressiva diffusione del governo clinico ha reso sempre più necessaria una collaborazione attiva tra società scientifiche ed organismi di politica sanitaria nazionali e regionali, per integrarne la mission con la clinical governance del sistema sanitario ed in particolare con le strategie di gestione del rischio. Viene infatti sempre più riconosciuto alle società scientifiche il ruolo di attori protagonisti per migliorare la qualità dell'assistenza attraverso l'eccellenza professionale, le attività di ricerca finalizzata e lo sviluppo dell'innovazione tecnologica per il miglioramento della sicurezza delle cure. La produzione di linee guida (LG) in accordo con standard metodologici nazionali ed internazionali, nonché lo studio di appropriate strategie di adattamento e implementazione locale di LG al fine di diffonderne i contenuti a tutte le categorie professionali interessate, agli organismi di politica sanitaria ed alle associazioni di utenti, costituiscono attività prioritarie per le Società Scientifiche.

Questa LG è stata formulata da un gruppo multidisciplinare di esperti appartenenti alle principali associazioni operanti nel settore del radiofarmaco, per rispondere ad una richiesta operativa della Società Italiana di Rischio Clinico (SIRiC). Il documento, approvato da SIRiC, è attualmente oggetto di valutazione da parte delle società coinvolte nella stesura, per la condivisione e futura divulgazione come utile strumento per i professionisti che operano nell'ambito medico nucleare.

La Legge Gelli Bianco 24/2017 ha ulteriormente sottolineato tali aspetti: si cita testualmente (Art.1): *“La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche ed organizzative. Alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, è tenuto a concorrere tutto il personale, compresi i liberi professionisti che vi operano in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale”*. Nell'articolo 5 inoltre si fa riferimento a *“...linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute”*.

Al dettato legislativo stanno seguendo i relativi decreti attuativi, di cui uno del 02/08/2017 supporta quanto stabilito nel suddetto articolo ed individua nelle associazioni scientifiche i protagonisti principali della produzione di linee guida e documenti tecnici, definendo i parametri quali-quantitativi che le società devono possedere per garantire la qualità della documentazione prodotta ed istituendo apposito elenco presso il Ministero della Salute. La corretta gestione dei farmaci, in tutte le sue fasi, dall'approvvigionamento alla somministrazione delle dosi al paziente, garantiscono la sicurezza delle cure erogate. Per errore di terapia si intende ogni evento avverso, indesiderabile, non intenzionale e prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o ad un pericolo per il paziente [4]. Tali errori possono verificarsi durante tutto il processo di gestione del farmaco e sono riconosciuti come la causa di danno più frequente nei pazienti ospedalizzati, la loro prevenzione risulta quindi un aspetto essenziale dell'organizzazione sanitaria.

L'attuale quadro normativo nazionale relativo alla gestione del rischio nelle strutture sanitarie ha posto inoltre ulteriormente l'accento sull'importanza della prevenzione del rischio da errori farmacologici attraverso il controllo dei processi di preparazione e somministrazione di farmaci per uso endovena e l'introduzione di sistemi e metodiche innovative di comprovata efficacia ed efficienza in termini di costo-beneficio. Si possono sviluppare, pertanto, strategie idonee a promuovere la prevenzione e gestione del rischio di errori farmacologici in ambiente

sanitario ed in particolare ospedaliero, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza.

Inoltre esiste la necessità emergente per le Direzioni Sanitarie e per le strutture socio-assistenziali di dare evidenza dell'utilizzo di sistemi, tecniche e metodiche in grado di prevenire, ridurre/eliminare l'errore legato alla preparazione e somministrazione di farmaci [5] [6].

APPROCCIO ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO NEL PROCESSO DI GESTIONE DEI RADIOFARMACI

Nel contesto normativo italiano attuale non vi sono direttive o LG per la gestione del rischio clinico con specifico riferimento alla Medicina Nucleare, ma sicurezza, radioprotezione dei pazienti e riduzione degli errori in terapia radiofarmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria anche in questo settore.

I radiofarmaci a causa della loro potenziale tossicità, considerando anche che sono preparazioni sterili che di norma vengono prodotti e somministrati ai pazienti in un arco temporale molto breve, possono essere inclusi nella categoria dei "farmaci ad alto livello di attenzione". E' dunque necessaria una particolare attenzione durante tutto il loro percorso all'interno dell'ospedale, inclusa la messa in atto di importanti azioni di prevenzione di potenziali errori in terapia [7].

Nel 1996, Hladik e Norenberg hanno proposto un sistema di classificazione delle potenziali criticità che possono insorgere nell'uso dei radiofarmaci (Tabella 1) [8].

Tabella 1. Schematizzazione delle criticità associate all'impiego clinico di RF		
Insolito Esito diagnostico/ terapeutico	A. Alterata biodistribuzione	1. Terapia farmacologica concomitante 2. Problemi nella formulazione 3. Interferenza Patofisiologica 4. Trauma iatrogeno 5. Radioterapia 6. Trasfusione di sangue 7. Dialisi renale/peritoneale 8. Inappropriata tecnica o via di somministrazione
	B. Artefatti nelle immagini	1. Artefatti in sequenza 2. Errore dell'operatore 3. Guasto strumentale 4. Errore indotto dal paziente 5. Altro
	C. Normali varianti anatomiche	
Considerazioni per popolazioni speciali	A. Considerazioni	1. Dosimetria 2. Preparazione del paziente 3. Radioprotezione
	B. Popolazioni speciali	1. Gravidanza 2. Allattamento 3. Pediatrici 4. Geriatrici 5. Dializzati 6. Incontinenti/cateterizzati 7. Altro
ADR /ADE Fallimento del sistema di Assicurazione di Qualità	A. Errori di terapia B. Errata somministrazione/eventi registrabili C. Manipolazione di sangue/errori nella reinfusione (Pre/post marcatura con radionuclidi) D. Non corretta preparazione o esecuzione della procedura diagnostica/terapeutica E. Altro	

I recenti sviluppi, sia tecnologici che farmaceutici legati all'evoluzione della Medicina Nucleare, hanno aumentato la complessità dei processi nella pratica clinica. Pertanto non si può considerare esente da possibili incidenti e rischi nei confronti dei quali devono essere attuate misure di prevenzione e di gestione al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti. La corretta gestione dei farmaci e dei DM in tutte le sue fasi, dall'acquisizione alla somministrazione, assicura la qualità dell'assistenza sanitaria e quindi la sicurezza delle cure erogate. La gestione del Rischio Clinico ha acquisito nel tempo un ruolo sempre più importante nell'assicurare l'efficacia e la sicurezza delle preparazioni/dosi di radiofarmaci, estendendo la sua positiva influenza anche oltre le criticità identificate da Hladik e riportate nella Tabella 1.

Molteplici sono le azioni che possono essere messe in atto per rendere realmente efficace la gestione del Rischio Clinico in Medicina Nucleare, ma innanzitutto devono essere definiti i principali processi che definiscono le

attività, i relativi indicatori e la costruzione dei piani di miglioramento. Tra questi il processo di gestione del radiofarmaco che interviene trasversalmente sia nella diagnostica in vivo sia nella terapia. Definire un processo significa individuarne le fasi, le criticità e gli indicatori, quindi redigere le procedure necessarie che consentano, per i passaggi più critici del processo, di avere comportamenti omogenei e soluzioni standardizzate [9].

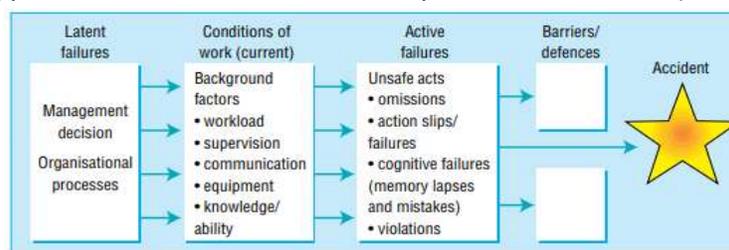
Questo documento ha come obiettivo fondamentale quello di definire le linee generali atte ad individuare ed evitare l'errore in tutte le tappe coinvolte nel processo di gestione dei radiofarmaci. Per quanto riguarda la ripartizione delle singole responsabilità tra le specifiche categorie professionali coinvolte, questa LG deve essere interpretata alla luce dei documenti che definiscono l'atto medico nucleare. In tal senso, la sua applicazione puntuale nei reparti va definita anche sulla base dei documenti approvati dall'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN), con riferimento ai rapporti operativi tra le categorie professionali coinvolte nell'atto medico nucleare.

In Medicina Nucleare gli errori farmacologici si possono verificare durante tutto il processo di gestione del radiofarmaco in ospedale. Nel presente documento saranno dunque oggetto di puntualizzazioni, riguardanti aspetti peculiari da presidiare, i seguenti punti:

- acquisizione e riordino di radiofarmaci
- stoccaggio, conservazione e gestione dei magazzini di radiofarmaci
- prescrizione di radiofarmaci: valutazione dell'appropriatezza diagnostica/terapeutica della prestazione medico-nucleare conseguente con riferimento al principio di giustificazione ed al principio di ottimizzazione; valutazione di eventuali interferenze farmacologiche e/o controindicazioni; timing e altri parametri specifici per l'acquisizione dell'immagine diagnostica o valutazione esito terapia
- preparazione, controlli di qualità e dispensazione dei radiofarmaci in relazione al paziente e alla prestazione
- distribuzione di radiofarmaci
- somministrazione di radiofarmaci
- comunicazione del rischio derivante dall'uso clinico di radiazioni ionizzanti
- monitoraggio e smaltimento di radiofarmaci
- gestione informatica

Sono escluse dalla trattazione le reazioni avverse ai radiofarmaci (ADR), monitorate e valutate mediante le attività di farmacovigilanza nazionali, regionali/provinciali ed aziendali.

Gli errori in ambito medico nucleare sono multifattoriali e coinvolgono differenti operatori sanitari, ciascuno dei quali interagisce a vari livelli nel processo di gestione del radiofarmaco. In considerazione di ciò, tutti gli operatori coinvolti sono chiamati a prestare attenzione ai possibili errori derivanti da un uso non corretto dei radiofarmaci, poiché questi errori, se opportunamente monitorati e valutati, possono essere evitati (vedi Schema 1).

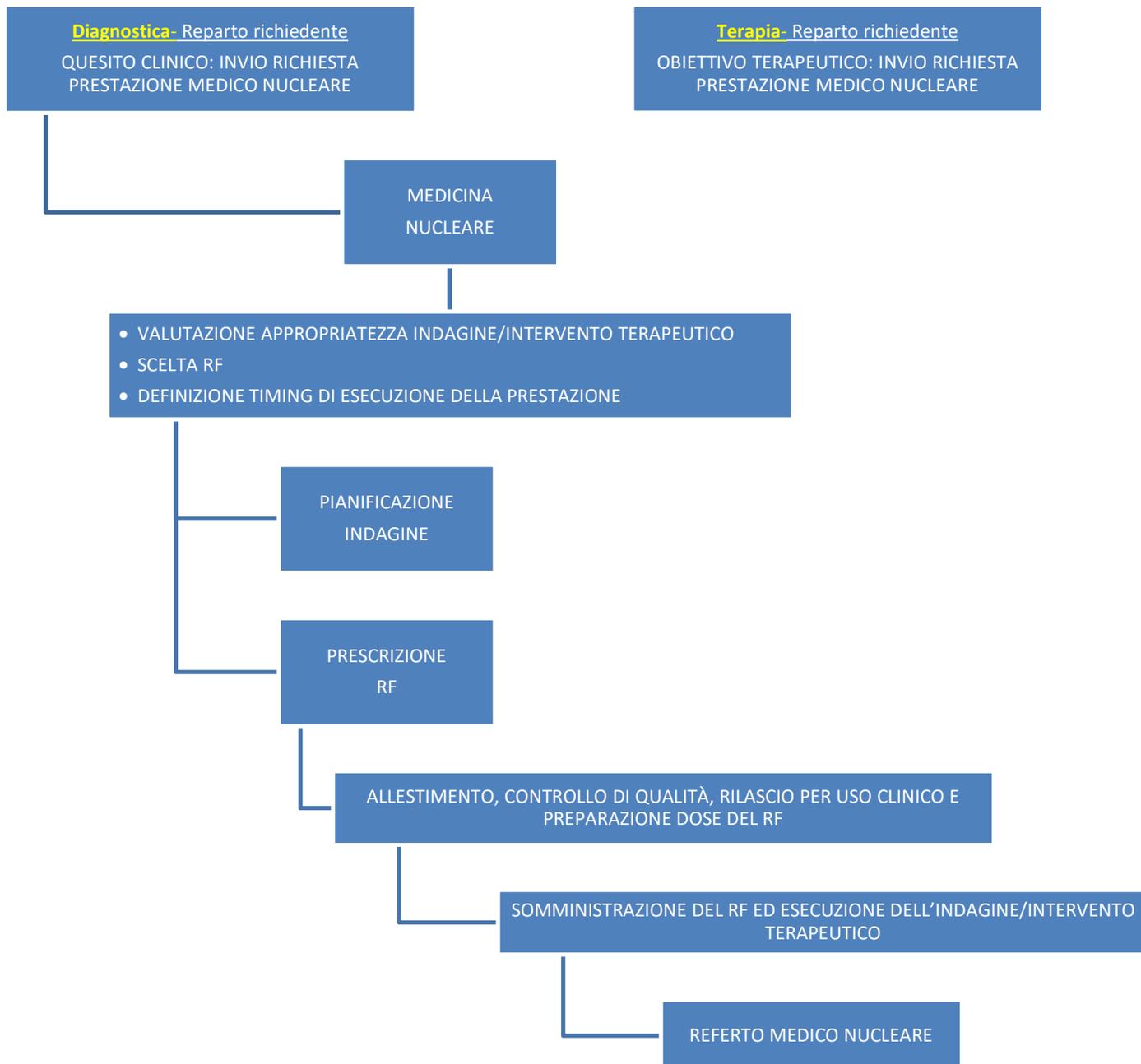


Schema 1. Approccio sistemico all'errore nelle organizzazioni complesse secondo la teoria di Reason [10]

Esiste inoltre un problema culturale nelle professioni sanitarie, descritto in letteratura, che evidenzia lo scarso utilizzo dell'incident reporting, strumento fondamentale del risk management, che si basa sulla segnalazione spontanea e volontaria degli eventi avversi e dei problemi organizzativi [11] [12] [13]. Altre ben riconosciute cause di errore sono la fatica, la mancanza di motivazione e il burnout. Anche la mancanza del lavoro in equipe e di una leadership aumenta la capacità degli operatori di sbagliare.

Al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti è dunque indispensabile avviare programmi educazionali per promuovere adeguate conoscenze relative agli errori di somministrazione e agli strumenti di prevenzione.

Il diagramma seguente raccoglie i principali processi della Medicina Nucleare che verranno trattati nel presente documento.



1. PREMESSA

Un radiofarmaco, definito come *“qualsiasi medicinale che, quando e' pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario”* [14], a seconda della tipologia di emissione nucleare del radioisotopo che lo compone, può essere utilizzato nelle metodiche diagnostiche di Medicina Nucleare (PET o SPECT) o nella terapia. Possono essere classificati per finalità d'uso: terapia/diagnosi (ulteriormente suddivisi in radiofarmaci per PET o SPECT), per Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) oppure in base al radioisotopo presente nella struttura chimica della molecola.

Le modalità di somministrazione seguono prevalentemente la via venosa (periferica o centrale) e la via orale. Per un ristretto numero di radiofarmaci possono essere utilizzate la via sottocutanea ed inalatoria, essendo possibili anche altre vie di somministrazione, quali quelle intradermica, intra-lesionale, intra-arteriosa, intra-portale, intra-

liquorale, intra-cateterale, intra-rettale, intra-peritoneale.

La scelta del *setting assistenziale* per la somministrazione del radiofarmaco generalmente non influenza la sicurezza delle cure, ma può condizionare l'efficacia della terapia o della diagnosi ed è necessario porre attenzione ai criteri (condizioni generali del paziente, terapie farmacologiche concomitanti, tipo di radiofarmaco, età pediatrica, età fertile ed altri) necessari a classificare i pazienti che afferiscono ai servizi di Medicina Nucleare, ai fini di una valutazione accurata in termini di efficacia, efficienza e sicurezza.

Nella prevenzione degli errori nei servizi di Medicina Nucleare è decisivo il ruolo del Direttore della Struttura di Medicina Nucleare in concerto con la Direzione Aziendale per accrescere il grado di consapevolezza tra gli operatori sanitari e implementare azioni di miglioramento tra le quali risultano di notevole rilevanza l'introduzione di tecnologie informatizzate e la garanzia di condizioni lavorative adeguate in termini sia di risorse strutturali, sia gestionali. E' doveroso, quindi, nel contesto di una politica aziendale di prevenzione, prestare particolare attenzione ai fattori strutturali, ambientali, organizzativi, gestionali e al clima lavorativo e relazionale. In tale ottica è fondamentale assicurare che le operazioni connesse ai radiofarmaci vengano effettuate da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica, sia pratica, coordinato da figure responsabili di professionisti con comprovato percorso di formazione nella gestione dei farmaci/radiofarmaci, dei DM nonché del rischio clinico, in grado, anche attraverso strumenti di audit e di formazione continua, di sensibilizzare verso la problematica e stimolare la segnalazione dei mancati incidenti (Near Miss). E' altresì necessario favorire l'interessamento dei medici prescrittori per governare l'appropriatezza della domanda.

La presente raccomandazione affronta in maniera sistematica il processo legato all'impiego di radiofarmaci per la sicurezza dei pazienti che afferiscono ai servizi di Medicina Nucleare, con cenni ad alcuni aspetti peculiari dell'età pediatrica e delle donne in età fertile.

Per quanto concerne gli aspetti di sicurezza e radioprotezione degli operatori si fa riferimento alla normativa vigente.

2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

La presente Linea guida ha come obiettivo la prevenzione degli errori dovuti ad una gestione non corretta dei radiofarmaci nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, ai fini della sicurezza del paziente [15].

3. AMBITI DI APPLICAZIONE

COSA	La linea guida si applica alla gestione dei RF usati in ambito ospedaliero sia a scopo diagnostico sia terapeutico
A CHI	La linea guida è rivolta a tutti gli operatori sanitari ospedalieri coinvolti nella gestione del RF
DOVE	La linea guida trova applicazione nelle strutture sanitarie pubbliche (ospedaliere, universitarie, IRCCS) e private (accreditate e non), con particolare riferimento alle Unità Operative di Medicina Nucleare e di Radioterapia dove sia previsto l'uso di RF
PER CHI	La linea guida è a tutela di tutti i pazienti che necessitano di somministrazione di RF sia a scopo diagnostico che terapeutico

4. AZIONI

La possibilità di errore è presente in tutto il processo di gestione dei radiofarmaci (acquisizione, conservazione, prescrizione, gestione interferenze farmacologiche, preparazione, controlli di qualità e frazionamento, somministrazione, timing e altri parametri di acquisizione immagini, comunicazione del rischio derivante dall'uso clinico di radiazioni ionizzanti [16], monitoraggio e smaltimento dei radiofarmaci): per questo le Strutture di Medicina Nucleare devono elaborare una Procedura, condivisa con gli operatori sanitari, monitorata e ciclicamente revisionata, che riporti tutte le indicazioni necessarie per evitare errori e garantire sicurezza e qualità delle cure.

E' importante analizzare tutte le fasi della filiera del radiofarmaco e in particolar modo quelle nelle quali è più stretto il legame tra paziente, operatore sanitario e radiofarmaco, vale a dire prenotazione/accettazione amministrativa, prescrizione, preparazione e somministrazione. Al riguardo, per ciascuna fase, l'analisi deve essere condivisa, standardizzata e periodicamente aggiornata e le relative istruzioni devono essere scritte e risultare sempre disponibili per poter venire consultate da tutto il personale a cui sono dirette.

Le Strutture di Medicina Nucleare devono dotarsi di strumenti ed acquisire metodologie di lavoro per impostare un trattamento diagnostico/terapeutico che risulti corretto e completo in tutti i suoi aspetti e che risponda a requisiti di sicurezza raccolti in Tabella 2.

Tabella 2. Schema dei requisiti da adottare per la gestione in sicurezza di RF
Elaborazione di un piano della sicurezza che consideri in maniera rilevante l'analisi degli errori e una valutazione del rischio potenziale legato all'impiego di RF e le azioni preventive e mitiganti/correttive da intraprendere
Adozione di procedure/protocolli/istruzioni operative codificati e condivisi tra gli operatori per la gestione del RF, includendo le fasi di: approvvigionamento, trasporto, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e smaltimento dei rifiuti
Completezza della documentazione e presenza di firma e sigla con data ed ora delle eventuali annotazioni
Definizione di un piano di formazione del personale strutturato e specifico per la gestione in sicurezza dei RF
Promozione di iniziative per favorire lo scambio di informazioni tra gli operatori sanitari all'interno delle Unità Operative di Medicina Nucleare e dei reparti richiedenti
Predisposizione di un protocollo sulle modalità di comunicazione specifica di ADR da RF, di sorveglianza dei fornitori e di incident reporting
Individuazione di aree di competenza della Medicina Nucleare all'interno di percorsi diagnostico terapeutici
Stesura di capitolati di acquisto ed acquisizione di radiofarmaci che tengano conto anche dell'aspetto della sicurezza dei pazienti
Elaborazione di procedure <i>ad hoc</i> per la gestione delle scorte in radiofarmacia
Definizione di misure di monitoraggio dosimetrico con le quali seguire la terapia radiometabolica anche in termini di efficacia e di possibili effetti collaterali
Provvedere in modo continuativo al monitoraggio e valutazione dell'impiego corretto dei RF in relazione anche alla frequenza degli eventi avversi o near misses verificatisi
Prevedere un sistema di revisione dei dati e trend di analisi per prevenire eventi
Prevedere l'introduzione di tecnologie informatizzate per la tracciabilità delle fasi di gestione del RF

I punti sopra esposti devono peraltro inserirsi nel contesto di applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (I supplemento FU XI ed. 2005) che rappresentano uno degli strumenti più importanti a disposizione per la prevenzione degli errori in radiofarmacia.

Inoltre, poiché è dimostrato che le cause di tali errori sono spesso riconducibili a mancanza di informazioni, scarsa o inadeguata comunicazione, calo di attenzione, stanchezza, carenze organizzative, è doveroso prestare particolare attenzione a questi elementi favorevoli al verificarsi di un errore all'interno della Unità Operativa. E' necessario promuovere programmi formativi continui per aggiornare le conoscenze relative alle pratiche di somministrazione e agli strumenti di prevenzione, nonché alle evoluzioni normative, al fine di fornire sempre la migliore assistenza possibile al paziente.

Uno strumento importante per la gestione delle attività, particolarmente quelle di radiofarmacia, ma non solo, consiste nella stesura di un Capacity Planning, ossia un documento nel quale viene stabilita la capacità dell'unità, strumento che dovrebbe essere rivisto annualmente, insieme a una revisione del carico di lavoro nella radiofarmacia (mensile) e del grado di formazione degli operatori. La conformità al piano dovrebbe essere valutata periodicamente, preferibilmente nell'ambito di una riunione di riesame con la direzione. Qualsiasi aumento del carico di lavoro o introduzione di una nuova attività che potrebbe avere un impatto sulla capacità dell'unità dovrebbe essere analizzato e discusso [17].

Infine, anche le aziende che producono e distribuiscono radiofarmaci dovrebbero essere sensibilizzate nel farsi promotrici di attività volte ad identificare e caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi relativi alla gestione di questi medicinali, ad esempio prevedendo alert che evidenzino dosaggi diversi, ispirandosi e raccomandazioni già promosse per i farmaci che hanno somiglianza fonetica o di aspetto, "LASA" (Look Alike Sound Alike) [18] [19].

Di seguito si forniranno raccomandazioni per la prevenzione di errori nelle varie fasi di gestione del radiofarmaco in ospedale, inteso come modello standard di tutte le strutture pubbliche e private nelle quali si utilizzano a scopo diagnostico o terapeutico radiofarmaci.

4.1 Approvvigionamento

Fra le condizioni che possono determinare errori durante le fasi di gestione del radiofarmaco hanno rilevanza le informazioni incomplete o confondenti, molte delle quali riguardano il confezionamento primario e secondario e la documentazione disponibile per ogni radiofarmaco: foglio illustrativo e RCP aggiornati e certificato di calibrazione. Si sono manifestati errori a causa della scarsa chiarezza nella grafica e nelle diciture sul confezionamento o nella documentazione, come stampe poco leggibili, dati compilati manualmente, lotto e scadenza non facilmente rilevabili, difformità tra i dati apposti sul confezionamento primario e sul contenitore schermato esterno (confezionamento secondario), confezioni simili di farmaci con dosaggi diversi, farmaci differenti con nomi simili e confezionamenti difficilmente distinguibili. La carenza di informazioni incide particolarmente nel caso in cui le attività di preparazione, suddivisione in dosi e somministrazione siano svolte da operatori non adeguatamente formati come ad esempio, nel caso di insufficienti risorse umane ed organizzative, che portano ad un sovraccarico di lavoro.

Le principali azioni da riportare nella procedura aziendale riguardano i seguenti punti.

a) Informazioni sui radiofarmaci. Deve essere implementato un Sistema di Assicurazione di Qualità dalla Medicina Nucleare che deve prevedere la redazione, per ciascun radiofarmaco, di Procedure Operative Standard e Istruzioni Operative che forniscano informazioni sulle modalità di preparazione, controllo di qualità e somministrazione, sulla compatibilità con i diluenti, sulla conservazione prima dell'uso e dopo la preparazione, sulla dose massima frazionabile (intesa come singola dose massima che possa essere allestita senza che sia necessaria una giustificazione del medico nucleare ai sensi del D.Lvo 101/2020) e su eventuali note limitative (indicazioni della patologia e eventuali criticità legate allo specifico radiofarmaco). Ove possibile, queste informazioni dovrebbero essere parte integrante di un sistema informatico costantemente aggiornato e di libero accesso alla consultazione da parte di tutti gli operatori coinvolti nella gestione del radiofarmaco.

b) Requisiti di sicurezza. Oltre alla richiesta ai produttori dei requisiti minimi previsti dalla normativa, nella stesura dei capitolati tecnici di acquisto vanno inseriti criteri o elementi specifici che garantiscano importanti requisiti di sicurezza dei radiofarmaci, ad esempio:

- la completezza delle indicazioni radiofarmaceutiche fornite sia per la preparazione, incluse eventuali compatibilità con diluenti, sia per la conservazione (condizioni prima e dopo la marcatura, stabilità radiochimica), sia per i metodi relativi al controllo di qualità (metodi cromatografici con precisa indicazione di fasi mobili e fasi fisse) che per la somministrazione (compatibilità con sistemi di infusione, massimo volume iniettabile);
- le caratteristiche di etichettatura e confezionamento, ossia l'unicità interpretativa e la leggibilità delle scritte. Anche l'adozione di codici colori diversi per le etichette dei differenti principi attivi o per i diversi dosaggi può rappresentare un elemento efficace per la riduzione degli errori;
- durante i trasporti, il rispetto della normativa sul trasporto dei prodotti radioattivi;
- durante i trasporti, il rispetto della temperatura di conservazione prevista nel dossier registrativo del radiofarmaco;
- la flessibilità nelle disdette o nelle modifiche delle quantità ordinate o degli orari di taratura.

4.2 Conservazione e gestione delle scorte

La gestione del radiofarmaco in ospedale deve rispondere a criteri condivisi con l'esperto di radioprotezione della Struttura e con i reparti dedicati alla logistica.

Un corretto immagazzinamento dei radiofarmaci ed una corretta gestione delle scorte assicurano l'integrità del prodotto radiofarmaceutico (ad esempio, per quei radiofarmaci o kit freddi che necessitano di conservazione in frigorifero o a temperature ambientali controllate ed un'adeguata protezione dalla luce) e la prevenzione dei rischi legati alla conservazione stessa (possibile confusione tra radiofarmaci con confezioni e nomi simili).

Le possibili cause di errore durante questa fase sono:

- assenza di indicazioni che definiscano flussi e funzioni della logistica;
- formazione del personale insufficiente o non adeguata;
- mancata adozione di raccomandazioni per evitare lo scambio fra farmaci con somiglianza grafica per dosaggi diversi (LASA);
- mancata lettura e dunque parziale o assente rispetto delle indicazioni di conservazione indicate nei RCP per le specialità medicinali o nelle schede tecniche dei DM;

- assenza di sistemi di rilevamento e di monitoraggio della temperatura sia nelle frigateche che ambientali;
- mancata verifica periodica delle giacenze delle specialità (specie kit per preparazioni radiofarmaceutiche), DM o materie prime.

Un corretto immagazzinamento ed un'attenta gestione delle scorte assicurano l'integrità e l'efficacia dei farmaci favorendo la prevenzione dei rischi legati alla loro conservazione.

Le principali azioni che devono essere riportate nella procedura aziendale riguardano i seguenti punti.

a) Zone controllate di conservazione e risorse tecniche. I radiofarmaci devono essere conservati e trasportati all'interno della struttura ospedaliera nel rispetto della normativa radioprotezionistica e secondo procedure condivise con l'esperto di radioprotezione della struttura per quanto attiene percorsi e modalità di trasporto. I radiofarmaci devono essere conservati in funzione della temperatura di conservazione all'interno di armadi, frigoriferi/freezer o celle di manipolazione schermati, posti all'interno di zone controllate ai sensi del D. Lgs. 101/2020, appositamente segnalate e monitorate, non accessibili a personale non addetto. Nelle zone di conservazione deve essere presente un kit da utilizzare come da procedura redatta con l'esperto di radioprotezione per la decontaminazione ambientale nel caso di spandimenti accidentali. Il personale addetto alla ricezione, al trasporto ed allo stoccaggio dei radiofarmaci deve essere adeguatamente formato e aggiornato ed avere a disposizione procedure scritte per le attività di routine e per la gestione di incidenti. Come per tutti i farmaci, una logistica accurata ed efficiente, la disponibilità di strumenti software ed hardware, arredi ed ambienti adeguati costituiscono già un presupposto per il loro uso sicuro. Ogni passaggio deve essere condiviso con il personale e descritto in procedure revisionate periodicamente.

E' consigliabile prevedere flussi o aree di lavoro separate per radiofarmaci diversi, individuando almeno due percorsi diversi per diagnostici e terapeutici.

b) Conservazione. I radiofarmaci dovrebbero essere stoccati secondo un ordine logico che preveda di tenere separati i diversi lotti degli stessi medicinali, ai fini di un utilizzo corretto in funzione della scadenza e della tracciabilità, e i diversi dosaggi. Qualora gli stessi principi attivi fossero presenti in confezioni a concentrazione differente o con diverso giorno di calibrazione questi devono essere conservati separatamente ed evidenziati con contrassegni allo scopo identificati. Il responsabile della qualità dovrebbe prevedere e rendere disponibile una lista di radiofarmaci più soggetti ad essere scambiati e le relative contromisure adottate.

Stesse indicazioni valgono per i frigoriferi/freezer che devono essere provvisti di sistemi di registrazione continua della temperatura e di allarmi che segnalino interruzioni di corrente e malfunzionamenti Tali sistemi di registrazione devono rilevare l'allarme anche di notte e durante le festività ed essere presidiati da personale di pronto intervento. Deve essere fornita evidenza (archivio cartaceo o informatizzato) del corretto mantenimento della temperatura nei locali di stoccaggio e nel frigorifero.

Si deve prestare particolare attenzione alla corretta conservazione dei radiofarmaci e delle materie prime (temperatura, umidità, caratteristiche strutturali e microbiologiche, schermature, armadi e contenitori schermati da trasporto idonei) prima dell'uso e dopo il primo utilizzo nel caso di preparazioni multidose. Deve essere monitorata la temperatura di conservazione dei radiofarmaci pronti all'uso o preparati mediante kit all'interno di celle di manipolazione e/o isolatori in classe A, in quanto il flusso laminare tende a portare la temperatura interna delle celle a valori in molti casi superiori ai limiti consentiti dal RCP.

c) Gestione delle scorte. Per un'ottimizzazione delle risorse è bene identificare i fabbisogni, sia di radiofarmaci, sia di generatori e kit freddi.

In una radiofarmacia la gestione delle scorte generalmente riguarda materie prime (precursori, cassette, reagenti, vari) e kit freddi.

La data limite di utilizzo di un radiofarmaco è definita dalla sua stabilità radiochimica e dal mantenimento in specifica del valore di concentrazione radioattiva, ma è pesantemente subordinata al decadimento naturale del radioisotopo contenuto. Questo significa che, trascorso un determinato tempo, anche qualora il prodotto fosse ancora valido (all'interno del periodo in cui è definito stabile), potrebbe essere decaduto ad un livello di radioattività tale per cui non avrebbe più l'efficacia diagnostica o terapeutica richiesta. Nella gestione del magazzino dei radiofarmaci vanno quindi considerati anche aspetti peculiari quali l'attività alla calibrazione e data ed ora di calibrazione.

Per kit freddi e materie prime non radioattive è bene prevedere un'adeguata rotazione e predisporre un

inventario periodico con il supporto di un sistema informatico di gestione delle scorte. Per i prodotti radioattivi è opportuno predisporre un sistema di controllo per la verifica istantanea della validità radiofarmaceutica residua e della detenzione istantanea suddivisa sia per radioisotopo, sia per radiofarmaco.

d) Gestione di radiofarmaci sperimentali e campioni. I radiofarmaci sperimentali devono essere conservati in funzione della temperatura di conservazione all'interno di armadi, frigoriferi/freezer o celle opportunamente schermate fisicamente separati dagli altri medicinali, secondo le regole *Good Clinical Practice* (GCP) e le specifiche dei relativi studi clinici declinate in una procedura interna.

Analoga gestione separata e controllata andrà riservata a radiofarmaci campioni.

e) Gestione di radiofarmaci scaduti. Ogni struttura dovrà fornire indicazioni sullo smaltimento di kit freddi e materie prime non scadute, sentito anche il parere di responsabili aziendali per il rischio chimico.

I radiofarmaci e i precursori radioattivi scaduti, gli scarti e i sottoprodotti di lavorazione andranno invece smaltiti in ottemperanza alla normativa radioprotezionistica e secondo le indicazioni fornite dall'esperto di radioprotezione della Struttura.

In caso di radiofarmaci sperimentali è necessario concordare le modalità di smaltimento con lo sponsor.

4.3 Prescrizione

Durante la fase di prescrizione l'errore si può manifestare sia nella scrittura, del medico richiedente la prestazione e/o del medico nucleare che richiede il radiofarmaco, sia nella comunicazione agli altri operatori sanitari.

Le possibili cause di errore in questa fase sono:

- il quesito clinico incompleto o non chiaro;
- la non corretta integrazione della prescrizione dell'indagine da parte dello specialista richiedente nel foglio di lavoro della Medicina Nucleare. Tale errore da parte del medico nucleare può avvenire in fase di valutazione dell'appropriatezza della richiesta per l'uso di acronimi non adeguati o non noti, di moduli precompilati non aggiornati e per la mancanza di notizie cliniche del paziente aggiornate;
- la mancata appropriatezza dell'esame in base a diagnosi, dati raccolti sul paziente, indicazioni, controindicazioni, terapie farmacologiche concomitanti o interventi chirurgici che possono compromettere la diagnosi;
- la mancata appropriatezza della prescrizione del radiofarmaco terapeutico in base alle indicazioni d'uso autorizzate (*off label*), caratteristiche del paziente, controindicazioni, terapie farmacologiche concomitanti o interventi chirurgici che possono compromettere la diagnosi o la terapia;
- il processo di scrittura della prescrizione: qualità e completezza delle informazioni fornite dal medico specialista che richiede la prestazione e/o dal medico nucleare che richiede la preparazione radiofarmaceutica; prescrizione illeggibile (cattiva grafia), incompleta, imprecisa o medico non identificabile; prescrizione incompleta che genera confusione relativamente al radiofarmaco o alla dose;
- l'omissione di prescrizioni in caso di controindicazioni all'esecuzione dell'esame (esempio mancata indicazione della distanza temporale dopo un trattamento chemio/radio terapeutico);
- raccolta incompleta od omissione delle informazioni essenziali relative al paziente (nome, diagnosi, anamnesi clinica e farmacologica, allergie conosciute, terapie farmacologiche concomitanti, ipersensibilità);
- uso di abbreviazioni e acronimi non standardizzati e utilizzati al di fuori di sistemi informatici che possano renderli comprensibili;
- utilizzo di un'unità di misura errata;
- omissione di informazioni relative alla esecuzione dell'indagine essenziali per la prescrizione (esempio ora di iniezione);
- la prescrizione di un radiofarmaco sperimentale per un paziente non arruolato all'interno di una sperimentazione clinica autorizzata.

Le condizioni sopra descritte possono causare:

- scambio di paziente per omonimie, sia in fase di somministrazione, sia in fase di acquisizione;
- interpretazione errata del radiofarmaco da preparare;
- alterazione della farmacocinetica causata da interazioni farmacologiche/alimentari/condizioni

- fisiologiche non idonee;
- scelta errata: della dose, del timing di iniezione e di acquisizione delle immagini (esempio acquisizione statica al posto di dinamica);
- dose non corretta;
- omissione di farmaci utilizzati come pre-trattamento (es farmaci che bloccano la captazione tiroidea o soluzioni di amminoacidi per proteggere i reni);
- non adeguata valutazione delle controindicazioni;
- non applicazione delle norme riguardanti la sperimentazione con radiofarmaci.

Nelle tabelle sottostanti si elencano gli elementi che la prescrizione specialistica di una prestazione medico nucleare (Tabella 3) e la prescrizione medico nucleare di un radiofarmaco (Tabella 4) devono contenere ai fini dell'appropriatezza prescrittiva e della sicurezza dei pazienti.

Tabella 3. Elementi essenziali nella prescrizione di una prestazione medico nucleare (a cura del medico specialista richiedente)
Data di prescrizione
Nome e cognome del paziente, data di nascita e sesso
Altezza e peso per l'ottimizzazione della dose di RF
Tipologia di prestazione medico nucleare richiesta
Quesito clinico
Terapie farmacologiche concomitanti (si suggerisce, in particolare per radiofarmaci recettoriali, la predisposizione di moduli di richiesta ad hoc con elenchi di farmaci interferenti)
Allergie
Patologie concomitanti (in specifici casi prevedere un campo dedicato nel modulo di richiesta, ad esempio diabete per la PET con [¹⁸ F]-FDG)
Diagnosi, sede della patologia
Timing di interventi chirurgici, radioterapia e chemioterapia attinenti al quesito clinico che potrebbero interferire con l'esame
Data prevista per la rivalutazione dello stato di malattia

Tabella 4. Elementi essenziali di una prescrizione di RF (a cura del medico nucleare)
Data di prescrizione
Nome e cognome del paziente, data di nascita e sesso
Altezza e peso per l'ottimizzazione della dose di RF
Tipologia di terapia prescritta
Denominazione e dose del RF
Giorno ed ora di esecuzione della prestazione
Eventuali pretrattamenti (es blocco funzionale tiroideo, soluzioni di amminoacidi per proteggere i reni)
Eventuali sospensioni di farmaci/cibi interferenti e per quanto tempo
Eventuali note sull'esecuzione dell'esame (es dinamica, tardiva)

In merito alla prescrizione, le Medicine Nucleari devono dotarsi di strumenti e/o modalità prescrittive (ricorrendo anche, se possibile, alle nuove tecnologie informatizzate) per far sì che tutte le prescrizioni siano chiaramente leggibili e non diano adito a confusione.

Le principali azioni da intraprendere per evitare errori in questa fase riguardano i seguenti punti:

a) Richiesta della prestazione medico nucleare. Deve essere implementato un sistema per la valutazione dell'esame appropriato sulla base di procedure condivise a livello aziendale, ad esempio predisponendo per le principali tipologie di prestazioni medico nucleari modulistica prestampata con campi predefiniti, atta a raccogliere tutte le informazioni necessarie (vedi Tabella 3), dati sanitari del paziente (es diabete) e qualsiasi altra informazione che consenta anche di valutare il timing appropriato per l'esecuzione dell'indagine (ad esempio: data dell'ultima radio o chemioterapia). Nel caso di prescrizione di radiofarmaci terapeutici la decisione

terapeutica deve essere condivisa a livello multidisciplinare con il clinico di riferimento del paziente (es. oncologo) e deve fare riferimento a schemi terapeutici standard condivisi che possono essere personalizzati sui parametri fisici e sulle condizioni del paziente. Per la corretta valutazione del quesito clinico da parte del medico nucleare deve essere reso disponibile l'accesso alle informazioni (accesso on line a linee guida, PDTA, procedure, protocolli, banche dati ed altri strumenti informativi). Al momento della valutazione della richiesta o della prescrizione medica in caso di radiofarmaci terapeutici deve essere apposta la propria firma, sigla e data.

Al fine di definire il timing corretto di somministrazione devono essere implementati protocolli per la gestione di potenziali interferenze farmacologiche e relative sospensioni inclusi digiuno o diete da seguire [20].

Il medico nucleare deve in questa fase acquisire tutte le informazioni cliniche del paziente: documentazione clinica accurata e completa che contenga un'attenta anamnesi farmacologica nell'ottica di rilevare potenziali interferenze, allergie, condizioni cliniche che possano compromettere o modificare l'esito del trattamento e dell'esame o che sconsigliano l'uso di determinati radiofarmaci o impongano modificazioni di dosaggio (funzionalità epatica/renale), o che impongano variazioni del sito di iniezione.

b) Richiesta della preparazione di un radiofarmaco. La richiesta di una prestazione diagnostica effettuata dallo specialista che pone un preciso quesito clinico e la prescrizione di un radiofarmaco terapeutico, viene tramutata dal medico specialista in Medicina Nucleare in una richiesta di preparazione di uno specifico radiofarmaco, indirizzata alla radiofarmacia del servizio. La richiesta di preparazione di un radiofarmaco deve contenere gli elementi dettagliati in Tabella 4, in particolare le prescrizioni "personalizzate" devono essere complete con tutti i riferimenti del paziente (inclusi età, peso, altezza). Devono essere predisposte procedure scritte che indichino il radiofarmaco che deve essere prescritto per ogni prestazione e a quale dosaggio, con riferimento esplicito al principio di ottimizzazione della dose (ad esempio indicando i MBq/kg) [21].

La prescrizione informatizzata utilizzando tabelle precostituite esegue associazioni prestazione/radiofarmaco, patologia/setting/schema terapeutico, calcolo automatico del dosaggio e verifica di condizioni legate alla prescrizione (es. superamento LDR) e permette di ridurre drasticamente gli errori di scrittura, lettura della trascrizione e calcolo. Il sistema di prescrizione informatizzata, se presente, deve prevedere segnali di allarme nel caso in cui la dose prescritta si discosti da quanto stabilito o in presenza di popolazioni speciali (donne in età fertile, pediatriche, etc.) e concordato anche con il fisico specialista in Fisica Medica.

Devono essere rese disponibili, possibilmente elettronicamente, tutte le informazioni sui radiofarmaci con particolare attenzione a: indicazioni terapeutiche, effetti collaterali, reazioni avverse, controindicazioni, precauzioni di impiego, interferenze con altri medicinali e/o con cibo, azioni da adottare in caso di reazioni avverse o interazioni, requisiti per la conservazione.

c) Procedure Operative ed Istruzioni di Esecuzione degli esami. Le prestazioni di Medicina Nucleare sono riconducibili ad un numero consistente, ma ben noto di Procedure Operative Standard di preparazione del radiofarmaco e di esecuzione dell'esame, che possono essere personalizzate dal medico nucleare sulla base dello specifico quesito clinico e delle condizioni cliniche (fisio/patologiche) del paziente. Anche le decisioni terapeutiche sono riconducibili ad un numero elevato, ma ben noto di schemi terapeutici standard che possono essere personalizzati dal medico nucleare sulla base dei parametri fisico-clinici del paziente. Il Sistema di Assicurazione di Qualità implementato nella Medicina Nucleare deve raccogliere in modo ordinato e dinamico le suddette procedure per la conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione e somministrazione dei radiofarmaci, che devono essere condivise e rese disponibili a tutti gli operatori.

L'utilizzo di sistemi informatici riduce gli errori da mal interpretazione e supporta gli operatori nella gestione dei calcoli, ai fini di evitare gli sprechi ed ottimizzare l'attività di radiofarmaco somministrata; consente inoltre di tracciare tutte le informazioni necessarie per l'individuazione del radiofarmaco effettivamente somministrato e di tutte le materie prime utilizzate.

d) Modulistica. Deve essere adottata una modulistica standard, che sia di facile compilazione in ogni parte, completa di ogni riferimento al paziente e al radiofarmaco, di immediata lettura e che permetta la completa tracciabilità di ogni atto. Le annotazioni devono essere siglate con data, ora e firma della prescrizione. Eventuali correzioni manuali devono essere siglate, nel caso di gestione informatica, deve essere assicurata la tracciabilità di eventuali correzioni e degli operatori che vi hanno provveduto. La modulistica in uso e la procedura di prescrizione devono essere conosciute da tutti gli operatori coinvolti e dalla Direzione sanitaria/aziendale. Deve

essere adottata una lista delle abbreviazioni e dei termini che possono essere utilizzati.

e) Documentazione. Gli operatori (medici, infermieri, tecnici) devono documentare in cartella clinica per ogni prestazione, secondo le proprie competenze:

- quesito clinico, anamnesi, valutazione clinica;
- patologia, setting e schema terapeutico standard;
- rilevazione peso, altezza ed altri parametri pertinenti (es. digiuno, glicemia, altro);
- verifica di presenza di allergie o precedenti reazioni legate alla stessa o ad altre indagini;
- documentazione di altre controindicazioni e/o di condizioni che richiedono azioni specifiche legate alle condizioni del paziente (difficoltà nel decubito, criticità degli accessi venosi, stato di urgenza, possibili crisi comiziali, difficile collaborazione, etc.);
- radiofarmaco, attività somministrata;
- via, sede, data ed ora di somministrazione;
- evidenziare, in caso di sperimentazioni cliniche, il protocollo da seguire.

4.4 Preparazione

Dopo la prescrizione, la preparazione rappresenta la fase più critica nel processo di gestione del radiofarmaco.

Le preparazioni radiofarmaceutiche sono per lo più destinate alla somministrazione parenterale e possono essere distinte in:

- preparazioni a bassa complessità nell'allestimento, quali preparazioni semplici a mezzo kit e suddivisione in dosi di radiofarmaci dotati di AIC pronti all'uso, caratterizzate da un minor rischio microbiologico;
- preparazioni ad alta complessità nell'allestimento ed a maggiore rischio microbiologico, quali sono le preparazioni estemporanee (tipicamente per PET con sterilizzazione terminale) o con materiale autologo del paziente (che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale) [22].

Per garantire qualità, sicurezza ed efficacia le preparazioni radiofarmaceutiche devono essere allestite, nel rispetto delle NBP-MN, sotto la responsabilità di un Responsabile delle Operazioni di Preparazione, un Responsabile dei Controlli di Qualità, un Responsabile del Rilascio per uso clinico ed un Responsabile dell'Assicurazione di Qualità, opportunamente identificati dal Medico Nucleare in qualità di Responsabile generale. Fra le figure responsabili, il coinvolgimento di personale con comprovata specializzazione ed esperienza nella gestione dei radiofarmaci e nella gestione della Assicurazione della Qualità è fortemente raccomandato, ai fini di dotare la struttura di Medicina Nucleare delle competenze necessarie per il contenimento degli errori connessi all'impiego dei radiofarmaci.

Sono possibili cause di errore durante la preparazione/allestimento di radiofarmaci:

- deterioramento delle materie prime o dei dispositivi utilizzati per la preparazione dei radiofarmaci (scaduti o non correttamente conservati o trasportati);
- utilizzo di procedure di preparazione non corrette (volumi, attività, modalità o tempistiche diverse da quanto prescritto nel RCP o nella procedura di preparazione convalidata);
- mancato rispetto della temperatura di conservazione prevista (sia durante il trasporto, sia durante la conservazione in reparto, sia dopo il primo utilizzo);
- attrezzature non funzionanti o funzionanti fuori dalle specifiche (moduli di sintesi, fornetti o piastre riscaldanti);
- utilizzo di procedure non corrette per l'esecuzione del controllo di qualità (ad esempio fasi cromatografiche e/o eluenti non corretti o non correttamente conservati);
- errata interpretazione dei risultati ottenuti dal controllo di qualità sul radiofarmaco;
- miscelazione del radiofarmaco con soluzioni non compatibili;
- errata compilazione dell'etichetta che identifica il radiofarmaco e utilizzo di contenitori schermati che non consentono l'ispezione visiva del contenuto prima della preparazione della dose;
- errore nella misura della dose preparata (ad esempio per selezione di radioisotopo errato o non corretta applicazione di coefficienti geometrici di misura);
- identificazione non corretta del prodotto prescritto;
- interpretazione non corretta del dosaggio prescritto;
- contaminazioni microbiologiche da tecniche di manipolazione asettica non correttamente eseguite ed

esecuzione in ambienti non idonei (non classificati);

- errata compilazione dell'etichetta apposta sulla siringa;
- errore nel calcolo del limite temporale di utilizzo del radiofarmaco.

Le principali azioni da intraprendere per evitare tale tipo di errore riguardano i seguenti punti.

a) Competenze. I radiofarmaci devono essere preparati da operatori sanitari dedicati e con le specifiche competenze in materia (farmacisti, chimici, biologi, tecnici sanitari di radiologia medica, tecnici di laboratorio biomedico, secondo precisi accordi nell'ambito dell'organizzazione interna della struttura sanitaria), sotto la responsabilità delle figure responsabili definite nelle NBP-MN (Responsabile delle Operazioni di Preparazione, Responsabile dei controlli di Qualità, Responsabile del Rilascio per uso clinico, Responsabile dell'Assicurazione di Qualità). Il personale dedicato alla preparazione e al controllo dei radiofarmaci deve essere continuamente formato secondo quanto previsto dalla vigente normativa e da specifiche linee guida, anche su tematiche inerenti gli aspetti microbiologici dei preparati. Deve essere sempre svolto l'addestramento teorico e pratico per la preparazione dei radiofarmaci, anche con il contributo del fisico specialista in Fisica Medica.

b) Aree dedicate alla preparazione: la Radiofarmacia. La funzionalità di una Radiofarmacia implica l'utilizzo di locali e apparecchiature idonei, personale dedicato e procedure condivise tra Direzione sanitaria/aziendale, Medicina Nucleare e Fisica Sanitaria. Deve essere sempre garantita la sicurezza sia per i pazienti, sia per gli operatori sanitari e l'applicazione della normativa vigente in materia radioprotezionistica. Gli ambienti di lavoro devono essere adeguati e mantenuti tali attraverso monitoraggio della contaminazione ambientale. La zona di controllo di qualità deve essere distinta dai locali di preparazione.

Si devono prevedere flussi o aree di lavoro separate per radiofarmaci diversi, individuando almeno due percorsi diversi per diagnostici e terapeutici, che possono essere ottenuti anche contemplando fasce orarie diverse.

Per assicurare la correttezza delle attività di preparazione e/o suddivisione in dosi e ridurre la possibilità di errori di somministrazione (ad es. somministrazione del radiofarmaco sbagliato), introdurre nella pratica giornaliera dispositivi di sicurezza e di radioprotezione come ad es. portaflaconi schermati trasparenti o con codice colore.

c) Gestione informatizzata dei processi. Per la complessità delle azioni da svolgere è fortemente raccomandato dotarsi di un applicativo informatico che consenta di gestire in sicurezza tutte le operazioni previste, includendo anche aspetti di detenzione dei radioisotopi e gestione dei rifiuti radioattivi. L'informatizzazione dovrebbe accompagnare la preparazione dei radiofarmaci, la produzione automatizzata delle dosi, la personalizzazione dell'attività seguendo il principio di ottimizzazione e la registrazione dell'attività somministrata. Il sistema informatizzato deve consentire la verifica di data di scadenza, validità e attività residua dei radiofarmaci ed allertare l'operatore nel caso di utilizzo di un radiofarmaco al di fuori del periodo di stabilità.

d) Foglio di lavoro e tracciabilità. Le procedure di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere mantenute aggiornate e diffuse agli operatori. Gli esami devono essere pianificati in modo tale da evitare di dover preparare radiofarmaci diversi nello stesso momento. Durante la preparazione e i controlli si dovrebbero evitare le interruzioni frequenti. Le richieste alla radiofarmacia devono essere trasmesse in tempi adeguati. Nelle fasi operative si deve prestare attenzione alla corretta conservazione dei radiofarmaci sia negli armadi schermati, sia all'interno di celle schermate o isolatori, soprattutto quando siano presenti confezioni che possano indurre confusione al momento del prelievo del radiofarmaco (ad esempio per utilizzo di contenitori schermati non etichettati e che impediscano l'ispezione visiva del contenuto).

L'allestimento di tutte le preparazioni radiofarmaceutiche deve avvenire in zone dedicate ed opportunamente controllate attraverso processi definiti e approvati dai responsabili, nel rispetto delle NBP-MN. Il rispetto di tali norme in un percorso di qualità garantisce la tracciabilità del radiofarmaco, delle attività del preparatore e la standardizzazione di tutto il processo.

L'operatore dovrà prestare particolare attenzione alle tecniche di asepsi da adottare, sia in fase di preparazione e suddivisione in dosi che di somministrazione. Per questioni di stabilità, di ottimizzazione della dose e anche per il mantenimento delle condizioni di sterilità, è opportuno effettuare la preparazione delle dosi immediatamente prima della somministrazione.

Per garantire la tracciabilità dell'intero processo occorre elaborare un foglio di lavorazione, preferibilmente con l'aiuto di un applicativo informatico validato, nel quale vengano indicati: data ed ora dell'allestimento, materie prime utilizzate (precursori, kit freddi, altre componenti), riferimento alla POS applicata, stato dei locali, operatori,

radiofarmaco prodotto (numero di lotto, volume, attività), condizioni di conservazione, data limite di utilizzo, elenco dei pazienti e dell'attività allestita per ciascuno. Gli operatori devono attenersi scrupolosamente alle note di conservazione e al periodo di validità dopo la preparazione o il primo utilizzo seguendo quanto riportato nel RCP o nella Procedura Operativa Standard adottata. I fogli di lavorazione devono essere conservati secondo le modalità ed i tempi definiti dalle norme applicabili. Devono essere documentate anche eventuali deviazioni dalle procedure standard (Non Conformità). Tutte le operazioni svolte devono essere sottoposte all'approvazione da parte del Responsabile della Preparazione.

e) Controlli di qualità. Il processo di preparazione dei radiofarmaci deve essere controllato e validato. Ciascun lotto di preparazione radiofarmaceutica deve essere sottoposto a controlli di qualità secondo le indicazioni del produttore nel caso di kit o radiofarmaci pronti all'uso, secondo quanto previsto dalle pertinenti monografie della Farmacopea Ufficiale nel caso di preparazioni magistrali e officinali. L'operatore dedicato al controllo di qualità deve essere diverso da colui che effettua la preparazione radiofarmaceutica. I risultati dei controlli di qualità devono essere sottoposti all'approvazione da parte del Responsabile dei controlli di qualità. Ogni deviazione dalle specifiche (OOS), deve essere registrata e analizzata ai fini del rilascio del lotto.

L'approvazione della preparazione e la certificazione di qualità sono sottoposti alla supervisione del Responsabile del Rilascio che approva l'utilizzo clinico del radiofarmaco.

Ogni tappa del percorso di preparazione/controllo e relative approvazioni richiede la creazione di un sistema che garantisca la "tracciabilità" delle attività e degli operatori che l'hanno compiuta.

f) Calcoli. La dose deve essere il più possibile individuale e personalizzata (DLgs 101/2020). Si deve prestare attenzione al calcolo della dose sulla base del peso e di altri parametri. A tal fine dovrebbero essere predisposte tabelle di conversione e schemi con dosaggi standardizzati, preferibilmente informatizzati per ridurre errori di trascrizione e facilitare il calcolo del decadimento. Per facilitare il calcolo dell'attività personalizzata da somministrare devono essere resi disponibili fogli di calcolo e si deve comunque avere sempre a disposizione una calcolatrice per eventuali verifiche.

g) Etichetta. In prossimità degli spazi dedicati allo stoccaggio delle confezioni devono essere presenti etichette che riportino informazioni rilevanti e istruzioni specifiche, in particolare quelle riguardanti la sicurezza e la pericolosità del radiofarmaco. Fondamentale è la presenza di contrassegno di radioattività.

Il sistema di etichettatura deve contemplare l'indicazione chiara di contenuto, data di preparazione e di fine validità del preparato (limite di stabilità definito).

Gli operatori sanitari devono essere addestrati a leggere le etichette prima di ogni passaggio critico: sulle materie prime prima dell'allestimento, sul flacone del radiofarmaco prima della suddivisione in dosi, sul contenitore schermato e sulla siringa prima della somministrazione. Per alcuni di questi passaggi critici sarebbe opportuna l'introduzione di un sistema certificato di gestione informatica, quale lettura con penna ottica o del bar code del prodotto che consenta una verifica di sicurezza non inferiore a quella esercitabile da un operatore [23].

L'etichetta apposta sulla dose deve riportare almeno le seguenti informazioni: codice numerico identificativo univoco, nome, cognome e data di nascita del paziente, radiofarmaco, attività, data e ora di misura.

4.5 Distribuzione

La distribuzione rappresenta la fase in cui il radiofarmaco preparato è autorizzato per il rilascio per uso clinico e distribuito per la somministrazione ad altra sede autorizzata, all'interno della stessa struttura ospedaliera, nel caso di Unità Operativa dislocata in più piani o ad altre strutture convenzionate (ai sensi della normativa vigente).

Durante la distribuzione le misure da adottare devono prevenire i seguenti rischi:

- consegna ad Unità Operativa diversa da quella richiedente (nel caso di distribuzione ad altra struttura);
- somministrazione del radiofarmaco prima che siano conclusi i controlli di qualità previsti al fine del rilascio per uso clinico;
- somministrazione di radiofarmaco difettoso (ad esempio che non ha superato il controllo di qualità);
- trasporto non appropriato che ne compromette l'uso, ad esempio per decadimento in relazione ai tempi o catena del freddo in relazione alla stabilità radiochimica.

Il trasporto e la consegna dei radiofarmaci, sia all'interno della struttura, sia all'esterno, devono avvenire nel

rispetto delle procedure redatte con l'esperto di radioprotezione della Struttura e della normativa vigente per quanto attiene il trasporto di sostanze radioattive. Il personale addetto deve essere adeguatamente formato e deve essere implementato un sistema di tracciabilità del trasporto.

Le principali azioni da intraprendere riguardano i seguenti punti.

a) Verifiche. Devono essere messi in atto sistemi che impediscano la somministrazione prima dell'avvenuto rilascio per uso clinico del radiofarmaco, qualora l'inizio della distribuzione avvenga prima della conclusione dei controlli di qualità previsti (es. radioisotopi a vita molto breve o trasferimento in altre strutture). Si deve prevedere un sistema di immediata notifica del mancato rilascio di radiofarmaci.

Verificare sempre la corrispondenza tra quanto richiesto (nome del radiofarmaco, dosaggio) e il radiofarmaco da somministrare, meglio se mediante l'ausilio di sistemi informatizzati che tengano anche conto del naturale decadimento radioattivo del preparato. Nel caso di richiesta "personalizzata", prestare particolare attenzione a: nome del paziente, tipologia e validità del radiofarmaco.

Controllare sempre che il confezionamento del radiofarmaco sia idoneo ed integro, per garantire l'assenza di contaminazioni esterne.

b) Consegna. Deve esserci evidenza documentata dell'avvenuta ricezione mediante la compilazione di appositi registri che consentano di tracciare i movimenti, quantità e tipologia di radioisotopo e di radiofarmaco, attività, data e ora di calibrazione, operatori coinvolti.

4.6 Allestimento delle dosi al paziente

L'attività somministrata al paziente deve essere quella prescritta dal Medico Nucleare, entro la tolleranza definitiva dalla normativa. È importante che l'attività somministrata per ogni singola esposizione sia ottimizzata in modo tale da ottenere le informazioni diagnostiche con la dose minima praticabile per il paziente (principio ALARA).

La correttezza della quantità di radioattività erogata per ciascuna dose rappresenta un parametro estremamente critico ed è fondamentale in particolare per la precisione dei calcoli dosimetrici, oltretutto per l'efficacia terapeutica. Come sancito dal D.Lvo 101/2020, Art. 158. "Applicazione del principio di ottimizzazione alle esposizioni mediche", comma 5: *"Il responsabile dell'impianto radiologico, ai fini dell'ottimizzazione dell'esecuzione degli esami in radiodiagnostica e medicina nucleare «(omissis)» garantisce che si tenga conto dei livelli diagnostici di riferimento, laddove disponibili, tenendo conto delle indicazioni più aggiornate pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità e della linea guida in allegato XXVI"*. Lo stesso D.Lgs prevede l'attuazione di programmi di garanzia della qualità, compreso il controllo della qualità e la valutazione della dose o dell'attività somministrata ai pazienti.

Durante la preparazione delle dosi, le misure da adottare devono prevenire i seguenti rischi:

- preparazione di dosi con attività dichiarate non corrette (ad es. per applicazione di coefficienti di schermatura non idonei nel caso di frazionamento con dispensatori automatizzati)
- rischio da contaminazione microbiologica

Le principali azioni da intraprendere riguardano i seguenti punti.

a) Verifiche. Devono essere messi in atto sistemi di verifica degli strumenti utilizzati per misurare la radioattività tali da assicurare che le misure siano precise e non varino nel tempo. Devono essere redatte idonee procedure per l'effettuazione di controlli di qualità periodici sulla strumentazione (es. calibratori di dose) ed è necessario avere in dotazione almeno una sorgente di Cesio-137 (raccomandabile avere una dotazione più ampia: es. Cobalto-57 e Cobalto-60). Le sorgenti radioattive dovrebbero essere acquisite da fornitori intercalibrati con gli standard primari nazionali, conservate opportunamente e controllate per eventuale contaminazione. Periodicamente devono essere verificati i fattori di schermatura in caso di impiego di sistemi automatici di preparazione delle dosi al paziente.

b) Documentazione. I dati registrati dei controlli (es. accuratezza, costanza, linearità per i calibratori di dose; verifica dei fattori di schermatura per i dispositivi automatizzati), devono essere registrati su opportuni fogli di lavoro e valutati periodicamente di concerto con il fisico specialista in Fisica Medica.

4.7 Somministrazione

L'errore di somministrazione è la deviazione tra quanto prescritto dal medico in base alle Buone norme di pratica clinica e il radiofarmaco ricevuto dal paziente. In generale possiamo affermare che anche nell'ambito della Medicina Nucleare valgono "le cinque regole di Benjaemin", prioritarie per evitare l'errore: giusto farmaco, giusta dose, giusta via, giusto tempo, giusto paziente [24].

Particolarmente importante, anche alla luce del recepimento della Direttiva Euratom 2013/59, è la registrazione sul referto medico nucleare dell'informazione relativa alla somministrazione che concorre al calcolo dell'esposizione connessa alla prestazione.

Considerando le peculiarità della Medicina Nucleare le possibili cause di errore durante questa fase sono:

- fallimento dell'associazione prestazione-radiofarmaco o radiofarmaco-paziente (es. scambio di radiofarmaci);
- tempi di somministrazione non rispettati (es. iniezione non a bolo in caso di esami dinamici, durante test da stress e/o somministrazione di diuretico);
- somministrazioni eseguite in tempi diversi da quanto riportato nelle indicazioni (es. iniezione troppo rapida nei casi in cui siano ipotizzabili reazioni collaterali es. [¹³¹I]I-MIBG o [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE);
- mancata o errata somministrazione della premedicazione dove prevista;
- via di somministrazione diversa da quella prevista (es. endovenosa anziché sottocutanea);
- sequenza di somministrazione non rispettata per non ottemperanza delle norme di preparazione del paziente all'indagine (es. eventuale blocco funzionale tiroideo, digiuno, idratazione, sospensione farmaci);
- iniezione tecnicamente inappropriata/inefficace perché fuori vena e/o determinante modifiche dello stato chimico-fisico del radiofarmaco (es. per formazione di coaguli e/o di particelle colloidali);
- conservazione non corretta prima dell'infusione (es. tempo trascorso che comporta superamento della data limite di utilizzo o decadimento del radiofarmaco);
- ai fini del calcolo dell'esposizione connessa alla prestazione, registrazione dell'avvenuta somministrazione di dose non corretta per il decadimento o in ritardo (qualora si utilizzino sistemi informatici che seguono nel tempo il decadimento del radiofarmaco).

Premesso che la prescrizione di un radiofarmaco deve essere sempre fatta per iscritto, le principali azioni da intraprendere riguardano i seguenti punti.

Prima della somministrazione

a) Informazione e coinvolgimento attivo del paziente. Prima di ogni somministrazione di radiofarmaco, il paziente deve essere informato circa l'esame diagnostico o la terapia prescritti inclusi rapporto rischio/beneficio dell'esposizione (come previsto dal D.Lgs 101/2020), effetti collaterali e norme di comportamento da rispettare dopo la somministrazione. Incoraggiare il paziente a fare domande relativamente al radiofarmaco somministrato: la corretta informazione al paziente aumenta la sua compliance. L'avvenuta informazione sarà documentata dalla firma del consenso informato. In caso di paziente minore e/o impossibilitato ad esprimere un consenso informato, tale operazione va condotta nei confronti di entrambi i genitori e/o di chi ne ha potestà.

b) Identificazione attiva del paziente. L'operatore sanitario identificato dalla procedura aziendale per la somministrazione, nell'atto dell'identificazione prima della somministrazione, effettua il riconoscimento attivo mediante coinvolgimento diretto del paziente chiedendo: nome cognome e data di nascita e ne verifica la corrispondenza nella documentazione sanitaria. Particolare attenzione va fatta nel caso nella stessa seduta diagnostica siano presenti casi di omonimia o in caso di pazienti con cognomi stranieri e/o comunque di difficile lettura.

Sarebbe opportuno dotare i pazienti, in fase di accettazione, di braccialetto a lettura ottica (bar code) in modo tale da identificare correttamente il paziente e associarlo al radiofarmaco personalizzato allestito in radiofarmacia.

Il processo di riconoscimento va effettuato anche nell'atto dell'identificazione del paziente prima dell'acquisizione dell'esame diagnostico.

c) Verifiche puntuali. Durante l'anamnesi pre iniezione, il medico nucleare deve verificare la corrispondenza fra quanto indicato sulla prescrizione e quanto effettivamente preparato per il paziente. Devono essere resi

disponibili, a coloro che somministrano il radiofarmaco, informazioni sul paziente e sulla terapia farmacologica e su eventuali cambiamenti della terapia (per esempio per valutare possibili interferenze farmacologiche). Deve essere valutato l'avvenuto rispetto delle norme di preparazione, es. digiuno, idratazione.

Deve essere verificata la corrispondenza quali-quantitativa tra il radiofarmaco prescritto per lo specifico paziente e quello effettivamente pervenuto per la somministrazione, leggendo attentamente sull'etichetta: dati anagrafici del paziente, tipo di radiofarmaco, attività e ora di preparazione. Per verificare l'attività contenuta e registrare la dose effettivamente somministrata ad una data ora, devono essere adottati sistemi che consentano di calcolare il decadimento del radioisotopo. Deve essere verificata la disponibilità di farmaci e il funzionamento di dispositivi idonei ad affrontare emergenze collegate alla somministrazione del farmaco, alla eventuale somministrazione di stress farmacologici e/o ergometrici, alle condizioni del paziente.

d) Idoneità del sito di iniezione. Dovrà essere prestata attenzione nell'individuare il sito di iniezione idoneo fornendo, nel caso di particolari condizioni fisiopatologiche (ad esempio alterato drenaggio linfatico o vicinanza della sede di indagine con il sito di iniezione) indicazioni scritte chiare. Prima della somministrazione dovranno essere controllate le linee di raccordo e la pervietà della via.

e) Corretta manipolazione degli accessi venosi. Dovranno essere adottate procedure per la gestione corretta di cateteri venosi centrali e periferici per prevenire le infezioni correlate all'assistenza. Devono essere verificati preliminarmente il funzionamento e la calibrazione di eventuali iniettori, quando utilizzati. Allo stesso modo ci si deve assicurare che le siringhe utilizzate non presentino rischi collegabili a difetti di somministrazione, con particolare riguardo al collegamento tra ago e siringa. Anche in questa fase è opportuno avere rintracciabilità dei presidi medici utilizzati necessari all'infusione (ditta, modello, lotto, data di scadenza).

f) Conoscenza del radiofarmaco. Chi somministra il radiofarmaco deve conoscerne l'uso e le precauzioni necessarie per l'impiego, le controindicazioni, le eventuali reazioni avverse, le interazioni con altri farmaci, le norme di comportamento che il paziente deve rispettare dopo la somministrazione, le norme per gestire eventuali contaminazioni ambientali. E' importante conoscere le azioni, disciplinate da una procedura conosciuta e condivisa dagli operatori sanitari, da intraprendere nel caso compaiano eventi indesiderati, soprattutto in condizioni di urgenza.

Durante la somministrazione

Durante la somministrazione è necessario assicurare nella sala di somministrazione, inclusa la sala diagnostica in caso di esami dinamici e/o comunque nelle immediate adiacenze:

- la presenza di un medico e di personale infermieristico preparati secondo le modalità del Basic Life Support (BLS) per le eventuali urgenze;
- la procedura per la gestione dello stravasato, con particolare riferimento ai radiofarmaci per terapia, con la letteratura e le linee guida più aggiornate [25] [26];
- la disponibilità in tempi rapidi di un carrello attrezzato e di personale qualificato per far fronte alle urgenze. Particolare attenzione nella programmazione degli esami e delle somministrazioni va fatta in caso di alto rischio, es. presenza di sale multiple operative contemporaneamente con esecuzione di stress test.

Dopo la somministrazione (monitoraggio post-somministrazione)

L'avvenuta somministrazione del radiofarmaco deve essere adeguatamente documentata dall'operatore che deve apporre la firma o sigla dell'avvenuta somministrazione, registrando anche data ora e sede. Ogni variazione nella somministrazione deve essere sempre registrata nella documentazione sanitaria.

In merito alla registrazione, ai sensi del D.Lgs 101/2020, l'indicazione di radiofarmaco ed attività somministrata espressa in MBq devono essere riportati sul referto medico nucleare che deve essere *“comprensivo dell'informazione relativa all'esposizione connessa alla prestazione, in conformità alle linee guida in materia emanate dal Ministero della salute, d'intesa con la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano e con il concorso delle istituzioni e società scientifiche. Nelle more dell'emanazione di dette linee guida, l'informazione relativa all'esposizione, da riportarsi sul referto, è costituita dall'indicazione della classe di dose (da I a IV) riconducibile all'esame in questione.”* In questa fase può essere

particolarmente utile l'utilizzo di applicativi che calcolano il decadimento della dose nel tempo che intercorre tra la preparazione e la somministrazione e l'adozione di supporti informatici piuttosto che cartacei nella tenuta della documentazione, nel rispetto delle linee guida dell'Agenzia per l'Italia digitale (D.Lgs 101/2020, Artt. 164, 168). Devono essere previste misure per la gestione di eventi avversi e una rapida segnalazione attraverso un efficace sistema di farmacovigilanza.

L'esito di alcuni controlli di qualità sul radiofarmaco prodotto (es aspetti microbiologici o purezza radionuclidica) saranno disponibili solo tempo dopo la somministrazione dello stesso, devono essere pertanto pianificate eventuali azioni correttive ed un sistema di rapido richiamo dei pazienti per un *follow-up*.

4.8 Smaltimento

Un lotto di radiofarmaco non rilasciato o che ha superato la data limite di utilizzo, una dose non somministrata, un residuo di lavorazione costituiscono tutti rifiuti radioattivi che devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente sui rifiuti ospedalieri e a quanto stabilito dall'esperto di radioprotezione della Struttura.

In questa fase devono essere adottate misure affinché il rifiuto venga smaltito correttamente e in sicurezza per gli operatori, l'ambiente e i pazienti nel senso che non deve poter essere erroneamente somministrato.

Le principali azioni da intraprendere sono:

- adottare procedure che definiscano le azioni da intraprendere dagli operatori nel caso di mancato rilascio o superamento della data limite di utilizzo e ne impediscano l'uso e/o sistemi di alert informatizzati;
- implementare un sistema per l'identificazione e l'isolamento dei rifiuti, ad esempio all'interno in un vano di una cella per evitare che possano venire erroneamente utilizzati;
- addestrare gli operatori sulle norme di comportamento e di gestione dei rifiuti sanitari e radioattivi.

FORMAZIONE

Un programma di gestione del Rischio clinico deve prevedere anche un adeguato rafforzamento delle competenze degli operatori coinvolti.

La formazione costituisce uno strumento indispensabile per assicurare un processo sanitario sicuro e l'erogazione di cure efficaci.

Le Strutture di Medicina Nucleare in accordo con le Direzioni Strategiche dovranno attuare dei piani di formazione sul rischio, con particolare riferimento al processo di gestione del radiofarmaco e basati principalmente sulla conoscenza degli elementi che la costituiscono.

In merito alla prevenzione e sicurezza delle cure la normativa già prevede che le strutture sanitarie pubbliche e private forniscano ai dipendenti le necessarie competenze attraverso un'adeguata "attività di sensibilizzazione e formazione continua del personale finalizzata alla prevenzione del rischio sanitario" [27] dopo "rilevazione e valutazione sistematica dei bisogni formativi, con particolare attenzione alla introduzione di innovazioni tecnologiche ed organizzative nonché all'inserimento di nuovo personale" [28]. Anche il recente CCNL del Comparto Sanità prevede specifici obblighi in capo all'azienda per quanto riguarda la formazione del personale [29].

In accordo con le Direzioni strategiche dovranno essere attivati programmi di formazione in tema di rischio clinico e sicurezza dei pazienti, con l'obiettivo di rendere disponibili strumenti di analisi e gestione del rischio e di sviluppare le capacità di analisi dei processi e la conseguente identificazione delle criticità da parte degli operatori.

I corsi dovrebbero trattare almeno i seguenti argomenti:

- Che cos'è il risk management
- Importanza della prevenzione del rischio clinico
- Fattori di qualità, eventi critici ed indicatori
- L'errore umano nel processo di gestione dei radiofarmaci: tassonomia e valutazione
- Sistema di segnalazione volontario degli eventi detto di "Incident Reporting"
- Metodi e strumenti di analisi degli errori per la gestione del rischio (FMEA, Root Cause analysis)
- Il clima organizzativo
- Raccomandazioni ministeriali per la prevenzione e la sicurezza

IMPLEMENTAZIONE DELLA LINEA GUIDA

Le linee guida sono uno degli interventi della politica del Servizio sanitario nazionale per la promozione della efficacia e dell'appropriatezza clinica, nell'ambito dei rapporti tra i diversi livelli decisionali di governo del SSN: governo centrale, regioni, aziende. L'implementazione consiste nell'introdurre le linee guida nella pratica clinica, utilizzando strategie di intervento appropriate, atte cioè a favorirne l'utilizzo e a rimuovere i fattori di ostacolo al cambiamento. [30]. Un obiettivo non secondario raggiunto attraverso l'implementazione è quello di superare barriere di tipo strutturale e organizzativo che sono spesso fonte di disuguaglianza nell'accesso agli interventi sanitari.

L'implementazione finalizzata all'introduzione nella pratica corrente della presente LG prevede la pianificazione ed utilizzo di modalità di implementazione classificate come "interventi efficaci" [31]: interventi complessi e mirati, coinvolgendo tutti gli stakeholder al fine di superare le numerose barriere culturali, organizzative e strutturali, incontri educativi interattivi basati sul principio dell' "adult learning", discussione in piccoli gruppi, apprendimento basato su realtà operanti sul territorio secondo i criteri esposti, organizzati e promossi dalle Associazioni/Società scientifiche coinvolte nella stesura del documento.

AGGIORNAMENTO

La presente LG sarà oggetto di revisione periodica e verrà aggiornata in base alle evidenze emerse ed ai risultati della sua applicazione nella pratica clinica.

Tra gli obiettivi della prossima revisione la definizione di specifici indicatori di monitoraggio finalizzati ad identificare l'applicabilità della LG, i miglioramenti e i cambiamenti necessari.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ministero della Salute, «http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2459&area=qualita&menu=sicurezza,» 24 maggio 2011. [Online].
- [2] Ministero della Salute, «Raccomandazione n. 7, Marzo 2008,» 2008. [Online]. Available: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_675_allegato.pdf.
- [3] Degani, Lopez, Monturano, Rinaldi e Ubezio, *Principi di risk management nei servizi sanitari e socio-sanitari*, Maggioli Editore, collana Sociale e sanità, Ottobre, 2013.
- [4] «Taxonomy of medication errors,» *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)*, 1998.
- [5] Ministero della Salute, *Raccomandazione 14 del dicembre 2012 per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici*, 2012.
- [6] Gruppo regionale sul rischio clinico da farmaci e Rete regionale delle farmacie oncologiche. , *Raccomandazione per la sicurezza nella terapia farmacologica n. 3 "Gestione sicura dei farmaci antineoplastici" Regione Emilia-Romagna*, novembre 2013.
- [7] Ministero della Salute, *Manuale per la formazione dei farmacisti del SSN. Sicurezza del paziente e Gestione del Rischio clinico: la Qualità dell'assistenza farmaceutica.*, 2010.
- [8] W. B. Hladik e J. P. Norenberg, «Problems associated with the clinical use of radiopharmaceuticals: a proposed classification system and troubleshooting guide,» *Eur J Nucl Med* 1996, vol. 23, pp. 997-1002, 1996.
- [9] N. Mazzuca e D. Salvo, «Assicurazione di Qualità,» *Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare*, n. Anno II, n. 3, 2006, giugno.
- [10] C. Vincent e S. Taylor-Ada, «Framework for analysing risk and safety in clinical medicine,» *BMJ*, vol. 316, p. 1154-7, 1998.
- [11] M. Difonzo, M. Coppolecchia e G. Colagrande, «Gli errori da somministrazione di farmaci: una survey per valutare le percezioni degli infermieri,» *EVIDENCE, GIMBE Foundation*, vol. 5, p. 9, 27 settembre 2013.
- [12] A. Mayo e D. Duncan, «Nurse perceptions of medical errors: what we need to know for patient safety,» *J Nurs Care Qual*, vol. 19, pp. 209-17, 2004.

- [13] IAEA (International Agency of Atomic Energy), «MISADMINISTRATION,» [Online]. Available: <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/nuclear-medicine/diagnostic-nuclear-medicine/misadministrations>.
- [14] "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
- [15] Ministero della Salute, *Qualità e sicurezza delle cure nell'uso dei farmaci Raccomandazioni, Integrazione e Formazione*, DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA UFFICIO III .
- [16] «Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno,» *BMJ*, vol. 329, n. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7470.849>, p. 849, 2004.
- [17] The UK Radiopharmacy Group, «A capacity planning toolkit for radiopharmacy services in the UK,» UKRG, 2009.
- [18] Ministero della Salute, «http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2459&area=qualita&menu=sicurezza,» [Online].
- [19] Ministero della Salute, «Raccomandazione n. 12 RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI "LOOKALIKE/SOUND-ALIKE",» agosto 2010. [Online]. Available: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf.
- [20] J. L. G. P. Martínez e . Agudo, «A Portable Database of Adverse Reactions and Drug Interactions with Radiopharmaceuticals,» *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 41, n. 1, pp. 212-215, september 2013.
- [21] *Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101*, GU Serie Generale n.201 del 12-8-2020 Supp Ord n 29, Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Eu.
- [22] *Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare*, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 168 del 2005, in vigore dal 2011, Primo supplemento alla XII edizione della Farmacopea italiana.
- [23] H. J. M. E. Hakala JL, «"Minimizing human error in radiopharmaceutical preparation and administration via a bar code-enhanced nuclear pharmacy management system",» *J Nucl Med Technol.*, vol. 3, n. 40, pp. 183-6, Sep 2012.
- [24] B. DM, «Reducing medication errors and increasing patient safety: a case study in clinical pharmacology,» *J Clin Pharmacol*, vol. 48, pp. 768-83, 2003.
- [25] C. M. Becher, «Intravenous Injections in Nuclear Medicine: A Comparison of Two Methods.,» *J. Nucl. Med. Technol.*, n. 9, pp. 32-34, 1981.
- [26] B. Hoop, «The Infiltrated Radiopharmaceutical Injection: Risk Considerations,» *J NuciMed*, n. 32, pp. 890-891, 1991.
- [27] *Legge n. 208/2015. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato*, Legge di Stabilità 2016, Art. 1, comma 539, punto c.
- [28] *D.M. N.70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" Ministero della Salute. Punto 5.3, 2 Aprile 2015 .*
- [29] *Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro del comparto sanità. Capo VI Formazione del personale. Art. 53-54-55, Periodo 2016- 2018.*
- [30] G. Feder, M. Eccles, R. Grol, C. Griffiths e J. Grimshaw, «Using clinical guidelines,» *BMJ*, pp. 318:728-30, 1999]
- [31] L. A. Bero, R. Grilli, J. M. Grimshaw, E. Harvey e A. D. Oxman, «Getting research findings into practice: Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings,» *BMJ*, pp. 317:465-68, 1998.