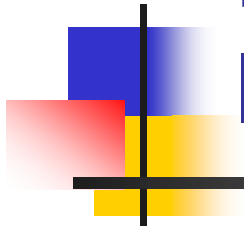


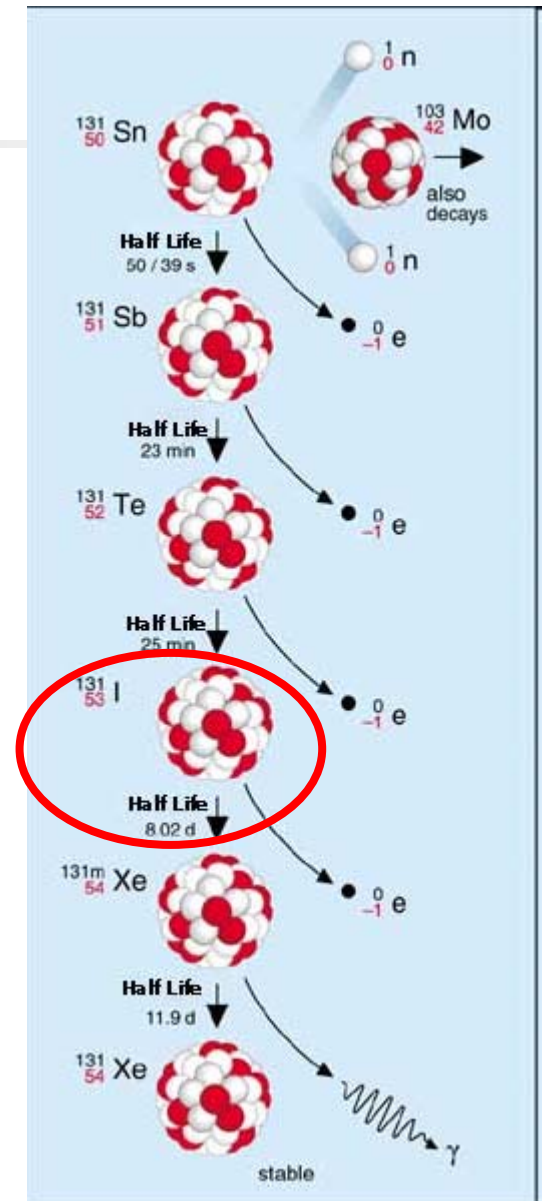
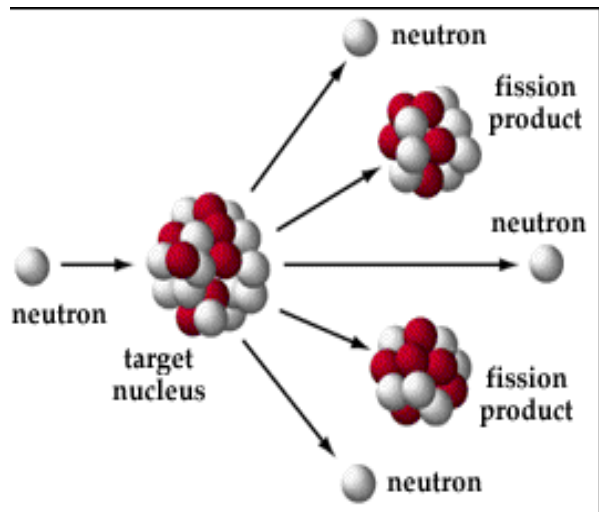
IODOPROFILASSI

Effetti delle radiazioni sulla tiroide,
livelli di intervento e criteri operativi



Generalità

- **Radioisotopi dello iodio** (I^{131} , I^{132} , I^{133} ecc.) e del **tellurio** (Te^{132}) in forma gassosa **possono essere rilasciati nell'ambiente esterno** in conseguenza di un incidente severo che comporti la perdita di integrità delle strutture di contenimento di un reattore nucleare



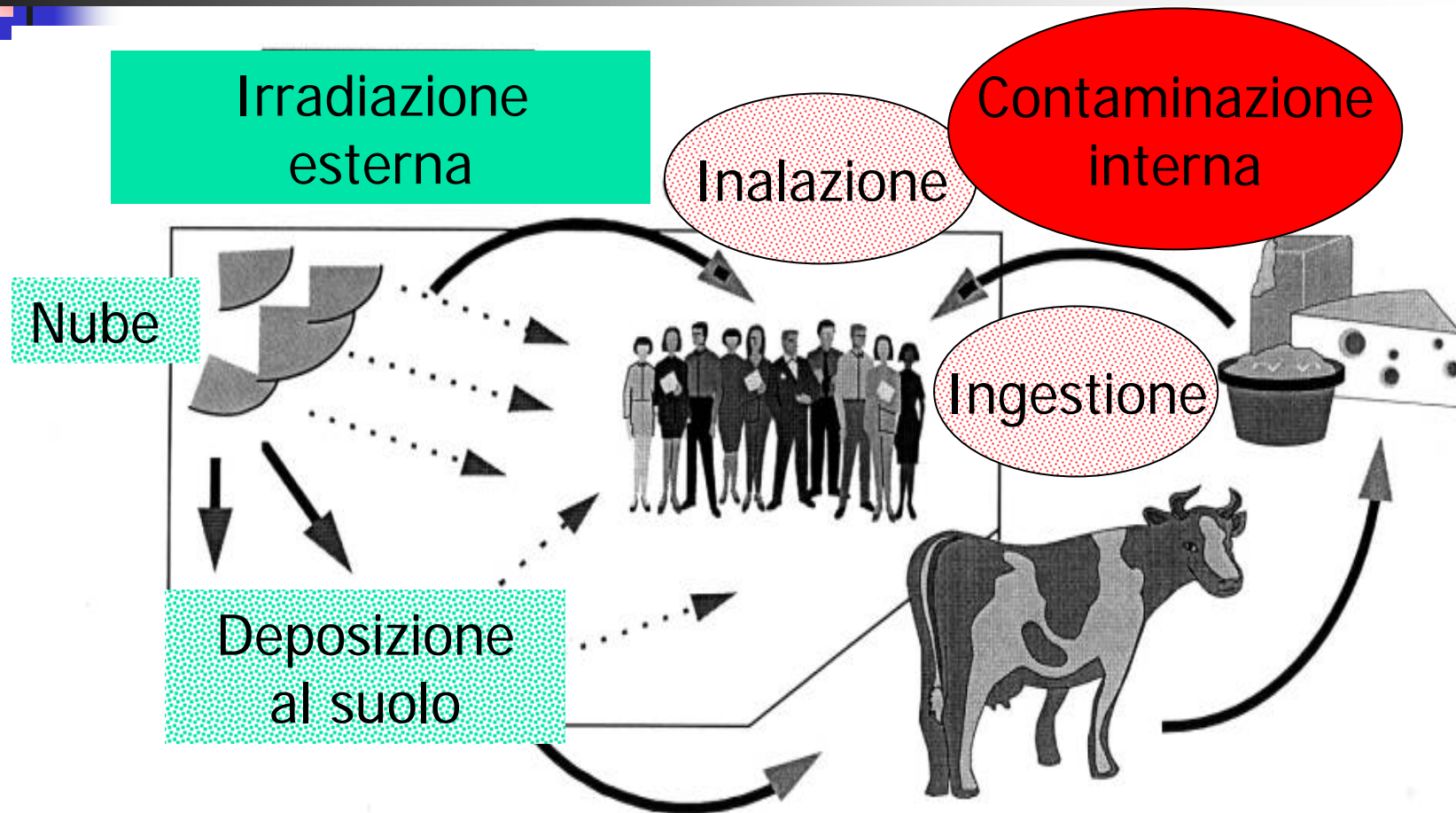


Credit: ARAC

Generalità

- In occasione dell'incidente alla centrale nucleare di **Chernobyl** nell'aprile del 1986, la **nube radioattiva** contenente - tra i prodotti di fissione - radioisotopi dello iodio, raggiunse **aree geografiche situate anche a grande distanza** dalla sede del rilascio

Modalità di esposizione in caso di incidente nucleare

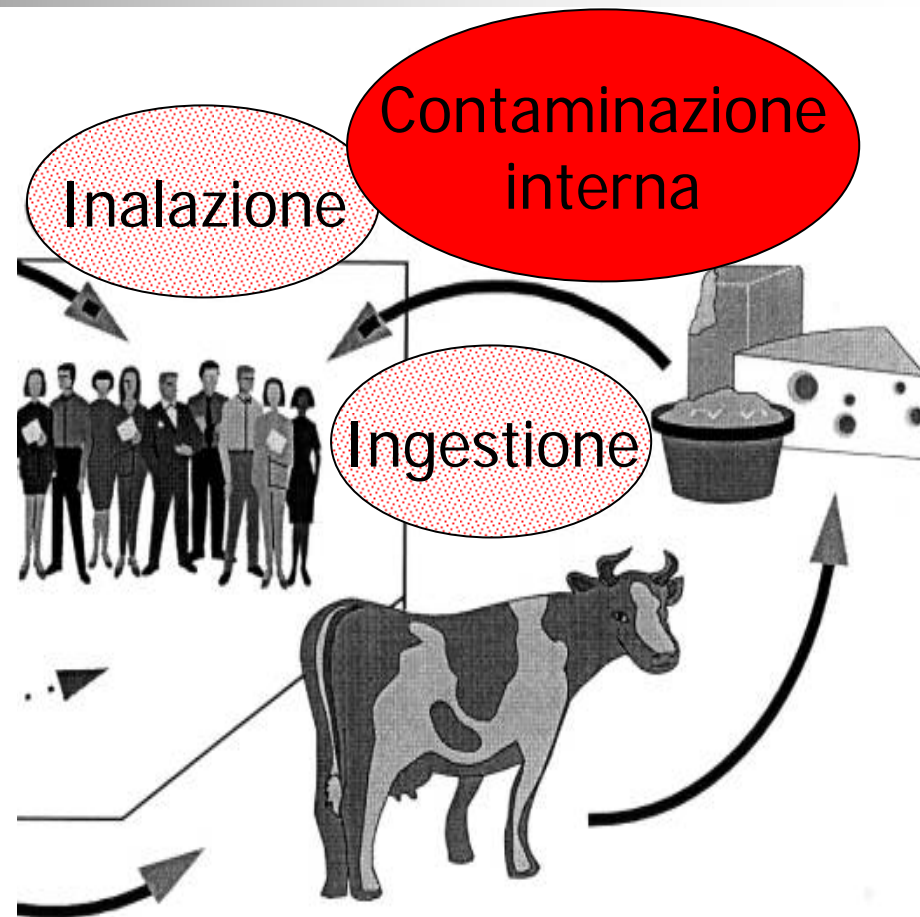


Modalità di esposizione in caso di incidente nucleare

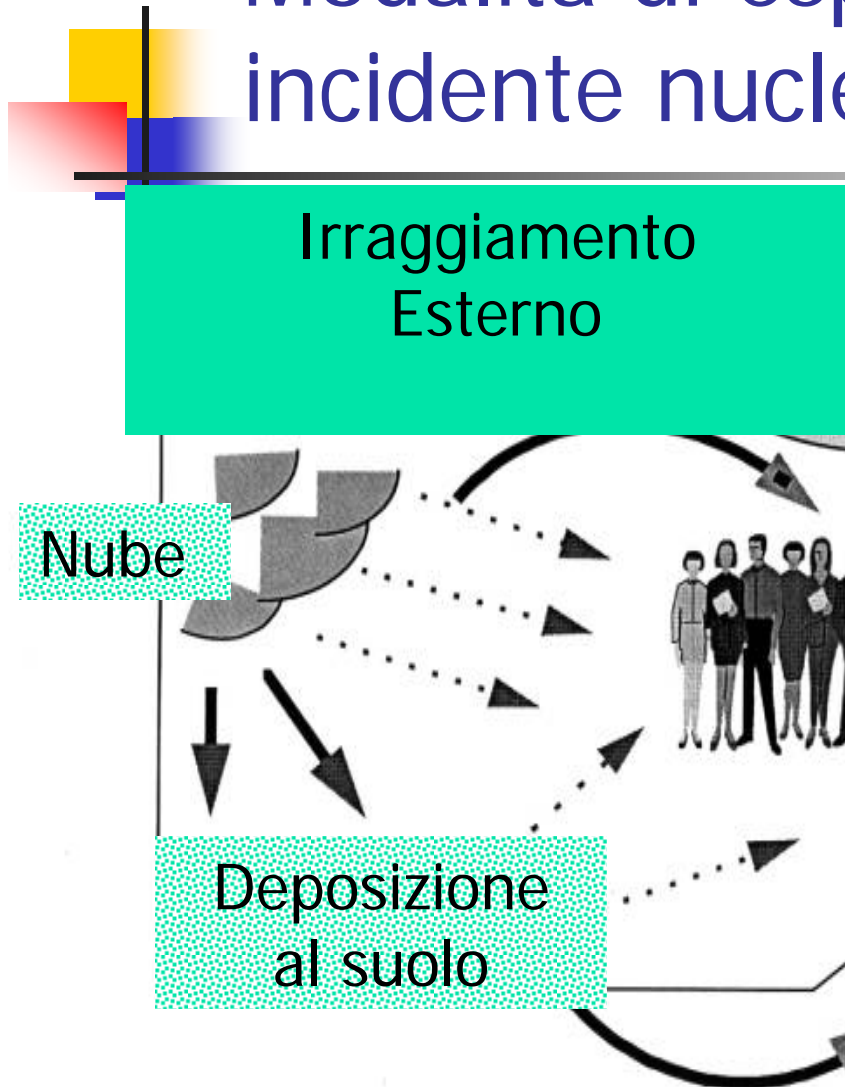
Le modalità di esposizione possono essere diverse

Si può avere una **contaminazione radioattiva interna** a seguito di:

- **inalazione di aria contaminata**
- **inalazione da risospensione** di materiale radioattivo depositato al suolo
- **ingestione di alimenti e bevande contaminate**
- **assorbimento cutaneo** (questa ultima via di esposizione anche se teoricamente possibile è trascurabile rispetto alle precedenti)



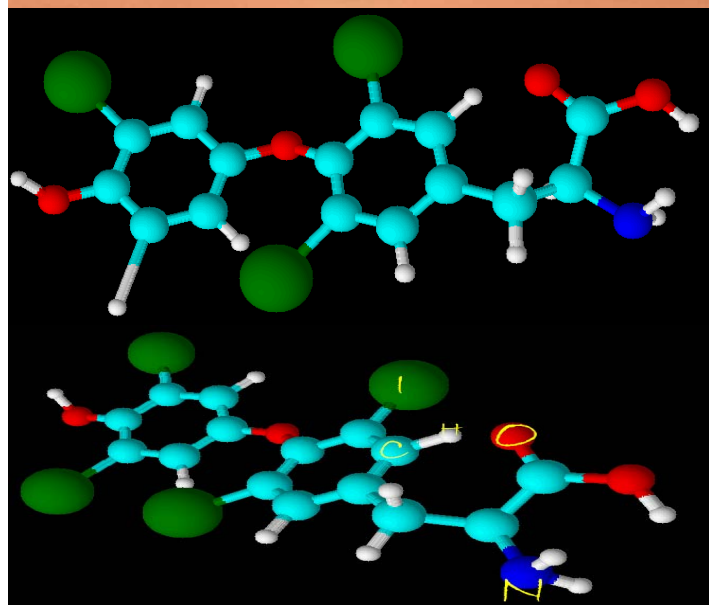
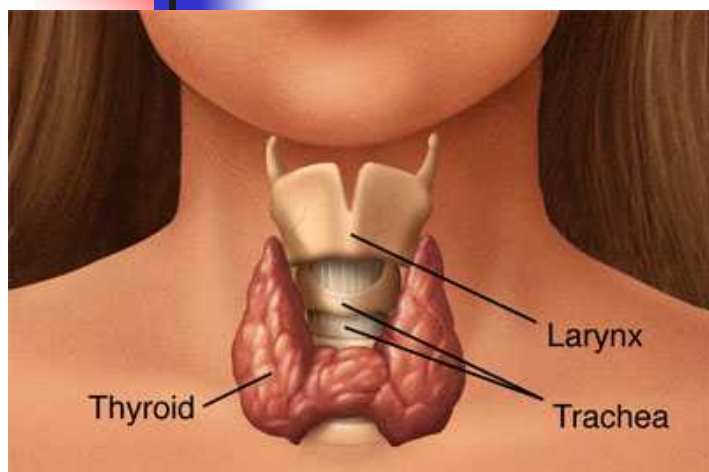
Modalità di esposizione in caso di incidente nucleare



■ Contemporaneamente vi può essere **irraggiamento esterno** da "nube" e da **radioisotopi depositati nell'ambiente**.

■ Quanto ai **radioisotopi dello iodio** rilasciati in occasione di un incidente nucleare, le **principali vie di esposizione** sono, in una **prima fase**, l'**inalazione di aria contaminata** e, nelle **fasi successive**, l'**ingestione di alimenti o bevande contaminate**

Assorbimento ed incorporazione dello iodio

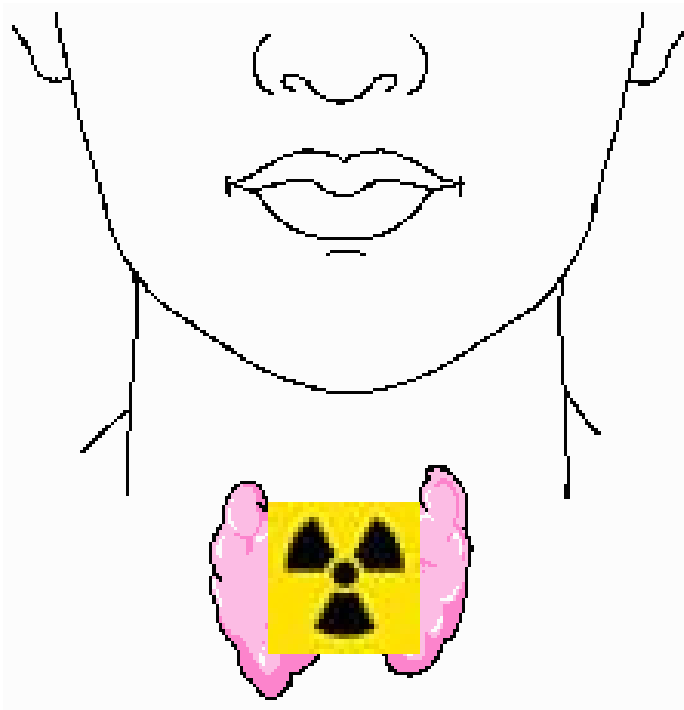


- Dopo l'inalazione o l'ingestione, lo iodio radioattivo viene **rapidamente assorbito** attraverso i polmoni o il tubo digerente **ed incorporato** nell'organismo.
- L'organo di accumulo e di deposito preferenziale è la **ghiandola tiroide** in cui lo iodio trasportato con il sangue in forma ionica (ioduro) viene attivamente assorbito e concentrato: il meccanismo attivo di captazione e concentrazione intraghiandolare dello iodio circolante è funzionale alla **produzione** da parte della ghiandola tiroide dell'**ormone tiroideo** la cui molecola contiene - a seconda della forma chimica sintetizzata (*triiodotironina T3* o *tetraiodotironina T4*) - rispettivamente tre o quattro atomi di iodio.

T3

T4

Effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide

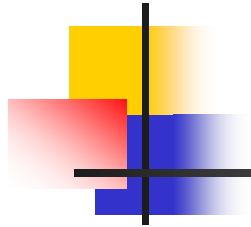


- A seguito dell'assorbimento ed accumulo nella ghiandola di isotopi radioattivi dello iodio rilasciati nell'ambiente in conseguenza di un incidente nucleare, la **tiroide può essere esposta ad un'elevata dose di radiazioni ionizzanti** con possibili **effetti dannosi** sia **di natura deterministica (reazioni tessutali)** che **di natura stocastica**.
- **Effetti dannosi di natura deterministica** (reazioni tessutali avverse) causati dall'esposizione della tiroide alle radiazioni ionizzanti possono conseguire all'assorbimento di **elevate dosi di radiazioni** (dell'ordine di **alcuni Gy**) da parte della ghiandola: in questi casi è possibile lo sviluppo di gravi lesioni a carico del tessuto ghiandolare che possono condurre ad un danno clinico-funzionale manifesto (**ipotiroidismo radioindotto**).

Effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide



- **Dosi minori di radiazioni**, pur non essendo in grado di indurre "reazioni tessutali", possono comunque determinare nella popolazione esposta un aumento dell'incidenza di **effetti di natura stocastica** (carcinomi tiroidei).
- L'**incidenza** degli effetti stocastici è **proporzionale alla dose** di radiazioni assorbita



Stime del rischio di carcinoma tiroideo radioindotto

Stima del rischio di carcinoma alla tiroide per **esposizione esterna** a radiazioni di basso LET

- Il rapporto **NCRP 80** del 1985 riporta una stima dell'**EAR** (*Excess Absolute Risk*) pari a **$2.5 \cdot 10^{-4}$ /Gy/anno** per individui < 18 anni esposti ad irradiazione esterna.
- Nel 1991 l'**ICRP** fa propri i dati del documento NCRP 80, ripresi da UNSCEAR 1988 e da BEIR V e nelle sue Raccomandazioni generali (Pubblicazione n. 60) stima l'**incidenza** di carcinomi tiroidei **sull'intera vita** pari a **$7.5 \cdot 10^{-3}$ /Gy** e la letalità degli stessi, sempre sull'intera vita, pari a $7.5 \cdot 10^{-4}$ /Gy.
- Nella stessa pubblicazione si afferma, sulla base di quanto fino allora noto, che *l'irradiazione interna da I 131 è tra un terzo ed un quarto meno efficace dell'irradiazione esterna in termini di radioinducibilità di neoplasie tiroidee.*

Stima del rischio di carcinoma alla tiroide per **esposizione esterna** a radiazioni di basso LET

- Studio di **Thompson** et al. pubblicato nel 1994 sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche giapponesi (aggiornamento al 1987 dei dati di incidenza di neoplasie conseguenti ad esposizione esterna). Stima del rischio di aumentata incidenza di carcinoma tiroideo in bambini esposti <10 anni pari a **$4.4 \cdot 10^{-4}$ /Gy/anno**.

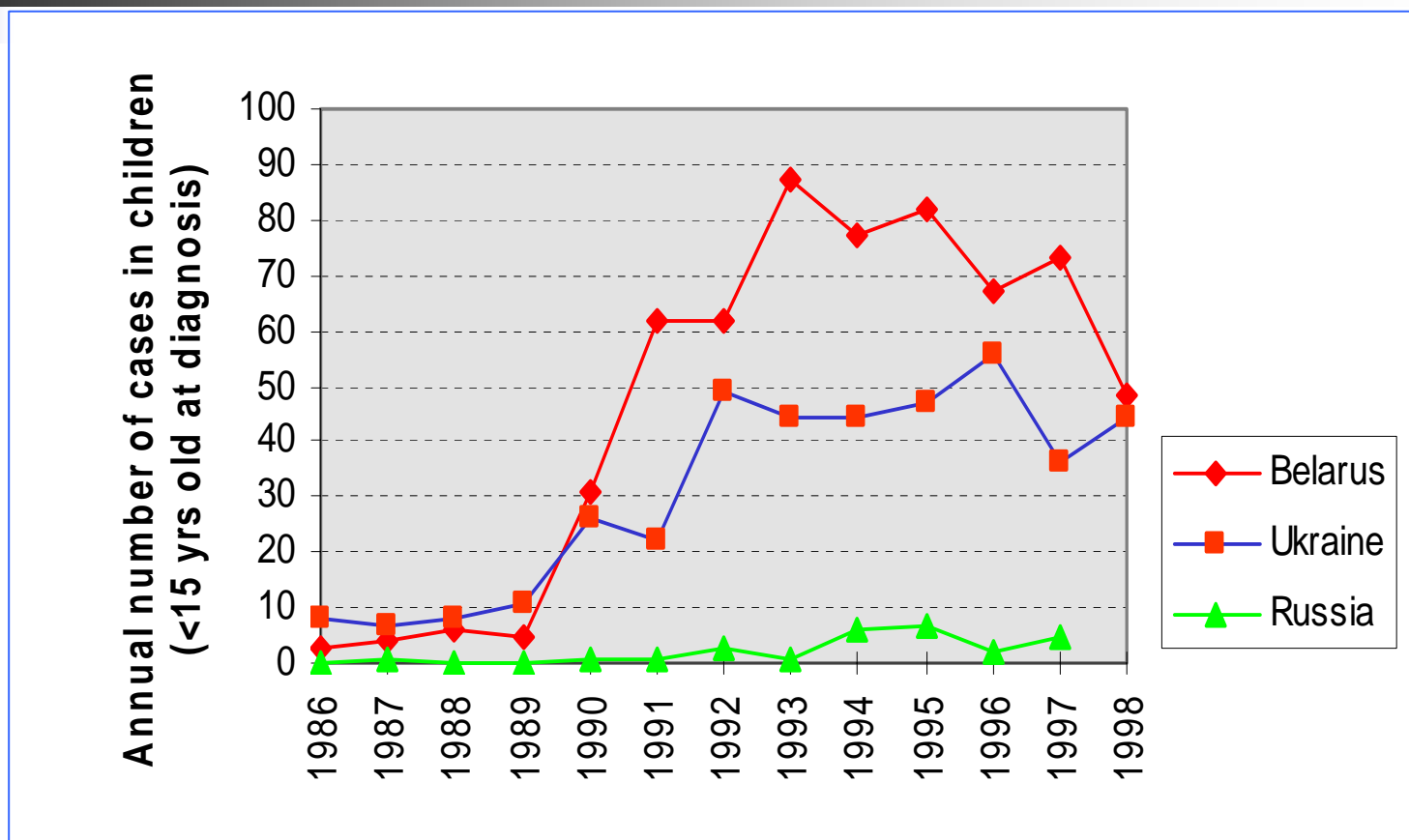
Il **rischio decresce con il crescere dell'età all'esposizione** risultando inferiore di un fattore 2 per il gruppo di popolazione con età tra 10 e 19 anni all'esposizione e addirittura di un fattore 20 circa per gli adulti (>20 anni di età all'esposizione).

Il rischio stocastico per gli individui con età all'esposizione > 40 anni risulta del tutto trascurabile.

- Studio (pooled analysis) di **Ron** et al. pubblicato nel 1995 su Radiation Research calcola un **EAR** pari a **$4.4 \cdot 10^{-4}$ /Gy/anno** per persone esposte di età < 15 anni.

Stretta dipendenza del Rischio Relativo (RR) dall'età all'esposizione

Aumento dell'incidenza di casi di carcinomi tiroidei in bambini esposti al fall-out radioattivo nelle regioni limitrofe alla centrale di Chernobyl

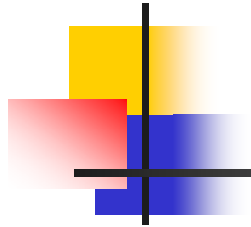


[UNSCEAR: Exposures and Effects of the Chernobyl Accident, Annex J, New York, 2000]



Stime di rischio di carcinomi tiroidei conseguenti a **contaminazione interna** da iodio radioattivo

- Da un'analisi della curva dose-risposta a partire da dati combinati tratti da popolazioni infantili esposte in Bielorussia, Ucraina e Russia, (**Jacob** et al., Nature, 1998) si ottengono stime di valori di EAR pari a **$2,3 \cdot 10^{-4}$ /Gy/anno** per individui con età all'esposizione compresa tra 0 e 15 anni; il C.I. al 95% si situa tra 1.4 e 3.8, praticamente sovrapponibili alle stime ricavate dalla pooled analysis di Ron.
- Si può inoltre stimare un rischio cumulato sull'intera durata della vita dell'ordine di $1 \cdot 10^{-2}$ /Gy
- Alla luce di queste acquisizioni ed ai fini della pianificazione della risposta in emergenza, si può pertanto senz'altro assumere un'**equivalenza tra gli effetti cancerogeni dell'esposizione esterna e quelli della contaminazione radioattiva della tiroide da parte di I 131**



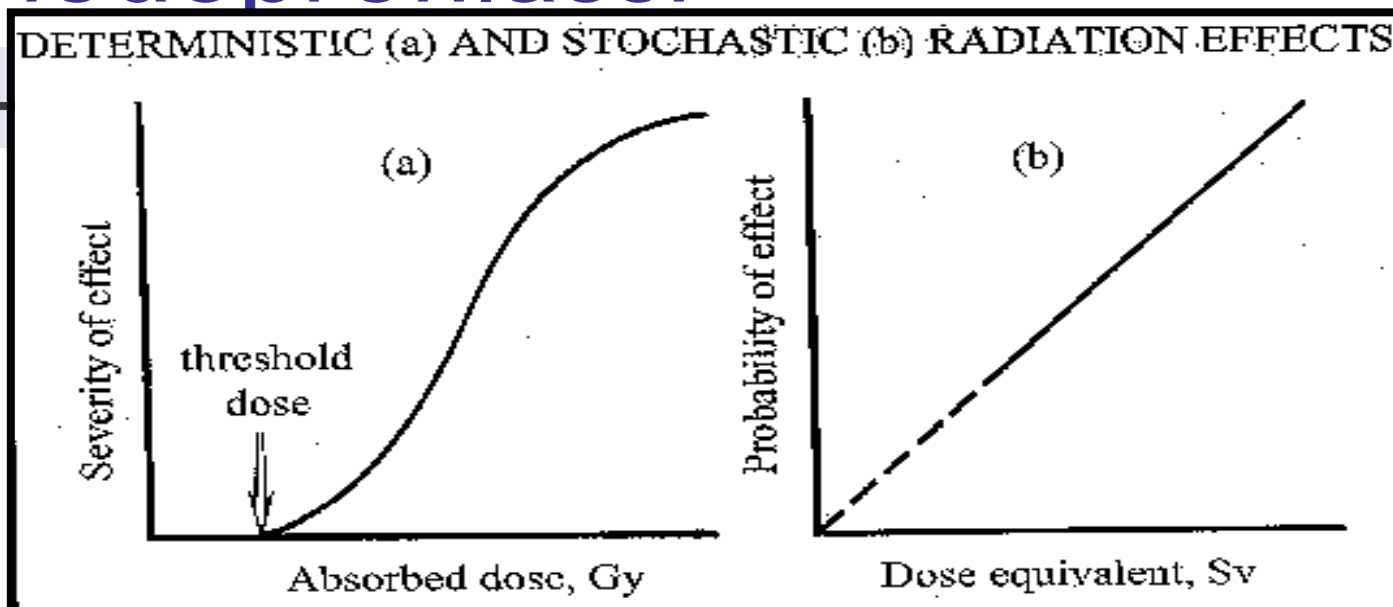
Significato e finalità della **iodoprofilassi**

Significato e finalità della iodoprofilassi



- La **concentrazione e l'accumulo di radioisotopi dello iodio in tiroide** possono essere **ridotti o addirittura bloccati** se alle persone esposte sono somministrate tempestivamente (prima o appena dopo l'inizio dell'esposizione) dosi farmacologiche di **iodio stabile (iodoprofilassi)**
- Lo iodio stabile agisce rapidamente attraverso vari meccanismi:
 - **Diluizione isotopica** (meccanismo prevalente)
 - Parziale **saturazione del meccanismo di trasporto attivo di membrana dello iodio** (*Na - I Symporter*).
 - Transitoria **inibizione della sintesi ormonale** (effetto Wolff-Chaikoff)

Significato e finalità della iodoprofilassi



- Il principale obiettivo della iodoprofilassi intesa come **azione protettiva**, è la **prevenzione della contaminazione interna conseguente all'inalazione** di iodio radioattivo dalla nube **ed in misura molto minore all'ingestione** di alimenti o bevande contaminate
- Grazie alla riduzione della dose di radiazioni alla ghiandola tiroide, la iodoprofilassi si propone come **risultato** la **prevenzione degli effetti deterministici** e soprattutto la **minimizzazione dell'incidenza degli effetti stocastici** nella popolazione esposta.
- Come tutte le contromisure radioprotezionistiche anche l'adozione della iodoprofilassi su una determinata popolazione deve essere adeguatamente **giustificata** tenendo conto oltre che dei **benefici** anche dei **potenziali rischi** legati alla sua applicazione.



Effetti avversi della somministrazione di iodio stabile

- **Effetti avversi extratiroidici**

- Effetti gastroenterici (Nausea, Vomito, Diarrea, Gastralgie)
- Reazioni allergiche (Angioedema cutaneo, Artralgie, Eosinofilia, Linfadenopatia, Orticaria)
- Effetti cutanei (Rashes)

- **Effetti avversi tiroidei**

- Gli individui affetti da patologie tiroidee quali tiroiditi autoimmuni o gozzi multinodulari sono a maggior rischio di disfunzione tiroidea iodo-indotta (ipotiroidismo iodo-indotto). Tali condizioni patologiche sono più frequenti nell'età matura e nel sesso femminile.
- Possibilità di induzione di ipertiroidismo (o Iodo-Basedow) in conseguenza dell'ingestione di un eccesso di iodio stabile, specialmente in aree geografiche povere di iodio

- **Condizioni patologiche rare che possono essere aggravate dall'ingestione di un eccesso di iodio stabile**

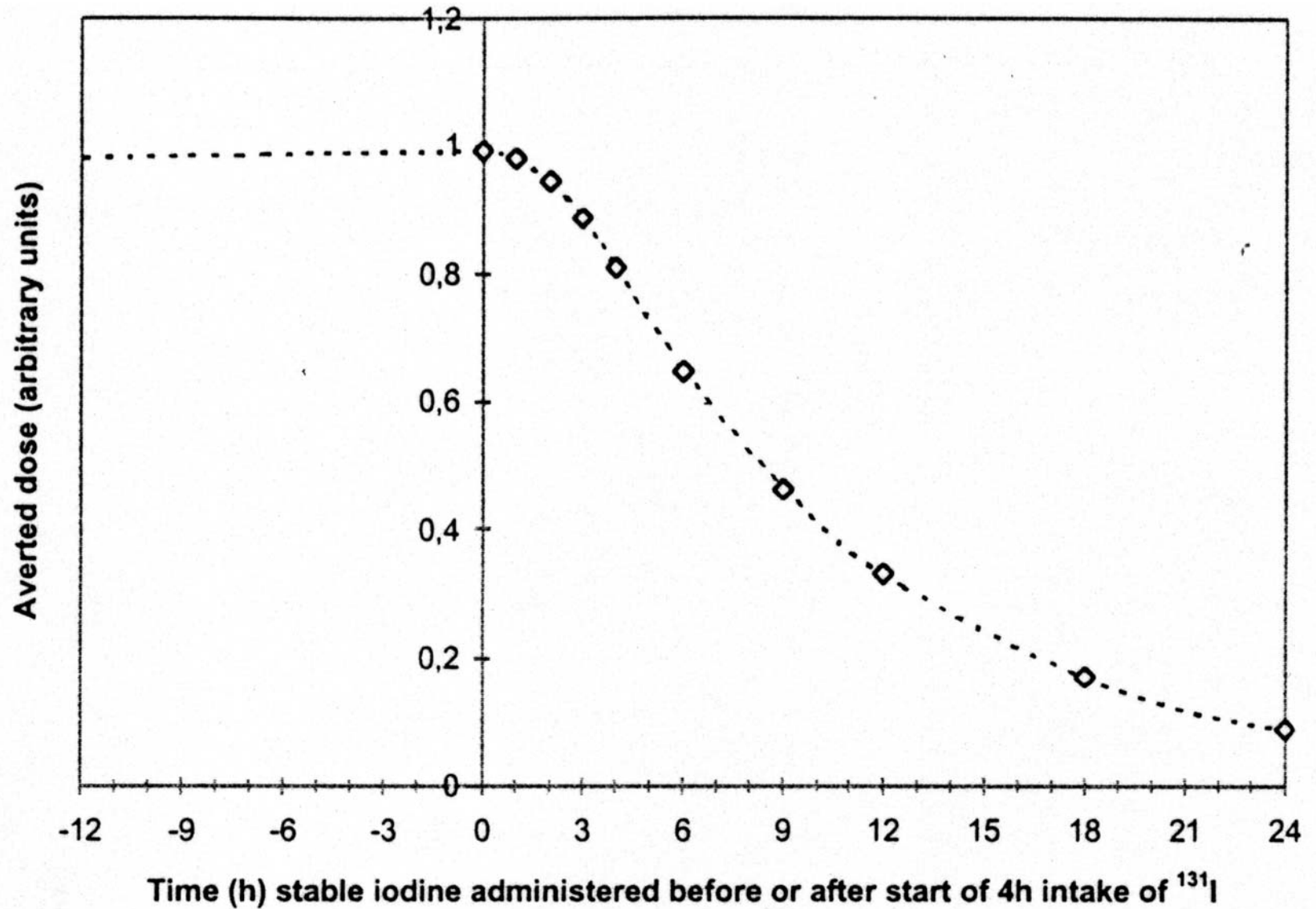
- Dermatite erpetiforme di Duhring
- Ioderma tuberoso
- Vasculite ipocomplementemica
- Miotonia congenita



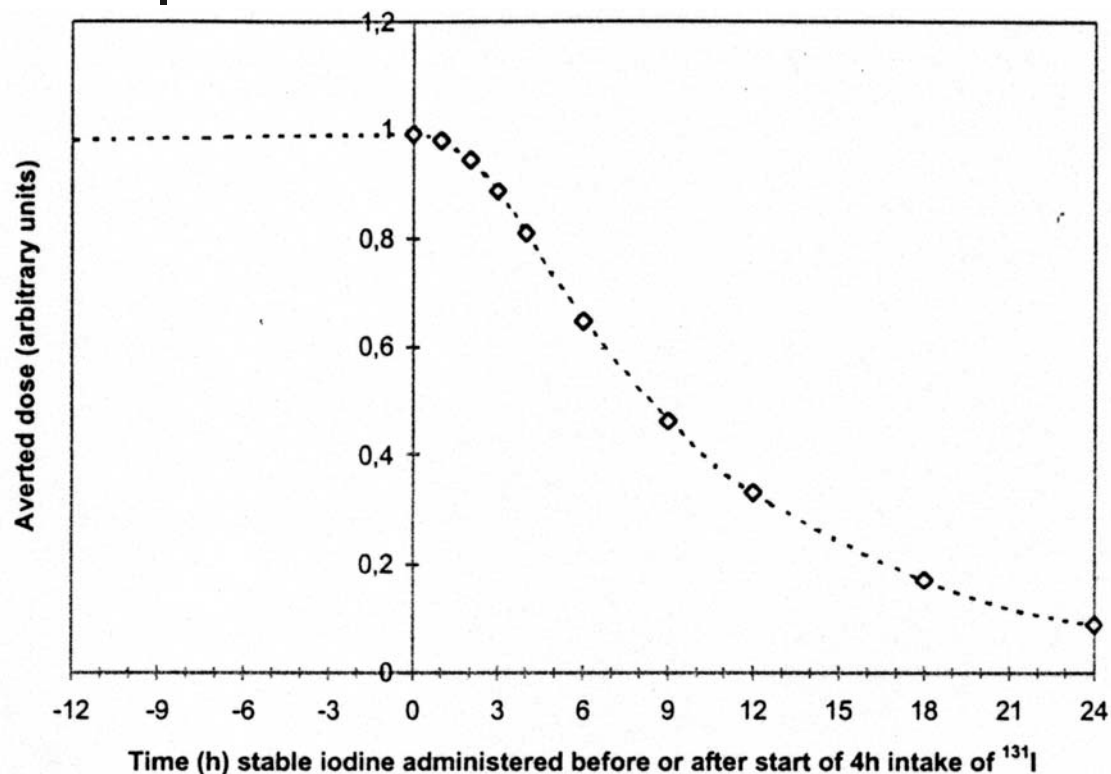
Esperienza operativa

- In **Polonia**, in occasione dell'incidente di Chernobyl, furono **somministrate** in totale **oltre 17 milioni di dosi di KI** delle quali 10 milioni circa a bambini
- Furono osservati **pochissimi effetti avversi**: in particolare non sono stati riportati effetti avversi extratiroidei gravi, se si escludono pochi casi di disturbi gastroenterici e lievi rashes cutanei.
- Tra i **neonati** che ricevettero una somministrazione di iodio stabile (30 mg) nei primi due giorni di vita, lo 0,37% mostrò un transitorio incremento del TSH insieme con una riduzione del livello sierico di fT4. Questa transitoria inibizione della funzione tiroidea non ha comunque avuto alcun effetto negativo.
- Tra i sette milioni di **adulti** che assunsero (anche se non era stato raccomandato) dosi di iodio stabile furono osservate soltanto **due reazioni allergiche di una certa importanza**, entrambe peraltro in soggetti con allergia nota allo iodio.
- Complessivamente quindi **l'incidenza di reazioni avverse gravi** conseguenti all'assunzione di una singola dose di iodio stabile è stata **inferiore ad $1 \cdot 10^{-7}$ nei bambini** e ad **$1 \cdot 10^{-6}$ negli adulti**.

Tempi di somministrazione

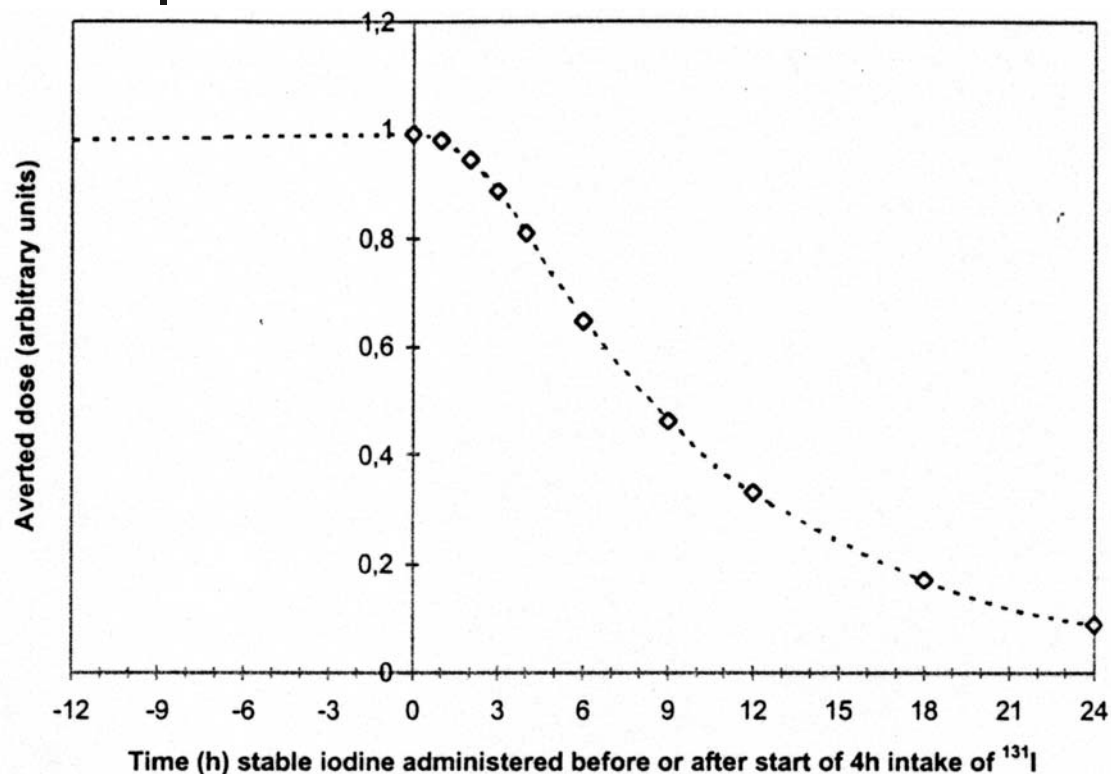


Tempi di somministrazione



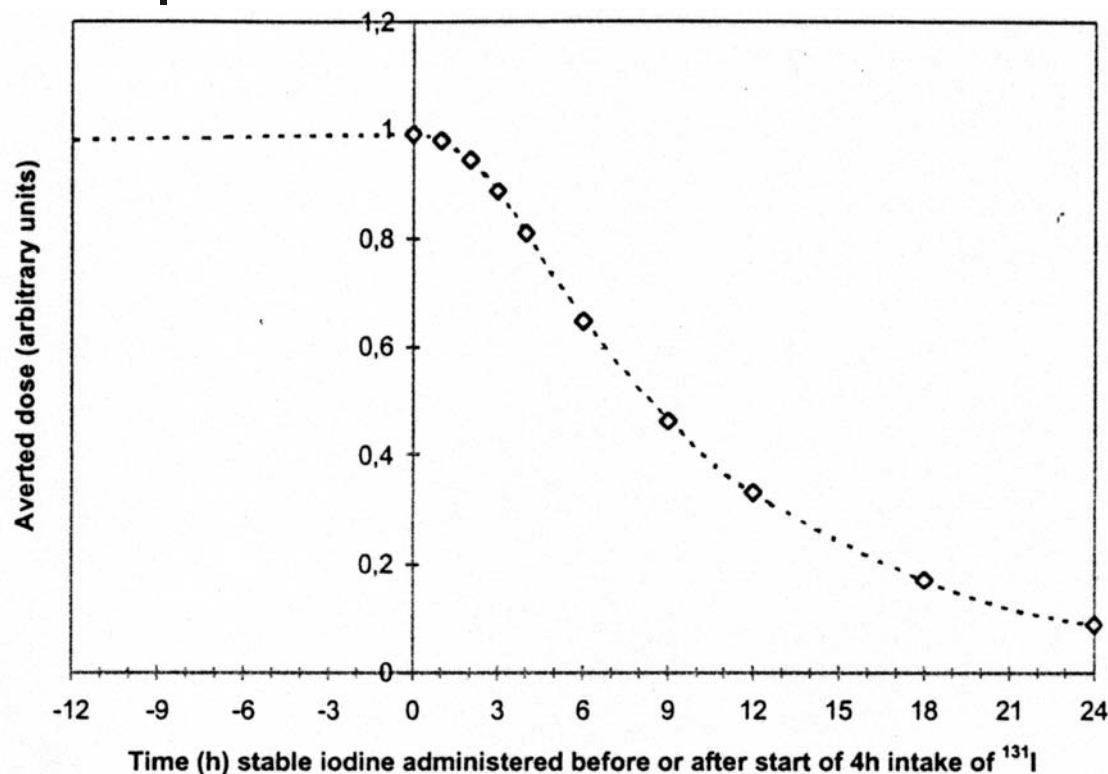
- E' di fondamentale importanza che la **somministrazione** dello iodio stabile sia **tempestiva rispetto all'inizio dell'esposizione agli isotopi radioattivi dello iodio** presenti nell'atmosfera

Tempi di somministrazione

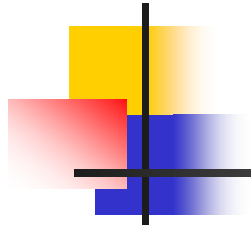


- **L'efficienza massima** del blocco (100% di dose equivalente evitata in tiroide) si ottiene somministrando iodio stabile **prima dell'esposizione** (da alcune ore fino ad 1 giorno prima).
- Risultati soddisfacenti si possono ottenere anche con somministrazioni successive all'esposizione, sempre che le stesse siano sufficientemente rapide: in particolare, **già dopo 6 ore dall'inizio dell'esposizione l'efficienza della contromisura** come dose equivalente evitata alla tiroide **si riduce** al 50%, al 30% dopo 12 ore e a meno del 20% dopo 18 ore.

Tempi di somministrazione



- La **durata del blocco funzionale tiroideo** dopo una singola somministrazione di iodio stabile è di almeno **24 – 48 ore**



Livelli di riferimento per la iodoprofilassi

Livelli di riferimento per la iodoprofilassi

- Il processo di giustificazione di una contromisura si traduce operativamente nella definizione di ***Livelli di riferimento*** per la sua applicazione
- Da parte di numerose **organizzazioni internazionali** sono state fornite **indicazioni operative** le quali costituiscono autorevoli **linee guida** per l'adozione della contromisura.
- In pratica, se ci si attende che la potenziale esposizione per inalazione o per ingestione possa avvicinarsi ai livelli di riferimento e non possa essere prevenuta con altre contromisure quali il riparo al chiuso o il controllo del consumo di alcune derrate alimentari (es.: latte) può essere presa in considerazione la profilassi con iodio stabile nei confronti di gruppi sensibili della popolazione.

<p>Unione Europea (<i>Recommended European Generic Intervention Levels - 1997</i>)</p>	<p>Da alcune decine a poche centinaia di mSv di dose equivalente evitabile alla tiroide (intervallo di valori adottato nella legislazione italiana – Tab. A, All. XII, D. Lgs. N. 230/1995 e s.m.i.)</p>	
<p>Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica (IAEA 1994) (<i>Livello di intervento generico ottimizzato</i>)</p>	<p>100 mGy di dose assorbita impegnata evitabile alla tiroide</p>	
<p>Organizzazione Mondiale della Sanità (<i>Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents – Update 1999</i>)</p>	<p>Neonati, infanti, bambini, adolescenti fino a 18 anni. Donne in gravidanza ed in allattamento</p>	<p>10 mGy di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti < 40 anni</p>	<p>100 mGy di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti > 40 anni</p>	<p>5 Gy dose proiettata alla tiroide</p>
<p>International Commission on Radiological Protection <i>Publication 63 – 1993</i></p>	<p>La iodoprofilassi si deve considerare sempre giustificata nel caso in cui grazie ad essa possa essere evitata una dose equivalente di 500 mSv alla tiroide, tuttavia - in considerazione di specifiche condizioni - il livello di intervento generico ottimizzato si può ridurre di non oltre un fattore 10 ovvero fino a 50 mSv di dose equivalente evitabile alla tiroide</p>	
<p>FDA (Food and Drug Administration) – US (<i>Guidance – Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies – December 2001</i>)</p>	<p>Neonati, infanti, bambini, adolescenti fino a 18 anni. Donne in gravidanza ed in allattamento</p>	<p>50 mGy di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti < 40 anni</p>	<p>100 mGy di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti > 40 anni</p>	<p>5 Gy dose proiettata alla tiroide</p>
<p>National Radiological Protection Board – UK (<i>Stable iodine prophylaxis – 2001</i>)</p>	<p>Coppia di livelli di riferimento in emergenza (inferiore e superiore) equivalenti a 30 e 300 mGy di dose evitabile alla tiroide dei bambini</p>	

Paese	Livelli di intervento per la iodoprofilassi
Austria (dose evitata alla tiroide)	10 mGy < 18 anni, donne in gravidanza ed in allattamento 100 mGy adulti >18 < 40 anni 5 Gy adulti > 40 anni
Belgio (dose proiettata alla tiroide per l'intera durata del rilascio)	10-50 mSv bambini < 18 anni, donne in gravidanza ed in allattamento 50-100 mSv adulti >18 anni
Finlandia (dose evitata alla tiroide)	10 mGy < 18 anni 100 mGy adulti
Francia (dose proiettata alla tiroide in 7 giorni)	100 mSv
Germania (dose proiettata alla tiroide in 7 giorni)	50 mSv bambini fino a 12 anni e donne in gravidanza 250 mSv Adulti < 45 anni
Irlanda (dose evitata alla tiroide)	100 mSv
Lussemburgo (dose proiettata alla tiroide)	30-250 mSv bambini
Olanda (dose proiettata alla tiroide)	250 mSv bambini <17 anni 1000 mSv adulti

Paese	Livelli di intervento per la iodoprofilassi
Norvegia (dose evitata alla tiroide)	100 mGy
Regno Unito (dose evitata alla tiroide)	30-300 mSv
Repubblica Ceca (dose evitata alla tiroide)	50-500 mSv
Slovenia (dose evitata alla tiroide)	100 mGy
Svezia (dose evitata alla tiroide)	10-100 mGy bambini
Svizzera (dose proiettata alla tiroide per l'intera durata del rilascio)	30 mSv
Ungheria (dose evitata alla tiroide)	100 mGy
USA (dose impegnata alla tiroide)	50 mGy neonati, bambini, adolescenti e ragazzi fino a 18 anni, donne in gravidanza e che allattano 100 mGy adulti 18-40 anni 5 Gy adulti > 40 anni

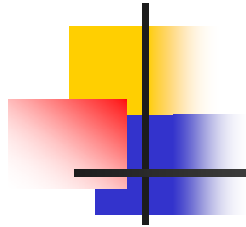


Fonte dei dati

Common Report on *“Trans-border harmonization of iodine prophylaxis and other linked protective actions in the first hours of an accident in Belgium, France, Germany, Luxembourg and Switzerland” – 2007*

Recente progetto di ricerca europeo (presentati i risultati preliminari)
“Medical Effectiveness of Iodine Prophylaxis in a Nuclear Reactor Emergency Situation and Overview of European National Practices “

Contract N° TREN/08/NUCL/SI2.520028



Forma chimica, presentazione
farmaceutica e posologia

Forma chimica, presentazione farmaceutica e posologia



- Lo iodio stabile va preferenzialmente somministrato in forma di **ioduro di potassio (KI)**, in alternativa può essere somministrato lo iodato di potassio (KIO₃) che però determina maggiore irritazione gastrointestinale.
- La **presentazione farmaceutica** preferibile dello ioduro di potassio è **in compresse** piuttosto che in soluzione liquida sia per il più facile immagazzinamento e la più comoda distribuzione sia perché le compresse provocano minori disturbi gastroenterici.
- **Le compresse di KI**, se ben confezionate (protette da aria, umidità, calore e luce), **possono essere conservate a lungo (diversi anni)**; se confezionate ermeticamente in blister e tenute al fresco e all'asciutto la loro validità è di almeno 5 anni.



Forma chimica, presentazione farmaceutica e posologia



- Per garantire una razionale somministrazione dello ioduro di potassio nelle varie fasce di età è opportuno predisporre **compresse da 65 mg di KI** (corrispondenti a 50 mg di iodio stabile).
- Le compresse devono essere realizzate in modo da poter essere **facilmente divise a metà ed in frazioni di un quarto**.



Posologia consigliata

Fasce di età	Dose di KI (o iodio stabile) in mg	Frazione o numero di compresse da 65 mg KI
Neonati 0-1 mese	16 (12,5)	$\frac{1}{4}$
Infanti 1 mese – 3 anni	32 (25)	$\frac{1}{2}$
Bambini 3-12 anni	65 (50)	1
> 12 anni Adolescenti, Adulti Donne in gravidanza ed in allattamento	130 (100)	2



Posologia consigliata

- In caso di **rilascio di breve durata** può essere sufficiente un'**unica somministrazione** di iodio stabile alle dosi consigliate, dato che la durata del blocco funzionale tiroideo dopo una singola somministrazione è di circa 24-48 ore
- Soltanto nell'eventualità di un **rilascio prolungato** nel tempo potrebbe essere presa in considerazione l'ipotesi di **somministrazioni ripetute** (precauzioni per particolari categorie: somministrazione prolungata al massimo per due giorni a donne in gravidanza e allattamento; non è consigliata la ripetizione della somministrazione per i neonati).



Considerazioni conclusive (1)

- La iodoprofilassi è **un'efficace misura di intervento** per la protezione della tiroide al fine di prevenire gli effetti deterministici e di minimizzare gli effetti stocastici nella popolazione esposta al rilascio di radioisotopi dello iodio, purché venga **effettuata tempestivamente** (da alcune ore prima dell'esposizione a 6-8 ore dopo l'inizio dell'esposizione stessa)
- La **durata del blocco funzionale** tiroideo dopo una singola somministrazione di iodio stabile è di almeno **24 – 48 ore**
- Il **rischio di effetti avversi** alla somministrazione di una singola dose di iodio stabile è **minimo** per tutte le classi di età



Considerazioni conclusive (2)

- **Il rischio di induzione di carcinoma tiroideo** da radioiodio è fortemente **dipendente dall'età al momento dell'esposizione**, la classe di età 0-18 anni è quella a maggior rischio di effetti dannosi
- Esiste inoltre una **maggiore radiosensibilità** della tiroide **in alcune condizioni fisiologiche** (gravidanza e allattamento)



Considerazioni conclusive (3)

- La **dose consigliata** per una singola somministrazione in un individuo adulto è di **100 mg di iodio stabile** (130 mg KI)
- A neonati, infanti e bambini vanno somministrate dosi opportunamente ridotte