Fulvio Uggeri
Direttore Centro Ricerche Milano
Bracco Imaging SpA
fulvio.uggeri@bracco.com
Paolo Bandera
Group Finance Portfolio and Market Strategic Evaluation
Bracco SpA
paololuigi.bandera@bracco.com

IMAGING DIAGNOSTICO UN OCCHIO SUL FUTURO

La chimica farmaceutica finalizzata alla diagnostica per immagini sta vivendo un periodo di forte riorientamento e sviluppo, grazie anche a macchinari sempre più efficienti.
Ai composti aromatici iodurati usati per ottenere prodotti radioopachi nelle procedure con raggi X si affiancano molecole marcate con isotopi radioattivi per l'imaging nucleare, complessi paramagnetici in risonanza magnetica e microbolle contenenti gas inerti in ecografia.

Negli ultimi anni l'imaging diagnostico *in vivo* è stato caratterizzato da una progressiva evoluzione verso una crescente integrazione di tutte le sue componenti, sia dal punto di vista tecnologico e scientifico sia da quello industriale e commerciale.
In questo contesto, lo sviluppo sinergico di apparecchiature biomedicali, applicazioni informatiche e Mezzi di Contrasto (MdC) ha ampliato e diversificato le modalità diffondendone l'uso, anche al di fuori delle indicazioni maggiormente consolidate.
Alla necessità di garantire efficienza e affidabilità nel generare informazioni di tipo anatomico e funzionale, oggi, si accompagna la contemporanea diffusione di procedure imaging mirate a valutare lo stato generale di salute di un individuo attraverso adeguati protocolli di diagnostica preventiva.
È importare aggiungere che tutto l'imaging diagnostico è sempre maggiormente pervaso dallo sviluppo dell'information technology, dove è di grande rilevanza la cosiddetta Computer Aided Diagnosis (CAD). Innovative soluzioni nell'elaborazione delle immagini consentono di accrescerne, in modo sostanziale, il valore diagnostico rivoluzionando la gestione complessiva del paziente, non solo negli usuali contesti diagnostici o prognostici, ma anche nella guida del trattamento terapeutico e nel successivo monitoraggio.
In senso complessivo, quindi, l'imaging diagnostico è una componente irrinunciabile della medicina contemporanea, per la quale l'enfasi su qualità e flessibilità non è una variabile ma diventa aspetto fondamentale con implicazioni anche di tipo socio-economico.
L'industria partecipa al processo di innovazione collaborando con il mondo accademico e la pratica medica, rendendo disponibili prodotti sempre più avanzati e integrati nelle diverse modalità. Sono già disponibili sistemi ibridi e in grado di fornire, attraverso elaborazioni informatiche, nuove rappresentazioni e gestioni dei dati generati durante una procedura.
In ambito più strettamente farmaceutico si moltiplicano perciò le potenzialità offerte dall'ottimizzazione dell'utilizzo dei MdC esistenti o nuovi che contribuiscono a un costante aumento, nella pratica clinica,

delle procedure imaging quali: tomografia assiale computerizzata (TAC), risonanza magnetica (MRI), ecografia (ECHO) e imaging nucleare (NM).

Nel 2004 si stima in 300 milioni il numero di procedure, con e senza MdC, di imaging diagnostico negli USA e nei principali Paesi europei (Germania, Francia, Italia, Gran Bretagna e Spagna) (fonte: Arlington Medical Resources).

Questa cifra rappresenta, pur con diverse punte nei singoli anni, una crescita media annua di circa l'8% nell'ultimo decennio, paragonandosi a circa 150 milioni di procedure nel 1993 per lo stesso contesto geografico.

In questo ambito, l'uso di MdC interessa mediamente circa il 30% delle procedure, con differenze molto significative tra le diverse modalità, per un numero complessivo di oltre 90 milioni di procedure nel 2004 per un valore di mercato stimato di circa € 3.000 milioni in USA ed Europa, € 4.500 milioni a livello mondiale.

Considerando che quanto sopra riportato non considera altri territori geografici o applicazioni che non siano quelle maggiormente diffuse ed esclude anche metodiche tradizionali, come esami raggi X del tratto gastrointestinale con contrasto a base di bario, il numero delle procedure totali risulterebbe incrementato di altre centinaia di milioni.

I MdC per raggi X

Focalizzandoci sulle singole modalità e dedicando particolare attenzione al presente e al futuro della componente "farmaceutica", l'area che oggi rappresenta il business di gran lunga più rilevante è quello dei MdC per esami con raggi X. Dal punto di vista delle indicazioni ed applicazioni, il settore, che si caratterizza per una produzione mondiale di circa 4.800 tonnellate di prodotti non ionici (i prodotti più recenti e di gran lunga più diffusi) per un valore complessivo di circa € 2.000 milioni, è scomponibile in tre gruppi principali, distinguibili tra loro per le caratteristiche tecnologiche e gli ambienti di utilizzo.

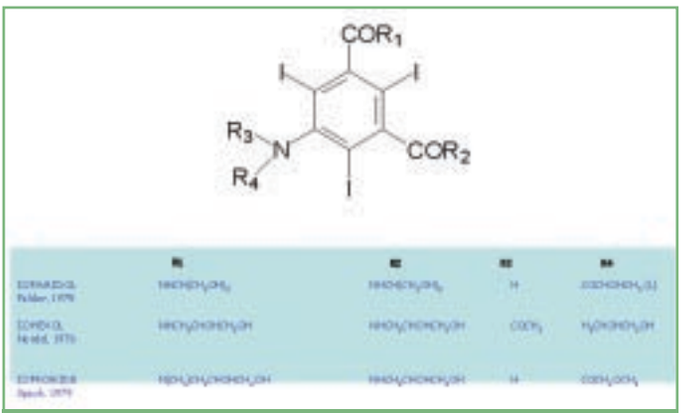


Fig. 1 - MdC per raggi X

Gli esami di tipo cardio-angiografico eseguiti nei laboratori di emodinamica sono la componente più rilevante sia nelle procedure di coronarografia per la diagnostica, sia nell'angioplastica e il posizionamento di stent, ovvero in tutte quelle procedure di tipo interventistico.

In relazione agli sviluppi di questo tipo di trattamento del paziente, ed anche alla contemporanea disponibilità di approcci diagnostici meno invasivi in altre modalità, negli ultimi anni il totale degli esami con contrasto di questo tipo sembra essersi assestato, nell'universo geografico sopra definito, intorno ai 6 milioni di procedure.

Un secondo gruppo, molto più eterogeneo del precedente, è costituito da una somma di procedure diagnostiche e finalizzate all'interventistica che sono, da decenni, prassi consolidata in urografia, angiografia, studio delle vie epatobiliari, delle articolazioni ecc. Esso riguarda l'uso delle stesse tecnologie ed apparecchiature a raggi X nella stragrande maggioranza dei casi con somministrazione di MdC. Il numero di procedure relative a queste applicazioni è stabilizzato intorno ai 13 milioni.

Il settore dominante e di punta è in ogni modo certamente quello della "TAC", dove l'evoluzione della tecnologia ha consentito tassi di crescita molto considerevoli negli anni più recenti. Negli ultimi anni, infatti, la crescita della tecnologia multi strato, che consente esami sempre più veloci e sofisticati, ha contribuito in modo fondamentale alla crescita del settore con incrementi medi dell'11% anno dal 1993, per assestarsi ai 38 milioni di procedure odierne.

Nel settore raggi X/TAC il MdC è la classica molecola organica iodurata (Fig. 1) che ormai da almeno trent'anni non vede un'alternativa valida. Siamo quindi di fronte a un mercato maturo dal punto di vista dei MdC, dove la scadenza del brevetto dei principali prodotti ha aperto il mercato a produttori di

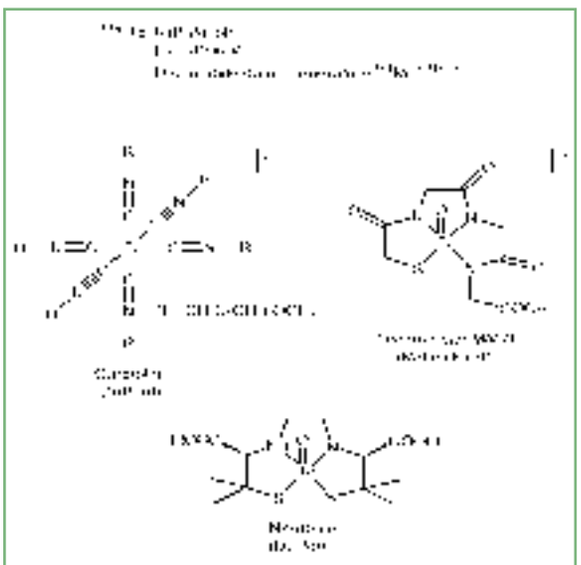


Fig. 2 - MdC per imaging nucleare

MdC "generico" con conseguente erosione dei prezzi.

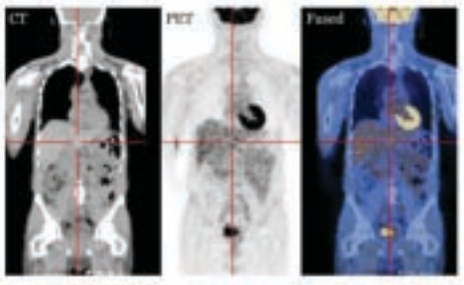
In questo ambito lo scenario della ricerca non è in particolare fermento poiché le molecole in uso corrente hanno prestazioni eccellenti in tutte le applicazioni e un nuovo prodotto così innovativo da giustificare i pesanti investimenti di uno sviluppo farmaceutico non sembra proprio all'orizzonte. Nuovo slancio potrà probabilmente giungere da un approccio "nanotecnologico" al tema sia nell'identificazione di nuove entità diagnostiche sia in termini di nuove formulazioni basate su molecole già in commercio. Le implicazioni (in ogni caso a lungo termine) sono assolutamente da definire e le probabilità di modificare lo scenario attuale sono probabilmente molto ridotte.

Proprio per le dinamiche di mercato in precedenza descritte, appare invece assolutamente rilevante operare per mantenere competitivo il processo produttivo di questi prodotti, introducendo ottimizzazioni a livello di sintesi finalizzate a migliorare il margine di profitto delle aziende produttrici. Considerando, inoltre, le dimensioni delle produzioni non è trascurabile l'attività di ricerca per migliorarne l'impatto ambientale in un'ottica di chimica sostenibile.

Il limite intrinseco della bassa sensibilità di questa modalità non permette in ogni caso una proiezione in quello che, come vedremo di seguito, è prevedibile essere la nuova frontiera della diagnostica per immagini ovvero l'imaging molecolare.

L'imaging molecolare e l'imaging nucleare

È l'imaging molecolare, infatti, la risposta della diagnostica alla rivoluzione in atto nella medicina che, attraverso i progressi della genomica e della proteomica, sta comportando la ridefinizione delle malattie in chiave di anomalie molecolari.



La combinazione PET/CT unisce risoluzione anatomica e informazioni metaboliche

Fig. 3 - Combinazione PET/CT

La modalità che, per sensibilità ovvero efficienza della sonda diagnostica, si colloca attualmente come "gold standard" in questo rivoluzionario approccio alle patologie, è l'imaging nucleare (NM) dove gli esami necessitano obbligatoriamente della somministrazione di isotopi radioattivi.

A seconda delle indicazioni le formulazioni, oggi disponibili in commercio, sono in prevalenza a base di complessi organici di tecnezio (Fig. 2) anche se è sempre in ogni modo consistente l'uso di tallio, iodio e di altri isotopi.

Le applicazioni tradizionali si sono sviluppate con le semplici gamma camera ma negli anni più recenti la metodica dominante è divenuta quella con un approccio tomografico, la Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) che ha consentito di ampliare l'utilizzo della metodica, sommando alle originali applicazioni in ambito oncologico e di diagnostica funzionale globale, le indicazioni cardiologiche, in grandissima crescita, soprattutto in USA, rendendo la metodica lo strumento di elezione per l'imaging della perfusione miocardica.

Globalmente con un tasso di crescita medio del 4%, inferiore a quello delle altre modalità, l'imaging nucleare si attesta nel 2004 a quasi 22 milioni di procedure per un valore complessivo di circa € 1.400 milioni negli USA e € 1.800 milioni a livello mondiale.

Il settore è comunque in notevole fermento per la progressiva crescita di altre tecnologie nucleari, come la tomografia ad emissione di positroni ("PET"), che è la tecnica di imaging di maggior sensibilità. A differenza dei comuni traccianti usati nell'imaging nucleare, i radiofarmaci PET contengono isotopi di elementi quali fluoro, azoto, ossigeno e carbonio. Numerosi composti idonei alla marcatura sono disponibili. Un prodotto già oggi ampiamente diffuso è il 18F-FDG (2-fluoro-2-desossiglucosio marcato con ^{18}F) in grado di fornire informazioni uniche di carattere metabolico. Sempre marcate con fluoro sono da ricordare 18F-FLT (fluorotimidina) nella marcatura del DNA di cellule tumorali e 18F-AZA (azomicinarabinoside) potenzialmente utile in studi metabolici dei tessuti tumorali.

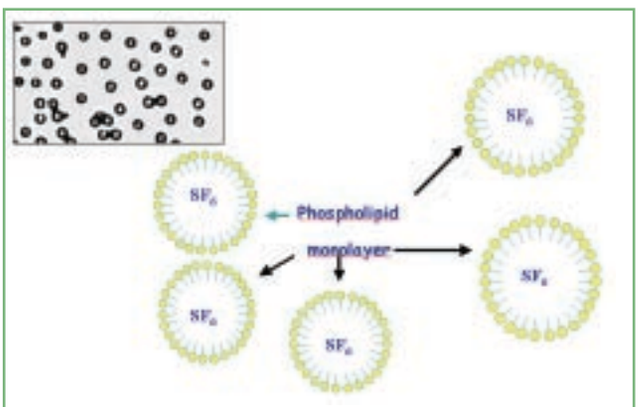


Fig. 4 - Microbolle per ECHO

In questo settore sono stati fatti significativi progressi nello sviluppo di tecniche combinate. Un esempio di successo è la combinazione PET/CT (Fig. 3) che unisce alla risoluzione anatomica della tomografia raggi X le informazioni metaboliche proprie della PET.

Nel suo insieme il settore dell'imaging nucleare è quello che più verosimilmente, nel medio termine, si rivelerà lo strumento più efficiente nelle applicazioni di imaging molecolare con grandi potenzialità anche nel monitoraggio della terapia.

I MdC per ecografia

Un settore recentemente approdato alla pratica clinica, e quindi ancora di piccole dimensioni dal punto di vista commerciale, è quello dei MdC per ecografia ovvero imaging con ultrasuoni. Il prodotto farmaceutico è essenzialmente costituito da bolle a base di fosfolipidi, albumina o saccaridi contenenti gas inerti o aria (Fig. 4). Negli ultimi anni sono stati introdotti sul mercato i primi prodotti con l'obiettivo di migliorare l'efficienza dell'ecografia in indicazioni cardiologiche e radiologiche.

L'ECHO, con e senza contrasto, è globalmente il settore di dimensioni maggiore tra quelli considerati con 130 milioni di procedure nelle applicazioni in ambito radiologico e cardiologico nel 2004, mentre decisamente contenute sono le procedure eseguite con contrasto, circa 1 milione di esami nel 2004, per un mercato globale del valore di circa € 60 milioni.

La metodica offre alcuni vantaggi unici rispetto alle altre modalità, come la bassa invasività e il basso costo. In questo contesto il MdC può porsi come strumento di grande utilità per aumentare la prestazione dell'indagine ecografica.

I mercati sono orientati a crescere verso dimensioni apprezzabili, sfruttando l'effetto combinato della proprietà dei MdC per ECHO e dell'accresciuta disponibilità di apparecchiature e nuovi software.

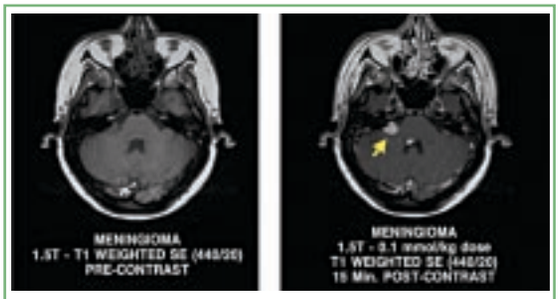


Fig. 5 - MdC per MRI in opera

Per quanto concerne gli sviluppi futuri della ricerca in questo settore, considerando le limitazioni intrinseche delle procedure con MdC dove il prodotto per le sue dimensioni è confinato in ambito vascolare, sono in via di sperimentazione prodotti di nuova concezione dove alla bolla è coniugato un vettore capace di riconoscere specifiche strutture patologiche. Un esempio in tal senso è rappresentato da sistemi in grado di riconoscere le placche aterosclerotiche ed accumularsi in esse. All'interno dello stesso approccio tecnologico un importante sviluppo riguarda la possibilità di utilizzare le bolle nel trasporto mirato del farmaco: "drug delivery".

Il contrasto e l'imaging con risonanza magnetica

Un ulteriore segmento dell'imaging diagnostico da tempo in grande sviluppo è quello della risonanza magnetica, dove, dal punto di vista tecnologico, stiamo assistendo alla diffusione di apparecchiature sempre più potenti, che operano a campi magnetici sempre più elevati con bobine sempre più efficienti, capaci quindi di ottimizzare il rapporto segnale/rumore. Il risultato di questa combinazione a cui il MdC non è estraneo permette di ottenere risultati sempre migliori (Fig. 5) in molti contesti diagnostici, accoppiando informazioni di tipo funzionale a quelle di tipo anatomico e morfologico.

Alle consolidate indicazioni in ambito neurologico, oncologico e nelle patologie del sistema muscolo scheletrico, si stanno rapidamente aggiungendo altre applicazioni, per esempio in ambito cardiovascolare.

Sebbene nata come modalità non invasiva la risonanza magnetica vede, per i fattori sopraindicati, un incremento del volume del mercato dei MdC, sia per l'aumento generale del numero di procedure sia per le necessità specifiche di alcuni tipi di esami.

Oggi i MdC per MRI sono fondamentalmente prodotti a base di chelati di gadolinio (Fig. 6) a distribuzione extra cellulare ed il loro utilizzo ha avuto il massimo tasso di crescita nell'ultimo decennio con un incremento medio del 18%, arrivando nel 2004 ad una stima di oltre gli 11 milioni di procedure.

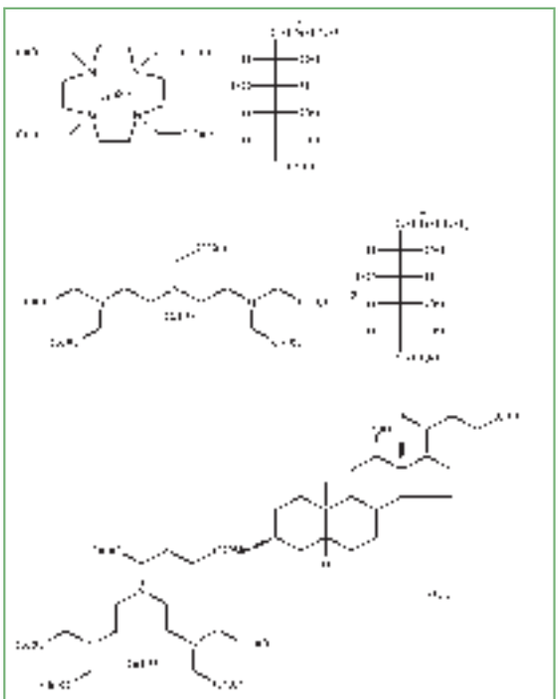


Fig. 6 - MdC paramagnetici per MRI

Fig. 7 - MdC per MRI più efficaci attraverso il legame con vettori biologici

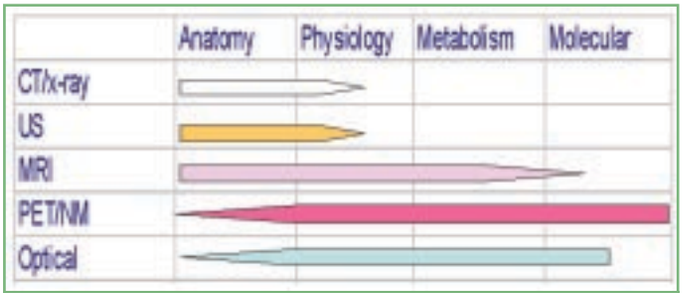


Fig. 8 - Utilizzo delle diverse modalità di imaging

Altri prodotti a base di ossido di ferro o manganese sono stati lanciati per applicazioni specifiche (per esempio esami epatici e/o biliari), ma il loro impatto è stato piuttosto limitato.

Anche in questo mercato che nel suo insieme è valutabile in circa € 600 milioni a livello mondiale, la pressione competitiva è assolutamente rilevante e l'industria ha non poche difficoltà a reggere lo sviluppo di nuovi prodotti. Gli ingenti investimenti necessari non trovano, infatti, riscontro nel ritorno economico che si avrebbe da un nuovo MdC extracellulare posto in commercio. Da qui la necessità di diversificare la ricerca attraverso intense attività di gestione del ciclo di vita dei prodotti commercializzati, mediante l'introduzione sul mercato di nuove forme farmaceutiche (ad es. confezioni multiple, siringhe preriempite ecc.) e/o nuove indicazioni diagnostiche.

Negli ultimi anni la ricerca di nuovi MdC per MRI si è concentrata nello sviluppo dei cosiddetti "Blood Pool Agents", molecole che per le loro dimensioni sono in grado di rimanere nel comparto vascolare significativamente più a lungo dei prodotti attuali, consentendo di ottenere immagini migliori in ambito cardiaco e vascolare. Un nuovo utilizzo di queste molecole, che sono un'espressione concreta di chimica supramolecolare *in vivo* (dove in altre parole una piccola molecola interagisce in modo reversibile con una macromolecola endogena generandone una nuova con caratteristiche biologiche e di imaging completamente diverse, Fig. 7), potrebbe essere in oncologia dove la diagnosi precoce dei tumori può avvenire attraverso il riconoscimento di aree ad alta permeabilità vascolare tipiche del processo angiogenetico.

Ma è proprio nell'imaging molecolare che nel medio-lungo termine la MRI giocherà le sue possibilità per competere con l'attuale gold standard che, come detto sopra, è l'imaging nucleare (Fig. 8).

Il limite attuale della modalità MRI è la sensibilità ed è in questo ambito che si stanno focalizzando gli sforzi. Buoni risultati si sono osservati indirizzando verso target patologici particelle superparamagnetiche di ossidi di ferro - Ultra Small Paramagnetic Iron Oxide (USPIO) - o molecole di tipo dendrimerico contenenti un numero elevato di ioni gadolinio. Ma è nella comprensione, non del tutto risolta, del fenomeno fisico che sta alla base della relassività, ovvero la grandezza che definisce l'efficienza della sonda MRI, che si possono attendere nuovi sviluppi, soprattutto se abbinati allo sviluppo delle macchine.

Conclusioni

L'imaging diagnostico è oggi uno strumento consolidato ed efficace nella pratica medica. L'uso dei MdC ha aumentato indubbiamente il contenuto diagnostico delle immagini che le nuove macchine sono in grado di elaborare con un sempre più significativo contributo dell'information technology, al punto che in numerosi protocolli diagnostici sono considerati strumenti indispensabili. Tuttavia considerando il MdC un farmaco a tutti gli effetti, gli elevati costi di sviluppo e le ridotte dimensioni del mercato renderanno sempre più difficile l'accesso al commercio di molecole con caratteristiche cliniche che non segneranno davvero un significativo progresso. In questo contesto l'imaging molecolare rappresenta un futuro sicuramente promettente e ricco di prospettive ma che purtroppo non è ancora così vicino da far apprezzare tutte le sue straordinarie potenzialità nel breve e medio termine.

Diagnostic Imaging - An Eye on the Future

ABSTRACT

Pharmaceutical chemistry for diagnostic imaging is a research area under strong evolution. A number of new labelled molecules for nuclear imaging, several paramagnetic complexes for magnetic resonance imaging and micro bubbles filled with inert gases entered the armoury of the "in vivo diagnostic agents" and added to the long-standing 2,4,6-triiodoisophtalic acid, the basic scaffold for the radio-opaque agents used in X-ray procedures. The tremendous progress in the field of imaging molecules has been accompanied by outstanding achievements, in terms of sensitivity and resolution, obtained by imaging machines thus making possible early and accurate diagnostic assessments.