



MERKBLATT

EMPFEHLUNGEN ZUM STRAHLENSCHUTZ BEI DER RADIOIMMUNTHERAPIE MIT ^{90}Y -MARKIERTEN ANTIKÖRPERN

Einführung

Die Radioimmuntherapie mit ^{90}Y -markierten Antikörpern, z. B. mit Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®), verbessert die Überlebenschancen von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen deutlich. Für das Personal in nuklearmedizinischen Einrichtungen ist diese Therapie jedoch mit einer Erhöhung des Risikos von Strahlenexpositionen verbunden. Die größte Gefährdung beim Umgang mit β -Strahlern besteht für die Haut an den Händen, vor allem an den Fingerspitzen. Es sind daher Maßnahmen erforderlich, um die Hautdosis zu limitieren. Dieses Thema ist auch Gegenstand einer Empfehlung der Strahlenschutzkommission (SSK) zu Therapien mit β -Strahlern [1].

^{90}Y ist ein reiner β -Strahler mit einer maximalen Energie von 2284 keV (mittlere Energie 930 keV) und einer physikalischen Halbwertszeit von 64 h. Insbesondere hochenergetische β -Strahler wie ^{90}Y verursachen eine wesentlich größere Dosisleistung als Gammastrahler, verglichen mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ je nach Expositionsbedingungen z. B. bis zum 400fachen (Tab. 1).

Die maximale Reichweite der beim β -Zerfall emittierten Elektronen in Gewebe beträgt für ^{90}Y ca. 11 mm, die mittlere Reichweite 3,6 mm. Ähnliche Werte gelten für Kunststoffe wie Acrylglas (PMMA), dem am häufigsten zur Abschirmung von β -Strahlung verwendeten Material. In Luft ist die Reichweite dagegen um etwa einen Faktor Tausend größer (9 m), was in der Praxis häufig nicht beachtet wird.

Durch die Abbremsung der Elektronen in den Feldern von Atomkernen und Hüllenelektronen entsteht Bremsstrahlung, die ebenfalls zur Strahlenexposition beiträgt. Der Beitrag der Bremsstrahlung zur Gesamtdosis wird häufig überschätzt. So beträgt z. B. die β -Dosisleistung in 30 cm Abstand von einer 1 GBq ^{90}Y -Quelle 108000 $\mu\text{Sv/h}$ (30 $\mu\text{Sv/s}$, Tab. 1), die Dosisleistung der Bremsstrahlung nach Totalabsorption in Plexiglas jedoch nur noch 10 $\mu\text{Sv/h}$ [3].

Beim Umgang mit offenen Radionukliden besteht die Gefahr von Hautkontaminationen wie auch von Inkorporationen. Wegen der großen spezifischen Aktivität der ^{90}Y -Lösung bzw. des markierten Antikörpers können schon winzige

Radio-nuklid	Teilkörper-Dosisleistung für 1 GBq [$\mu\text{Sv/s}$]			Haut-Dosisleistung bei Kontamination [$\mu\text{Sv/s}$]	
	Punktquelle in 30 cm Abstand	Kontakt mit 50 ml Becherglas ¹⁾	Kontakt mit 5 ml Plastikspritze ²⁾	Gleichmäßige Verteilung [1 MBq/cm ²]	Tropfen von 0,05 ml [1 MBq]
^{90}Y	30	39	12083	564	375
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	0,072	21	98	68	2,4

¹⁾ Durchmesser/Höhe 40/16 mm, Füllvolumen 20 cm³, Glasdicke 2 mm
²⁾ Durchmesser/Länge 12/22 mm, Füllvolumen 2,5 cm³, Plastikdicke 1 mm

Tab. 1: Dosisleistung unter verschiedenen Expositionsbedingungen (ohne Bremsstrahlungsanteil) nach [2]

Spritzer zu hohen lokalen Hautexpositionen führen. Auch in diesem Fall ist der Dosisfaktor deutlich höher als bei ^{99m}Tc , z. B. ca. 170fach bei tropfenförmiger Kontamination (Tab. 1).

Dosismessgrößen für β -Strahlung und niederenergetische Photonenstrahlung (<15 keV) sind die Oberflächen-Personendosis $H_p(0,07)$ bzw. in der Ortsdosimetrie die Richtungs-Äquivalentdosis $H'(0,07, \Omega)$. Bei Teilkörperexpositionen der Extremitäten ist $H_p(0,07)$ ein geeigneter Schätzwert für die Hautdosis.

Der für Teilkörperexpositionen gültige Grenzwert für die Organdosis der Haut beträgt für beruflich strahlenexponierte Personen der Kategorie A gemäß Strahlenschutzverordnung 500 mSv pro Jahr [4].

Expositionssituation an Arbeitsplätzen

Zur Bewertung der Strahlenschutzsituation bei der Radioimmuntherapie wurden vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in 6 Kliniken Erhebungsmessungen zur Ermittlung repräsentativer Werte der Teilkörperexposition des Personals durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde bei 14 Markierungen und Applikationen von Zevalin® die lokale Hautdosis von 8 Radiochemikern bzw. MTRA sowie von 9 Ärzten gemessen.

Die Messungen erfolgten mit Thermolumineszenzdetektoren (TLD, $\text{LiF}:[\text{Mg,Cu,P}]$), die in

dünne PE-Folie eingeschweißt und mit perforierten Klebestreifen an der Innen- und Außenseite der Spitzen aller Finger beider Hände befestigt wurden (Abb. 8). Nach jeder Markierung bzw. Applikation wurden die TLD-Streifen entfernt und ausgewertet.

In den einzelnen Kliniken und bei unterschiedlichen Personen wurden sehr verschiedene individuelle Arbeitsweisen festgestellt, die sich deutlich auf die Strahlenexposition des Personals auswirkten und eine große Spannweite der gemessenen maximalen lokalen Hautdosis ergaben. Dies gilt sowohl bei der Präparation des Antikörpers (Markierung) als auch bei der Applikation (Tab. 2).

Hautdosis bei der Präparation

Vor allem bei der Präparation der Antikörper ist das Expositionsrisiko der Hände aufgrund der relativ großen Markierungsaktivität von 1,5 GBq und der zahlreichen z. T. diffizilen Arbeitsschritte sehr hoch. Bereits bei einer Markierung kann die lokale Hautdosis an den Fingerspitzen 100 mSv überschreiten, wenn nicht konsequent Maßnahmen zur Vermeidung von Expositionen getroffen werden. Im Extremfall lag die während einer Markierung gemessene maximale Hautdosis mit 600 mSv sogar über dem Jahresgrenzwert von 500 mSv. Ursachen waren wiederholtes Berühren unabgeschirmter Spritzen und des Reaktionsgefäßes mit den Fingern sowie eine flächenhafte Kontamination. In

Präparation (Markierung)	Klinik	MTRA Chem.	max. Dosis [mSv]	spez. Dosis [mSv/GBq]
	1	A	2,8	1,8
	1	A	2,6	2,7
	1	B	5,4	3,6
	1	B	2,1	1,4
	1	C	13	8,1
	1	C	8,0	5,3
	2	D	13	8,0
	3	E	7,5	5,0
	4	F	1,7	1,3
	5	G	80	54
	6	H	600	400

Applikation	Klinik	Arzt	max. Dosis [mSv]	spez. Dosis [mSv/GBq]
	1	A	0,9	0,8
	1	A	3,6	4,0
	1	B	0,8	0,7
	1	B	0,4	0,4
	1	B	0,5	0,5
	1	B	0,6	0,5
	1	C	1,1	0,8
	1	C	0,4	0,3
	1	D	4,1	3,1
	2	E	22	17
	3	F	1,7	2,5
	4	G	7,3	11
	5	H	2,6	2,2
6	I	27	23	

Tab. 2: Maximale lokale Hautdosis und spezifische Dosis bei der Präparation und Applikation von Zevalin®

einem weiteren Fall, bei dem die Spritzen ohne Abschirmung aufgezogen wurden, betrug die lokale Hautdosis 80 mSv.

Hautdosis bei der Applikation

Bei der Applikation ^{90}Y -markierter Antikörper hängt die Hautdosis des Arztes in erster Linie von der Injektionstechnik und den verwendeten Hilfsmitteln ab. Es wurden sehr unterschiedliche Verfahren praktiziert, die von den Applikationshinweisen des Herstellers z. T. stark abwichen. Die verschiedenen Praktiken spiegeln sich in der Höhe der Hautdosis und deren Verteilung über die Hände wider. Wie bei der Markierung traten in den meisten Fällen die höchsten Dosen an den Spitzen von Daumen und Zeigefinger der linken Hand (bei Rechtshändern) auf.

Empfehlungen zur Verringerung der Strahlenexposition

Von herausragender Bedeutung für die Reduzierung von Strahlenexpositionen des Personals ist die konsequente Verwendung der empfohlenen Abschirmungen für Spritzen, Aktivitätsfläschchen und das Reaktionsgefäß (Abb. 1). Beim Entnehmen von Aktivität ist darauf zu achten, dass die Abschirmung durch den mit einer Bohrung versehenen Deckel geschlossen ist. Anschließend sollte die Bohrung mit dem zugehörigen Acrylstopfen verschlossen werden. Analoges gilt für das Reaktionsgefäß.

Spritzenabschirmungen sollten grundsätzlich vom Aufziehen bis zur Entsorgung auf den Spritzen verbleiben, auch während der

Durchführung von Aktivitätsmessungen (siehe unten). Die Dosisleistung an einer mit 1 GBq ^{90}Y gefüllten ungeschirmten 5 ml-Spritze beträgt 43500 mSv/h (12083 $\mu\text{Sv/s}$, Tab. 1). Mit Spritzenabschirmungen, wie den in Abb. 2 gezeigten, lässt sich dieser Wert auf wenige mSv/h reduzieren. Auf deren Benutzung darf daher keinesfalls verzichtet werden.

Die mit einer Bleieinlage versehene Spritzenabschirmung (Abb. 2a) passt jedoch nicht in den Schacht der Aktivimeter aller Hersteller. Deshalb werden Aktivitätsmessungen vielfach ohne Abschirmung durchgeführt. Dieses Verfahren ist mit unnötigen zusätzlichen Expositionen verbunden und daher aus Sicht des Strahlenschutzes abzulehnen. Es lässt sich vermeiden, indem eine andere Abschirmung für 10 ml-Therapiespritzen (Abb. 2b, Herst.: Veenstra) verwendet und das Aktivimeter damit neu kalibriert wird. Zwar ist bei dieser Abschirmung die Schwächung der Bremsstrahlung wegen der fehlenden Bleieinlage geringer als beim Modell mit Blei. Dennoch ist die Abschirmwirkung ausreichend und die praktischen Vorteile wie bessere Ablesbarkeit des Volumens, leichtere Handhabung, sichere Spritzenfixierung und die problemlose direkte Verbindung mit einem Dreiweghahn erlauben insgesamt ein schnelleres Arbeiten und damit eine Reduzierung der Exposition. Diese Spritzenabschirmung wird daher nachdrücklich empfohlen.

Bereits zum Umsetzen des Rollrandfläschchens mit der angelieferten Aktivität aus der Lieferverpackung in die empfohlene Plexiglasabschirmung sind abstandsvergrößernde Hilfsmittel, z. B. Vialzangen, zu benutzen (Abb. 3). Auch das Öffnen und Desinfizieren des Fläschchens sollte



Abb. 1: Abschirmungen aus Acrylglas (Herst.: Biodex, Vertrieb: CIS Bio)



Abb. 2: Abschirmungen für 10 ml-Spritzen a: mit Blei-Inlay, b: ohne Blei-Inlay



Abb. 3: Greifer und Zange für Fläschchen

keinesfalls mit den Fingern, sondern mit geeigneten Werkzeugen (Spatel, Pinzette, Zange) erfolgen. Die Benutzung derartiger Hilfsmittel wird ebenfalls empfohlen, wenn aktive Spritzen mit Kanülen, Schlauchverlängerungen u. ä. verbunden bzw. von diesen getrennt werden (Abb. 4 und 5). Gleiches gilt für den Umgang mit kontaminierten bzw. Restaktivität enthaltenden Gefäßen. Das betrifft auch die aktiven Chromatographiestreifen, an denen trotz vergleichsweise geringer Aktivität in unmittelbarer Nähe relativ hohe Dosisleistungen auftreten. Das direkte Berühren mit den Fingern ist daher zu vermeiden.

Die ^{90}Y -Markierungen sollten an einem separaten Arbeitsplatz, z. B. unter einem dafür reservierten Abzug erfolgen. Zum Schutz vor Expositionen der Augen und des Oberkörpers vor Direktstrahlung und Kontamination (Spritzer) wird die Benutzung einer zusätzlichen Abschirmung aus Plexiglas (Mindestdicke 6 mm) empfohlen. Zweckmäßig ist eine Box mit seitlichen Öffnungen für die Arme oder eine Handschuhbox aus Plexiglas. Sind häufiger Markierungen durchzuführen, sollte zum Schutz des Oberkörpers vor Bremsstrahlung das Plexiglas im Bereich des Oberkörpers durch Blei ergänzt (Abb. 5) oder durch Bleiglas ersetzt werden.

Bei der Präparation und bei der Applikation lässt sich die Strahlenexposition auch durch die Auswahl geeigneter Therapiespritzen beeinflussen. Es wird empfohlen, ausschließlich Perfusorspritzen zu benutzen, auch bei manueller Applikation. Diese Spritzen erleichtern wegen der

guten Gleitfähigkeit des Kolbens das Aufziehen und Injizieren der hochviskosen Lösung und verringern so die Kontaktzeit und damit die Hautdosis. Zusätzlich besitzen Perfusorspritzen eine höhere Dichtheit gegen retrograden Aktivitätsaustritt und bieten daher besseren Schutz vor Kontaminationen.

Da trotz des Gebrauchs von Latexhandschuhen wiederholt Hautkontaminationen festgestellt wurden, gelten diese als unsicher. Deshalb sollten Vinyl- oder Nitrilhandschuhe getragen werden.

Großen Einfluss auf die Hautdosis des Arztes haben die Technik der Applikation des ^{90}Y markierten Antikörpers sowie deren Dauer. Erfolgt eine manuelle Infusion über mehrere Minuten, so sollte in den Injektionspausen der Abstand zu den Aktivität enthaltenden, wenig abgeschirmten Teilen vergrößert werden. Spritzenabschirmungen sind grundsätzlich im hinteren Bereich anzufassen (Abb. 5 und 8).

Wird eine Infusion mittels Spritzenpumpe (Perfusor) und Perfusorschläuchen durchgeführt (Abb. 7), ist die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes besonders wichtig. In der Nähe der Schläuche und ggf. zusätzlicher Sterilfilter treten sehr hohe Dosisleistungen auf, die zu erheblichen Strahlenexpositionen führen können. An der Oberfläche einer 10 cm-Infusionsverlängerung wurde z. B. ein Wert von etwa 3,4 Gy/h ($\approx 1\text{mSv/s}$) errechnet, wenn 1 GBq in 10 ml Lösung appliziert werden. Das direkte Berühren von Schläuchen u. ä. mit den Fingern ist also zu vermeiden. Auch das

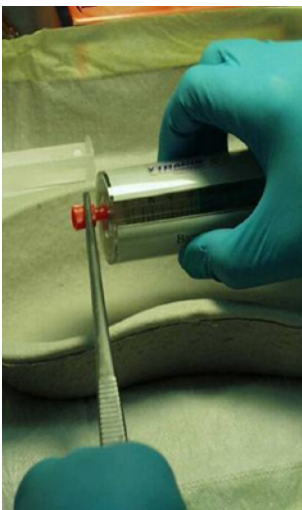


Abb. 4: Benutzung einer Pinzette als Abstandshalter

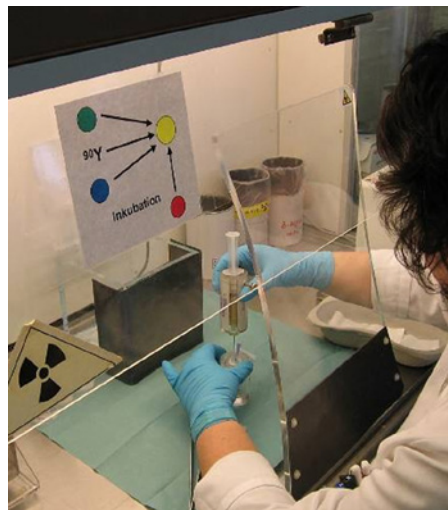


Abb. 5: Arbeitsplatz zur Markierung von Antikörpern mit β -Strahlern (Zusatzabschirmung Eigenbau)



Abb. 6: Empfohlener Trageort des amtlichen Beta-Photonen-Fingerring-Dosimeters



Abb. 7: Infusion mit Perfusorpumpe über Schläuche



Abb. 8: Direkte Injektion in Braunüle

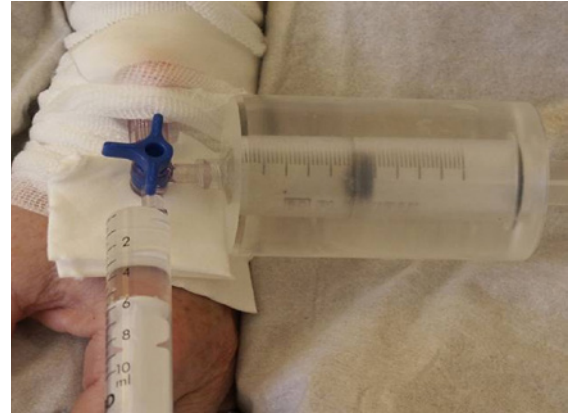


Abb. 9: Injektion über Dreiwegehahn (Spritzenabschirmung Eigenbau)

Verbinden bzw. Trennen von Infusionshilfsmitteln, die Aktivität enthalten, sollte nicht mit den Fingern sondern mit Hilfe von Werkzeugen erfolgen (Abb. 4 und 5). Mit zunehmender Anzahl von Verbindungsstellen steigt zudem die Wahrscheinlichkeit von Undichtheiten und damit das Kontaminationsrisiko. Schließlich lassen sich Spritzen mittels Perfusor in der Regel nur ohne Abschirmung applizieren. Aus Sicht des Strahlenschutzes ist daher die Applikation radioaktiver Lösungen mit einer Spritzenpumpe nicht vorteilhaft und es sind Techniken der direkten Injektion zu bevorzugen.

Möglichkeiten der direkten i. v. Injektion ohne Infusionsverlängerung zeigen die Abb. 8 und 9. Bei der Applikation mittels Dreiwegehahn können Hautdosen von einigen mSv auftreten, besonders wenn alternierend ^{90}Y - und NaCl-Lösung injiziert werden und der Hahn mehrfach mit den Fingern bedient wird. Auch für diese Manipulationen sollten deshalb Abstandshalter benutzt werden. Zweckmäßig ist ein Stab mit formschlüssiger Verbindung zum Dreiwegehahn, der bislang jedoch kommerziell nicht erhältlich ist.

Eine weitere Möglichkeit zur Verringerung der Kontaktzeiten mit der ^{90}Y -Lösung und damit der Strahlenexposition besteht in der Optimierung der Arbeitsorganisation und der Vorbereitung des Arbeitsplatzes in Verbindung mit einem ausreichenden (inaktiven) Training der Arbeitsschritte.

Überwachungsmaßnahmen

Vor dem Verlassen eines Kontrollbereiches, in dem mit offenen radioaktiven Stoffen

umgegangen wird, sind an Personen und beweglichen Gegenständen Kontaminationskontrollen durchzuführen [4]. Insbesondere die Hände sowie Gegenstände, die aus dem Kontrollbereich mitgeführt werden sollen, sind durch Messungen zu überprüfen [5].

Zur Kontrolle der Einhaltung des Grenzwertes für die Teilkörperdosis sind geeignete Personendosimeter zu tragen. Für die gemischten Strahlungsfelder bei der Radioimmuntherapie sind Beta-Photonen-Fingerringdosimeter bei den zuständigen amtlichen Personendosismessstellen anzufordern.

Der optimale Trageort des Dosimeters hängt von den Expositionsbedingungen ab und ist entsprechend dem individuellen Arbeitsverhalten festzulegen. Das übliche Tragen am Grundgelenk des Mittel- oder Ringfingers mit nach außen gerichtetem Detektor führt oft zu einer erheblichen Unterbewertung der tatsächlichen Hautdosis. Das Dosimeter müsste möglichst an dem Fingerglied oder -gelenk des Fingers befestigt werden, das bei den expositionsrelevanten Arbeitsschritten den geringsten Abstand zur Quelle hat. Da Dosimeter an den Fingerspitzen jedoch das Arbeiten behindern, wird als Kompromiss das Grundglied des Zeigefingers der nichtdominanten Hand als Trageort des amtlichen Beta-Photonen-Fingerringdosimeters für das gesamte nuklearmedizinische Personal empfohlen (Abb. 6). Der Detektor (TLD) ist dabei auf der der Strahlenquelle zugewandten Seite, d. h. in der Regel palmar zu tragen. Im Rahmen des europäischen Forschungsprojekts ORAMED [6] durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass dann allerdings die Maximaldosis um den Faktor 6 unterschätzt wird [7].

Zusammenfassung

- Bei der Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Y-markierten Antikörpern kann die Exposition durch β -Strahlung beim Personal zur Überschreitung des Jahresgrenzwertes für die Hautdosis von 500 mSv führen, wenn der Strahlenschutz vernachlässigt wird.
- Die optimale Vorbereitung des Arbeitsplatzes, kombiniert mit (inaktivem) Training der zur Markierung und zur Applikation des Antikörpers erforderlichen Arbeitsschritte, kann die Expositionszeit verringern.
- Expositionen durch β -Strahlung können drastisch gesenkt werden, wenn der direkte Kontakt zu Gefäßen, die Aktivität enthalten, oder kontaminierten Teilen konsequent vermieden wird.
- Die Verwendung von Abschirmungen bzw. abstandsvergrößernden Hilfsmitteln ist die effektivste Strahlenschutzmaßnahme.
- Injektionen von Radiopharmaka sollten in möglichst kurzer Zeit und auf kurzem Wege (wenig Infusionshilfsmittel) erfolgen, wenn dies aus medizinischer Sicht vertretbar ist.
- Nitril- oder Vinylhandschuhe schützen besser vor Hautkontaminationen als Latexhandschuhe, die für die verwendeten Radionuklidlösungen nicht ausreichend dicht sind.
- Kontaminationskontrollen sind regelmäßig durchzuführen, insbesondere vor dem Verlassen des Kontrollbereiches. Auch nicht sichtbare kleinste Spritzer können hohe Hautdosen verursachen.
- Beta-Photonen-Fingerringdosimeter sind nahe dem Grundgelenk des Zeigefingers der nichtdominanten Hand zu tragen.
- Unterweisungen des Personals zum Risiko von Hautexpositionen beim Umgang

mit β -Strahlern sind erforderlich und verbessern die Akzeptanz notwendiger Strahlenschutzmaßnahmen.

- Bei Einhaltung der Anwendungsvorschriften und der empfohlenen Strahlenschutzmaßnahmen, sind Überschreitungen von Grenzwerten der Personendosis des Personals nahezu ausgeschlossen.

Literatur

- [1] Strahlenschutz bei der Therapie mit β -Strahlern in flüssiger Form im Rahmen einer Brachytherapie, Radiosynoviorthese und einer Radioimmuntherapie, Empfehlungen und Stellungnahmen der Strahlenschutzkommission 2003, Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 52, 2005
- [2] Radionuclide and radiation protection data handbook 2002. Radiation Protection Dosimetry 98 (1), Nuclear Technology Publishing, Ashford 2002
- [3] H. G. Vogt, H. Schultz, Grundzüge des praktischen Strahlenschutzes, 3. Auflage, Hanser Verlag München Wien, 2004, S. 419.
- [4] Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV). Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 38 vom 20.07.2001
- [5] Anforderungen an die Kontaminationskontrolle beim Verlassen eines Kontrollbereichs (§ 44 der Strahlenschutzverordnung), Bekanntmachung einer Empfehlung der Strahlenschutzkommission) vom 5. Juni 2002, BAnz. Nr.143a vom 3.8.2002
- [6] <http://www.oramed-fp7.eu/>
- [7] Rimpler A, Barth I, Ferrari P, Baechler S, Carnicer A, Donadille L, Fulop M, Ginjaume M, Mariotti M, Sans-Merce M, Gualdrini G, Krim S, Ortega X, Ruiz N, Vanhavere F, Extremity exposure in nuclear medicine therapy with ⁹⁰Y-labelled substances: Results of the ORAMED project. Radiation Measurements 46: 1283-1286, 2011

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Impressum:

Bundesamt für Strahlenschutz
Öffentlichkeitsarbeit
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Telefon: + 49 (0) 30 18333 - 0
Telefax: + 49 (0) 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de
E-Mail: ePost@bfs.de

Stand: August 2013

Als Ansprechpartner beim BfS stehen Ihnen zur Verfügung:

Frau Barth, Tel.: 030 18333 4511
Fax: 030 18333 4515, E-Mail: ibarth@bfs.de

Herr Rimpler, Tel.: 030 18333 4516
Fax: 030 18333 4515, E-Mail: arimpler@bfs.de