Vraagstuk Besmetting met ^{225}Ac

Ho Sze Chan

hosze.chan@alfarim.com

R&D Manager AlfaRim Medical bv

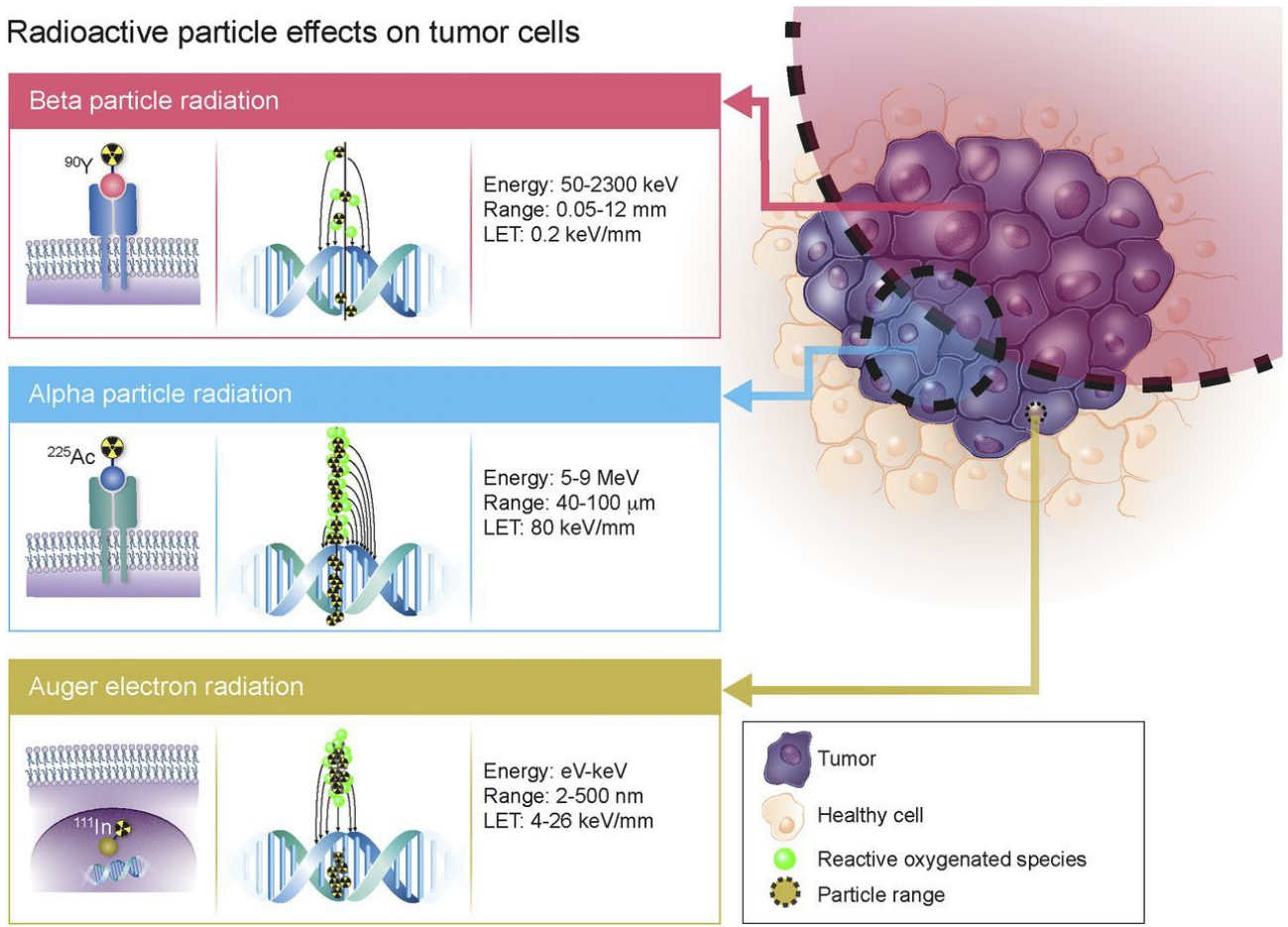
Algemeen bestuurslid KNCV-RS

AlfaRim Medical bv



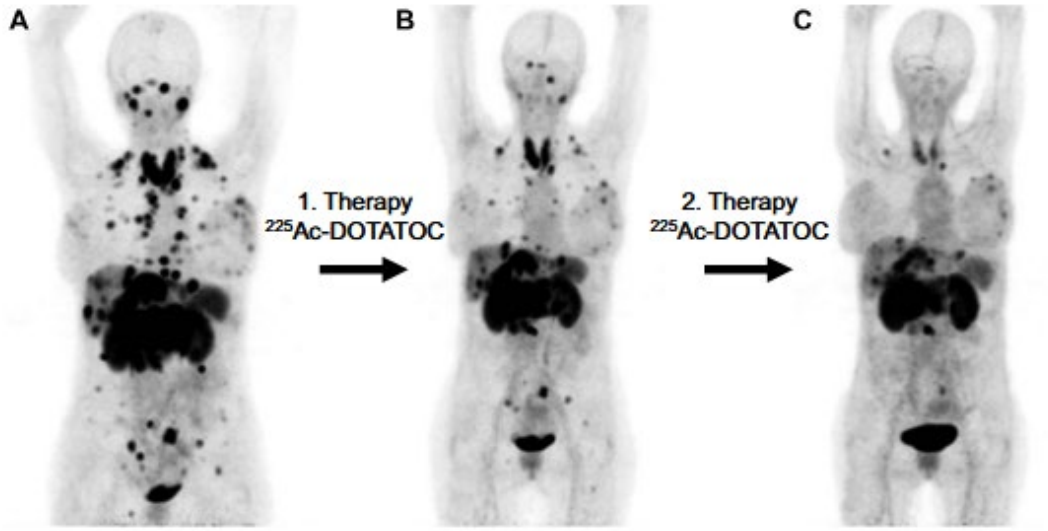
- Focus op de productie van ^{225}Ac (alfa emitter)
- Productie ^{225}Ac door ^{226}Ra ($t_{1/2}$=1600 y) te bestralen met protonen
  - Medische cyclotron
- Plan: Faciliteit te bouwen in NL
  - Stralingshygiëne
  - GMP
- Mijn werkzaamheden binnen bedrijf
  - R&D manager → verantwoordelijk voor alle (radio)chemische aspecten voor de productie
  - Stralingsdeskundige (ACD/CD)

Alfa emitters voor therapeutisch doeleinden



Poty, Journal of Nuclear Medicine June 2018, 59 (6) 878-884

Waarom ^{225}Ac?



Current Radiopharmaceuticals, 2018, 11, 200-208

- $t_{1/2}$=9,9 d
- Verval via 4 α and 2 β^- tot “stabiele” ^{209}Bi
- Verschillende productie routes
- Veelbelovende klinische resultaten
- Hoge therapeutische effectiviteit
- Beperkte toxiciteit

Vraagstuk

- Onderzoeker heeft een besmetting met ^{225}Ac opgelopen tijdens werkzaamheden
  - Ze begon om 12:15 pm met labeling van ^{225}Ac en dotataat→ labeling duurt 45 min
  - Ze nam het gelabeld product van het lab A naar lab B om deze later te analyseren
  - Ze ging lunchen, zonder haar handen te controleren (foei!)
  - Na het lunchen ging ze verder met haar werkzaamheden
  - Om 14:10 was ze klaar met haar werkzaamheden en verliet ze het lab → HVM → rechterhand besmetting geconstateerd (Oepsie!)
  - Na haar handen te wassen was besmetting weg

Gegevens

- $e(50)_{inh,\ werkers}$ van ^{225}Ac-dotataat: $6{,}5.10^{-6}$ $Sv.Bq^{-1}$
- $e(50)_{ing,\ werkers}$ van ^{225}Ac-dotataat: $2{,}4.10^{-8}$ $Sv.Bq^{-1}$
- $^{225}AcCl_3$/$^{225}Ac\ (NO_3)_3$ labeling met dotataat (peptide), niet vluchtig
- Voor het bepalen van de huiddosis speelt alfa-straling geen rol
- Bijlage blz 10: p-, q- en r-waarden uit de bijlage radionucliden-laboratorium
- Bijlage blz 11: Vereenvoudigde vervalschema van ^{225}Ac en de dochters

Vraag 3.1a

Bepaal de waarden van de laboratorium- en ventilatieparameters q en r, waaraan het laboratorium tenminste moet voldoen om deze labeling toe te staan.

- $e(50)_{inh,\ werkers}$ van ^{225}Ac-dotataat: $6{,}5.10^{-6}$ Sv.Bq^{-1}
- $A_{max} = \frac{0{,}02\ Sv}{e(50)} 10^{p+q+r}$
  - $A_{max} = \frac{0{,}02\ Sv}{6{,}5*10^{-6} Sv.Bq^{-1}} 10^{p+q+r}$
  - $A_{max} = 3076\ Bq \times 10^{p+q+r}$
  - $A_{max} = 3076\ Bq \times 10^{-2+q+r}$
  - $A_{max} = 31\ Bq \times 10^{q+r}$

- Voor de labeling wordt $2{,}8.10^6$ Bq gebruikt
  - $A_{max} \geq 2{,}8.10^6$ Bq
  - $31 \text{ Bq}.10^{q+r} \geq 2{,}8.10^6$ Bq
  - $10^{q+r} \geq 9{,}0.10^4$
  - $q+r \geq 5$, r mag nooit groter dan q
    - q=3 en r=2

Is de bijlage radionucliden-laboratorium geschikt voor alfa-emitters?

- *Hoge e(50)-waardes in het algemeen*

Vraag 3.1b

Bijdrage van de labeling aan de belastingsfactor van het lab:

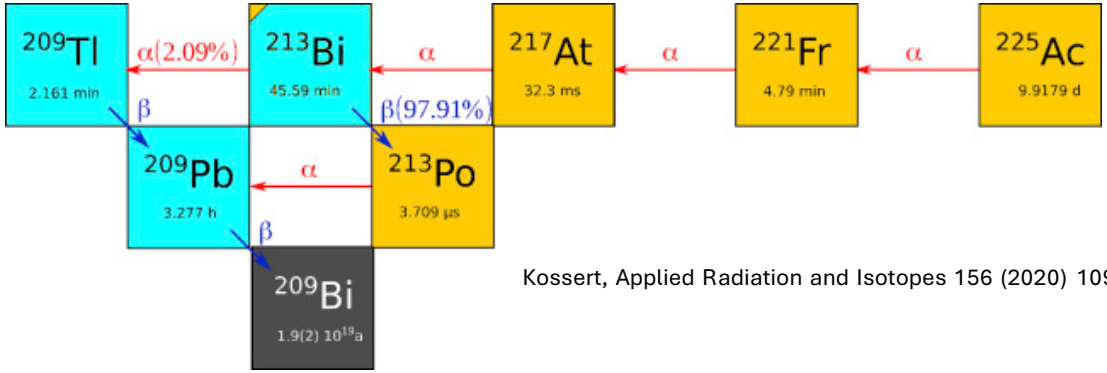
- $Belastingsfactor = \sum_i \frac{t_i}{40h} \times \frac{A_i}{A_{max}}$
- 45 min = 0,75 h
- $\frac{t_i}{40h} \times \frac{A_i}{A_{max}} = \frac{0{,}75h}{40h} \times \frac{2{,}8.10^6 Bq}{3{,}1.10^6 Bq} = 0{,}017$

Vraag 3.2

Aanvullende gegevens:

- HVK netto teltempo is 48 tps
- Telrendement van HVK: 0,19 tps per Bq ^{225}Ac, in evenwicht met dochters
- Vuistregel voor het geabsorbeerde huiddosistempo van zuivere β (y=1): D_{huid} = 2 mGy.h^{-1}.kBq.cm^2
- De verwachte geabsorbeerde huiddosis van de besmette huid met behulp van de vuistregel
- Aanname: ^{225}Ac in evenwicht met dochters en activiteit vanaf moment van besmetting tot meting niet is verdwenen
- Aanname omvang van de besmetting van de huid (in cm^2): 10 cm^2
- Aanname duur van besmetting (maximale blootstellingsduur):
  - 14:10pm-12:15pm → 115 min = 1,92 h

Vraag 3.2



Kossert, Applied Radiation and Isotopes 156 (2020) 109020

- Gemeten activiteit: 48 [tps]/0,19 [tps/Bq] = 253 Bq = 0,25 kBq
- Oppervlaktebesmetting: 0,25 [kBq]/10 [cm^2] = 0,025 kBq.cm^{-2}
- ^{225}Ac in evenwicht met dochters→ totale β-deeltjes uitgezonden= 0,97 + 1,0 = 1,97
- Geabsorbeerde dosistempo van de bestraalde huid:
  - 2 [mGy.h^{-1}.kBq.cm^2] × 1,97 × 0,025 [kBq.cm^{-2}] = 0,10 [mGy.h^{-1}]
- De maximale te verwachten geabsorbeerde huiddosis:
  - H_{huid} = 0,10 [mGy.h^{-1}] × 1,92 [h] = 0,19 mGy

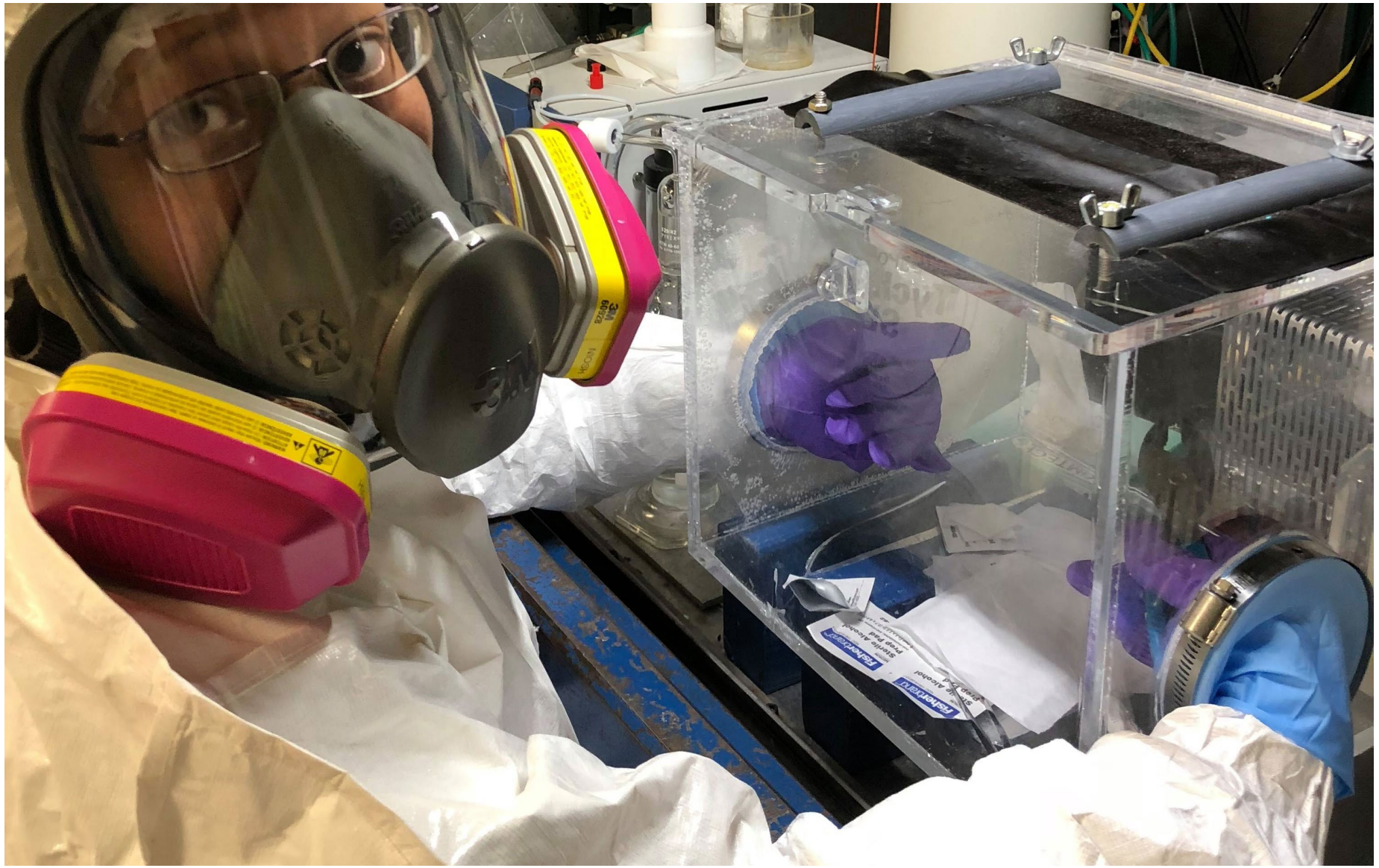
Vraag 3.3

- Bereken de effectieve volgdosis voor de betrokken werknemer ten gevolge van ingestie van ^{225}Ac
- Extra gegevens:
  - De gemeten besmetting is 10% van de oorspronkelijke besmetting, t=0 → 2530 Bq = 2,5 kBq
  - Tijdens de lunch 90% van de activiteit binnen gekregen→ 2,3 kBq
- De effectieve volgdosis:
  - $E(50)_{ing} = 2{,}4.10^{-8}\ [Sv.Bq^{-1}] \times 2{,}3.10^{3}[Bq] = 5{,}5.10^{-5}\ Sv = 55\ \mu Sv$

Vraag 3.4

- Scenario:
  - Geabsorbeerde huiddosis = 0,19 mGy
  - Besmetting bijna 2 uur aanwezig
  - Tijdens lunch 90% van de activiteit binnengekregen
  - Besmetting bij t=0 is 10× zo hoog
- De geschatte geabsorbeerde huiddosis in dit scenario:
  - 0,19 mGy × ½ × 10 + 0,19 mGy × ½ ~ 1,0 mGy

Suggesties van maatregelen om zulke incidenten te voorkomen in de toekomst


3M
6092B
Sterile Alcohol
Prep Pad