

RISICOANALYSE IN EEN PROEFDIERFACILITEIT



Rick Havinga

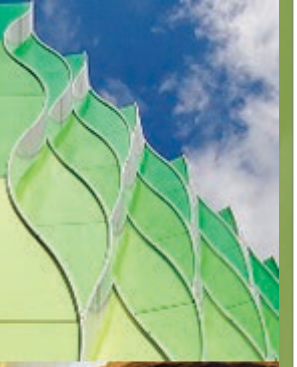
Stralingscommissaris entiteit Geneeskunde & Farmacie

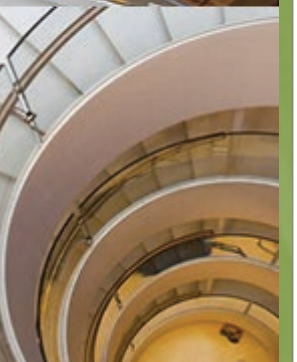
Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

umcg

27-02-2020



CDL 1974-2009





Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

umcg

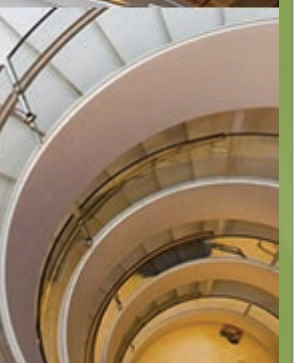
CDP 2009-heden

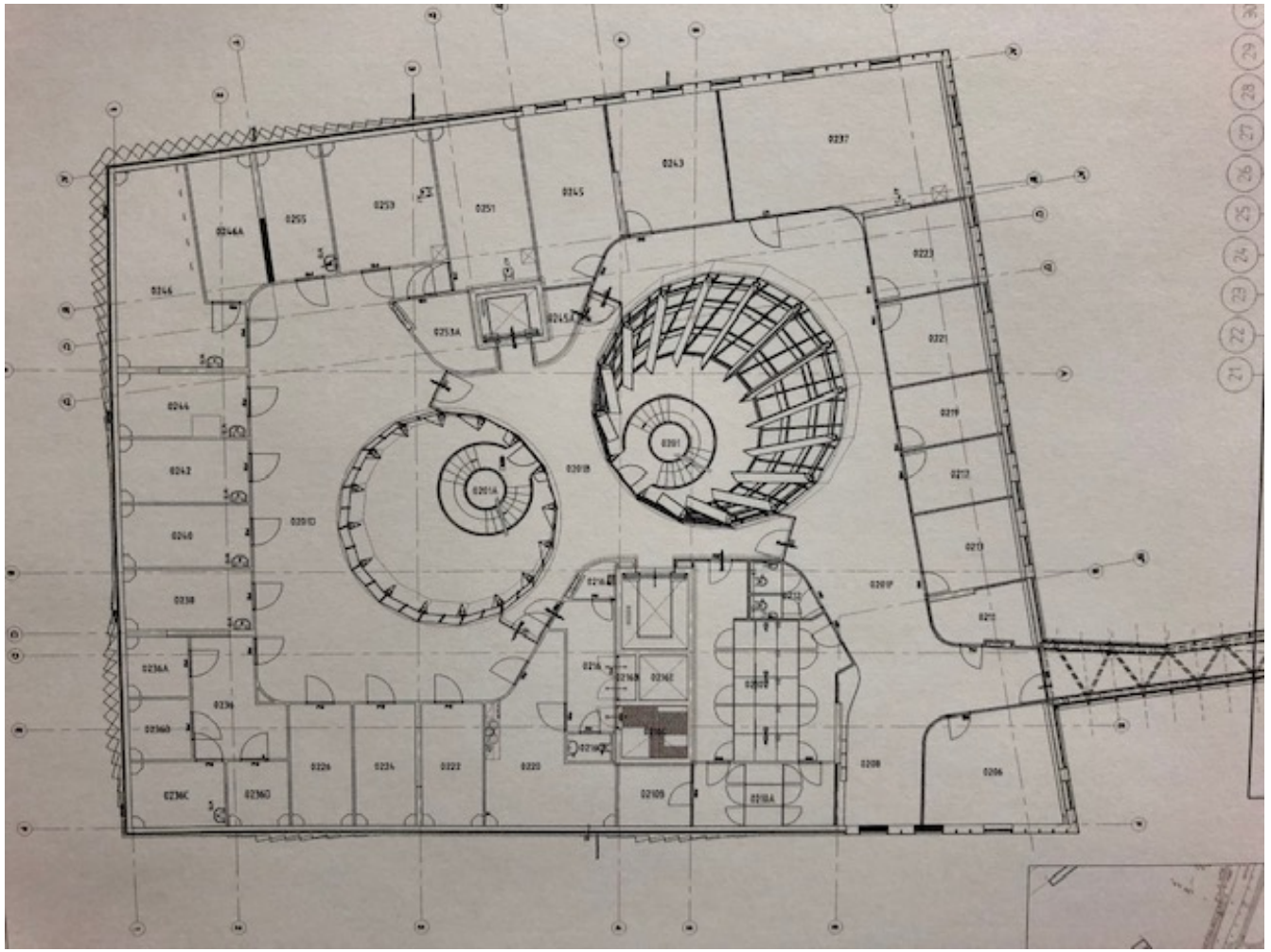










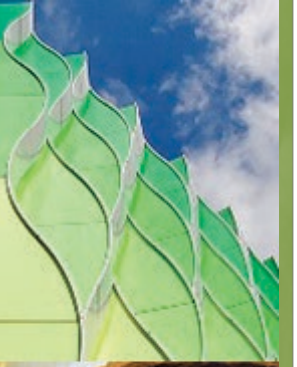


Central Animal Facility Groningen

university of groningen

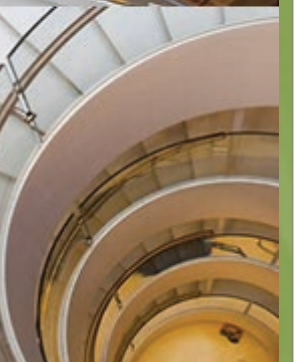
umcg

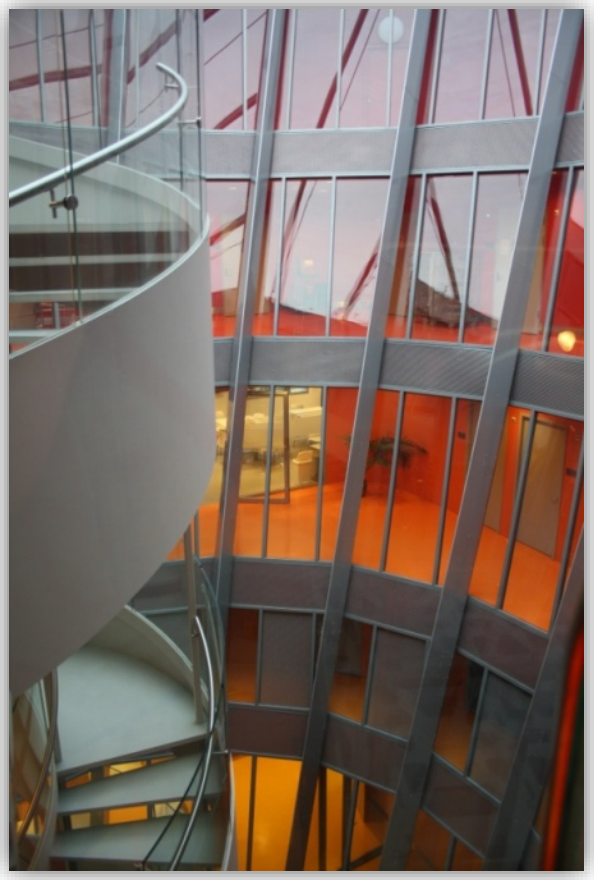
27-02-2020

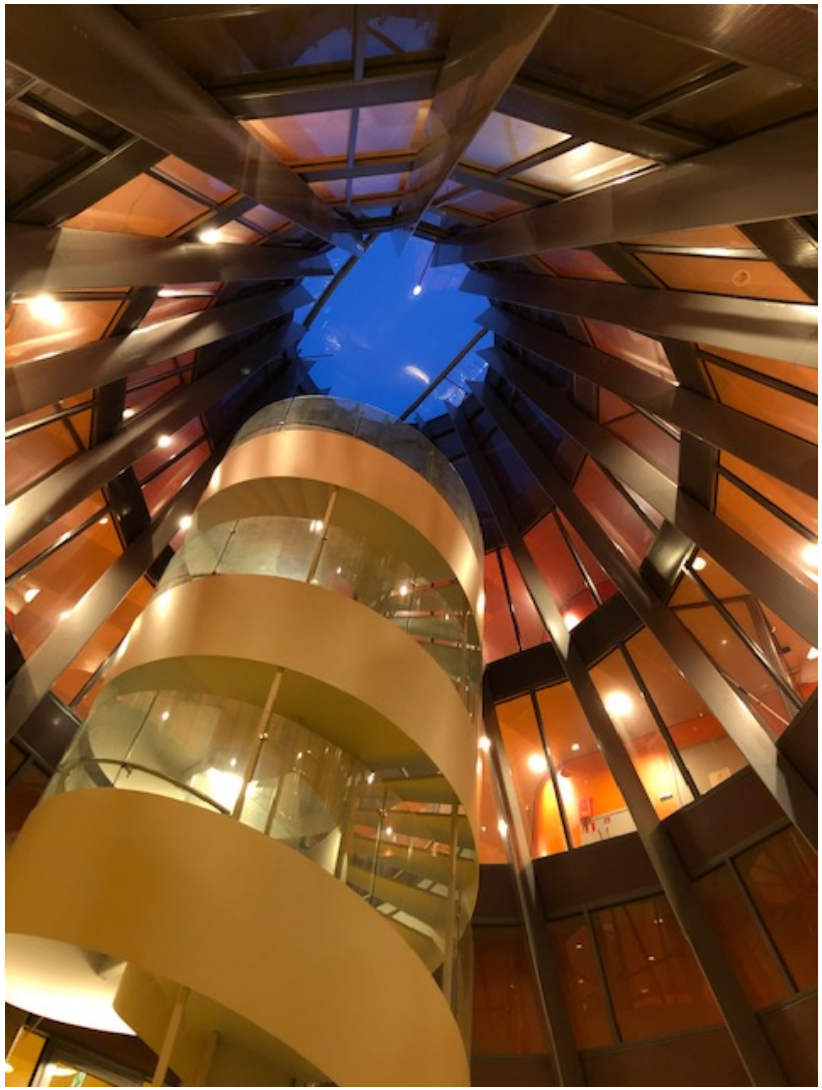












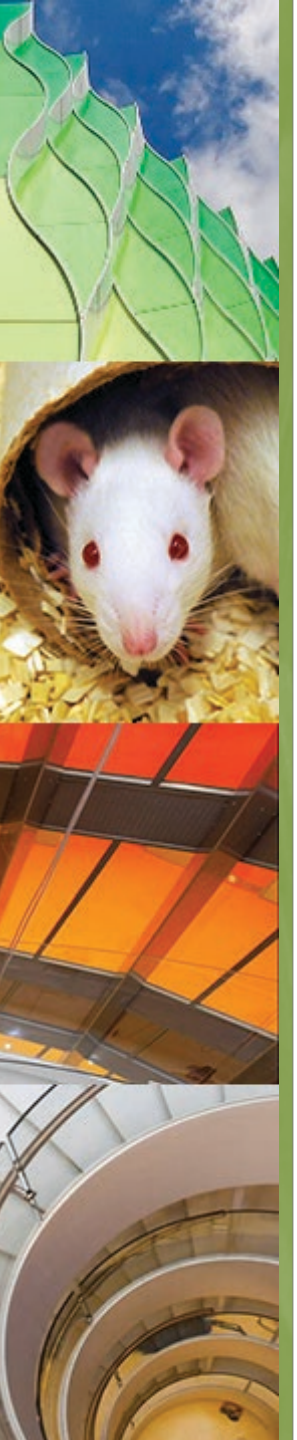


Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

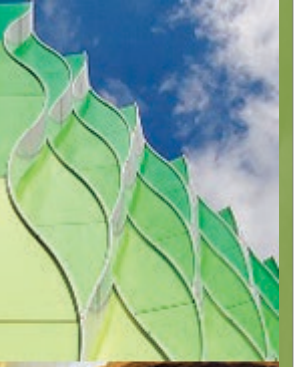
umcg

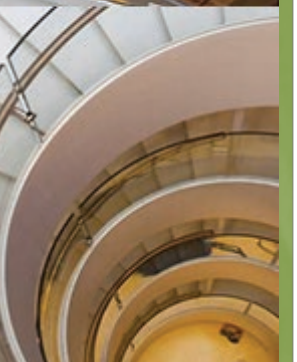
27-02-2020



INHOUD PRESENTATIE

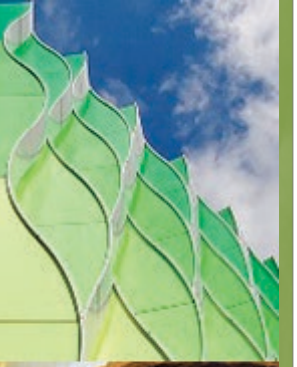
- **CDP algemeen**
- **Eigen onderzoek**
- **Interne Toestemmingen CDP**
- **Aanvraag (RA-) dierexperiment**
- **Risico-inventarisatie**
- **Voorschriften**

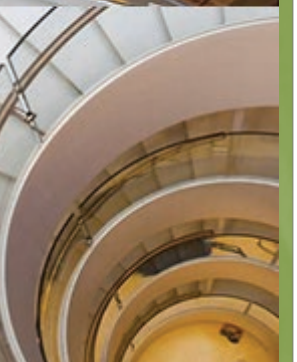


TAKEN CDP

- **Faciliteren onderzoek – theoretisch (studies/grants)**
- **Faciliteren bij aanvragen projectvergunning (CCD/IvD)**
- **Verzorging proefdieren**
- **Faciliteren onderzoek - praktisch (infrastructuur + breeding)**
- **Biotechnische ondersteuning (licht invasief + complex)**
- **Onderwijs**
- **Voorlichting**



WIE WERKEN ER BIJ DE CDP

- Dierverzorgers
- Biotechnici
- Schoonmakers
- Microchirurgisch team
- Dierenartsen

- *Onderzoekers*

- Kwaliteitsfunctionarissen
- Biologische Veiligheidsfunctionaris
- Stralingsdeskundige
- Coördinator gebouwbeheer & transport
- Financieel beheerder
- Secretariaat
- Management
  - Directeur
  - Adjunct-directeur
  - Manager bedrijfsvoering
  - MT



Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

umcg

PROEFDIEREN

In totaal +/- 13.000 dieren:

- **Muizen** **(70 %)**
- **Ratten** **(10 %)**
- **Cavia's** **(< 1 %)**
- **Vissen** **(20 %)**





FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

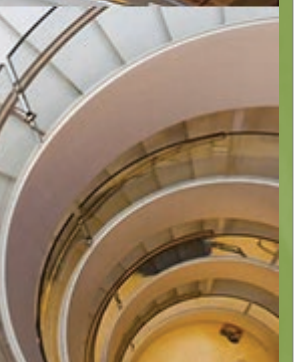
- **Enterohepatic Circulation**
- **Biliary excretion**
- **Cholestasis**
- **Bile acids**
- **Cholesterol**
- **Lipiden**

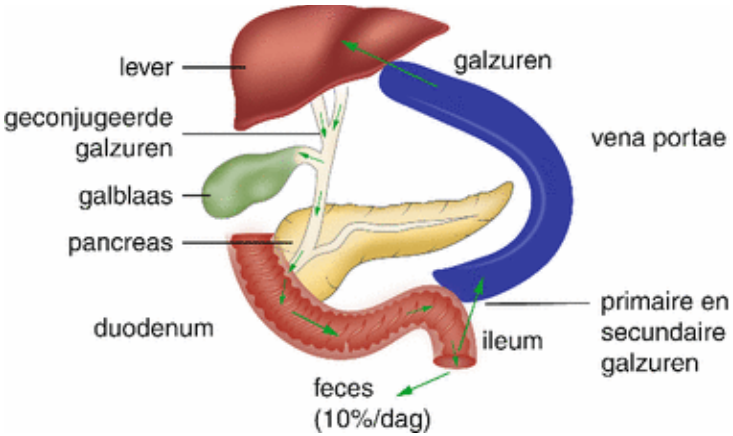
Statines

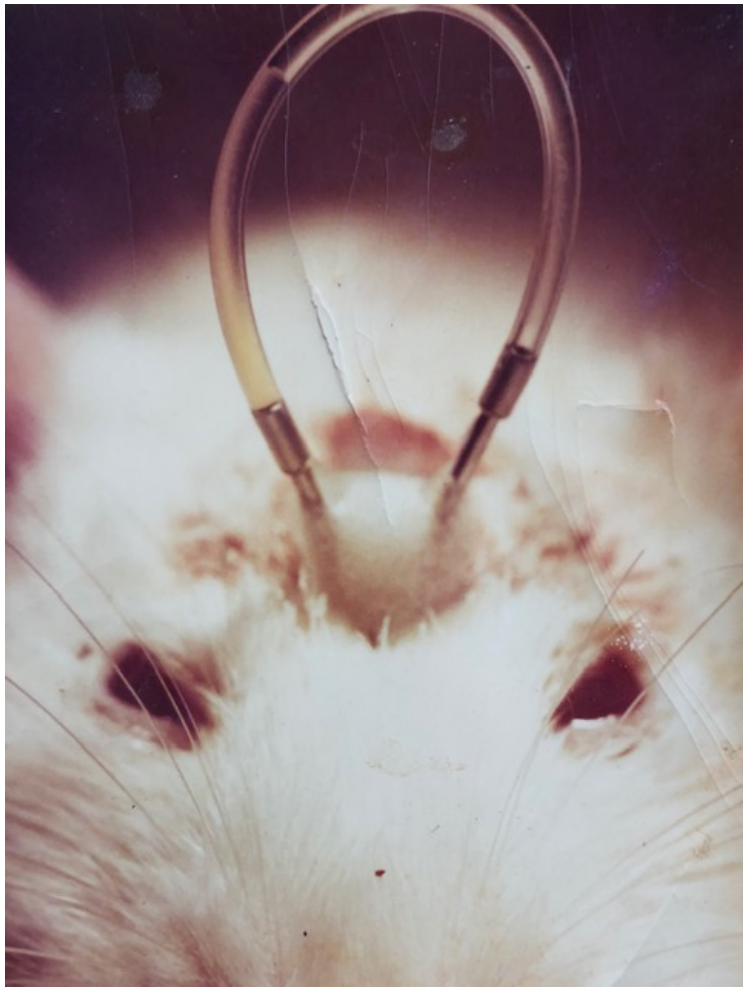










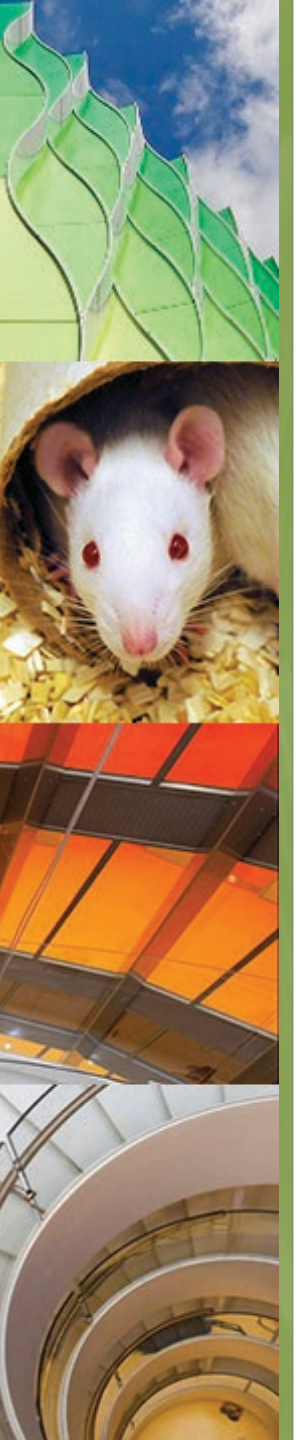


Central Animal Facility GRONINGEN

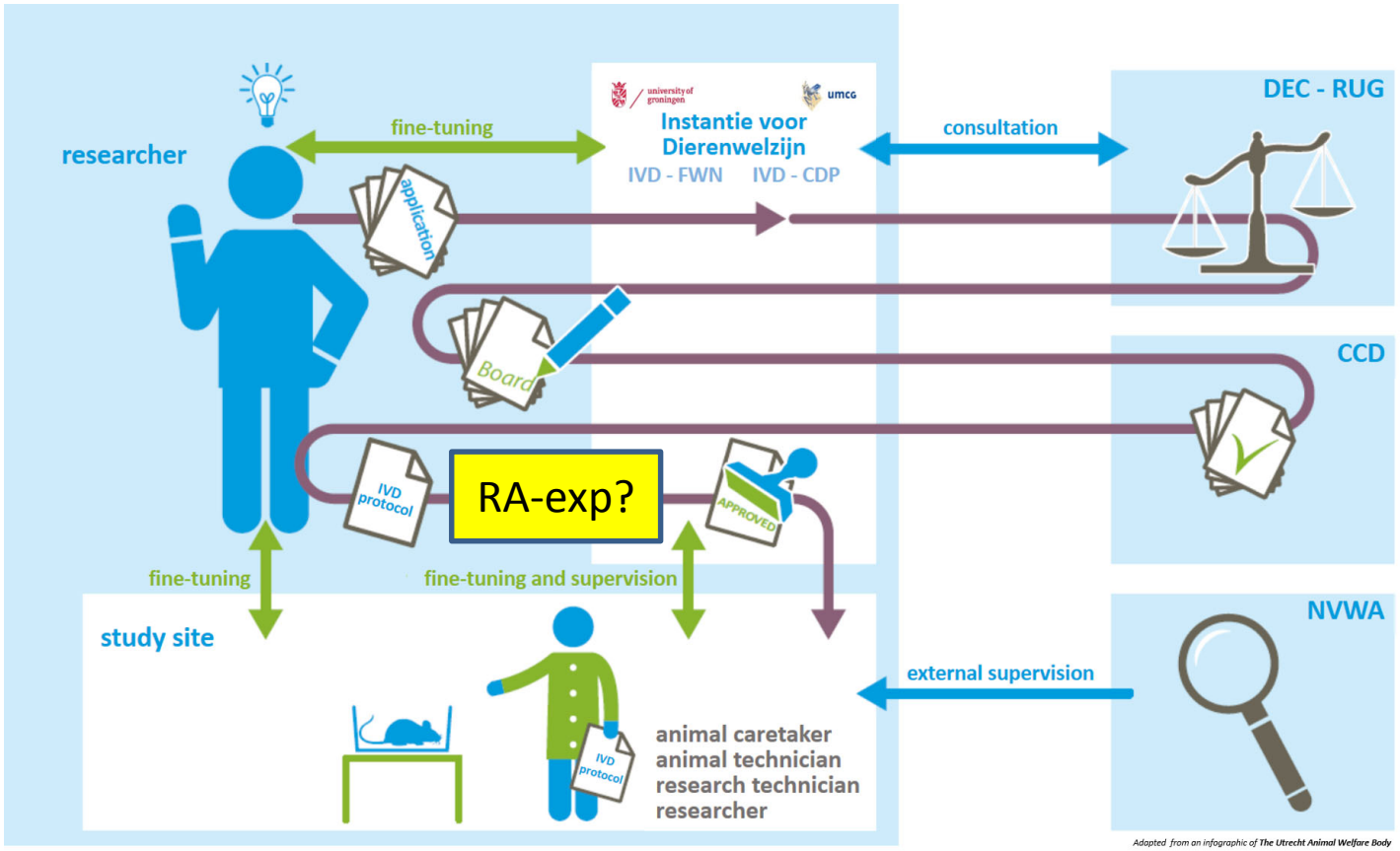
university of groningen

umcg

27-02-2020

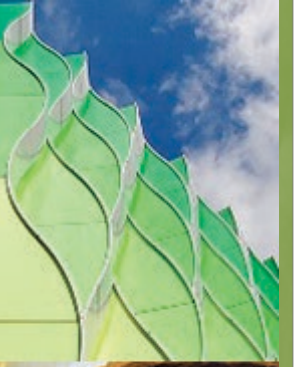


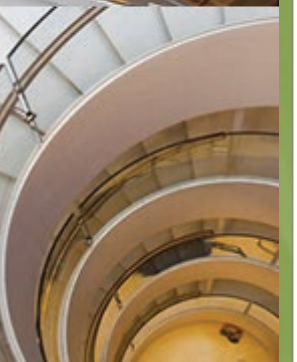
AANVRAAG DIEREXPERIMENT



WOD: “nee, tenzij…”

KEW: rechtvaardiging + ALARA



AANVRAAG RA-nummer

- **IVD/STUDIE NUMBER:**

- **AANVRAGER RA-PROTOCOL (VRS-D of hoger)**

Naam: Afdeling: Mobiele nummer: E-mail:

- **PARTICIPERENDE VRS-D/5B WERKERS**

Naam, rol in experiment, VRS-D/5B gecertificeerd?

- **EXPERIMENT**

Proefdier, isotoop, chemische vorm, MBq/dier, concentratie MBq/ml, aantal dieren

- **BIOLOGISCH GEDRAG**

Verdeling, uitscheiding (adem/urine/faces), rest-activiteit dier/kadaver

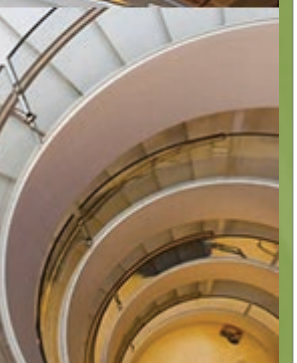
- **WERKPROTOCOL**

Proefopzet, toediening, tijdschema, hoeveel bloed per afname, welke organen

- **RECHTVAARDIGING**

Duidelijk maken dat er geen alternatieven zijn en dat ALARA is toegepast.

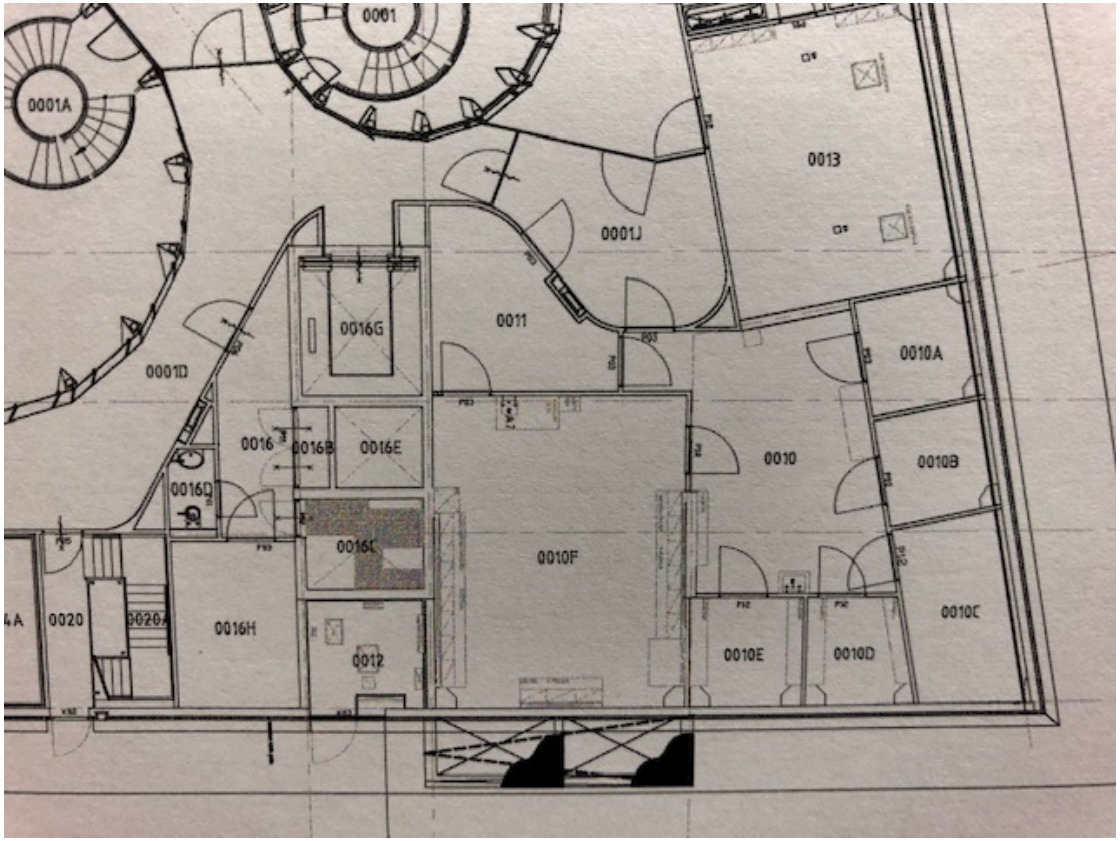


INTERNE TOESTEMMING CDP

GF- 09-L-002 **C-laboratorium**

- ^{3}H
- ^{11}C
- ^{13}N
- ^{14}C
- ^{15}O
- ^{18}F
- ^{35}S
- ^{51}Cr
- ^{89}Zr
- ^{90}Y
- ^{99m}Tc
- ^{111}In
- ^{123}I
- ^{125}I
- ^{131}I
- ^{177}Lu



Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

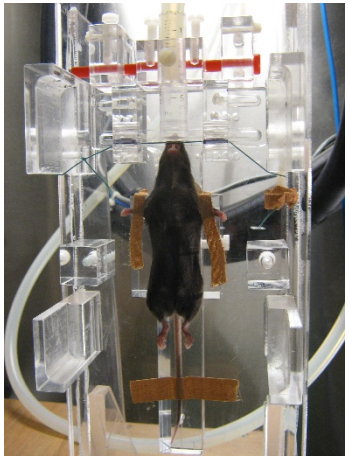
umcg

27-02-2020

INTERNE TOESTEMMING CDP

GF-09-T-001

- **X-RAD (320 kV)**





Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

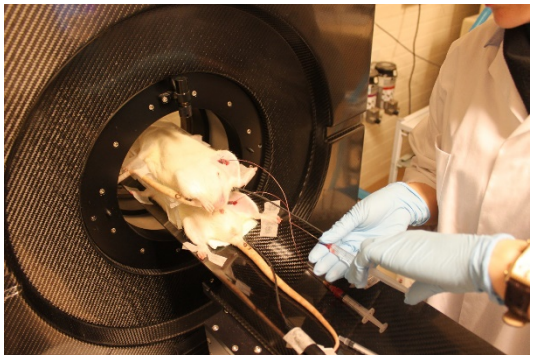
umcg

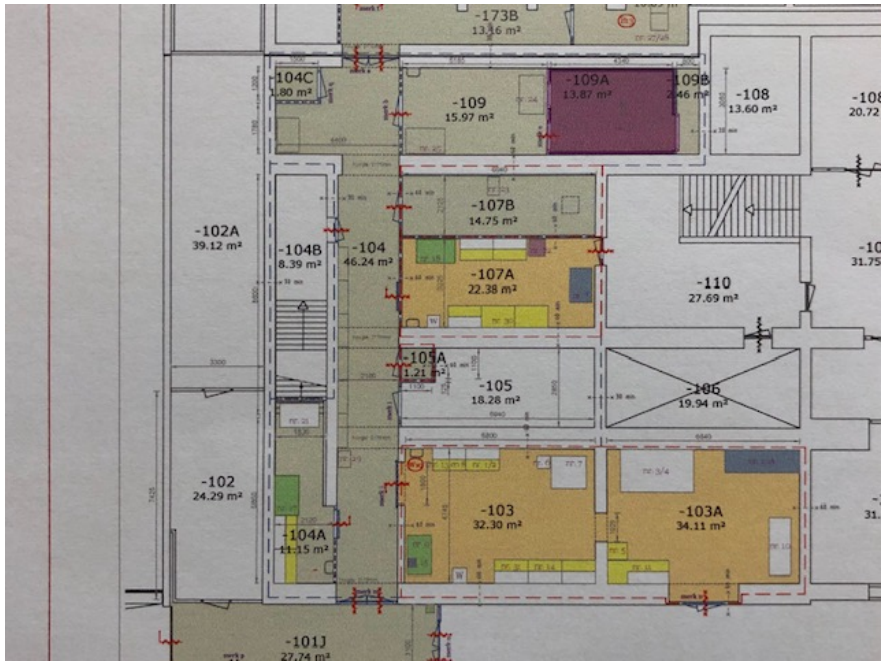
INTERNE TOESTEMMING CDP

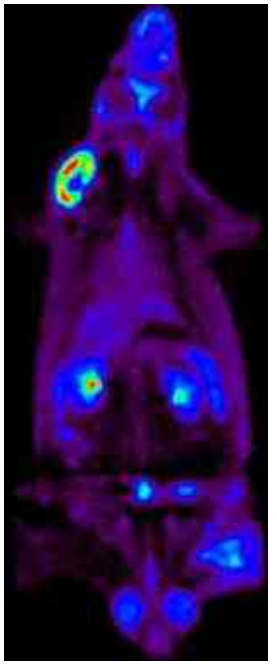
GronSAI (medio 2020)

C-laboratorium

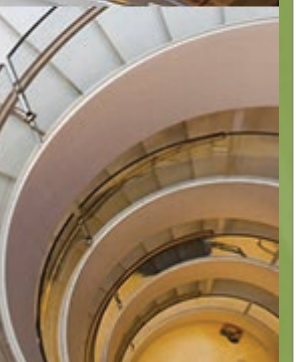
- **zie GF-09-L-002**
- **PET scan**
- **PET-CT scan**









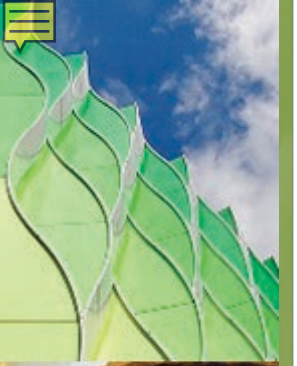
AANVRAAG RA-nummer

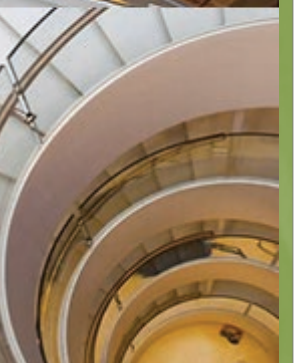
- **EXPERIMENT:**
  - ***muis**
  - ***Th-227**
  - ***0.015 MBq/muis**
  - ***0.15 MBq/ml**
  - ***20 muizen**

- **BIOLOGISCH GEDRAG:**
  - ***via bloed naar tumor**
  - ***rest naar lever**
  - ***uitscheiding via gal en faeces**
  - ***geen uitscheiding in ademlucht**
  - ***mogelijk uitscheiding via urine**
  - ***t½ (bio) ~3 d. en t½ (fys) 18.7 d.**

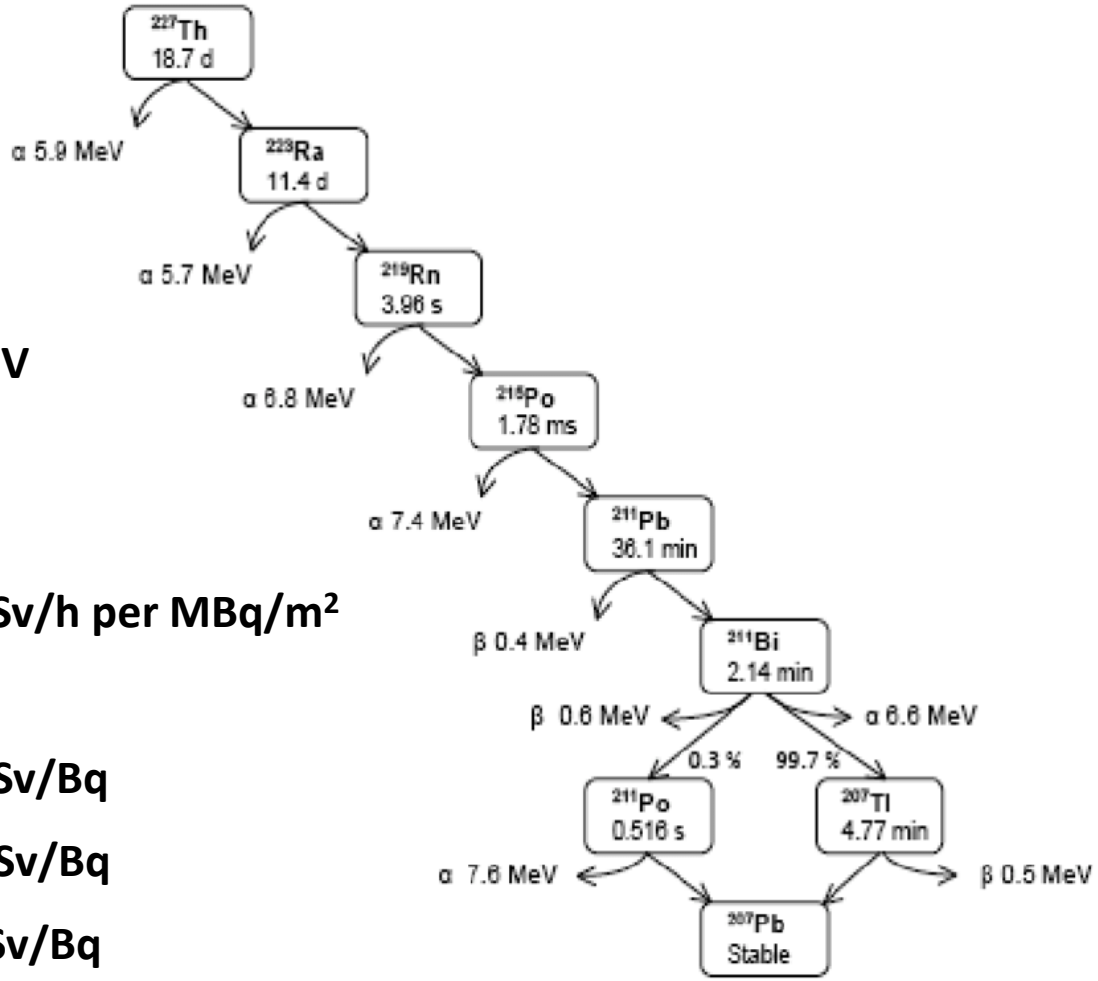
- **WERKPROTOCOL:**
  - ***t = -20 d. tumor inductie**
  - ***t = 0 IV Th-227,**
  - ***t = 7, 14 d. tumor grootte meten**
  - ***t = 21 d. termineren; tumor en tibia uitnemen**

- **RECHTVAARDIGING: dosis gebaseerd op efficiency studies van de Noorse producent.**

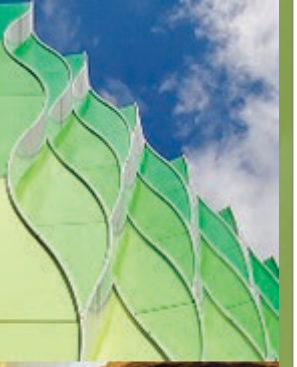


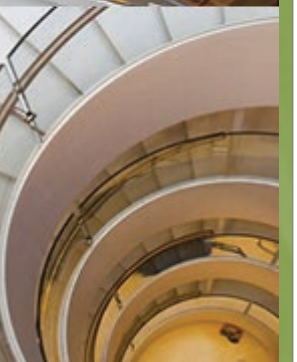



THORIUM-227



- 90 p, 137 n
- α-emitter ± 6 MeV
- γ's max 240 keV
- $y = 0{,}13\ (Bq.s)^{-1}$
- $H^*(10) = 0{,}023\ \mu Sv/h$ per MBq/m^2
- T½ = 18,7 d.
- $e_{50\ (ing)} = 8{,}9\ 10^{-9}$ Sv/Bq
- $e_{50\ (inh)} = 7{,}6\ 10^{-6}$ Sv/Bq
- $e_{50\ (inj)} = 1{,}3\ 10^{-6}$ Sv/Bq



WAT TE DOEN?

Mogen α's in een C-lab gebruikt worden?

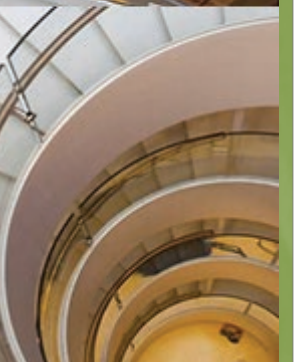
Geen ^{227}Th vergunning → aanvragen

Consequenties:

- **Is ^{227}Th een splijtstof?**
- **Mag het experiment in een C-lab worden uitgevoerd?**
- **Wat en hoe groot zijn de risico's bij: *uitvullen**
  ***injecteren**
  ***verzorging**
  ***opofferen**
- **Wat zijn de vrijgavegrenzen?**
- **Hoe wordt het afleveren en opsturen geregeld?**

→ Risicoanalyse: RI&E



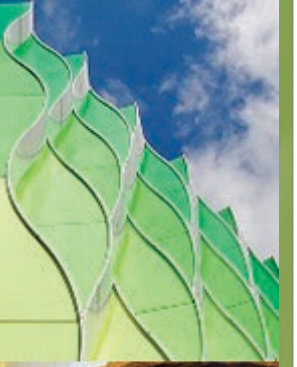
MAXIMAAL TOEGESTANE ACTIVITEIT

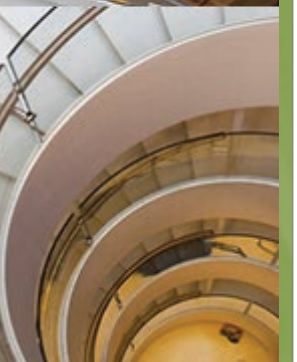
$A_{max} = 0{,}02 \times 10^{(p+q+r)} / e_{50\ (inh)}$

- p = verspreiding parameter
  - * IV injectie: -2
  - * verzorging: -1
- q = type ruimte
  - * C-lab: 2
- r = lokale ventilatie
  - * zuurkast: 2
  - * klasse 2 biohazardkast: 2
  - * dierverblijf: 1 (IVC:2)

A_{max} IV injectie = $0{,}02 \times 10^{(-2+2+2)} / 7{,}6 \times 10^{-6} = 0{,}26$ MBq

Maximaal aantal dieren/exp. : 17



RISICO'S α-straling

Effectieve volgdosis $E_{50} = A \times e_{50}$ (Sv)

- $e_{50\ (ing)}$: **8,9 10^{-9} Sv/Bq**
- $e_{50\ (inh)}$: **7,6 10^{-6} Sv/Bq**
- $e_{50\ (inj)}$: **1,3 10^{-6} Sv/Bq**
- **A :** **0,3 MBq** (n=20)
- **A/20 µl** : **3,0 kBq**

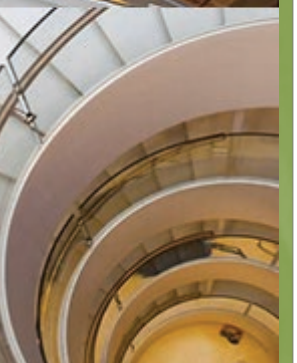
Inwendige besmetting "scenario's":

- **Volledige ingestie:** **3 mSv**
- **Volledige inhalatie:** **2280 mSv**
- **Volledige verdamping:** **10 mSv**
- **20 µl injectie:** **3,9 mSv**

CONCLUSIE:

Voorschriften baseren op voorkomen van inhaleren en prikken!



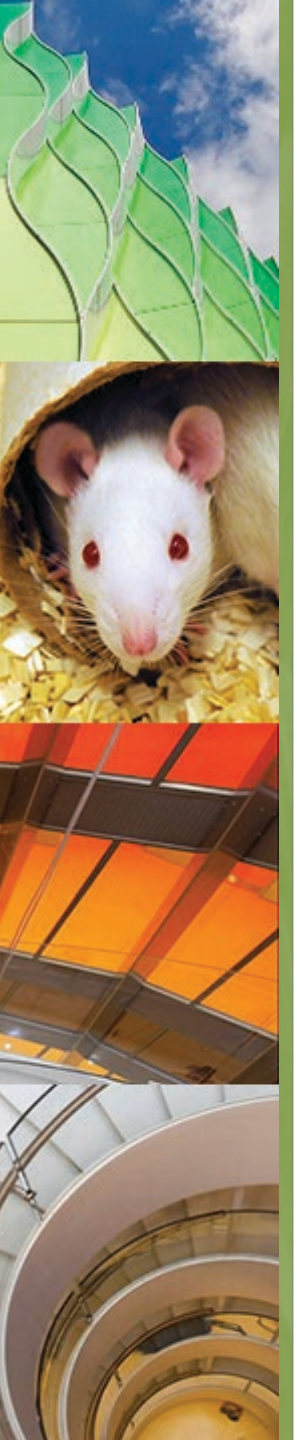
RISICO'S γ-straling

Omgevingsdosis equivalent tempo H_{10} = A x h/m^2 (µSv/h)

- **Bronconstante (h):** 0,023 µSv/h per MBq/m^2
- **Afstand hand:** 0,002 m
- **Afstand lichaam:** 0,50 m
- **A 1:** 0,3 MBq
- **A 2, 3 :** 0,015 MBq
- **A 4:** 0,008 MBq

Dosis per handeling:	**hand**	**lichaam**
1. Spuit vullen (20x 2 minuten):	1,2 mSv	20 nSv
2. Injecties (20x 1 minuut):	0,03 mSv	< 1 nSv
3. Verzorging (3x 20x 5 minuten):	0,4 mSv	7 nSv
4. Termineren (20x 10 minuten):	0,15 mSv	3 nSv
TOTAAL:	1,8 mSv	30 nSv

CONCLUSIE: Geen afscherming nodig



WERKVOORSCHRIFT ALGEMEEN

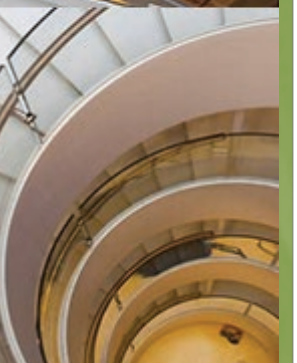
- **Alle handelingen worden uitgevoerd door een VRS-D gecertificeerde en bekwame biotechnicus en dierverzorger.**
- **Alle handelingen worden in de zuurkast of LAF-kast uitgevoerd.**
- **De dieren worden in een IVC-rek gehuisvest.**
- **Bij alle handelingen wordt een mondkapje gedragen.**
- **Bij alle handelingen wordt met dubbele handschoenen gewerkt.**
- **In de zuurkast of LAF-kast wordt steeds in een lekbak met absorberende en geplastificeerd papier gewerkt.**
- **In de lekbak staat steeds een afvalemmertje met plastic zak voor afval gereed.**
- **Alle afval wordt na afloop in de plastic zak verzameld en deze wordt goed afgesloten in een ^{227}Th-gelabelde medi-bin bewaard.**
- **Volle medi-bins hermetisch afsluiten (dubbel containment).**
- **Met de CoMo besmettingsmonitor checken op besmettingen.**
- **Na handelingen: deur dierverblijf op slot.**

HANDELINGEN en HUISVESTING









Biosafety changing station





IVC-rek

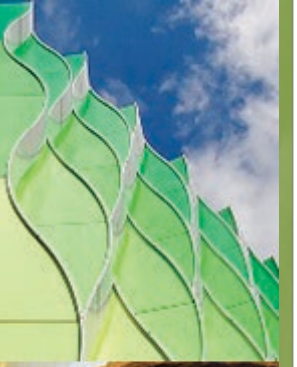


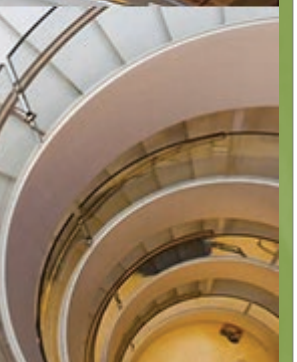
Central Animal Facility GRONINGEN

university of groningen

umcg

27-02-2020



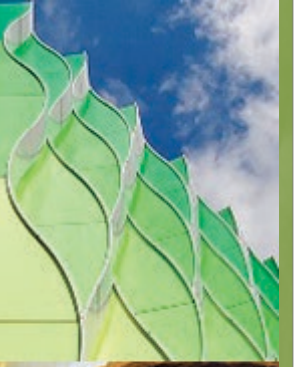



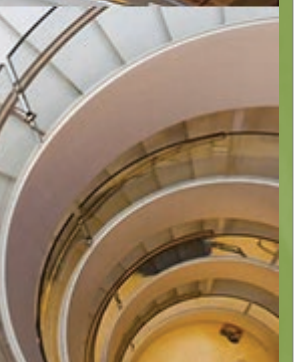
WERKVOORSCHRIFT INJECTEREN

De grootste voorziene onbedoelde gebeurtenis

****Hoe injecteren?***
****Kans op prikincident?***
**** 3,9 mSv (< 6 mSv: binnen range B-werker)***

- **Plaats de gesloten kooi vanuit het IVC rek naar de LAF-kast.**
- **Open de kooi en fixeer de muis in een restrainer.**
- **Injecteer de muis IV via de staartvene.**
- **Bewaar de spuit en naald in de Sharp-container.**
- **Stelp bij een nabloeding met tissue en deponeer de tissue in het afval.**
- **Na afloop de Sharp-container en plasticzak sluiten en in de ^{227}Th-gelabelde medi-bin bewaren.**



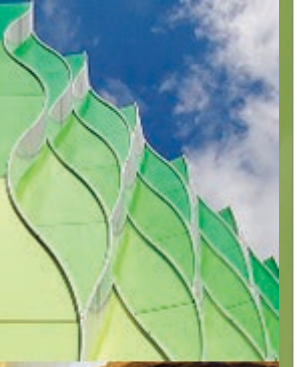



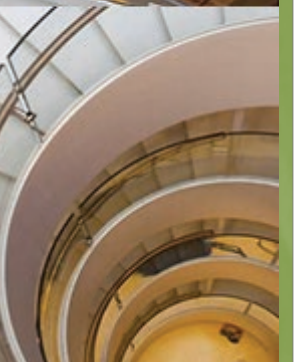
WERKVOORSCHRIFT VERSCHONEN

Uitscheiding via feces en urine:

****Bedding besmet***
****Kooi besmet***
****Vacht/huid muis besmet***

- **Plaats de kooi naast een schone kooi in de LAF-kast.**
- **Zet de muis over in een schonen kooi.**
- **Vervang handschoenen.**
- **Verzamel de bedding in de plastic zak.**
- **Verzamel de lege kooien.**
- **Verzamel de nippels van drinkflesjes.**
- **De plasticzak sluiten en in de ^{227}Th-gelabelde medibin bewaren.**



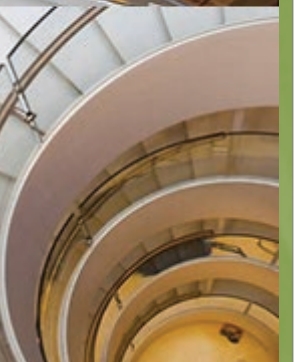
WERKVOORSCHRIFT TERMINEREN

Bij cervicale dislocatie vaak urinelozing

- **Muizen strekken in zuurkast C-lab in opvangbak met absorberende papier.**
- **Tumor en tibia verzamelen en in af te sluiten vials/zakjes bewaren.**
- **Kadaver in plastic zakjes bewaren in vriezer.**
- **Waste verzamelen in plastic zak.**
- **De plasticzak sluiten en in de ^{227}Th-gelabelde medibin bewaren.**

Alles checken op besmettingen via CoMo en veegproef.



VRIJGAVE

Activiteit $A_{(t)} = A_{(0)} \times 0{,}5^{(t/t½)}$

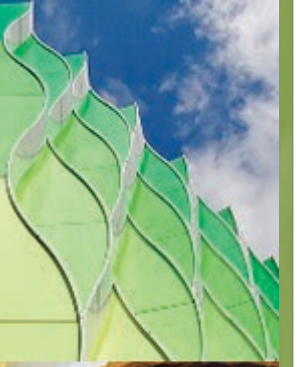
Vrijgave $t = t½ \times -\log (A_{(t)} / A_{(0)}) / \log 2$

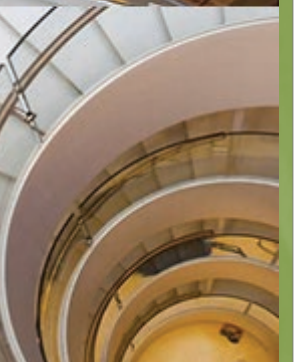
- **Vrijgavegrens $A_{(t)}$:** **10 Bq/g.**
- **Gewicht muis:** **25 g.**
- **A_{max}/muis $A_{(0)}$:** **320 Bq / g.**
- **A_{max}/gram $A_{(0)}$:** **8000 Bq / g.**
- **t½:** **18,7 d.**
- **Oppervl. besmetting α:** **> 0,4 Bq/cm²**

Vrijgave

• **Kadavers (act. homogeen verdeeld):**	**94 d.**	**(5x t½)**
• **Kadavers (act. opgehoopt in 1 gram):**	**180 d.**	**(9,6x t½)**
• **Bedding/afval (max. 5%):**	**100 d.**	**(5,3x t½)**
• **Kooien (max. 1% op 1 cm²):**	**140 d.**	**(7,6x t½)**

Altijd monitor check i.v.m. poortmonitoren afvalverwerker!

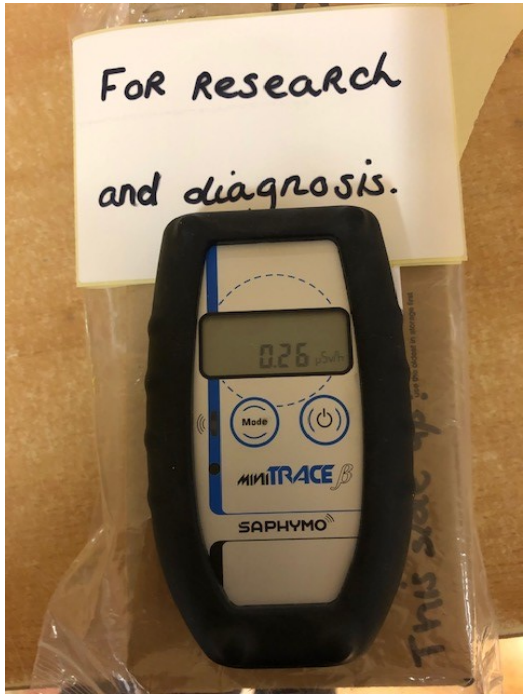


TRANSPORT

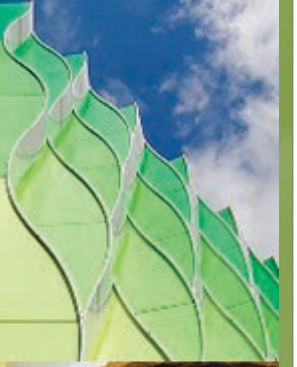
Eisen RA-transport:

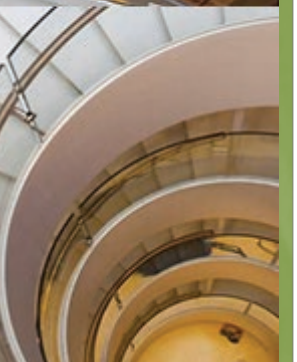
- **Afzender is verantwoordelijk**
- **Klasse 7**
- **Transportcategorie UN 2910** (vrijgestelde colli, beperkte hoeveelheid)
- **max. dose-rate: 5 µSv/h** (op oppervlakte)
- **Melding ANVS**



Eisen dierlijke bijproducten:

- **Transportcategorie UN 2900**
- **“For research and diagnosis”**



EVALUATIE

- **Door hoge e_{50} gekoppeld aan A_{max}: risico's gecontroleerd.**
- **Prikincident: < 6 mSv**
- **Werken in zuurkast en huisvesting in IVC: geen inhalatie.**
- **Werkinstructies en bekwaamheid VRS-D-er's adequaat: nergens besmettingen gemeten.**
- **"Straling technisch" een nieuwe en uitdagende toepassing: de praktijk**