

# MERKBLATT

## ÄUSSERE STRAHLENEXPOSITION DES PERSONALS BEI DER THERAPIE MIT RADIUM-223 DICHLORID

Radium-223 Dichlorid ist ein Radiopharmakon zur Therapie von Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Radium-223 wird selektiv im Knochengewebe gespeichert, was zu einer Bestrahlung der Tumorzellen führt.

Das <sup>223</sup>Ra-Präparat Xofigo® der Firma Bayer Pharma AG wurde im November 2013 für die ambulante Behandlung in Deutschland zugelassen. Es besitzt eine Zulassung der europäischen (EMA) und der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA).

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Xofigo® wurde ein Primärstandard zur Kalibrierung der Aktivimeter verwendet, der vom National Institute of Standards and Technology (NIST) 2010 entwickelt wurde. Im Jahr 2015 wurde jedoch festgestellt, dass die Aktivität im NIST-Standardreferenzmaterial (NIST-SRM) von 2010 um 10 % zu niedrig angegeben war [NIST 2015, Ber 2015]. Daraus folgt, dass die mit dem alten Standard ermittelten Aktivitätswerte um 10% unterschätzt waren.

In Deutschland wurde das aktualisierte NIST-SRM zur Kalibrierung der Messgeräte inzwischen zur

Verfügung gestellt. Die Implementierung des neuen Standards erfolgte am 18.04.2016. Alle Aktivitätsangaben in diesem Merkblatt beziehen sich auf das NIST-SRM von 2015.

Für eine Therapie wird Xofigo® in Durchstechflaschen mit 6 ml <sup>223</sup>Ra Dichloridlösung und einer Aktivität von 6,6 MBq (entsprechend dem neuen Standard) am Referenzdatum geliefert [Bay 2016, EMA 2016]. Die Behandlung erfolgt i. d. R. durch 6 i. v. Injektionen von je 55 kBq pro kg Körpergewicht (entsprechend dem neuen Standard) im Abstand von 4 Wochen. Unter Verwendung des alten Standards NIST-SRM 2010 ging man (fälschlicherweise) davon aus, dass die Durchstechflaschen 6 MBq enthalten und je Injektion 50 kBq pro Kg Körpergewicht appliziert werden.

Die Korrektur hat keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Xofigo®, da die tatsächliche Aktivitätsmenge, die dem Patienten verabreicht wird, sich dadurch nicht ändert. In den nuklearmedizinischen Zentren ist jedoch zu prüfen, ob aufgrund der Korrektur eine Erhöhung der genehmigten Umgangsaktivität erforderlich ist.

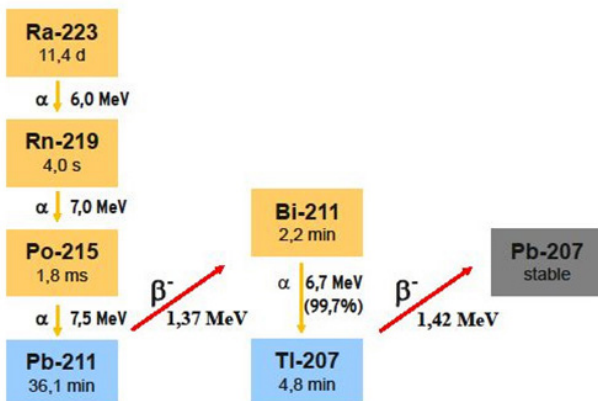


Abb. 1: Zerfallsschema von Radium-223

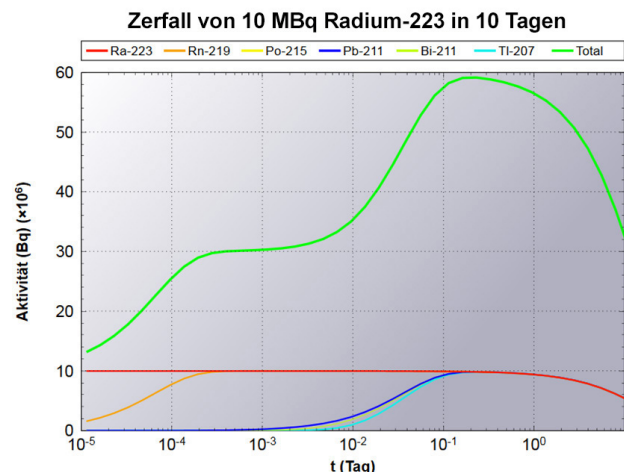


Abb. 2: Zerfallskurven von Radium-223 und Tochternukliden

Radium-223 ist ein Alphastrahler und hat eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen. Es zerfällt über vier  $\alpha$ -Emitter (Alphaenergie 5,0 - 7,5 MeV) und zwei  $\beta$ -Emitter ( $E_{\beta, \max} = 1,37$  und  $1,42$  MeV) in das stabile Tochternuklid  $^{207}\text{Pb}$  (Abb. 1). Bei einigen dieser Tochternuklide treten auch  $\gamma$ -Strahlen unterschiedlicher Energie ( $E = 0,01 - 1,27$  MeV) auf, deren Emissionswahrscheinlichkeit in der Summe 0,7 pro  $\alpha$ -Zerfall des Mutternuklids  $^{223}\text{Ra}$  beträgt.

Alle Tochternuklide des  $^{223}\text{Ra}$  sind vergleichsweise kurzlebig, was zur Folge hat, dass sich wenige Stunden nach der Abtrennung des Mutternuklids ein radioaktives Gleichgewicht mit den Töchtern einstellt. In dieser Zeit erhöht sich die Gesamtaktivität des Nuklidgemisches aus  $^{223}\text{Ra}$  und dessen Töchtern auf etwa das 6-fache der ursprünglichen  $^{223}\text{Ra}$ -Aktivität. Folglich enthält auch das angelieferte Vial eine Gesamtaktivität bis zum 6-fachen der angegebenen  $^{223}\text{Ra}$ -Aktivität zum Referenzzeitpunkt (Abb. 2).

In den Fachinformation der Firma Bayer wird mitgeteilt, dass die von  $\alpha$ -Teilchen,  $\beta$ -Teilchen und Gammastrahlung abgegebenen Energieanteile 95,3 %, 3,6 % und 1,1 % betragen [Bay 2016, EMA 2016]. Diese Zahlen sind jedoch nur bedingt geeignet, um die Gefährdung des Personals durch äußere Strahlenexpositionen beim Umgang mit  $^{223}\text{Ra}$  Dichlorid zu bewerten. Hierfür sind nicht zuletzt die  $\beta$ -strahlenden Tochternuklide  $^{211}\text{Pb}$  und  $^{207}\text{Tl}$  von Bedeutung, deren Summenaktivität im Gleichgewicht 33 % der Gesamtaktivität ausmacht. Aufgrund dieser Tatsache und wegen der relativ hohen Energie der  $\beta$ -Teilchen ( $E_{\beta, \max} = 1,37$  und  $1,42$  MeV) sind äußere Strahlenbelastungen nicht auszuschließen. Bei genauerer Betrachtung muss zwischen einer möglichen Ganzkörperexposition und einer Exposition der Haut, vor allem an den Händen, unterschieden werden.

Die Messgröße für die externe Strahlenbelastung des Körpers ist die Tiefen-Äquivalentdosis,  $H^*(10)$ . In 50 cm Abstand von einer  $^{223}\text{Ra}$  Punktquelle mit 6,6 MBq beträgt die entsprechende Dosisleistung  $0,033 \mu\text{Sv}/\text{min}$  unter Berücksichtigung der Folgeprodukte, [BfS 2016]. Signifikante Ganzkörperexpositionen des Personals können folglich nahezu ausgeschlossen werden.

Hautexpositionen werden vor allem durch  $\beta$ -Strahlung verursacht. Für die Messgröße der Hautdosis, die Oberflächen-Äquivalentdosis,  $H'(0,07)$ , ist der entsprechende Dosisleistungskoeffizient für  $^{211}\text{Pb}$  und  $^{207}\text{Tl}$  mit 1,30 bzw.  $1,27 \text{ mSv}/(\text{h MBq})$  [Pet 1993] deutlich größer, das Modell der Punktquelle jedoch ungeeignet. Unter realistischen

Expositionsbedingungen führen die Selbstabsorption in der Radionuklidlösung und die Schwächung der  $\beta$ -Teilchen in der Wand von Spritzen oder Vials zu einer deutlichen Reduzierung dieser Koeffizienten. Andererseits ist beim Hantieren mit Radiopharmaka der Abstand zu den Händen oft kleiner als 10 cm und kann bei unsachgemäßem Umgang nahe Null sein, z. B. wenn eine Spritze oder das Vial nicht abgeschirmt sind und mit den Fingern berührt werden. Dann können hohe lokale Hautdosen auftreten.

Der Hersteller von Xofigo® hat Messungen der Dosisleistung mit verschiedenen Verfahren an einem Vial veranlasst. Diese ergaben eine relativ geringe Dosisleistung von maximal  $0,64 \text{ mSv}/(\text{h MBq})$  (unter Berücksichtigung des aktualisierten Standards NIST-SRM 2015).

Für ein anderes realistisches Szenario, den Kontakt mit einer 5 ml-Spritze, stehen berechnete Dosisleistungskoeffizienten zahlreicher Nuklide zur Verfügung [Del 2002], aber leider nicht für  $^{223}\text{Ra}$ . Aus den Daten von Nukliden mit ähnlichen  $\beta$ -Energien lässt sich jedoch ableiten, dass die Oberflächen-Dosisleistung an einer mit  $^{223}\text{Ra}$ -Dichlorid gefüllten 5 ml-Spritze im Mittel ca.  $20 \text{ mSv}/(\text{h MBq})$  betragen kann.

Zur Verifizierung dieses Sachverhalts hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) Messungen durchgeführt. Dazu wurden Thermolumineszenzdosimeter (TLD) axial an der Oberfläche einer 5 ml-Spritze mit  $3,05 \text{ MBq } ^{223}\text{Ra}$  fixiert und 30 Minuten bestrahlt. Die Kalibrierung der TLD erfolgte mit  $^{90}\text{Y}$  ( $E_{\beta, \max} = 2,28$  MeV). Der gemessene Dosisleistungskoeffizient betrug  $17 \pm 1 \text{ mSv}/(\text{h MBq})$  und stimmt somit recht gut mit der theoretischen Vorhersage überein. Das ist ein 26-fach höherer Wert als der an einem Vial gemessene. Dafür sind insbesondere die unterschiedliche Geometrie (geringerer Durchmesser der Spritze, d.h. weniger Selbstabsorption) und das andere Wandmaterial (0,5 mm Plastik statt 1 mm Glas) verantwortlich. Würde man die am Vial gemessene Dosisleistung für die Abschätzung der an der Wandung einer 5 ml-Spritze zu erwartenden Dosisleistung zu Grunde legen, würde die Gefährdung in Hinblick auf Hautexpositionen deutlich unterschätzt. An der Wand einer mit  $3,8 \text{ MBq } ^{223}\text{Ra}$  gefüllten Plastikspritze kommt es bei Hautkontakt über einen Zeitraum von 1 min zu einer Dosis von  $1,08 \text{ mSv}$ . Von den Werten am Vial ausgehend würde man hingegen nur  $0,04 \text{ mSv}$  erwarten.

Wegen des großen Dosisleistungskoeffizienten gehört  $^{223}\text{Ra}$  zu der Gruppe von  $\beta$ -strahlenden

Nukliden mit dem höchsten Gefährdungspotential durch Hautexpositionen. Für diese Nuklide, zu denen z.B. auch  $^{90}\text{Y}$  zählt, werden Teilkörperdosimeter (Fingerringdosimeter) der amtlichen Personendosisstellen zur Überwachung des Grenzwertes der Hautdosis (500 mSv/a) empfohlen, wenn die jährliche Umgangsaktivität 1 GBq überschreitet [BfS 2015].

Verglichen mit anderen Radionuklidtherapien ist das Risiko von Hautexpositionen des Personals bei Therapien mit  $^{223}\text{Ra}$  Dichlorid aber dennoch gering, da die applizierte  $^{223}\text{Ra}$  Aktivität relativ niedrig ist. Auch die Höhe der äußeren Ganzkörperexposition des Pflegepersonals oder der Angehörigen durch Patienten wird als vernachlässigbar eingeschätzt, da die Dosisleistung in 1 m Abstand vom Patienten den Wert von 0,2  $\mu\text{Sv/h}$  nicht übersteigt [Dau 2014].

Aus den angeführten Gründen sollten sich Strahlenschutzmaßnahmen zum Schutz des an der Therapie beteiligten Personals, von Pflegekräften und Angehörigen im Wesentlichen auf die Vermeidung von Inkorporationen und Kontaminationen konzentrieren. Hierzu sind die üblichen strahlenhygienischen Maßnahmen zur Vermeidung von Inkorporationen beim Umgang mit offenen Radionukliden einzuhalten, z. B. das Tragen von Handschuhen, Laborkleidung und Mundschutz, sowie regelmäßige Kontaminationskontrollen. Darüber hinaus wird zwecks Minimierung äußerer Strahlenexpositionen, insbesondere der Haut, die Verwendung geeigneter Abschirmungen für Spritzen und Vials empfohlen. Hierfür sind keine speziellen Abschirmungen für  $\beta$ -strahlende Radiopharmaka erforderlich. Es können z.B. auch kommerzielle Spritzenabschirmungen aus Wolfram für  $\gamma$ -Strahler wie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  verwendet werden. Weitere Hinweise zum Strahlenschutz des Personals beim Umgang mit  $^{223}\text{Ra}$  Dichlorid finden sich unter [BfS 2016, Bay 2016, EMA 2016] sowie in einer Muster-Strahlenschutzanweisung [MHH 2014].

#### Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz  
Externe und interne Dosimetrie, Biokinetik  
Postfach 10 01 49  
38201 Salzgitter  
Telefon: + 49 (0) 30 18333 - 0  
Telefax: + 49 (0) 30 18333 - 1885  
Internet: [www.bfs.de](http://www.bfs.de)  
E-Mail: [ePost@bfs.de](mailto:ePost@bfs.de)

Stand: Februar 2017

#### Literatur:

- Bay 2016 Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Bayer-Fachinformation, April 2016 DE/3, <http://www.fachinfo.de>
- EMA 2016 Xofigo Radium-223 dichloride, Annex 1, Summary of Product Characteristics, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf), 25.05.2016
- NIST 2015 Revision of the NIST Standard for  $^{223}\text{Ra}$ : New Measurements and Review of 2008 Data, Journal of Research of the National Institute of Standard and Technology, Vol. 120, pages 37-57, 2015, <http://www.nist.gov/nvl/jres.cfm>
- Ber 2015 Bergeron E et al. Secondary standards for  $^{223}\text{Ra}$  revised, Appl. Radiat. Isot. 101:10-14, 2015
- BfS 2015 Empfehlung von Kriterien für die Teilkörperdosimetrie in der Nuklearmedizin, Bundesamt für Strahlenschutz, GMBL. 2015, Nr. 22, S. 438-440
- BfS 2016 Strahlenschutzmaßnahmen bei der Anwendung von Xofigo®; Überarbeitete Stellungnahme des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) vom 18. Dezember 2015; GMBL. 2016 Nr. 8, S.177
- Pet 1993 Petoussi N., Zankl M. et al. Dose distributions in the ICRU sphere for monoenergetic photons and electrons and for 800 radionuclides, GSF-Bericht 7/93, 1993
- Del 2002 Delacroix, D. et al. Radionuclide and Radiation Protection Data Handbook 2002, Rad. Prot. Dosimetry; 98 (1) 2002
- Dau 2014 Dauer L.T. et al. Radiation safety considerations for the use of  $^{223}\text{RaCl}$  DE in men with castration-resistant prostate cancer. Health Phys. 2014; 106(4):494–504
- MHH 2014 Strahlenschutzanweisung für den Umgang mit Ra-223 Dichlorid, V 1.0 vom 13.02.2014, Medizinische Hochschule Hannover, L. Geworski, Persönliche Mitteilung, April 2015.