

Beredning och aktivitetsmätning av bruksfärdig radiofarmaka

1. FÖRVARING AV METODBESKRIVNING.

Metodbeskrivning förvaras i Evolution och publiceras på Folkhälsa och sjukvård/Vårdstöd/Sjukhusfysik/Områdesspecifikt nuklearmedicin.

2. SYFTET MED METODEN.

Syftet med metoden från kalibrering och kontroll av doskalibratorm, erhålla en spårbar aktivitetskoncentration av levererade bruksfärdiga radionuklider (radiofarmaka) såsom selen-75 och jod-123 för diagnostiskt bruk och jod-131 och Ra-223 m.fl. för terapeutiskt bruk.

Slutresultatet skall vara en färdigställd patientdos för oral eller intravenös administrering med spårbar aktivitet. Denna metodbeskrivning gäller för arbete i hotlab, diagnostik och hotlab terapi.

Moment 7.1 - 7.4 är mätning av aktivitet för medicinskt bruk
Utförs av all personal med utbildningsbevis på metoden.

Moment 7.5 - 7.7 är beskrivning av förarbete såsom märkning av aktivitet och beredning av spårdooser för att erhålla den aktivitet som skall mätas och innan administrering till patient på Nuklearmedicin. Utförs av biomedicinsk analytiker eller röntgensjuksköterska på Nuklearmedicin

Moment 7.8 - 7.10 är beskrivning av förarbetet för att erhålla den aktivitet som skall mätas och administreras vid terapi med radioaktiva läkemedel.
Utförs av sjukhusfysiker.

3. DEFINITIONER OCH FÖRKORTNINGAR.

SF = Sjukhusfysik

I-123 = radionukliden jod-123

I-131 = radionukliden jod-131

Ra-223 = radionukliden radium-223

Se-75 = radionukliden selen-75

Sm-153 = radionukliden samarium-153

GMP = good manufacturing practice (god tillverkningssed)

3.1 Radioaktivt läkemedel

Med radioaktivt läkemedel förstås en vara som avger joniserande strålning och är avsedd att användas vid undersökning och behandling av människor samt där införs i eller anbringas på människokroppen.

4. METODER OCH PROCEDURER.

Aktiviteten mäts som en jonisationsström som produceras av från radionukliden utsänd strålning som växelverkar med gasen i jonisationskammaren (aktivitetsmätaren). Provet som skall mätas placeras i jonisationskamarbrunnen med hjälp av en provhållare. Genom en knappsats med fördefinierade radionuklider på elektrometern erhålls den uppmätta strömmen kalibrerad direkt i enheten Bq.

Beställning av radiofarmaka sker enligt system från leverantör.

Uppackning sker utanför sluss hotlab diagnostik och i sluss hotlab terapi. Härvid kontrolleras leveransen med avseende på eventuella skador på förpackning, läckage i behållare etc.

Boka lager (Farmaka IBC)

- Välj det bruksfärdiga radiofarmaka som har levererats
- Välj leverantör och skriv in partnr. = batchnr. Skriv in kalibreringstid, utgångstid och mät preparatet.

Regler och rutiner gällande GMP för hotlab finns samlade på Folkhälsa och sjukvård/Vårdstöd/Sjukhusfysik/Områdsspecifikt nuklearmedicin.

5. KALIBRERING OCH VALIDERING.

För att erhålla en kalibrerad aktivitet på levererade radiofarmaka och aktivitet som skall administreras till patient skall aktivitetsmätaren (doskalibratören) kalibreras med spårbara referenskällor och regelbundet kontrolleras för beständighet enligt metodbeskrivning; Kalibrering och kontroll av aktivitetsmätare.

För att erhålla en kalibrerad aktivitetskoncentration vid spädningar skall spädningens volymen vägas på en kalibrerad och kontrollerad våg. Våg kalibreras och kontrolleras enligt konstanskontroller ”tryck, temperatur, massa” (ASF). Protokoll förvaras digitalt hos Sjukhusfysik.

Validering av beräkning av aktivitet efter ordinerad dos (tyreoideabehandling) har utförts av Starck et al (Ref)

6. UTRUSTNING.

6.1 grundutrustning

Capintec CRC-55t doskalibratörer ASF0740 och ASF0618, ASF0645 (terapi)
Vågar Sartorius, U3600 (ASF0152), AND EK-120A (ASF0151), Sartorius 2201i-1S (ASF0486)

distanstänger och sprutskydd
sprutor och kanyler, sprutstoppers, märkningsetiketter och sprittorkar

6.2 Utrustning för spårjodprovsberedning

Burk med 10 st spårjodskapslar I-131 (1 MBq/kapsel vid kalibreringstiden)

Plaströr för att mäta kapslar

Fantom för spårjodsstandard

6.3 Utrustning för beredning av terapiaktiviteter (Sjukhusfysik)

strålskydd för I-131 terapi

sprutskydd 5 ml (bly/volfram) för Sm-153

uppmättningsstativ för terapi (ASF0164)

vialtång (ASF0646)

sterilt vatten 10 ml (sjukhusapoteket)

steril fysiologisk koksaltlösning för injektion

sprutstoppers, sprittorkar

6.4 Programvara

IBC-NM 4.5.5

Vid programvarufel/datorhaveri etc. utförs metoden manuellt med protokoll enligt bilaga 2. Finns på Intranätet i bilagor enligt punkt 1 ovan.

Handhavande IBC finns i bilaga 7, Mätning av aktivitet eluatbaserad radiofarmaka.

7. UTFÖRANDE.

7.1 - 7.3 är procedurer för mätning av aktivitet

7.4 - 7.8 är procedurer för beredning av radiofarmaka

7.1 Justering av noll-nivå (CRC-55t)

- Tryck på knappen Daily .
- Ta bort eventuella strålkällor i närheten.
- Tryck CONTINUE.
- Vänta på resultat (inom ± 0.3 mV) och tryck sedan ENTER för att acceptera resultatet.
- Om resultat inte är OK kontrollera på nytt eventuella strålkällor i närheten och repetera mätningen.

7.1.2 Bakgrundsjustering

- Bakgrundsmätning fortsätter automatiskt.
- Om bakgrundsmätningen visar värde i intervallet 0.625 MBq till 18.5 MBq. Undersök om strålkällor finns i närheten, ta bort dem och gör om mätningen.
- Om doskalibratoren är kontaminerad utför kontamineringsstest enligt nedan.
- Vid OK tryck ENTER för att acceptera resultatet

7.1.3 Instrumentfunktionstest.

- Systemtest (batteritest) fortsätter automatiskt.

- Registrera displayvärdet på protokoll vid testspänning.
- Om värdet är OK tryck ENTER för att acceptera resultatet.
- Kontrollen avslutas med Data Check (kontroll av nukliddata). Om detta fallerar stäng av och på utrustningen så att data åter lagras i minnet. Gör om Daily test.
- tryck därefter Home.

7.1.4 Kontamineringstest

- Se till att instrumentet varit påslaget minst 30 min. Normalt stängs aldrig instrumentet av.
- Se efter att det ej finns några radionuklider (särskilt provet som skall mätas) eller andra strålningskällor i eller nära kalibratorn.
- Se till att provhållaren är i jonkammaren.
- Välj Co57 under NUCLIDE på kammarmätningsskärmen.
- Anteckna visad aktivitet.
- Ta bort provhållaren och subtrahera visad aktivitet från föregående mätning = kontaminering av provhållare.
- Ta bort kammarbrunnens vägg och subtrahera visad aktivitet från föregående mätning = kontaminering av provhållare.
- Om värden överstiger 0.5 MBq har provhållaren resp. kammarväggen kontaminerats och skall dekontamineras eller ersättas.
- Om kontamineringen är inom tillåtna gränser, återställ brunnsväggen och provhållaren.

OBSERVERA: ANVÄND ALDRIG KALIBRATORN UTAN KAMMARBRUNNENS VÄGG.

7.3 Mätning av förvald radionuklid

Följande procedur skall användas för att mäta aktivitet för levererade bruksfärdiga radiofarmaka såsom I-123 och I-131, hos någon av de på aktivitetsmätaren förvalda radionukliderna. Den uppmätta aktiviteten skall jämföras med leveransuppgift som erhålls på leveransdokument och på förpackning.

- Tryck ner aktuell förvald radionuklid (knapp eller touchskärmen).
- Sänk ner mätprovet i jonisationskammaren med hjälp av provhållaren.
- Kontrollera att displayen stabiliseras och rätt enhet visas (Bq).
- Registrera aktivitetsmätningen för respektive radionuklid enligt bilaga 10 (I-131) och beräkna kvoten leveransuppgift/kontrollmätning med korrektion för sönderfall till samma tidpunkt enligt bilaga 10. Sönderfallstabeller finns i bilaga 4. Signera protokollet. Bilaga 2 används med radiofarmaka diagnostik om IBC ej fungerar.
- Vid mätning av två radionuklider på bilaga 2, märks respektive nuklid på protokollet och respektive blyskydd med bokstavsbezeichnung A resp. B.
- Om kvoten leveransuppgift/kontrollmätning avviker mer än $\pm 10\%$, kontrolleras doskalibratorn enligt metod kontroll doskalibrator och/eller spektrumkontroll av radionukliden utföres på gammakamera eller mångkanalsanalysator (SF). Om resultatet från båda testen är riktiga

används radionukliden med den i doskalibratorn uppmätta aktiviteten. Om doskalibratorn visar fel kontrollmäts aktiviteten på annan doskalibratör. Om spektrumkontroll visar fel fotonenergi används ej radionukliden.

7.4 Procedur vid uppdragning och mätning av patientdoser (diagnostik)

Före administrering av aktivitet till patient skall följande procedur utföras.

- Kontrollera att leveransnummer och/eller radionukliden överensstämmer med vad som har förskrivits (ordinationen).
- Förbered dos med patientinformation (dosberedning IBC)
- Beräkna den nödvändiga volymen för den ordinerade undersökningen från det förberedda läkemedlet (Lagerenhet ID) med IBC vid den aktuella tidpunkten för administration
- Är ingen aktivitet bokad för patienten eller om tiden för injektion inte stämmer måste patienten "Omschemaläggas". Välj "Patienter" och "Listor". Välj patient och högerklicka. Välj omschemalägg och skriv in aktivitet och tid, konfirmera med OK två gånger eller slå "enter"
- Om patienten inte finns i "Listan" eller om ny spruta skall dras måste patientdata föras in manuellt. Välj "Patienter" och patienter och klicka på gul stjärna, ny patient. Skriv in nummer = födelsenummer. Namn, efternamn följt av förnamn samt kön och OK. Välj "Ny undersökning" och undersökning i lista, fyll i aktivitet (om sådan är given).
- Scanna av beredningens streckkod, spritdesinfektera membranet på eluat- eller kitflaskan och låt avdunsta.
- Spritdesinfektera gummimembranet på nuklidflaskan och låt avdunsta.
- Dra upp rätt volym av radionukliden i en spruta (blyskyddad). Eventuell luft i sprutan skall "tömmas" vid uppdragningen av volymen.
- Placera sprutan (utan blyskydd) i jonisationskammaren och mät aktiviteten i IBC (förbered dos med patientinformation). Verifiera att den uppmätta aktiviteten motsvarar den önskade inom toleranser för undersökningen i fråga, nettoadministrerad aktivitet till patient bör vara inom $\pm 10\%$ från ordinerad. IBC korrigerar mätvärdet för residualvolymen i sprutan (ett beräknat medelvärde), därav differensen mellan mätvärdet mellan IBC och doskalibratorn. Det kan vara nödvändigt att justera mängd radionuklid i sprutan för bristande noggrannhet i bestämning av aktivitet och volym. Överskottsaktivitet droppas ut i avfallsburk för sprutor.
- Skriv ut etikett som hanteras enligt punkt 7.6
- Om sprutan skall mätas efter injektion enligt motsvarande metodbeskrivning för undersökning, utföres ny mätning enligt ovan och för in resultatet i protokollet för motsvarande undersökning. Tidpunkt för mätningen skall även registreras i dessa fall.

Om IBC-systemet ej fungerar:

- Beräkna aktivitetskoncentrationen vid den aktuella tidpunkten för administration med hjälp av sönderfallstabell för radionukliden i fråga (bilaga 4). Volym erhålls från leveransuppgift.
- Beräkna volymen för den förskrivna aktiviteten enligt;
- volym = förskriven aktivitet/aktivitetskoncentration.
- Registrera utförda beräkningar och aktivitetsmängden enligt bilaga 2.

ADMINISTRERA ALDRIG ETT RADIOFARMAKA TILL EN PATIENT
UTAN ATT BEKRÄFTA AKTIVITETEN GENOM OVANSTÅENDE
MÄTNING FÖRE ADMINISTRERING.

7.5 Procedur vid märkning av patientdoser diagnostik

Färdigställd blyskyddad injektionsspruta skall märkas med etikett med följande: undersökningens och läkemedlets namn

- beräknad aktivitet och referenstid (datum) och administrationssätt
- patientens namn
- patientens födelsenummer
- signatur av den som utfört färdigställandet.

Uppmärkt blyskyddad injektionsspruta placeras på sprutfat med medföljande ordination i genomräkningslucka till injektionsrum.

7.6 Beredning av spårdoser med I-131

Tillredning av spårjodsdoser sker i renluftsbank hotlab terapi, numera enbart i form av kapslar. Rutinen *Förbereda I-131 spårjodskapslar i IBC* kan hittas på Folkhälsa och sjukvård/ Vårdstöd/Sjukhusfysik/Områdesspecifikt nuklearmedicin.

7.7 Beredning av terapidoser med I-131

Tillredning av terapidoser med I-131, numera enbart i form av kapslar, sker i avsett dragskåp (inget sterilitetskrav, oral administration). Rutinen *Arbeta i IBC-NM för isotoptterapi* kan hittas på Sjukhusfysiks arbetsplatsyta: Nuklearmedicin/Isotoptterapi. Aktivitetsberäkning för varje individuell patient beskrivs nedan.

- Efter skriftlig ordination i Gy från läkare beräknar sjukhusfysiker given aktivitet med hjälp av upptagsvärdet vid 120 timmar (5 dygn) och tyreoidavolym (scintigrafi) i programmet (Excel) ”jodberäkning aktivitet-ord. dos”. (G:\RYH\Sjukfys\1. Intern\Nuklearmedicin\Isotoptterapi\I-131). Denna punkt utförs vid dator på expedition när ordinationen erhålls.

$$A = \frac{23.3 \cdot m \cdot D}{U_0 \cdot T_{eff}} \text{ [MBq]}$$

där m är tyreoidas massa [g] (=volym [ml] på scintigrafi), D ordinerad dos [Gy], U₀ [%] upptag vid tiden t=0 och T_{eff} är den effektiva halveringstiden [dagar]. 23.3 = MBq/Gy för I-131 (0.043 Gy/MBq)
U₀·T_{eff}= k_t·U_t

Där U_t = upptag efter t dagar, $k_t = 6.76$, $t=5$ dygn; $k_t = 6.39$, $t=4$ dygn; $k_t = 6.88$, $t=6$ dygn efter intag

Referens: Starck et al, 2002. Jönsson H, 2003

- Om mätning ej sker 5 dygn efter jodintag (tisdag) korrigerar beräknad aktivitet med motsvarande faktor enligt Excel-dokumentet.

7.8 Beredning av α och $\beta(\gamma)$ -strålade terapidoser, Ra-223 och Sm-153

Hantering av ovanstående terapidoser sker i dragskåp/renluftsbank i hotlab terapi. Beräkna aktiviteten i ampullen med hjälp av respektive sönderfallstabell bilaga 4 och för in värdet vid beräknad aktivitet i protokoll – rapport Behandlingslista radionuklidterapi och protokoll – behandlingslista Radium-223 Intranätet Onkologkliniken/Klinikgemensamt/Medicinska PM/ Länk till strålbehandlingens metodbok, Isotoper.

Mät aktiviteten i doskalibratören enligt 7.4 genom att trycka på respektive knapp på touchskärmen, Ra-223 (229), Sm-153 (241) (Värden inom parentes är kalibreringsvärdet) och för in värdet i protokoll vid uppmätt aktivitet. Beräkna kvoten beräknad aktivitet/uppmätt aktivitet och för in i protokoll.

Spritdesinfektera gummimembranet och låt avdunsta.

Efter skriftlig ordination från läkare bereder sjukhusfysiker ordinerad aktivitet genom att med 5 (blyskyddad) eller 10 ml (plexiglasskyddad) spruta dra upp motsvarande volym. Ra-223 dras i spruta utan skydd (5-10 ml).

Sm-153

Quadramet beställs så att leverans sker dagen före administration (levereras i fryscontainer).

Administrationsdagens morgon ca. kl. 8.00 tags konservburken ut ur fryscontainern för att tina. Obs! Använd handskar!

Efter ca 20 minuter har konservburken värmts tillräckligt för att den skall kunna öppnas. Placera blyskyddet på bänken i slussen, efter ca 30-40 min har Quadramet tinat och kan användas inom 6 timmar.

Om administrering sker kl. 10.00 kan patienten stanna till kl. 15-16.00 och under denna tid iaktta vissa strålskyddsrestriktioner. Framförallt skall patienten ha tillgång till egen toalett. Toaletten bör därefter stängas för användning under närmsta dygnet.

- Quadramet skall ej spädas!
- Spritdesinfektera gummimembranet och låt avdunsta
- Drag upp beräknad volym i 5 ml-spruta med grön spets (0.8x80) och blyskydd. Sönderfallstabell SM-153 bilaga 4
- Kontrollmät restaktiviteten i ampullen och för in i protokollet (kan avvika några procent på grund av volymsberoende). (Mätning av aktivitet i sprutan är meningslös då kalibreringsfaktorn i detta fall är okänd.)

- Ta bort nålen, tryck sakta upp aktiviteten mot sprutmynningen med sprutan vänd uppåt, kontrollera att ingen nämnvärd luft finns i sprutan, och sätt därefter på en sprutstopper.
- Mät efter injektion restaktivitet i spruta och för in i protokollet. Beräkna given aktivitet.

Ra-223

Rutinen *Arbeta i IBC-NM för isotopteraier* kan hittas på Sjukhusfysiks arbetsplatsyta: Nuklearmedicin/Isotopteraier. Tillredning av dosen beskrivs nedan:

- Xofigo beställs på beställningsprotalen <https://xofigo.bayer.com/> så att leverans sker dagen/dagarna före administration (inloggningsuppgift krävs).
- Xofigo skall ej spädas!
- Spritdesinfektera gummimembranet och låt avdunsta
- Drag upp beräknad volym i spruta/or (5-10 ml) med grön spets (0.8x80), blyskydd krävs ej. (Sönderfallstabell enligt leverantörens broschyr).
- Ta bort nålen, tryck sakta upp aktiviteten mot sprutmynningen med sprutan vänd uppåt, kontrollera att ingen nämnvärd luft finns i sprutan, och sätt därefter på en sprutstopper.
- Kontrollmät sprutan och för in i protokollet.
- Administrering och slutförande
- Terapidoser placeras (sprutor på pappfat) i genomräkningslucka till isotopteraierummet.
- Quadramet och Xofigo injiceras långsamt (under ca 1 minut)
- Mät den tomma injektionssprutan/ampullen och för in värdet vid uppmätt aktivitet netto. Beräkna den givna behandlingsaktiviteten och för in värdet och övriga administrativa data i protokollet och signera detsamma.
- Informationsblad till patienter för Sm-153 delas ut och informationshäfte från leverantör för Ra-223 (Xofigo).

8. RESULTAT.

Resultat av mätningar (KF) förs i databas IBC - med möjlighet att skriva ut rapporter.

Beredning av spårjodskapslar, mätning av aktivitet.

Beredning av terapidoser med I-131, Sm-153 och Ra-223 i behandlingslista för respektive radionuklid enligt ovan. Resultaten redovisas dels som kontroll av aktivitet av levererad produkt, dels uppmätt aktivitet för doser som administreras till patient och patientdata. Med fel $k=2$.

9. MÄTOSÄKERHETSUPPSKATTNING.

(energiområde $< 500 \text{ keV}$)

lokal kalibrering av doskalibrator: $\pm 5\%$ ($k=2$)

detektorlinjäritet och respons $\pm 1\%$ resp. $\pm 2\%$

elektrometer $\pm 2\%$

digital readout: RMS fluktuationer $\pm 1\%$
Total mätosäkerhet med faktor $k = 2$: 6% (95% k.i.)

I-131 är specifikt kalibrerad med spårbar referenskälla $\pm 1\%$ ($k=2$), total mätosäkerhet 3%

För I-123 finns en osäkerhet i sprutkorrektio n på 15% enligt Capintec bruksanvisning. I regel används all aktivitet medförande att administrerad aktivitet = uppmätt aktivitet i leverans.

SF (energiområde $> 500\text{ keV}$)
lokal kalibrering av doskalibrator: $\pm 5\%$ ($k=2$)
detektorlinjäritet och respons $\pm 1\%$ resp. $\pm 2\%$
elektrometer $\pm 2\%$
digital readout: RMS fluktuationer $\pm 1\%$
Total mätosäkerhet med faktor $k = 2$: 6% (95% k.i.)

Fabrikantens specifikation

I-131; spec. $832.5 - 1017.5\text{ MBq / ml}$ ($\pm 10\%$), normalvariation $888 - 943.5\text{ MBq / ml}$ ($-4\% - +2\%$)

För betastrålände nuklider som Sm-153 är aktivitetsmätaren kalibrerad efter fabrikantens specifikation av produkten enligt följande:

Sm-153
specifikation: $1.17 - 1.43\text{ MBq / ml}$ ($\pm 10\%$)
normalvariation: $1.17 - 1.43\text{ MBq / ml}$ ($-10\% - +10\%$).
Total mätosäkerhet med aktivitetsmätarens prestanda med faktor $k = 2$: 10.5% ..

Ra-223
Specifikation: $900 - 1100\text{ kBq/ml}$ ($\pm 10\%$)
Total mätosäkerhet med aktivitetsmätarens prestanda enligt I-131 med faktor $k = 2$: 10.5% .

10. RAPPORT.

Resultat av aktivitetsmätningar förs i databaser i IBC för både diagnostiska och terapeutiska radiofarmaka. Äldre protokoll arkiveras i rum E63035.

11. REFERENSER.

- [1] A handbook of radioactivity measurements procedures. Second Ed. NCRP report No. 58. (AFS183).
- [2] SPC produktblad för levererade farmaka finns i varje leverans
- [3] Starck et al. Evaluering av 3 och 120 timmars mätning av tyreoidaupptag inför radiojodbehandling. 2002. Evaluering av enpunktsmätning 2006.
- [4] Jönsson H. Radioiodine Therapy of hyperthyroidism. Simplified patient-specific absorbed dose planning. Thesis Malmö 2003.

12. FÖRÄNDRINGAR SEDAN FÖREGÅENDE VERSION

13. BILAGOR.

Bilaga 2: Protokoll - Rapport mätning av aktivitet, bruksfärdig radiofarmaka (KFA).

Bilaga 4: Sönderfallstabeller

Bilaga 7: Handhavande IBC-NM