



Untersuchung der Kalibrierkoeffizienten von Aktivimetern und deren Einfluss auf verschiedene Geometrien für Beta- und Gamma-Strahler

Zusammenfassender Projektbericht

Nicolas Stritt, Reto Linder (BAG)
Claude Bailat, Frédéric Juget, Teresa Durán (IRA)
Peter Peier, Sándor Vörös (METAS)

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Zielsetzung und Konzeption des Projekts | 4 |
| 1.1 | Übersicht | 4 |
| 1.2 | Arbeitspakete des Projekts | 4 |
| 1.2.1 | WP 1: Umfrage unter den Anwenderinnen und Anwendern | 4 |
| 1.2.2 | WP 2: Messungen im Feld..... | 4 |
| 1.2.3 | WP 3: Bestimmung von Korrekturfaktoren | 4 |
| 1.2.4 | WP 4: Bericht und Empfehlung | 5 |
| 2 | WP 1: Umfrage unter den Anwenderinnen und Anwendern | 5 |
| 2.1 | Überblick über die eingegangenen Antworten..... | 5 |
| 3 | WP 2: Messungen im Feld | 6 |
| 3.1 | Messergebnisse für I-123 | 6 |
| 3.2 | Messergebnisse für Lu-177 | 7 |
| 3.3 | Messergebnisse für Y-90 | 9 |
| 3.4 | Allgemeine Schlussfolgerung..... | 10 |
| 4 | WP 3: Bestimmung von Korrekturfaktoren | 10 |
| 4.1 | Messaufbau und -ablauf | 10 |
| 4.2 | Datenanalyse und Unsicherheiten | 11 |
| 4.3 | Gammapektrometrie | 12 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.4 | Messergebnisse für I-123 | 12 |
| 4.5 | Messergebnisse für Lu-177 | 13 |
| 4.6 | Messergebnisse für Y-90 | 14 |
| 4.7 | Positionsabhängigkeit | 16 |
| 4.8 | Diskussion | 17 |
| 4.8.1 | Messergebnisse für I-123 | 17 |
| 4.8.2 | Messergebnisse für Lu-177 | 18 |
| 4.8.3 | Messergebnisse für Y-90 | 18 |
| 5 | WP 4: Bericht und Empfehlung – Schlussfolgerung | 18 |
| | Literaturverzeichnis | 20 |

Zusammenfassung

Dieser zusammenfassende Bericht (eine Kurzfassung des vollständigen Berichts) stellt die Entwicklung und die Ergebnisse des gemeinsamen Projekts zwischen dem Bundesamt für Gesundheit (BAG), dem Institut für Strahlenphysik (IRA) und dem Eidgenössischen Institut für Metrologie (METAS) vor. Das Projekt untersucht den Einfluss verschiedener Geometrien von Vials und Spritzen sowie der möglichen Messkonfigurationen auf die Gültigkeit von Kalibrierkoeffizienten für Aktivimeter (auch: Dosis-Kalibratoren), die in nuklearmedizinischen Betrieben eingesetzt werden.

Laut Gesetzgebung müssen die Aktivitäten, welche den Patientinnen und Patienten bei der Verwendung von Radiopharmazeutika in der Nuklearmedizin verabreicht werden, mit Hilfe von Aktivimetern vorgängig bestimmt werden. Diese Geräte verwenden dabei die durch den Hersteller bereitgestellten Kalibrierkoeffizienten, um die Aktivität der Radiopharmazeutika zu bestimmen.

Der Einfluss der Behältergeometrie, des Füllvolumens und des Positionierungssystems wurde mit drei Radionukliden (I-123, Lu-177 und Y-90) getestet, die für ihr ungleichmässiges Ansprechen bei Messungen mit dem Aktivimeter unter verschiedenen Bedingungen bekannt sind. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse dieser Messungen zusammen. Zudem werden Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die optimierte Verwendung dieser Geräte abgegeben.

Weiterführende Informationen über die verschiedenen Arbeitspakete, Messverfahren und Ergebnisse des Projekts sind im vollständigen Projektbericht enthalten.

1 Zielsetzung und Konzeption des Projekts

1.1 Übersicht

Die folgenden Punkte sollen in der Studie untersucht werden:

- Art der verwendeten Behälter, Messaufbauten, Halterungen und Handhabung durch die Anwenderinnen und Anwender von Aktivimetern;
- Abhängigkeit der Aktivitätsmessung von den Nuklideinstellungen der Aktivimeter;
- Abhängigkeit der Aktivitätsmessung von der Messanordnung (Art, Grösse und Material des Behälters) und den praktischen Bedingungen der Aktivimeter (Art des Halters und Position innerhalb der Messkammer);
- Bestimmung der möglichen Kalibrierkoeffizienten.

Untersucht werden die drei am häufigsten verwendeten Radionuklide, bei deren Messung Diskrepanzen aufgetreten sind: I-123, Lu-177 und Y-90.

1.2 Arbeitspakete des Projekts

1.2.1 WP 1: Umfrage unter den Anwenderinnen und Anwendern

Den Anwenderinnen und Anwendern der genannten Nuklide wurde ein Fragebogen zugestellt, in dem sie zu den im klinischen Betrieb verwendeten Behältern, Geometrien, Halterungen und Positionierungshilfen für die in diesem Projekt untersuchten Typen von Aktivimetern befragt wurden. Die Antworten der Teilnehmenden sind in Kapitel 2 zusammengefasst.

1.2.2 WP 2: Messungen im Feld

Die Messungen wurden in drei verschiedenen Krankenhäusern durchgeführt, die mit unterschiedlichen Typen von Aktivimetern arbeiten.

Ein Team des IRA besuchte die Krankenhäuser mit einer mobilen Referenz-Ionisationskammer, TCIR [1]-[2], um die Aktivität der verschiedenen Quellen rückführbar auf das Internationale Einheitensystem SI zu bestimmen. So konnte eine absolute Überprüfung des vom Teilnehmenden ermittelten Messwertes für die ausgewählten Aktivimeter und Nuklide vorgenommen werden.

Für die Interpretation der Ergebnisse wird angenommen, dass beim Vergleich der Aktivitätswerte eine Abweichung von max. 5 % für I-123 und Lu-177 bzw. 10 % für Y-90 zwischen dem Referenzwert (TCIR) und dem gemessenen Wert (DUT) akzeptabel ist, da zusätzliche Unsicherheiten zur Abweichung der dem Patienten verabreichten Dosis beitragen können.

1.2.3 WP 3: Bestimmung von Korrekturfaktoren

Eine systematische Bestimmung der Wirkung verschiedener Einflussfaktoren wurde am METAS mit zwei verschiedenen Aktivimeter durchgeführt. Untersucht wurden die folgenden Parameter:

- verschiedene Behälter;
- unterschiedliche Füllmengen;
- Abhängigkeit von der Positionierung des Behälters;

- verschiedene Vial- und Spritzen-Halterungen;
- unterschiedliche Nuklideinstellungen für jeden Typ von Aktivimeter.

1.2.4 WP 4: Bericht und Empfehlung

Der von BAG, IRA und METAS gemeinsam verfasste und nur für interne Zwecke bestimmte Projektbericht sowie der vorliegende Kurzbericht sind die wichtigsten Ergebnisse aus dem Projekt. Ein Teil der Erkenntnisse wird in die nächste Revision der Verordnung des EJPD über Messmittel für ionisierende Strahlung (StMmV) und in die aktualisierte Wegleitung des BAG zur Qualitätssicherung von Aktivimetern einfließen.

2 WP 1: Umfrage unter den Anwenderinnen und Anwendern

Im Spätsommer 2020 wurde ein Fragebogen an alle nuklearmedizinischen Betriebe verschickt um Informationen darüber zu erhalten, wie sie die Aktivität von schwer zu bestimmenden Radionukliden (sogenannt «problematische Radionuklide») messen.

2.1 Überblick über die eingegangenen Antworten

Insgesamt haben 26 nuklearmedizinische Betriebe an der Umfrage teilgenommen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Zahlen, die aus der Umfrage resultieren:

Tabelle 1: Die wichtigsten Zahlen aus der Umfrage.

| Anzahl der ... | |
|--|----|
| ... verschiedenen Typen von Aktivimetern | 7 |
| ... verschiedenen Aktivimeter im Einsatz | 28 |
| ... Aktivimeter des Typs <i>Veenstra-Comecer VIK-202</i> | 22 |
| ... Aktivimeter des Typs <i>MED-NUVIA ISOMED 2000/2010</i> | 2 |
| ... Aktivimeter des Typs <i>Lemer Pax ScintiDOSE⁽¹⁾</i> | 3 |
| ... Aktivimeter des Typs <i>Biodex Atomlab</i> | 1 |
| ... verschiedenen Arten von Radionukliden | 6 |
| ... VerwenderInnen von I-123 | 26 |
| ... VerwenderInnen von Lu-177 | 7 |
| ... VerwenderInnen von Y-90 | 16 |
| ... VerwenderInnen anderer problematischer Nuklide ⁽²⁾ | 7 |

(1) Dazu gehören die Ionisationskammern ScintiDOSE und ScintiDOSE 2/3.

(2) Andere problematische Nuklide konnten optional in der Umfrage genannt werden. Die folgenden Nuklide wurden gemeldet: Er-169, Ra-223 und Re-186.

Die Ionisationskammer *VIK-202* ist der am häufigsten verwendete Aktivimetertyp (22 von insgesamt 28) in den nuklearmedizinischen Betrieben, die an der Umfrage teilgenommen haben.

Je nach Radionuklid reichen die gemessenen Aktivitäten über etwa zwei Größenordnungen. Dies zeigt, wie wichtig es ist, die Linearität des Aktivimeters zu überprüfen, um eine zuverlässige Aktivitätsmessung über den gesamten Anwendungsbereich zu gewährleisten.

Die meisten der Befragten verwenden die vom Hersteller festgelegten Kalibrierkoeffizienten. Nur drei Betriebe verwenden selbst definierte Kalibrierkoeffizienten, zwei davon für die oben genannten Radionuklide Y-90 und Lu-177.

Obwohl I-123 das am weitesten verbreitete Radionuklid ist, haben nur drei Betriebe angegeben, einen Kupferfilter zur Bestimmung von I-123 zu verwenden, mit welchem unabhängig von der Behältergeometrie eine stabilere Messung ermöglicht wird.

3 WP 2: Messungen im Feld

In jedem der drei nuklearmedizinischen Betriebe wurde das IRA-TCIR im Isotopen-Labor aufgestellt, in dem die Radiopharmazeutika vorbereitet werden sollten. In der Regel geschah dies in einem Arbeitsbereich vom Typ C oder B. Für jedes Radionuklid wurde ein Aliquot von 1 ml aus der Stammlösung entnommen und in ein Referenzfläschchen gefüllt. Dieses wurde anschliessend mit dem TCIR gemessen, um seine spezifische Aktivität (MBq/g) exakt zu bestimmen. Ausgehend von dieser Referenz-Aktivitätskonzentration wurden die Referenzaktivitäten für die zusätzlichen Strahlenquellen, die unter Verwendung derselben Stammlösung und unter Nachahmung der Routinebedingungen hergestellt wurden, gravimetrisch ermittelt. Die Aktivitätswerte, die bei der Messung dieser Strahlenquellen mit dem Aktivimeter ermittelt wurden, wurden nach Korrektur der Halbwertszeit und Subtraktion des Hintergrunds mit den Referenzwerten verglichen.

Weicht ein Messwert um mehr als 5 % von der Referenzaktivität ab, sollte ein neuer Kalibrierkoeffizient ermittelt und anstelle des ursprünglichen, vom Hersteller angegebenen Wertes verwendet werden. Für jedes Aktivimeter ist es zudem möglich, die Kalibrierkoeffizienten für verschiedene Geometrien zusammenzufassen, indem ein Mittelwert berechnet wird. Solche gemittelten Kalibrierkoeffizienten können verwendet werden, wenn die Abweichungen zwischen den mit individuellen und mit gemittelten Kalibrierkoeffizienten gemessenen Aktivitäten nicht mehr als 5 % betragen.

3.1 Messergebnisse für I-123

Die Ergebnisse der Messungen für I-123 mit den verschiedenen Aktivimetern sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Messergebnisse für I-123. In der Spalte «Behälterbezeichnung» steht V für Fläschchen (Vial) und S für Spritze.

| Behälterbezeichnung | Nennvolumen (ml) | Nennfüllmenge (ml) | Ursprünglicher Kalibrierkoeffizient | Gemesene Aktivität (MBq) | Referenzaktivität (MBq) | Abweichung | Neuer Kalibrierkoeffizient |
|---|------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|----------------------------|
| Aktivimeter #1 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 1 | 5 | 2.5 | 618 x 1 ⁽¹⁾ | 78.85 | 68.31 | +14.5% | 668 x 1 |
| V 2 | 10 | 2.5 | | 64.92 | 68.07 | -5.4% | 596 x 1 |
| S 1 | 1 | 1 | | 28.35 | 22.36 | +25.9% | 698 x 1 |
| S 2 | 3 | 1 | | 36.84 | 29.05 | +26.1% | 699 x 1 |
| Aktivimeter #2 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 10 | 5 | 2.5 | 540 x 1 ⁽¹⁾ | 26.31 | 32.41 | -18.8% | 431 x 1 |
| Aktivimeter #3 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 15 | 10 | 5 | 106 x 1 ⁽¹⁾⁽¹⁾⁽²⁾ | 20.69 | 21.43 | -3.4% | 918 x 10 |
| S 7 | 5 | 2 | 145 x 1 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 12.98 | 13.50 | -3.9% | 919 x 10 |
| S 8 | 3 | 2 | | 7.65 | 8.063 | -5.1% | 918 x 10 |
| S 9 | 10 | 3 | | 13.60 | 14.24 | -4.5% | 919 x 10 |
| S 10 | 1 | 0.5 | | 1.991 | 2.097 | -5.0% | 918 x 10 |
| Aktivimeter #4 MED ISOMED 2000/2010 | | | | | | | |
| V 1 | 5 | 2.5 | 0.094 | 90.29 | 68.31 | +30.1% | 0.072 |
| V 2 | 10 | 2.5 | 0.095 | 77.30 | 68.07 | +11.6% | 0.085 |
| S 1 | 1 | 1 | 0.066 | 20.80 | 22.36 | -8.2% | 0.072 |
| S 2 | 3 | 1 | 0.081 | 26.91 | 29.05 | -8.3% | 0.088 |
| Aktivimeter #5 Lemer Pax ScintiDOSE | | | | | | | |
| V 1 | 5 | 2.5 | 1.72751954 | 76.0 | 68.31 | +11.5% | 1.92529490 |
| V 2 | 10 | 2.5 | | 59.6 | 68.07 | -12.4% | 1.51398370 |
| S 1 | 1 | 1 | 2.27186965 | 19.3 | 22.36 | -13.5% | 1.96613328 |
| S 2 | 3 | 1 | | 25.8 | 29.05 | -10.9% | 2.02506543 |

- (1) «x 1» ist ein Multiplikationsfaktor, der vom Kalibrieralgorithmus dieses Aktivimeters zusammen mit dem Kalibrierkoeffizienten verwendet wird, um den Aktivitätswert zu erhalten. Dieser Faktor kann neben x 1 auch x 10 oder x 100 betragen, wie den folgenden Tabellen zu entnehmen ist.
- (2) Diese Kalibrierkoeffizienten werden verwendet, wenn ein Kupferhalter eingesetzt wird. Für die Messung und Berechnung des neuen Kalibrierkoeffizienten führten die AnwenderInnen einen Test mit und ohne Kupferzylinderhalter durch. Aufgrund der Resultate wurde beschlossen, den Kupferzylinderhalter zu verwenden.

3.2 Messergebnisse für Lu-177

Die Ergebnisse der Messungen für Lu-177 mit den verschiedenen Aktivimetern sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Messergebnisse für Lu-177. In der Spalte «Behälterbezeichnung» steht V für Fläschchen (Vial) und S für Spritze. Sofern nicht anders angegeben, wurde für alle Aktivimeter der Standard-Probenhalter des Herstellers verwendet.

| Behälterbezeichnung | Nennvolumen (ml) | Nennfüllmenge (ml) | Ursprünglicher Kalibrierkoeffizient | Gemesene Aktivität (MBq) | Referenzaktivität (MBq) | Abweichung | Neuer Kalibrierkoeffizient |
|--|------------------|--------------------|-------------------------------------|---|-------------------------|------------|----------------------------|
| Aktivimeter # 1 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 3 | 20 | 15 | 751 x 10 | 136.40 | 124.66 | +11.0% | 777 x 10 |
| V 4 | 20 | 15 | | 136.00 | 124.33 | +11.1% | 777 x 10 |
| S 3 | 3 | 3 | | 27.32 | 24.98 | +11.1% | 777 x 10 |
| S 4 | 20 | 15 | | Kann nicht mit dem Standardprobenhalter gemessen werden | | | |
| Aktivimeter #3 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 11 | 3 | 0.1 | 751 x 10 | 84.76 | 77.67 | 9.4% | 773 x 10 |
| V 12 | 25 | 19 | | 143.5 | 125.4 | 14.4% | 784 x 10 |
| V 13 | 20 | 12 | | 85.94 | 76.46 | 12.4% | 779 x 10 |
| S 9 | 10 | 6 | | 37.11 | 30.70 | 20.9% | 796 x 10 |
| Aktivimeter #4 MED ISOMED 2000/2010 | | | | | | | |
| V 3 | 20 | 15 | 0.4 ⁽¹⁾ | 119.7 | 124.66 | -2.6% | 0.411 |
| | | | 0.475 | 142.2 | | +15.7% | 0.411 |
| V 4 | 20 | 15 | 0.4 ⁽¹⁾ | 119.5 | 124.33 | -2.4% | 0.410 |
| | | | 0.475 | 141.9 | | +15.9% | 0.410 |
| S 3 | 3 | 3 | 0.4 ⁽¹⁾ | 24.62 | 24.98 | +0.1% | 0.399 |
| | | | 0.44 | 27.08 | | +10.1% | 0.400 |
| S 4 | 20 | 15 | 0.4 ⁽¹⁾ | 119.5 | 126.61 | -4.2% | 0.417 |
| | | | 0.438 | 130.8 | | +4.9% | 0.418 |
| Aktivimeter #5 Lemer Pax ScintiDOSE | | | | | | | |
| V 3 | 20 | 15 | 0.22665117 | 125.4 | 124.66 | +2.08% | 0.23137603 |
| V 4 | 20 | 15 | | 125.0 | 124.33 | +2.09% | 0.23139094 |
| S 3 | 3 | 3 | | 25.8 | 24.98 | +4.98% | 0.23793716 |
| S 4 | 20 | 15 | | 132.5 | 126.61 | +6.37% | 0.24109890 |
| Aktivimeter #6 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 7 | 2 | 0.2 | 750 x 10 | 132.6 | 121.5 | +8.0% | 769 x 10 |
| V 8 | 5 | 0.2 | | 132.8 | 120.4 | +9.1% | 772 x 10 |
| V 9 | 25 | 20 | | 670.8 | 589.9 | +12.5% | 779 x 10 |
| Aktivimeter #7 Capintec CRC-55tR | | | | | | | |
| V 7 | 2 | 0.2 | 375 x 10 | 139.1 | 121.5 | +13.4% | 426 x 10 |
| V 8 | 5 | 0.2 | | 136.5 | 120.4 | +12.3% | 422 x 10 |
| V 9 | 25 | 20 | | 697.0 | 589.9 | +17.1% | 440 x 10 |
| Aktivimeter #8 Capintec CRC-55tR | | | | | | | |
| V 7 | 2 | 0.2 | 395 x 10 | 133.2 | 121.5 | +8.5% | 429 x 10 |
| V 8 | 5 | 0.2 | | 131.3 | 120.4 | +7.9% | 427 x 10 |
| V 9 | 25 | 20 | | 672 | 589.9 | +12.8% | 447 x 10 |
| Aktivimeter #9 Capintec CRC-55tR | | | | | | | |
| V 7 | 2 | 0.2 | 395 x 10 | 135.7 | 121.5 | +10.6% | 438 x 10 |
| V 8 | 5 | 0.2 | | 133.9 | 120.4 | +10.1% | 436 x 10 |
| V 9 | 25 | 20 | | 691.0 | 589.9 | +16.0% | 460 x 10 |

| Behälterbezeichnung | Nennvolumen (ml) | Nennfüllmenge (ml) | Ursprünglicher Kalibrierkoeffizient | Gemesene Aktivität (MBq) | Referenzaktivität (MBq) | Abweichung | Neuer Kalibrierkoeffizient |
|--|------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|----------------------------|
| Aktivimeter #10 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 11 | 3 | 0.1 | 751 x 10 | 80.63 | 77.67 | 3.8% | 760 x 10 |
| V 12 | 25 | 19 | | 135.7 | 125.4 | 8.2% | 771 x 10 |
| V 13 | 20 | 12 | | 81.6 | 76.46 | 6.3% | 767 x 10 |
| S 9 | 10 | 6 | | 35.04 | 30.70 | 14.2% | 783 x 10 |
| Aktivimeter #11 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 11 | 3 | 0.1 | 751 x 10 | 82.73 | 77.67 | 6.5% | 767 x 10 |
| V 12 | 25 | 19 | | 138.7 | 125.4 | 6.5% | 776 x 10 |
| V 13 | 20 | 12 | | 83.46 | 76.46 | 10.6% | 773 x 10 |
| S 9 | 10 | 6 | | 35.93 | 30.70 | 9.2% | 789 x 10 |

(1) Hierbei handelt es sich um einen Kalibrierkoeffizienten, der vor einigen Jahren auf Grundlage einer vom IRA bereitgestellten Lu-177-Referenzquelle ermittelt worden ist.

3.3 Messergebnisse für Y-90

Die Ergebnisse der Messungen für Y-90 mit den verschiedenen Aktivimeter sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Messergebnisse für Y-90. In der Spalte «Behälterbezeichnung» steht V für Fläschchen (Vial) und S für Spritze. Für alle Aktivimeter wurden die Standard-Probenhalter der Hersteller verwendet.

| Behälterbezeichnung | Nennvolumen (ml) | Nennfüllmenge (ml) | Ursprünglicher Kalibrierkoeffizient | Gemesene Aktivität (MBq) | Referenzaktivität (MBq) | Abweichung | Neuer Kalibrierkoeffizient |
|---|------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|----------------------------|
| Aktivimeter #1 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 5 | 10 | 1.3 | 902 x 100 | 57.34 | 48.93 | +21.4% | 921 x 100 |
| V 6 | 15 | 1.3 | | 63.28 | 59.75 | +9.7% | 911 x 100 |
| S 5 | 1 | 0.1 | 890 x 100 | 4.101 | 3.546 | +19.5% | 909 x 100 |
| S 5 | 1 | 0.4 | | 4.099 | | +19.5% | 909 x 100 |
| S 5 | 1 | 0.8 | | 3.986 | +16.3% | 907 x 100 | |
| S 6 | 3 | 1 | | 40.93 | 36.36 | +16.3% | 907 x 100 |
| S 6 | 3 | 2 | | 41.15 | | +17.1% | 907 x 100 |
| S 6 | 3 | 2.8 | | 40.30 | | +14.7% | 905 x 100 |
| Aktivimeter #3 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 14 | 10 | 2 | 902 x 100 | 478.1 | 476.7 | 0.3% | 902 x 100 |
| S 7 | 5 | 2 | 890 x 100 | 512.5 | 453.0 | 13.1% | 904 x 100 |
| Aktivimeter #4 MED ISOMED 2000/2010 | | | | | | | |
| V 5 | 10 | 1.3 | 1.8 | 56.15 | 48.93 | +18.8% | 1.515 |
| V 6 | 15 | 1.3 | 1.9 | 65.64 | 59.75 | +13.8% | 1.670 |
| S 5 | 1 | 0.1 | 0.56 | 1.291 | 3.546 | -62.4% | 1.489 |
| S 5 | 1 | 0.4 ⁽¹⁾ | 0.56 | 1.275 | | -62.8% | 1.507 |
| S 5 | 1 | 0.8 ⁽¹⁾ | 0.49 | 1.175 | | -65.7% | 1.430 |
| S 6 | 3 | 1 | 0.81 | 23.69 | 36.36 | -32.7% | 1.204 |
| S 6 | 3 | 2 ⁽¹⁾ | 0.74 | 22.82 | | -35.1% | 1.140 |
| S 6 | 3 | 2.8 ⁽¹⁾ | 0.67 | 22.59 | | -35.7% | 1.042 |

| Behälterbezeichnung | Nennvolumen (ml) | Nennfüllmenge (ml) | Ursprünglicher Kalibrierkoeffizient | Gemesene Aktivität (MBq) | Referenzaktivität (MBq) | Abweichung | Neuer Kalibrierkoeffizient |
|--|------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|----------------------------|
| Aktivimeter #10 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 14 | 10 | 2 | 902 x 100 | 441.4 | 476.7 | -7.4% | 893 x 100 |
| S 7 | 5 | 2 | 890 x 100 | 455.9 | 453.0 | 0.6% | 894 x 100 |
| Aktivimeter #11 Comecer VDC-405 / VIK-202 | | | | | | | |
| V 14 | 10 | 2 | 902 x 100 | 416.2 | 476.7 | 17.1% | 886 x 100 |
| S 7 | 5 | 2 | 890 x 100 | 462.8 | 453.0 | 2.2% | 893 x 100 |

(1) Die Nennfüllmengen für denselben Behälter ergeben sich aus demselben Volumen der Stammlösung, aber mit zusätzlicher Auffüllung mit Kochsalzlösung.

3.4 Allgemeine Schlussfolgerung

Ziel dieser Messungen war es, einen Überblick über die Situation für diese problematischen Radionuklide bei Routinemessungen in nuklearmedizinischen Betrieben zu erhalten. Aus den dargestellten Abweichungswerten ist ersichtlich, dass die Kalibrierkoeffizienten der Hersteller nicht ausreichen, um die maximale Abweichung von $\pm 5\%$ vom Referenzaktivitätswert zu gewährleisten.

Im nächsten Abschnitt wird eine detaillierte und systematische Studie über den Einfluss der Behältergeometrie, des Füllvolumens und der Positionierung der Radiopharmazeutika vorgestellt. Aus den aus dieser Studie gezogenen Schlussfolgerungen können die Empfehlungen für eine optimierte Verwendung von Aktivimetern und deren Kalibrierkoeffizienten abgeleitet werden.

4 WP 3: Bestimmung von Korrekturfaktoren

4.1 Messaufbau und -ablauf

Für die drei untersuchten Radionuklide wurde im C-Labor von METAS eine systematische Bestimmung der Wirkung verschiedener Einflussfaktoren mit den beiden verfügbaren Aktivimetern «Veenstra VDC-405 / VIK-202» und «ISOMED 2000/2010» durchgeführt.

Die verschiedenen Arten von Fläschchen und Spritzen sind in Tabelle 5 aufgeführt, zusammen mit den Füllvolumen (Nennvolumen), die durch Zugabe von Kochsalzlösung zu 1 ml der radioaktiven Stammlösung erzielt wurden.

Der Einfluss eines Kupferhalters für I-123 als Alternative zum Standard-Probenhalter aus Kunststoff wurde ebenfalls untersucht.

Zusätzlich wurde die Abhängigkeit der Position der Aktivität innerhalb der Messkammer untersucht. Das V0-Fläschchen mit 1 ml Stammlösung wurde in 10-mm-Schritten entlang der Kammer mit einem speziellen, von METAS für diesen Zweck gebauten, Halter gemessen.

Zur Ermittlung der Referenzaktivitäten wurde das TCIR der IRA verwendet (vgl. Kapitel 3).

Tabelle 5: Für die Messungen am METAS verwendete Geometrien.

| | Behälter- bezeichnung | Nennvo- lumen (ml) | Auffüll- mengen (ml) | Wand- stärke (mm) | Innen- Ø (mm) | Marke/Bemerkungen |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------|---|
| Fläschchen | V0 | 5 | 1 | 1.3 | 17.4 | Infochroma, 5 ml Crimp Neck Vial 38 x 20 mm, Klarglas, flacher Boden; <i>dies ist das TCIR-Referenzfläschchen</i> |
| | V1 | 10 | 1, 2, 4, 8 | 1.1 | 17.8 | LLG Labware, 10 ml Crimp Neck Vial 54,5 x 20 mm, Klarglas, 1 st hydrolytische Klasse, Flachboden |
| | V2 | 5 | 1, 2, 4 | 1.1 | 17.8 | LLG Labware, 5 ml Crimp Neck Vial 38 x 20 mm, Klarglas, 1 st hydrolytische Klasse, flacher Boden |
| | V3 | 10 | 1, 2, 4, 8 | ~1.8 (unregel- mässig) | ~ 21.5 | SGD Pharma, 10 ml Crimp Neck Vial 25,4 x 53,5 mm, Klarglas, leicht gewölbter Boden; <i>Penicillinfläschchen</i> |
| | V4 | 25 | 1, 4, 8, 18 | 1.2 | 27.6 | Huayi, 25 ml Crimp Neck Vial 30,0 x 55 mm dickes Klarglas; <i>nur für Lu-177 verwendet</i> |
| Spritzen | S1 | 1 | 0.5, 1 | 0.85-0.90 | 4.7 | B. Braun, Omnifix® Luer Solo, PP-Wände / Polyisopren-Gummidichtung, 1 ml |
| | S2 | 2 | 1, 2 | 0.6-0.7 | 8.8 | BD Emerald, PP-Wände / TPE-Dichtung, 2 ml |
| | S3 | 3 | 1, 2, 3 | 0.6-0.7 | 9.7 | B. Braun, Omnifix® Luer Solo, PP-Wände / Polyisopren-Gummidichtung, 3 ml |
| | S4 | 5 | 1, 2, 5 | 0.6-0.7 | 12.3 | BD Emerald, PP-Wände / TPE-Dichtung, 5 ml |
| | S5 | 10 | 1, 2, 5, 10 | 0.65-0.75 | 15.6 | BD Emerald, PP-Wände / TPE-Dichtung, 10 ml |

4.2 Datenanalyse und Unsicherheiten

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse präsentiert. Die dafür verwendete Grösse ist die relative Differenz zwischen der gemessenen Aktivität und der Referenzaktivität. Der Kalibrierkoeffizient, der für die Messung verwendet wird, wird angegeben.

Das Aktivimeter Isomed verfügt über eine vollständige Matrix von Kalibrierkoeffizienten, welche die Geometrie und die Füllmenge (Nennvolumen) berücksichtigen. Bei den dargestellten Ergebnissen handelt es sich also einerseits um die Aktivität, die mit dem Kalibrierkoeffizienten des Herstellers für jede Geometrie erhalten wurde (mit VF¹ gekennzeichnet), andererseits um die Aktivität, die mit einem festen Kalibrierkoeffizienten erhalten wurde, der willkürlich als der für ein 10-ml-Fläschchen mit 5 ml Nennvolumen gewählt und mit FF² gekennzeichnet wurde.

¹ VF steht für Variable Factor.

² FF steht für Fixed Factor.

Die Unsicherheiten der Referenzaktivitätswerte und der Messwerte wurden nach den GUM-Grundsätzen geschätzt [3]. Die kombinierte Unsicherheit für die Aktivität eines Behälters beträgt 2,2 % für Lu-177 und Y-90 und 2,5 % für I-123. Die Ableseunsicherheit des Dosis-Kalibrierwertes ist darin nicht enthalten, da nach der Positionierung des Behälters genügend Zeit für die Stabilisierung abgewartet wurde und die Schwankung im Vergleich zum Messwert gering ist.

4.3 Gammaskpektrometrie

Für jedes der drei am METAS gemessenen Isotope wurde am IRA an einem HPGe eine gammaskpektrometrische Messung zur Überprüfung der Radionuklidreinheit durchgeführt. Das Referenzfläschchen (V0) war mit 1 ml befüllt.

In der Lu-177-Probe wurden keine Verunreinigungen festgestellt. In der I-123-Probe konnten jedoch drei Verunreinigungen (Te-121, Te-212m, Te-123m), in der Y-90-Probe zwei Verunreinigungen (Y-88 und Eu-152) identifiziert werden. Das Aktivitätsverhältnis betrug in jedem Fall weniger als 10^{-5} , sodass die Beiträge der Verunreinigungen an die Gesamtaktivität vernachlässigt werden können.

4.4 Messergebnisse für I-123

In beiden Aktivimetern wurde jede Messung der I-123-Quelle sowohl mit dem Standard-Probenhalter als auch mit dem Kupferhalter durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die Messergebnisse für Fläschchen- bzw. Spritzengeometrien. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.8.1. diskutiert.

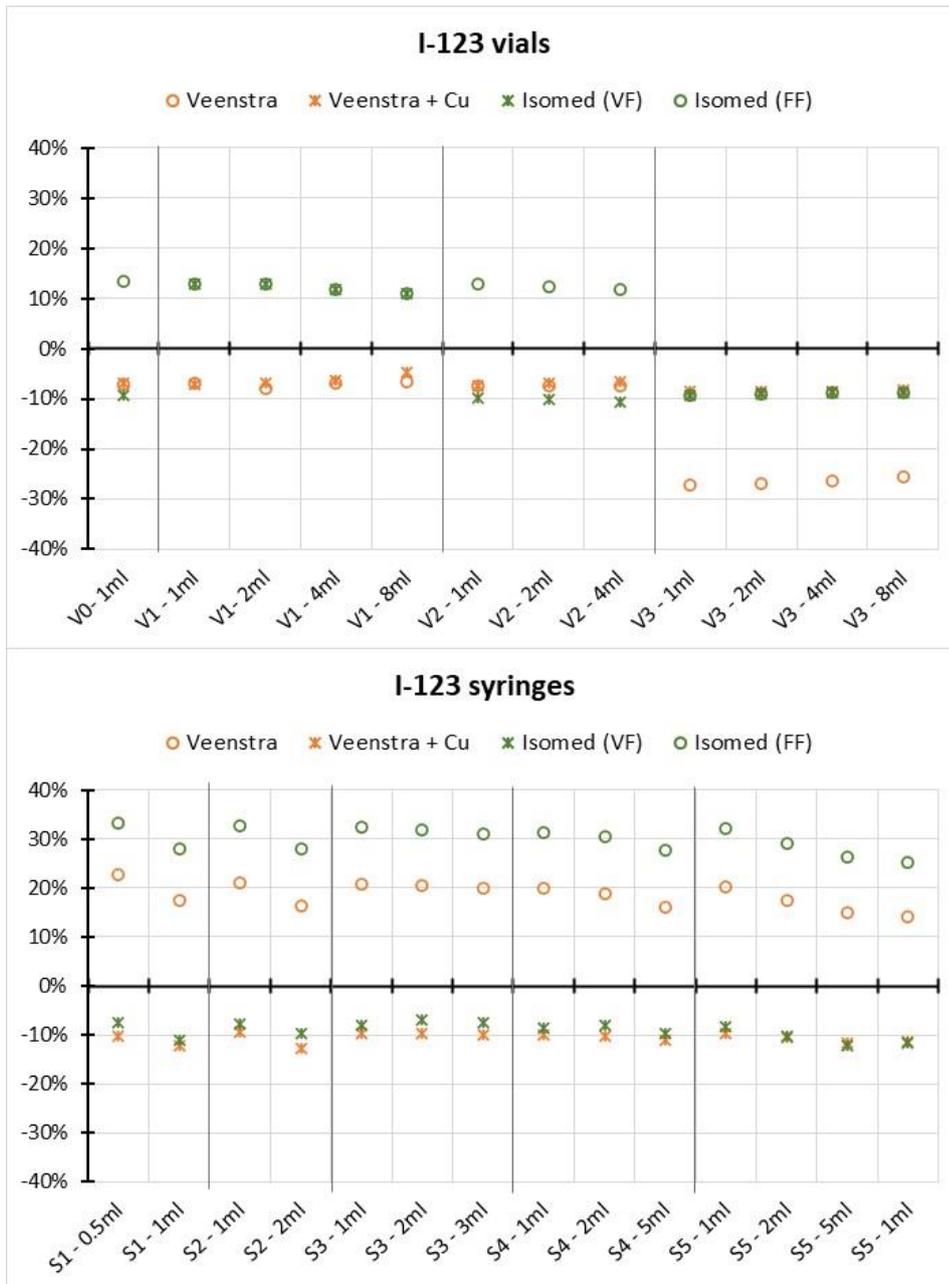


Abbildung 1: Relative Aktivitätsunterschiede zwischen den gemessenen Aktivitäten und den Referenzwerten für I-123-Lösungen in Fläschchen- und Spritzengeometrien (siehe Tabelle 5 für Details) bei verschiedenen Nennvolumen. «+ Cu» zeigt die Verwendung des Kupferhalters an.

4.5 Messergebnisse für Lu-177

In beiden Aktivimetern wurde für jede Messung der Lu-177-Quelle der Standard-Probenhalter verwendet. Abbildung 2 zeigt die Messergebnisse für Fläschchen- bzw. Spritzengeometrien. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.8.2 diskutiert.

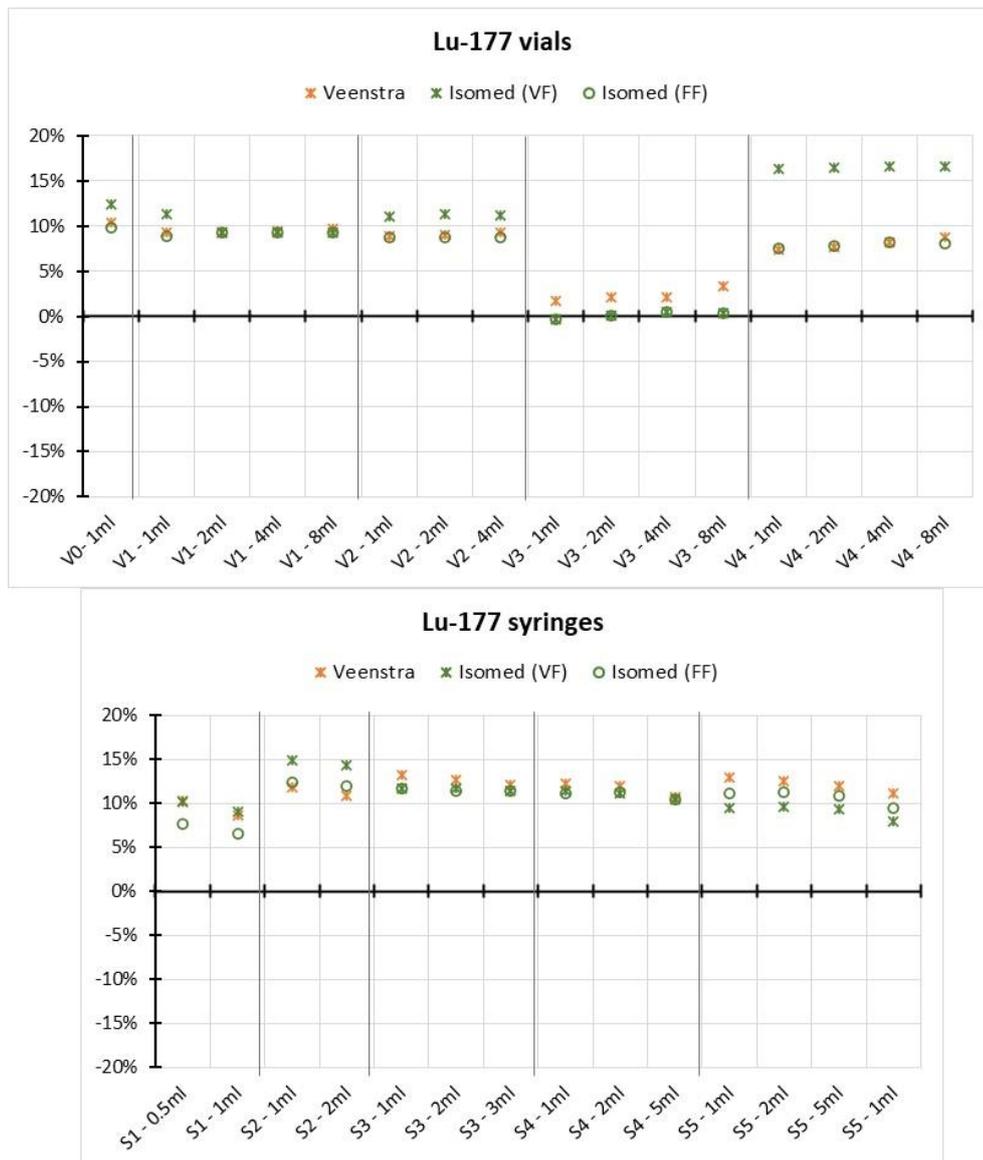


Abbildung 2: Relative Aktivitätsunterschiede zwischen den gemessenen Aktivitäten und den Referenzwerten für die Lu-177-Quellen in Fläschchen- und Spritzengeometrien (siehe Tabelle 5 für Details) bei verschiedenen Nennvolumen.

4.6 Messergebnisse für Y-90

In beiden Aktivimetern wurde für jede Messung der Y-90-Quelle der Standard-Probenhalter verwendet. Abbildung 3 zeigt die Messergebnisse für Fläschchen- bzw. Spritzengeometrien. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.8.3 diskutiert.

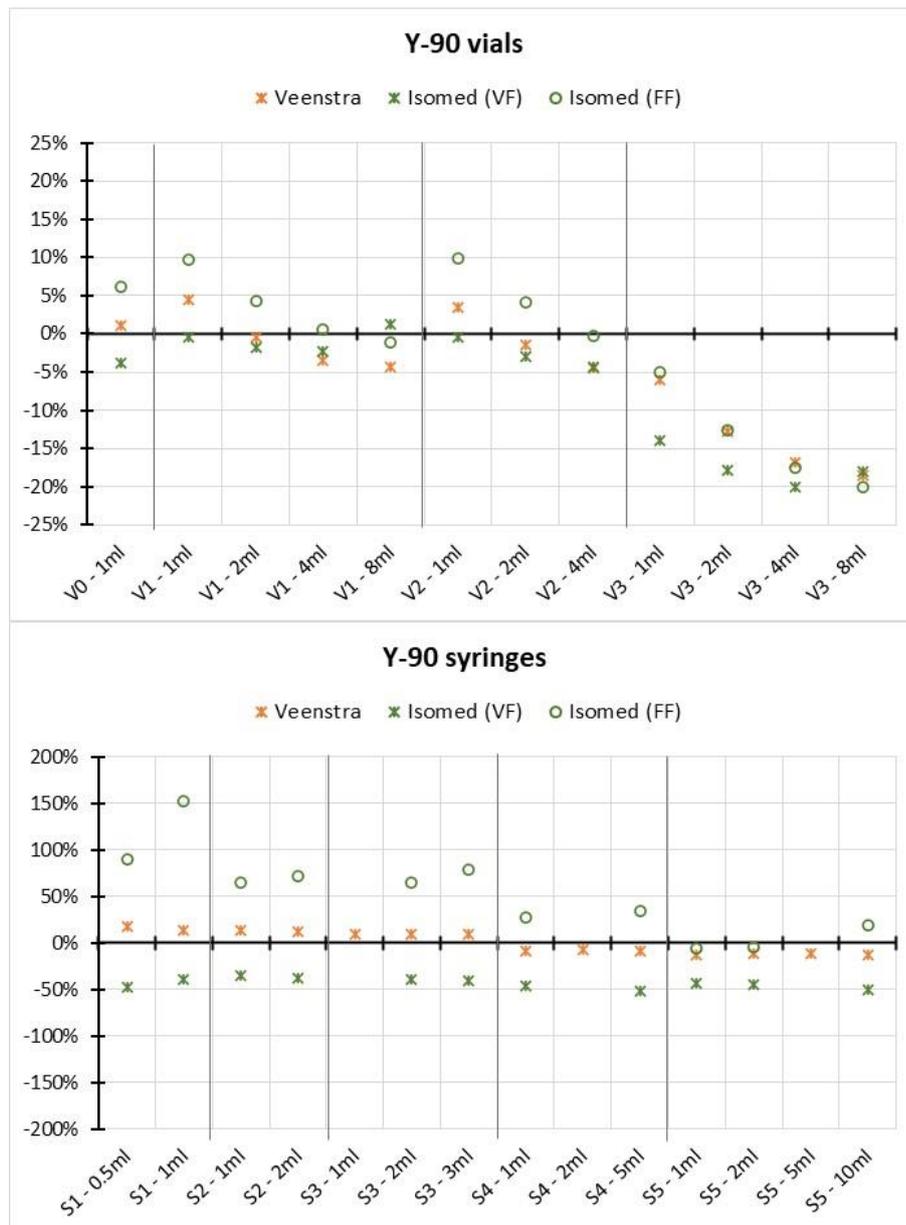


Abbildung 3: Relative Aktivitätsunterschiede zwischen den gemessenen Aktivitäten und den Referenzwerten für Y-90-Quellen in Fläschchen- und Spritzengeometrien bei unterschiedlichen Nennvolumen.

Beim Kauf eines Aktivimeters von Isomed besteht die Möglichkeit, das Zubehörteil «Y-90 pSet» zu beziehen. Dabei handelt es sich um einen Probenhalter aus einer Aluminiumlegierung, der bei Messungen von I-123 den Kupferzylinderhalter ersetzen soll. Mit dem Probenhalter soll das Ansprechverhalten des Aktivimeters bei der Messung von Y-90 bei unterschiedlichen Geometrien homogenisiert werden. Im Rahmen dieser Studie wurden Messungen mit diesem Zubehör durchgeführt, deren Ergebnisse in Abbildung 4 dargestellt sind. Bei den Fläschchen wurde keine besondere Verbesserung festgestellt, bei den Spritzen nur eine leichte.

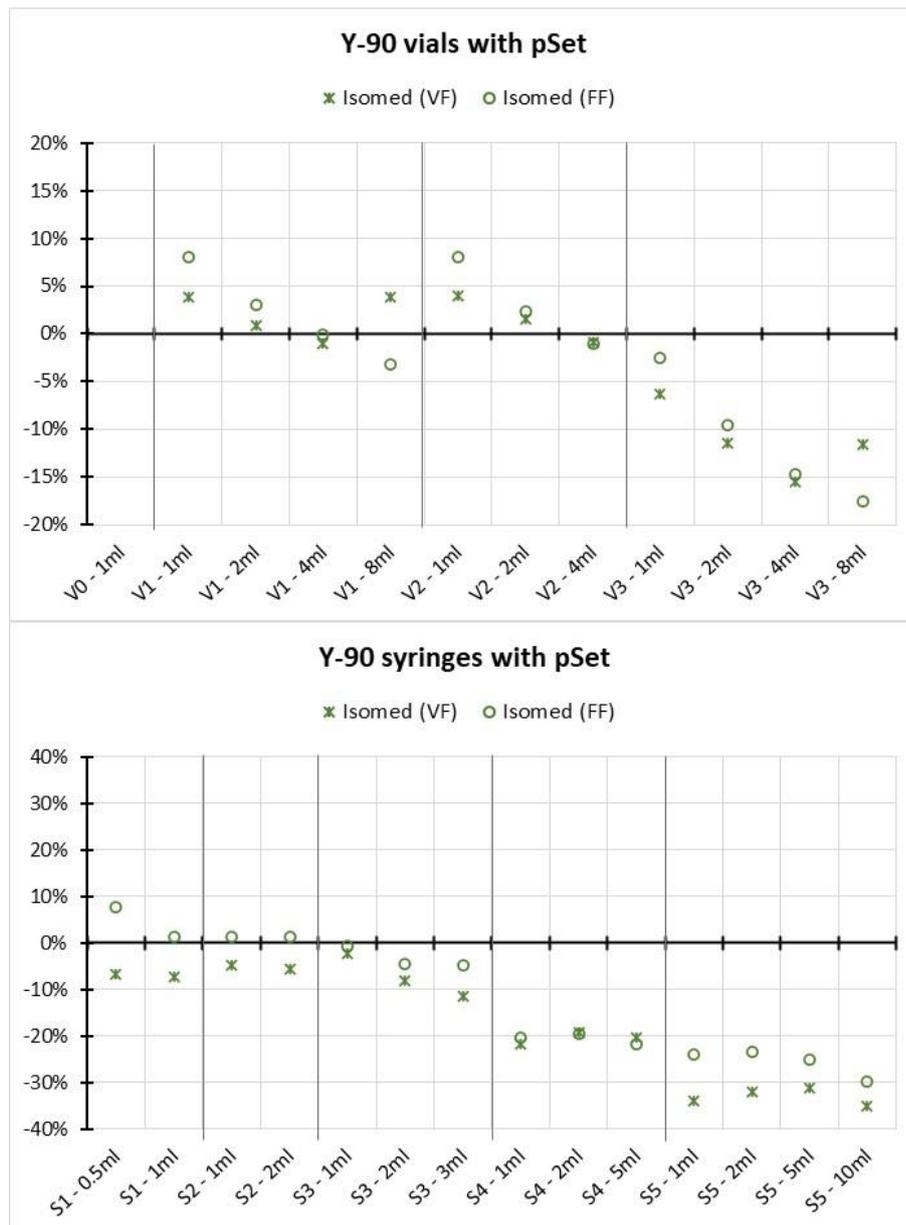


Abbildung 4: Ansprechverhalten des Aktivimeters Isomed bei Verwendung des Y-90 pSets mit für Y-90-Quellen in Fläschchen- und Spritzengeometrien bei unterschiedlichen Nennvolumen.

4.7 Positionsabhängigkeit

Die Schwankungen der relativen Aktivitätsunterschiede innerhalb der Geometrien, die in den Abbildungen 1–3 ersichtlich sind, lassen sich hauptsächlich auf die Änderungen der folgenden Parameter zurückzuführen:

- Position der Quelle innerhalb der Messkammer;
- Behälterwand (Material und Dicke der Fläschchen und Spritzen);
- die Geometrie der Quelle selbst (Selbstabsorption).

Eine systematische Untersuchung des ersten Parameters (Position) wurde mit Hilfe des speziellen Halters durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.1). Die Messungen erfolgten in 10-mm-Schritten vom tiefsten Punkt bis auf wenige Zentimeter an den oberen Rand der Messkammer heran.

Standen mehrere verschiedene Kalibrierkoeffizienten zur Verfügung, wurde jener verwendet, welcher sich am besten für ein mit 1 ml Lösung gefülltes 5-ml-Fläschchen geeignet hat. Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse für die I-123-Messungen. Ein ähnliches Verhalten kann bei Lu-177 und Y-90 beobachtet werden.

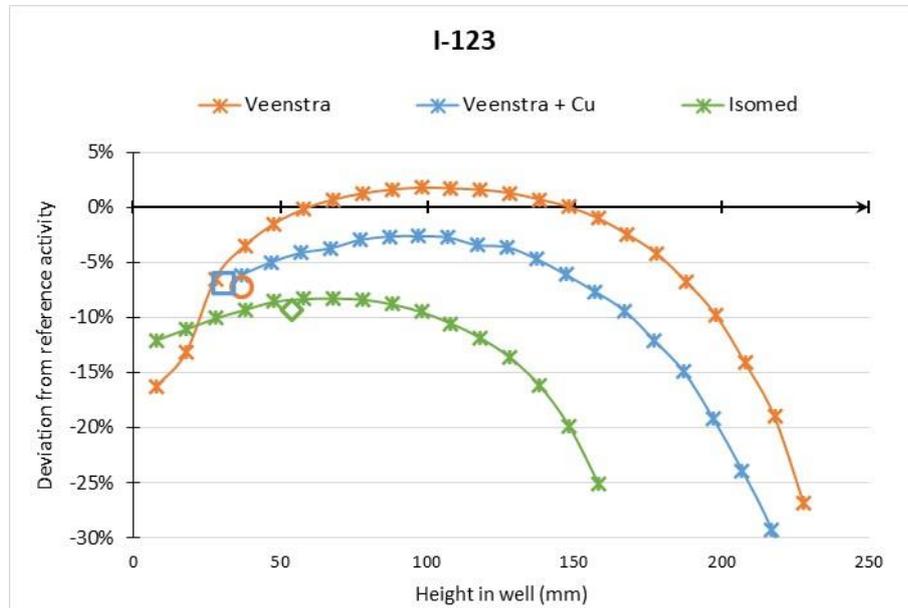


Abbildung 5: Positionsabhängigkeit der relativen Aktivitätsdifferenz für das mit 1 ml I-123-Lösung gefüllte VO-Referenzfläschchen. Für das Veenstra-Aktivimeter sind die Messergebnisse sowohl für die Standardkonfiguration als auch für den Kupferzylinderhalter dargestellt. Die leeren Einzelsymbole (Quadrat, Kreis und Raute) zeigen das Ergebnis bei Verwendung des Standard-Probenhalters des Herstellers in den beiden Aktivimetern.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Teil der in den Kapiteln 4.4–4.6 gezeigten Abweichungen zu den Referenzaktivitäten zwischen den verschiedenen Geometrien auf Unterschiede in der Messhöhe innerhalb der Messkammer zurückzuführen sind. Die Ergebnisse unterstreichen auch, wie wichtig es ist, die Strahlenquellen immer unter genau denselben Bedingungen zu messen, um die Genauigkeit der Messung zu gewährleisten. Vor allem die Kalibrierkoeffizienten der Hersteller sind darauf ausgelegt, dass bei den Messungen der mitgelieferte Standard-Probenhalter in seiner Standardposition verwendet wird.

4.8 Diskussion

4.8.1 Messergebnisse für I-123

Die Ergebnisse der I-123-Messungen (Abbildung 1) zeigen, dass der Standardkalibrierkoeffizient des Herstellers bei keiner Geometrie eine Genauigkeit von 5 % gegenüber dem Referenzwert gewährleisten kann.

In der Veenstra-Kammer kann die Differenz zwischen Mess- und Referenzwert durch die Verwendung eines Kupferzylinderhalters verringert werden. Sie ermöglicht zudem den Gebrauch eines gemittelten Kalibrierkoeffizienten für Fläschchen und gemittelten Koeffizienten für Spirit-

zen. Ohne Kupferhalter müssen für jeden Behältertyp spezifische Kalibrierkoeffizienten verwendet werden. Unterschiedliche Nennvolumen erfordern jedoch keine spezifischen Kalibrierkoeffizienten.

4.8.2 Messergebnisse für Lu-177

Lu-177 zeigt variierende Resultate bei verschiedenen Fläschchen und homogenere Ergebnisse bei den Spritzen (Abbildung 2). Dies bedeutet, dass für jede Art von Fläschchen ein spezifischer Kalibrierkoeffizient verwendet werden sollte, während für Spritzen ein gemittelter Koeffizient verwendet werden kann.

4.8.3 Messergebnisse für Y-90

Y-90 zeigt je nach Messkonfiguration sehr unterschiedliche Resultate, wobei die Abweichungen zwischen 5 % und 20 % von der Referenzaktivität liegen können (Abbildung 3). In diesem Fall müssen für jede Messkonfiguration, d. h. sowohl für die Art des Behälters als auch das Nennvolumen, eigene Kalibrierkoeffizienten verwendet werden.

Es ist zu erwähnen, dass in dieser Studie Y-90 in Form einer kolloidalen Lösung verwendet wurde. In der Praxis wird Y-90 meist in Form von kleinen Kügelchen aus Glas oder Harz («Microsphären») verwendet. In diesem Fall müssen aufgrund der unterschiedlichen Quellengeometrie spezifische Kalibrierkoeffizienten verwendet werden. Dieser besondere Fall wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht, soll aber in einem Folgeprojekt bearbeitet werden.

5 WP 4: Bericht und Empfehlung – Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, wie wichtig es ist, Kalibrierkoeffizienten zu verwenden, die an die verwendete Messgeometrie angepasst sind. Die Abweichungen zwischen der gemessenen Aktivität und der Referenzaktivität können durchaus mehrere zehn Prozent betragen.

Die Verwendung der Standardkalibrierkoeffizienten, die von den Herstellern der Aktivimeter bereitgestellt werden, ist bei einigen Radionukliden nicht für alle Geometrien empfehlenswert. Aus diesem Grund kann eine spezifische Kalibrierung des Geräts erforderlich sein. In der Schweiz können sowohl das IRA als auch das METAS diese spezifischen Kalibrierungen durchführen und dabei die Rückführbarkeit auf internationale Aktivitätsnormen gewährleisten. Für die Kalibrierung eines Aktivimeters sollte unbedingt eine auf die Bedürfnisse des Benutzers zugeschnittene Strategie gewählt werden.

Als Faustregel gilt: Bei einer Differenz von mehr als $\pm 5\%$ zwischen der Referenzaktivität und der mit dem Aktivimeter gemessenen Aktivität wird empfohlen, den Kalibrierkoeffizienten neu zu bestimmen. Um die Verwendung unterschiedlicher Kalibrierkoeffizienten bei verschiedenen Messgeometrien für dasselbe Radiopharmazeutikum zu vereinfachen, kann ein gemittelter Kalibrierkoeffizient verwendet werden, wenn die absolute Differenz zwischen der mit individuellen und gemittelten Koeffizienten gemessenen Aktivität nicht mehr als 5 % beträgt.

Für die in diesem Projekt untersuchten Radionuklide können wir folgenden Empfehlungen erteilen:

Empfehlungen für I-123:

- Ein spezifischer Kalibrierkoeffizient kann für jede Geometrie erforderlich sein und muss für jedes Aktivimeter ermittelt werden. Eine Berücksichtigung des Füllvolumens ist nicht erforderlich.
- Die Verwendung eines Kupferzylinderhalters (Veenstra-Aktivimeter) würde es ermöglichen, einen gemittelten Kalibrierkoeffizienten für alle Fläschchen und einen weiteren für alle Spritzen festzulegen. Eine Berücksichtigung des Füllvolumens ist nicht erforderlich.

Empfehlungen für Lu-177:

- Die Standardkalibrierkoeffizienten der Hersteller ermöglichen nur bei einigen Typen von Glasfläschchen (in der Regel die vom Anbieter zur Bestimmung des Kalibrierkoeffizienten verwendeten) eine Messung innerhalb von 5 % in Bezug auf den Referenzwert. Für andere Fläschchentypen sind spezifische Kalibrierkoeffizienten erforderlich. Dabei können die Koeffizienten für Fläschchen mit ähnlicher Grösse und Dicke gemittelt werden.
- Für Spritzen sind die Standard-Kalibrierkoeffizienten ebenfalls nicht geeignet. Es kann jedoch ein einziger, gemittelter Kalibrierkoeffizient für alle Spritzenarten verwendet werden.
- Eine Berücksichtigung des Füllvolumens ist nicht erforderlich.

Empfehlungen für Y-90:

- Die Standard-Kalibrierkoeffizienten der Hersteller ermöglichen nur bei einigen Typen von Glasfläschchen oder Spritzen eine Genauigkeit der Messung innerhalb von 10 % gegenüber dem Referenzwert.
- Für die anderen Typen von Fläschchen und Spritzen ist ein spezifischer Kalibrierkoeffizient erforderlich. Insbesondere bei Spritzen sind die gemessenen Abweichungen gross.
- Eine Berücksichtigung des Füllvolumens kann unter Umständen erforderlich sein.

Weitere allgemeine Empfehlungen:

- Da das Ansprechverhalten der Messkammer von der Position der Strahlenquelle innerhalb der Kammer abhängt, muss bei jeder Änderung der Halterung des Aktivimeters (wie dies in Hot-Zellen häufig der Fall ist) sichergestellt werden, dass die Position der Strahlenquelle dieselbe ist wie unter Standardbedingungen.

Die aktuellen gesetzlichen Bestimmungen in der Schweiz [4] gehen auf diese Problematik nicht ein und sehen kein spezifisches Verfahren für diese besonders anspruchsvollen Radionuklide vor. Die derzeit laufende Revision der StMmV wird die Gelegenheit bieten, für die von dieser Problematik besonders betroffenen Radionuklide spezielle Bestimmungen für die Festlegung der Kalibrierkoeffizienten vorzusehen.

Wenn neue Kalibrierkoeffizienten berechnet werden, sollten diese auf rückführbaren Aktivitätsmessungen basieren. Dabei sollten die Änderungen im Kalibrierzertifikat der Referenzquelle oder des Aktivimeters selbst dokumentiert werden. Um die metrologische Rückführbarkeit zu ermöglichen, soll dieses Zertifikat bei der Geräteüberprüfung vorgelegt werden.

Die Alterung der Messkammer ist ein zusätzlicher Parameter, der bei der Anpassung der Kalibrierstrategie eines Aktivimeters berücksichtigt werden sollte. Die geltenden Rechtsvorschriften sehen eine Eichung des Instruments vor. Dabei wird verlangt, dass die gemessene Aktivität für diese Quellen innerhalb von $\pm 10\%$ des jeweiligen Referenzwerts liegt ($\pm 20\%$ für Sr-90/Y-90). Dies bedeutet, dass ein Aktivimeter, dessen Abweichung fast -10% beträgt (Druckverlust ist ein häufiges Phänomen, das den Messwert nach mehreren Jahren absinken lässt), noch akzeptabel wäre, aber die Kalibrierkoeffizienten, die bei der Neuinstallation festgelegt wurden, wären unverändert und würden daher Messergebnisse liefern, die um ungefähr den gleichen Betrag abweichen. Aus diesem Grund ist eine Strategie zur Korrektur dieses Phänomens erforderlich, wenn eine Genauigkeit von $\pm 5\%$ erreicht werden soll. Die Konstanzprüfung (KP) mit einer betriebseigenen KP-Quelle, die im Qualitätskontrollprogramm des Aktivimeters und in der Wegleitung des BAG gefordert wird [5], ist für die Überwachung dieser besonderen Situation unerlässlich.

Besuche bei nuklearmedizinischen Betrieben haben gezeigt, dass sich einige Benutzer dieser Problematik nicht bewusst sind und dass diese Anforderungen nicht immer konsequent eingehalten werden. Das BAG wird daher eine Informationskampagne über die korrekte Verwendung von Aktivimeter durchführen.

Literaturverzeichnis

- [1] Juget, F., Nedjadi, Y., Buchillier, T., Durán, T., Bochud F., Kottler, C., Bailat C., 2018. Eine tragbare Präzisionsionisationskammer: The transfer reference chamber. Appl. Radiat. Isot. 134, 95-99 .
- [2] Juget F., Nedjadi Y., Buchillier T., Durán T., Bochud F., Bailat C., 2020, 'Efficiency curve of an ionization chamber and its application for short-lived isotope measurement in hospitals', ICRM technical series on radionuclide metrology. ISSN 2522-4328 pp. 18-22, https://physics.nist.gov/ICRM/ICRM_technicalseries_2.pdf
- [3] GUM: BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, OIML, Evaluation of measurement data - Guide to the expression of uncertainty in measurement, JCGM 100:2008, erste Ausgabe 2008, korrigierte Version 2010, https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf
- [4] Verordnung des EJPD über Messmittel für ionisierende Strahlung (StMmV), SR 941.210.5, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2012/878/de>
- [5] Wegleitung L-09-01 Qualitätssicherung an Aktivimetern. BAG, https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/str/str-wegleitungen/technische-qs/l-09-01.pdf.download.pdf/L-09-01_DE.pdf