



**Hoge
Gezondheidsraad**

**Optimalisatie binnen
de
Nucleaire Geneeskunde:**

**Toepassing van de
Nucleaire Geneeskunde
in bijzondere
omstandigheden**

Juni 2006
HGR nr. 8099

.be

Samenvatting

De toepassing van het K.B. van 20 juli 2001 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, van de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen kan vergemakkelijkt worden door verklarende en informatieve documenten betreffende een zeker aantal bijzondere punten ter beschikking te stellen aan doelgroepen.

Sommige medische toepassingen van ioniserende stralen vergen bijzondere aandacht wegens de omstandigheden waarin zij worden ondernomen. Dit is zeker het geval wanneer een procedure van nucleaire geneeskunde moet worden aangeboden aan een patiënte die zwanger is of borstvoeding geeft. In deze gevallen dient de bescherming van het toekomstige kind of van de pasgeborene een prioriteit te zijn en de dosissen moeten tevens zo laag mogelijk blijven. Het document beschrijft de verschillende epidemiologische en radiobiologische principes die deze aanbevelingen ondersteunen. Het stelt ook een praktisch kader voor ten behoeve van professionelen in de nucleaire geneeskunde om het hoofd te kunnen bieden aan deze situaties. Als de optimalisatie en de rechtvaardiging de basisprincipes blijven, moet de houding van deze professionelen in die gevallen door het gezond verstand geleid blijven. Ze mogen ook niet uit het oog verliezen dat de perceptie van het risico van de ene persoon tot de andere kan variëren.

Het tweede deel van het verslag omvat enkele aanbevelingen inzake het gebruik van de technieken van nucleaire geneeskunde in situaties waarbij de patiënt niet rechtstreeks voordeel van trekt. Het betreft het gebruik van technieken van de nucleaire geneeskunde in biomedisch onderzoek, de opsporing bij gezonde personen en voor gerechtelijke geneeskundige doeleinden.

Het hele document steunt op Europese en internationale aanbevelingen, in het bijzonder deze uitgebracht door verscheidene werkzaamheden van de Europese Commissie en van de Internationale Commissie voor Radiologische Bescherming.

De auteurs van dit verslag hopen dat de professionelen die actief zijn binnen het domein van de nucleaire geneeskunde, geneesheren, wetenschappelijk of paramedisch personeel, er geschikte informatie zullen vinden die in hun dagelijkse praktijk nuttig kan zijn. Dit is mogelijk dankzij een vlotte toegang via de website van de Hoge Gezondheidsraad en ook een link vanuit de website van het Belgische Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde (www.belnuc.be).

INHOUDSTAFEL

INLEIDING	5
1. Nucleaire geneeskundige toepassingen en zwangerschap	6
Inleiding	6
1.1. In acht te nemen risico's.....	6
1.1.1 Deterministische en stochastische risico's	6
1.1.2. Stochastische effecten	7
1.2. Effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling : radiobiologische en epidemiologische basisgegevens.....	8
1.3. Praktische aanbevelingen	9
1.3.1. Algemeen	9
1.3.2. Diagnose van de zwangerschap	9
1.3.3. De zwangerschap is gekend maar een diagnostische procedure is vereist.	10
1.3.4. Een nucleair geneeskundig onderzoek werd uitgevoerd bij een zwangere vrouw	10
1.3.5. Moet een uitgestelde zwangerschapsplanning worden aangeraden na een nucleair geneeskundig onderzoek?	11
Referenties	12
2. Toepassingen van nucleaire geneeskunde en borstvoeding	13
Inleiding	13
2.1. Specifieke aanbevelingen	14
2.1.1. Therapeutische procedures.....	14
2.1.2. Diagnostische procedures	14
Referenties	15
3. Toepassing van de nucleaire geneeskunde voor screening bij gezonde personen.....	16
Inleiding: principes van de opsporing	16
3.1. Algemeen	16
3.2. Huidige ervaring	16
3.3. Aanbeveling.....	17
Referenties	18
4. Toepassingen van de nucleaire geneeskunde bij medisch onderzoek	18
Inleiding	18

4.1. Normatief kader	18
4.2. Ethische Comités	18
4.3. Onderzoeken in de Nucleaire Geneeskunde	19
4.3.1. Factoren te eerbiedigen tijdens onderzoeksprotocollen	19
4.3.2. Te volgen principes (ICRP 62)	19
4.3.3. Deelnemers aan de onderzoeksprotocollen	19
4.3.4. Categorieën van risico's	19
4.3.5 Dosimetrie	20
Referenties	21
5. Toepassingen van de nucleaire geneeskunde in het kader van de gerechtelijk- geneeskundige expertise	22
Inleiding	22
5.1. Blootstelling van arbeiders in het kader van een arbeidsongeval	22
5.2. Blootstelling van personen in het kader van een huishoudelijk of verkeersongeval....	22
5.3. Blootstelling van personen met het oog op hun aanwerving in een onderneming	23
5.4. Evaluatie van musculo-skeletale pathologieën bij sporters	23
5.5. Evaluatie van mogelijks mishandelde kinderen (child abuse)	23
Referenties	26
6. Samenstelling van de werkgroep die aan de uitwerking van het document heeft meegewerkt.....	24
7. Bijlage : Voorbeeld van formulier Ethisch Comité : Stralingsbescherming in de Nucleaire Geneeskunde.....	27

Hoge Gezondheidsraad

Werkgroep

Optimalisatie binnen de Nucleaire Geneeskunde 2005

Toepassing van de Nucleaire Geneeskunde in bijzondere omstandigheden

INLEIDING

Het Koninklijk Besluit van 20 juli 2001 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen stelt in zijn artikel 50.2.1. dat de wetgeving op de medische toepassingen van ioniserende stralingen ook betrekking heeft op toepassingen in het kader van bevolkingsonderzoeken, van het onderzoek (daarbij inbegrepen de deelname van gezonde vrijwilligers) of in het kader van gerechtelijk-geneeskundige procedures.

Zoals bij alle praktijken dient rekening gehouden te worden met de principes van rechtvaardiging, optimalisering en gedeelde verantwoordelijkheid tussen de voorschrijvende arts (refererende arts) en de dienstverlenende arts. In vergelijking met diagnostische en therapeutische toepassingen waar het directe medische voordeel voor de patiënt duidelijker is, vergen deze toepassingen een bijzondere aandacht met het oog op het globale voordeel voor de patiënt of de samenleving op gebied van gezondheid.

Overigens preciseert artikel 51.5 van dezelfde wetgeving dat bijzondere aandacht tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode geboden is: beide mogelijkheden zouden in de nucleaire geneeskunde kunnen voorkomen en ze vereisen dus een bijzondere bescherming. In het geval van zwangerschap, moet een onderscheid worden gemaakt tussen twee zeer verschillende gevallen: die van de zwangere vrouw die behoefte heeft aan dit type onderzoek en die van de patiënte die deze procedure heeft ondergaan en achteraf vaststelt dat een zwangerschap was begonnen zonder dat zij zich hiervan bewust was (*bona fide* toediening).

Deze beschouwingen en de hieronder beschreven aanbevelingen hebben tot doel een praktisch kader te definiëren waarbinnen het personeel, werkzaam in de nucleaire geneeskunde, kan werken, met inachtneming van zowel de wetgeving en de internationale richtlijnen over deze materie, als de ethiek en het belang van de patiënten of de samenleving.

1. Nucleaire geneeskundige toepassingen en zwangerschap

Inleiding

De principes van rechtvaardiging en optimalisering staan centraal in het advies van de hier beschouwde problematiek. De bescherming van het ongeboren kind tegen de risico's van ioniserende stralingen is essentieel. Het embryo en de foetus zijn immers bijzonder kwetsbaar voor de effecten van ioniserende stralingen.

Het gebrek aan kennis over dit onderwerp kan tot overbezorgdheid leiden en soms invasieve diagnostische procedures (bijv. amniocentese) of zelfs ongerechtvaardigde abortussen tot gevolg hebben.

1.1. In acht te nemen risico's

1.1.1. Deterministische en stochastische risico's

Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen twee soorten risico's: het eerste risico hangt op een kritische manier af van het zwangerschapsstadium en stelt zich voornamelijk vanaf een bepaalde stralingsdrempel die in principe gelijk aan of hoger is dan 100 mGy, maar waarover nog enige onzekerheid bestaat; dit risico betreft embryonale dood en congenitale misvormingen, intra-uteriene groeiachterstand en waarschijnlijk anomalieën in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, die tot een mentale achterlijkheid kunnen leiden. Deze risico's worden in het algemeen onder de term « deterministisch » ondergebracht.

Het tweede soort risico wordt stochastisch of « niet deterministisch » genoemd. Hier is er waarschijnlijk geen drempelwaarde en het risico blijft aanwezig gedurende de hele zwangerschap: dit omvat de carcinogenese en de erfelijke effecten met variabele aard en ernst, die aan de afstammelingen van het blootgestelde embryo of de blootgestelde foetus kunnen worden overgedragen. Omwille van het carcinogeneserisico wordt, door toepassing van het voorzorgsprincipe, het gebruik van ioniserende stralingen bij een zwangere vrouw, hetzij voor therapeutische hetzij voor diagnostische doeleinden, afgeraden. Zoals men verder zal zien is het niet mogelijk om voor bepaalde individuen een stochastisch risico uit te sluiten op congenitale misvormingen of embryonale dood in een zeer vroeg stadium, wanneer blootstelling heeft plaatsgevonden de eerste dag van de zwangerschap (unicellulair stadium).

Algemeen gezien veroorzaakt de overgrote meerderheid van de procedures in de nucleaire geneeskunde een blootstelling van de foetus die veel lager is dan 100 mGy. De meeste diagnostische procedures blijven zelfs ruim onder de 10 mGy (Tabel 1). Men mag echter niet uit het oog verliezen dat de experimentele gegevens die de bepaling van de door de foetus geabsorbeerde dosis toelaten meestal afwezig zijn en dat de in de tabel vermelde waarden een redelijke grootteorde aangeven, eerder dan een volledig precieze meting. De therapeutische procedures daarentegen impliceren de toediening van hoge dosissen radioactieve stoffen en de blootstelling van de foetus zou ruimschoots de drempelwaarde van 100 mGy overschrijden. Daarom wordt dergelijke behandeling niet aan een zwangere vrouw toegediend, behalve in heel zeldzame, uitzonderlijke gevallen.

Tabel 1: gemiddelde dosis van de foetus voor de belangrijkste diagnostische onderzoeken. Gegevens aangepast van NRPB98, behalve *: dosis van de uterus (ICRP80), **: maximale dosis aan de foetus

Type van onderzoek	Gemiddelde dosis van foetus (mGy)
Botscentigrafie (^{99m}Tc -difosfonaat)	3.3
Longscintigrafie (^{99m}Tc -MAA)	0.2
Ventilatiescintigrafie (^{99m}Tc -aerosol)	0.3
Nierscintigrafie (^{99m}Tc -DTPA)	1.5
Nierscintigrafie (^{99m}Tc -MAG3)	0.8*
Nierscintigrafie (^{99m}Tc -DMSA)	0.7*
Ventriculografie (^{99m}Tc -GR)	3.4
Schildklierscintigrafie (^{99m}Tc)	0.7
Schildklierscintigrafie (^{123}I)	0.6*
GFR (^{51}Cr -EDTA)	<0.01
Hartscintigrafie (^{201}Tl)	3.7
Hartscintigrafie (^{99m}Tc)	6.8*
Scintigrafie met ^{67}Ga	12.0**

1.1.2. Stochastische effecten

1.1.2.1. Carcinogenese

Het risico van ontwikkeling van een dodelijke kanker bij kinderen naar aanleiding van een bestraling in utero wordt tussen 13% en 16% per Sv geschat afhankelijk van het geslacht (ICRP 90). Dit zou vergelijkbaar zijn met het risico geïnduceerd door de blootstelling van een jong kind maar zou 3 maal groter zijn dan het risico dat uit de blootstelling van een volwassen individu voortvloeit (5% per Sv). Het "spontane" kankerrisico bij kinderen, straling buiten beschouwing gelaten, is ongeveer 1,5‰ waarvan momenteel ongeveer de helft kan worden genezen.

Deze gegevens moeten gerelativeerd worden, rekening houdend met de geabsorbeerde dosis die tijdens een medisch-nucleair onderzoek wordt toegediend (waar de dosissen zijn uitgedrukt in duizendsten van sievert of gray [mSv of mGy]).

Bij een klassiek onderzoek (bv. een botscentigrafie) is de door de foetus geabsorbeerde dosis in de orde van 3 tot 4 mGy, wat een risico van 0,5‰ vormt, ongeveer drie maal lager dan het natuurlijke kankerrisico bij kinderen.

1.1.2.2. Erfelijke effecten

De risico's van erfelijke effecten voortvloeiend uit een bestraling van het embryo of de foetus worden beschouwd als zijnde vergelijkbaar met die welke door een bestraling na de geboorte worden geïnduceerd, nl ongeveer 1:42000 per mGy voor X- en gamma-stralen. Als men weet dat de "spontane" frequentie van erfelijke ziekten of aandoeningen in een normale bevolking ongeveer 1 à 3 % belooft, blijft de toename van het erfelijke risico veroorzaakt door een bestraling *in utero* met een hoge diagnostische dosis laag, afgezien van enige onzekerheid m.b.t. de dosisbepaling als risico-indicator (cfr. Cerrie rapport in de UK over de dosimetrie bij interne opname van radionucliden), de individuele gevoeligheid en de extrapolatie van dierenexperimenten naar de mens.

1.2. Effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling: radiobiologische en epidemiologische basisgegevens

De ontwikkeling van het toekomstig kind kan grosso modo in drie hoofdfases worden ingedeeld:

- **De pre-implantatieperiode (0-10 dagen)**, van de bevruchting tot de implantatie van het embryo in de baarmoeder, gedurende dewelke een klein aantal cellen aanwezig zijn die frequent mitosen vertonen.
Dierexperimenten hebben in het algemeen aangetoond dat het effect van ioniserende stralingen gedurende deze periode van het alles of niets type is: overleving zonder anomalie of verdwijning van het embryo. Het eencellige embryo (eerste dag van de zwangerschap) is gevoeliger dan de volgende stadia voor stralingsgeïnduceerde mortaliteit, vooral de eerste uren volgend op de bevruchting.

Experimenten bij muizen hebben gesuggereerd dat er in dit stadium geen drempel zou zijn voor embryonale sterfte die met ongeveer 1 % per dosis van 10 mGy zou kunnen toenemen en als stochastisch dient aanzien.

De stralingsgevoeligheid van het embryo daalt vervolgens voor meercellulaire stadia sterk omdat het verlies van een nog ongedifferentieerde cel kan gecompenseerd worden door andere cellen. Wanneer een te groot aantal cellen getroffen zijn kan het embryo deze handicap niet te boven komen en sterft hij. Men beschouwt over het algemeen 100 mGy als de minimale drempel voor embryonale dood tijdens de pre-implantatiefase. Er dient ook genoteerd te worden dat het "spontane" embryonale verlies, straling buiten beschouwing gelaten, gedurende deze pre-implantatieperiode op ongeveer 15 % wordt geschat en dat ongeveer 20 % van de zwangerschappen rond het ogenblik van de implantatie zouden eindigen.

Andere recente experimentele gegevens op een muismodel laten echter niet toe een eventueel permanent effect gedurende de pre-implantatieperiode, meer bepaald op het eencellig stadium, volledig uit te sluiten. Deze studies hebben getoond dat een bestraling kort na bevruchting van meer dan 100mGy een verhoogd risico van aangeboren misvormingen bij bepaalde muizensoorten met zich mee kan brengen. Het is dus niet onmogelijk dat een gelijkaardig risico ook voor de menselijke species bestaat zonder dat men het kan becijferen.

Anderzijds herinneren we er hier aan dat, in de menselijke species, de incidentie van "spontane" congenitale afwijkingen 6% belooft.

Rekening houdend met alle experimenten die bij proefdieren werden uitgevoerd en met dosissen die gewoonlijk in de diagnostische radiologie en in de nucleaire geneeskunde worden toegepast, mag men aannemen dat de pre-implantatieperiode een « laag-risico » periode is voor complicaties bij het toekomstig kind.

- **De fase van de voornaamste organogenese** van de 2^e tot de 8^e week na de conceptie.
Gedurende deze periode is het belangrijkste risico een aangeboren misvorming: de drempelwaarde hiervoor zou volgens de resultaten van experimentele studies bij dieren ongeveer 100 mGy bedragen. Bij de mens werden dergelijke afwijkingen slechts waargenomen na blootstelling aan bijzonder hoge dosissen.
Het is al lang gekend dat individuen die dragers zijn van bepaalde mutaties in de genen die bij belangrijke celprocessen worden betrokken (DNA reparatie, apoptose of "celzelfmoord") een groter risico lopen van kanker. Recente experimenten hebben aangetoond dat embryo's die dragers zijn van dergelijke mutaties ook meer vatbaar waren voor de ontwikkeling van verschillende afwijkingen in geval van bestraling

tijdens de fase van organogenese. Deze gegevens werden bekomen bij dosissen die ruimschoots hoger zijn dan de in de nucleaire geneeskunde toegepaste dosissen, nl. veel hoger dan 100 mGy. Het is echter duidelijk dat bijkomende studies met genetische factoren die de embryonale stralingsgevoeligheid kunnen verhogen, wenselijk zijn.

- **De fase van de foetale ontwikkeling** die begint bij de 9^e week tot het einde van de zwangerschap en tijdens welke de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel verder gebeurt.

Op dat ogenblik is het risico van mentale achterlijkheid (of meer algemeen van een vermindering van het intelligentiequotiënt) het belangrijkste: naar aanleiding van studies uitgevoerd bij overlevenden van het atoombombardement in Hiroshima en Nagasaki die in utero waren blootgesteld, weet men dat vooral de periode tussen de 8^{ste} en de 15^{de} week een risicoperiode is tijdens dewelke er geen drempel kon worden aangetoond. Tijdens deze periode zou een dosis van 100 mGy een verlies induceren van 3 punten van het IQ (Intelligentiequotiënt) wat niet verwaarloosbaar is.

Er wordt eraan herinnerd dat de risico's van carcinogenese en van erfelijke effecten tijdens alle fases van de foetusontwikkeling aanwezig zijn.

1.3. Praktische aanbevelingen

1.3.1. Algemeen

Een behandeling met radionucliden onder niet-ingekapselde vorm (bv. radiojodium voor een schildklierkanker) mag niet bij een zwangere vrouw worden toegepast. Een toestand waarin een dergelijke therapie absoluut dringend nodig zou zijn, is voldoende zeldzaam om een voorafgaand beroep op het advies van het Ethisch Comité te rechtvaardigen.

De diagnostische onderzoeken met radiofarmaca moeten uit principe zoveel mogelijk worden vermeden.

De lokalen van de afdelingen nucleaire geneeskunde worden door het aanbrengen van een duidelijk teken geïdentificeerd. Het informeert over de aanwezigheid van ioniserende stralingen en specifieke aanduidingen herinneren de patiënten eraan dat ze elke zwangerschap of elk vermoeden van zwangerschap moeten aangeven vóór elk onderzoek.

<p>ALS U ZWANGER BENT OF ZOU KUNNEN ZIJN, VERWITTIG HET PERSONEEL VÓÓR ELK ONDERZOEK (vóór de toediening van enig product).</p>

1.3.2. Diagnose van de zwangerschap

1.3.2.1. In geval van diagnostische procedures moet de patiënte een anamnese ondergaan in verband met een mogelijke zwangerschap, de datum van de laatste maandstonden, de gebruikelijke duur van de cyclus en het gebruik van contraceptiemethodes.

Met adolescenten moet men bijzonder omzichtig optreden.

Het nemen van een oraal contraceptiemiddel of de aanwezigheid van een spiraaltje geeft immers geen absolute waarborg voor de afwezigheid van een zwangerschap. In geval van twijfel, zal een zwangerschapstest worden uitgevoerd. In het geval van een vertraging in het

optreden van de maandstonden of bij zeer onregelmatige cycli kan als alternatief het onderzoek worden verplaatst tot na het optreden van de maandstonden.

Bepaalde instanties raden aan om radiofarmaca bij vrouwen van geslachtsrijpe leeftijd slechts tijdens de eerste tien dagen van de cyclus toe te dienen. Deze houding is echter weinig praktisch en moet niet veralgemeend worden voor onderzoeken waarbij de blootstelling laag is. Deze 10-dagen regel is zeker aan te raden bij twijfelgevallen of wanneer hogere dosissen mogelijk te verwachten zijn (cfr boven).

1.3.2.2. In geval van therapeutische procedures, zelfs bij betrouwbare patiënten die een doeltreffend contraceptiemiddel gebruiken (hormonaal of een spiraaltje) verdient het de voorkeur de behandeling tijdens de eerste 10 dagen van de cyclus toe te dienen. In het geval van onregelmatige cycli en/of een slecht opgevolgde contraceptiemethode zal een zwangerschapstest moeten worden uitgevoerd. In dat geval mag men echter niet uit het oog verliezen dat de zwangerschapstest tijdens de tweede helft van de cyclus negatief zal blijven, terwijl een conceptie misschien plaats heeft gehad. Het is dan ook te verkiezen om de volgende cyclus af te wachten vooraleer de behandeling toe te dienen.

1.3.3. De zwangerschap is gekend maar een diagnostische procedure is vereist

Na het evalueren van alternatieve methodes die geen straling gebruiken, zou er in bepaalde omstandigheden waarbij een belangrijk of zelfs vitaal risico bestaat voor de gezondheid van de moeder, een diagnostisch nucleair geneeskundig onderzoek kunnen worden uitgevoerd.

Het meest voorkomend geval is dat van een ventilatie-/perfusiescintigrafie, met aangepaste toegediende activiteit, indien een longembolie wordt vermoed. Beroep doen op een spiraal CT-scan met verlaagde dosis lijkt een goed alternatief te zijn op dosimetrisch vlak.

Buiten dit geval en het gebruik van ^{51}Cr -EDTA voor de bepaling van de glomerulaire filtratie, moet het uitvoeren van diagnostische tests bij zwangere vrouwen worden ontraden. Het risico is meestal groter dan het te verwachten voordeel. In elk geval is het toedienen van jodium-131, zelfs door diagnostische doeleinden, ijzer-59 of selenium-75 verboden.

Tenslotte moet men opmerken dat de ademhalingstests die gebruik maken van een stabiel koolstofisotoop (^{13}C) en die soms in de afdeling nucleaire geneeskunde worden toegepast, in dit document niet worden behandeld en zonder beperking tijdens de zwangerschap kunnen worden gebruikt.

1.3.4. Een nucleair geneeskundig onderzoek werd uitgevoerd bij een zwangere vrouw

Ondanks de getroffen voorzorgsmaatregelen, kan het in zeldzame gevallen gebeuren dat een diagnostische procedure wordt uitgevoerd bij een vrouw bij wie de zwangerschap niet gekend was. Zodra de diagnose van zwangerschap is gesteld, verkeren zowel de patiënte als de behandelende arts meestal in een toestand van grote bezorgdheid. In het algemeen, moeten ze beiden gerust worden gesteld en dienen de volgende elementen rustig geëvalueerd te worden: datum van de procedure ten opzichte van het vermoedelijke tijdstip van bevruchting, uitgevoerd onderzoek, toegediende activiteit en andere risicofactoren.

Na een klassieke procedure, waarbij gebruik wordt gemaakt van een radiofarmacon gemerkt met $^{99\text{m}}\text{Tc}$, is er geen abortus aangewezen omdat de geabsorbeerde dosis veel lager is dan de drempelwaarde voor deterministische effecten, die ongeveer 100 mGy bedraagt. In feite overschrijdt de dosis aan de foetus slechts uitzonderlijk 10 mGy en het deterministisch risico is dus onbestaande (zie tabel 1). Men moet echter niet vergeten dat het natuurlijk risico van aangeboren misvormingen voor de totale bevolking in de orde is van 0.06. Deze zou 0.065

bedragen na de blootstelling van de foetus aan 100 mGy, wat een verhoging van 8% betekent.

Het gevaar van carcinogenese, dat een stochastisch effect is, kan niet worden uitgesloten. In de praktijk is de verhoging van het risico voor het toekomstig kind echter klein maar individueel moeilijk in cijfers te vertalen.

De patiënte en de refererende arts moeten van dit risico worden ingelicht en dit zal in het medisch dossier worden opgeschreven.

Als een therapeutische dosis toegediend werd, kan de drempelwaarde voor deterministische effecten overschreden zijn. Abortus moet dan geval per geval overwogen worden, in nauw overleg met alle betrokkenen, in het bijzonder als de blootstelling tussen de 8^e en de 15^e week plaats vond. In dit opzicht zullen alle inspanningen van de verantwoordelijke arts, met de hulp van een expert in medische stralingsfysica, erop gericht worden om op de meest nauwkeurige manier de individuele door het embryo of door de foetus ontvangen dosis te bepalen. Bij gebrek aan objectieve gegevens zal de dosimetrie geschat worden aan de hand van literatuurgegevens op basis van een *worst case scenario* (Advies HGR 7221/2, 2004).

1.3.5. Moet een uitgestelde zwangerschapsplanning worden aangeraden na een nucleair geneeskundig onderzoek?

In geval van gebruikelijke diagnostische procedures wordt, rekening houdend met de korte halfwaardetijd van de gebruikte tracers, geen tijdsbeperking voor een eventuele bevruchting aangeraden.

Wat de therapeutische procedures betreft, wordt het algemeen erkend dat een uitstel, dat tot 6 maanden kan gaan (Tabel 2), moet worden nageleefd tussen de behandeling en een poging tot bevruchting, zowel bij de vrouw als bij de man (ICRP 52). Dit is in het bijzonder het geval voor radiofarmaca met een relatief lange effectieve halfwaardetijd (bv. ¹³¹I). Inderdaad, in geval van voortijdige conceptie zouden de gameten of het embryo kunnen worden bestraald door de residuele activiteit in het lichaam.

Tabel 2: aanbevelingen betreffende het uitstel aan zwangerschapsplanning na een behandeling met radionucliden om een dosis lager dan 1 mSv voor het toekomstige kind te waarborgen (Radioprotection 100, Europese Commissie)

Radiofarmaca	Indicatie	Max. activiteit (MBq)	Minimum aanbevolen uitstel
¹³¹ I-Na	Goedaardige schildklierandoening	800	4 maanden
¹³¹ I-Na	Schildklierkanker	5000	4 maanden
¹³¹ I-MIBG	Feochromocytoom	5000	3 maanden
³² P-fosfaat	Polyglobulie	200	3 maanden
⁹⁰ Y-colloïden	Synoviorthese	400	0 maanden
⁸⁹ Sr-chloride	Botmetastasen	150	24 maanden

Referenties

- Jacquet P, de Saint-Georges L, Vankerkom J, Baugnet-Mahieu L. *Mutation Research*, 1995, 332; 73-87.
- Baatout S, Jacquet P, Michaux A, et al. *In vivo*, 2002; 16, 215-222,

- Winer-Muram H, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mable WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant women: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*, 2002; 224: 487-492.
- Recommandations pour la protection des enfants à naître et des nourissons irradiés lors d'expositions des parents à des fins médicales. *Radioprotection* 100, Commission européenne, 2000.
- Effects of in utero exposure to ionising radiation during the early phases of pregnancy. Proceedings of a scientific seminar, Luxembourg, European Communities, Nov. 2001.
- Advice on exposure to ionising radiation during pregnancy. National Radiological Protection Board (NRPB) , 1998.
- Pregnancy and medical radiation. *Annals of the ICRP*, 2000; 30 (1) ICRP 84.
- Mountford PJ, O'Doherty MJ. Exposure of critical groups to nuclear medicine patients. *Appl. Radiat Isot*, 1999; 50: 89-111.
- Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP90, 2004.
- Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP*, 2000; 28(3) ICRP 80.
- Protection of the patient in nuclear medicine. *Annals of the ICRP*, 1988; 17 (4) ICRP 52.
- www.cerrie.org

2. Toepassingen van nucleaire geneeskunde en borstvoeding

Inleiding

Sommige radiofarmaca die aan borstvoeding gevende vrouwen worden toegediend, worden door moedermelk afgescheiden. Dit kan aanleiding geven tot een bestraling van de pasgeborene door interne absorptie (contaminatie). De dosis hangt van verschillende factoren af (eigenschappen van de radiofarmaca, hoeveelheid melk, termijn tussen behandeling en borstvoeding, ...). Zelfs als er geen afscheiding is van het radiofarmacon in de moedermelk, moet rekening worden gehouden met de uitwendige bestraling van de pasgeborene door het nauwe contact met de moeder gedurende de borstvoeding.

De gegevens uit de literatuur en de hieruit volgende aanbevelingen verschillen van elkaar, meestal door een moeilijkheid in de modelvorming (dosisbeperking, productie van colostrum, planning van de borstvoeding [om de 4 uren, of 6 maal/dag met regelmatige tussenpozen], gebruikelijk model met 850 ml/dag; al of niet aanwezigheid van pertechneetaat of van vrij jodium.

Het risico dat in acht moet worden genomen is het risico van kankerinductie. Men is van oordeel dat dit risico, bij gelijke dosis, voor een pasgeborene of een klein kind ongeveer 2-3 maal groter is dan dat voor de volwassen bevolking (zie 1.1.2.1.). Desalniettemin blijft dit risico klein, rekening houdend met de zeer lage dosissen aan de pasgeborene die zonder enkele beperking waargenomen worden bij de meerderheid van de gebruikte radiofarmaca. Zoals hoger reeds opgemerkt bevat het dosisconcept a fortiori voor deze opname van radioactiviteit nog onzekerheden. Het kan vaak niet onderscheiden worden van het natuurlijk risico dat varieert naargelang de regio in functie van de natuurlijke blootstelling aan straling.

De borstvoeding gevende vrouw vereist zeer specifieke aandacht van de voorschrijvende arts en van de nuclearist die zich moeten toeleggen op het rechtvaardigen van de noodzaak van de procedure. Als de rechtvaardiging vast staat, moet de nuclearist alles in het werk stellen om de procedure van elk diagnostisch onderzoek te optimaliseren (verlagen van de toegediende activiteit, keuze van de optimale *tracer*) en in functie van het type toegediend radiofarmacon zal de arts een tijdelijke of definitieve stopzetting van de borstvoeding aanbevelen.

De belangrijkste aanbeveling is het uitstellen van de borstvoeding zodat het radiofarmacon niet meer in een significante hoeveelheid in de moedermelk wordt afgescheiden om de door het kind geabsorbeerde dosis tot een minimaal niveau te herleiden. Om deze blootstelling te minimaliseren moeten aanbevelingen in de afdeling voor nucleaire geneeskunde worden gegeven. Idealiter zou de voorschrijvende arts de nuclearist moeten informeren bij het vastleggen van de afspraak zodat deze aanbevelingen op voorhand aan de patiënte kunnen worden gegeven. Een instructie zoals hieronder aangeduid, eventueel met een tekening als illustratie, zou in de afdeling de aandacht van de patiënten moeten trekken.

INDIEN U BORSTVOEDING GEEFT, VERWITTIG HET PERSONEEL OF DE VERANTWOORDELIJKE ARTS.

2.1. Specifieke aanbevelingen

2.1.1. Therapeutische procedures

Een patiënte die borstvoeding geeft mag niet behandeld worden met een radiofarmacon zoals jodium-131 of fosfor-32, tenzij de behandeling om vitale redenen vereist is; in dit geval moet de borstvoeding worden stopgezet.

2.1.2. Diagnostische procedures

Verschillende algemene maatregelen moeten in acht worden genomen, onafhankelijk van het feit dat een tijdelijke of definitieve onderbreking van de borstvoeding al dan niet wordt aangeraden:

- Indien mogelijk de toegediende activiteit verminderen;
- Bij diagnostische procedures waarbij markering met ^{99m}Tc wordt toegepast, is een vers afgenomen eluaat absoluut vereist. Kwaliteitscontroles worden aanbevolen om zich ervan te vergewissen dat er geen te grote hoeveelheid vrij pertechneetaat aanwezig is;
- Het nabije en langdurige contact met het kind beperken, zelfs als er geen fixatie van de tracer in de borsten of afscheiding door melk is; in die zin is het nuttig om de borstvoeding te plannen juist vóór de toediening van het radiofarmacon;
- De moeder moet iedere contaminatie van haar baby langs een andere weg dan melk vermijden;
- Als een kleine hoeveelheid radiofarmacon door de pasgeborene wordt ingenomen, zal deze activiteit waarschijnlijk teruggevonden worden in de luiers; een adequate hantering is noodzakelijk, in het bijzonder in het ziekenhuis, ten einde de contaminatie van andere baby's of van het personeel te vermijden.

De bedoeling van de uitgebrachte aanbevelingen is ervoor te zorgen dat de effectieve dosis aan het kind dat borstvoeding krijgt ruim onder de limietdosis voor het publiek blijft, nl. 1 mSv. Rekening houdend met de onzekerheden met betrekking tot de biodistributie van het radionuclide na inname, moet men niet vergeten dat, zelfs in dergelijk geval, de geabsorbeerde dosis ter hoogte van een orgaan significant kan zijn en meerdere mGy bedragen. Men kan drie categorieën radiofarmaca onderscheiden:

A. Onderbreking van de borstvoeding wordt niet aangeraden:

- Moleculen gemerkt met ^{99m}Tc : colloïden, DISIDA, difosfonaat, DMSA, DTPA, ECD, HMPAO, MIBI, MAG3, Tetrofosmine
- ^{51}Cr -EDTA
- ^{81m}Kr -gas
- ^{18}F -FDG
- ^{111}In -leucocyten

Zoals hierboven vermeld moet de borstvoeding niet onderbroken worden op voorwaarde dat die juist voor de toediening van het radiofarmacon gebeurt en dat de nauwe contacten tussen de moeder en het kind beperkt worden (externe bestraling).

B. Tijdelijke onderbreking van de borstvoeding:

De duur van de onderbreking zal afhangen van het type gebruikt radiofarmacon, de toegediende activiteit, de leeftijd van het kind, van het feit of het kind al dan niet enkel met moedermelk wordt gevoed en de frequentie van het zogen.

- ^{99m}Tc -MAA (6h)
- ^{99m}Tc -RBC (12h)
- $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (12u voor 80 MBq ingespoten, 48u voor 800 MBq)
- ^{123}I -Na en radiofarmaca gemerkt met ^{123}I (12u)
- ^{201}Tl (12u, moet vermeden worden en vervangen door een tracer met ^{99m}Tc)

Het is aangewezen om regelmatig melk af te nemen teneinde de blootstelling van de borstklieren alsook een stuwingsmastitis te vermijden. Het gebruik van het borstpompje moet zo frequent mogelijk zijn, zodat de radioactiviteit zo snel mogelijk wordt verwijderd.

C. Definitieve stopzetting van de borstvoeding:

De onderbreking van de borstvoeding kan resulteren in een fysiologische stopzetting als deze te lang duurt (2-3d of meer) en een kunstmatige vervangvoeding moet onmiddellijk gepland worden.

- ^{67}Ga -citraat
- ^{131}I -Na
- radiofarmaca gemerkt met ^{131}I of met ^{125}I (bijv. HSA)

Opmerkingen:

1. Als een onderbreking van de borstvoeding voor bepaalde radiofarmaca nodig is, moet de afgenomen melk niet noodzakelijk worden weggegooid. Deze kan bewaard worden, ingevroren en gebruikt na ongeveer 5 fysische halfwaardetijden van het gebruikte radio-isotoop (na 5 halfwaardetijden [30u voor ^{99m}Tc], is 97 % van de straling verdwenen en na 10 halfwaardetijden is 99.9 % van het radioactief element verdwenen). Deze praktijk is echter slechts in specifieke gevallen aanbevolen.
2. Het is mogelijk de radioactiviteit in melk te meten. Deze meting zou kunnen gebeuren in de afdeling nucleaire geneeskunde en zou toelaten de potentieel geabsorbeerde dosis te bepalen als de borstvoeding toch heeft plaatsgevonden. Deze praktijk is nochtans weinig gebruikelijk en moet niet systematisch worden aanbevolen. Er moet geval per geval worden bepaald wanneer de borstvoeding opnieuw kan worden gestart.

Referenties

- Mountford PJ, O'Doherty MJ. Exposure of critical groups to nuclear medicine patients. Appl. Radiat Isot, 1999; 50: 89-111.
- Mountford PJ, Coackley AJ. A review of the secretion of radioactivity in human milk: data, quantitative analysis and recommendations. Nucl Med Commun, 1991; 10: 15-27.
- Protection of the patient in nuclear medicine. Annals of the ICRP, 1988; 17 (4) ICRP52.
- Recommandations pour la protection des enfants à naître et des nourissons irradiés lors d'expositions des parents à des fins médicales. Radioprotection 100, Commission européenne, 2000.
- Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. J Nucl Med, 2001; 42: 1238-42.
- Stabin MG, Breitz HB. Breast milk excretion of radiopharmaceuticals: mechanisms, findings, and radiation dosimetry. J Nucl Med, 2000; 41: 863-73.
- Hesselwood SR, Thornback JR, Brameld JM: Indium-111 in breast milk following administration of indium-111-labeled leukocytes. J Nucl Med, 1988; 29: 1301-2.
- www.cerrie.org

3. Toepassing van de nucleaire geneeskunde voor screening bij gezonde personen

Inleiding: principes van de opsporing

Een screeningstest moet een grote gevoeligheid en een grote specificiteit bezitten: de ziekte zo precies mogelijk diagnosticeren als ze aanwezig is en ze op formele wijze uitsluiten wanneer ze afwezig is. Een screeningstest is bovendien nuttig als die rekening houdt met de prevalentie van de ziekte: screeningtests zijn van minder belang en het risico van vals positieven neemt toe als de prevalentie van de ziekte laag is.

Opmerking: de term *screening* werd gekozen om verwarring te voorkomen tussen de begrippen *opsporing* en *vroegtijdige diagnose*.

3.1. Algemeen

Het gebruik van ioniserende stralingen moet worden gerechtvaardigd: het voordeel moet groter zijn dan het risico.

Screening van asymptomatische personen kan slechts worden uitgevoerd als de nationale gezondheidsoverheden de volgende punten bepalen:

- Hoge incidentie van de ziekte in een bepaalde leeftijdsgroep
- Keuze van een zeer gevoelig onderzoek voor de vroegtijdige opsporing van de ziekte
- Lage blootstellinggraad voor de personen die dit onderzoek zullen ondergaan
- Mogelijkheid van efficiënte behandeling in het geval van vroegtijdige opsporing.

Dit document bestudeert niet de uitgevoerde procedures van secundaire opsporing zoals bijvoorbeeld het huidig frequenter gebruik van de tomoscintigrafie van het myocard ter opsporing van een klinisch symptoomloze coronaire ziekte bij diabetes patiënten. Men mag echter niet uit het oog verliezen dat dergelijke praktijken omstandig moeten worden geëvalueerd vooraleer routinematig te worden gebruikt.

3.2. Huidige ervaring

Er bestaat zeer weinig ervaring met het gebruik van de nucleaire geneeskunde op grote schaal om gezonde personen te screenen.

Voorbeeld 1:

Studies voor de evaluatie van het nut van FDG-PET bij het screenen van kanker zijn lopende, maar er zijn nog heel wat vragen betreffende dit onderwerp.

De auteurs die het gebruik van FDG-PET voor screening voorstellen, baseren zich op 2 studies: een Japanse studie waarbij 36 kankers werden vastgesteld onder 3165 personen (1.14%) en een studie in Taiwan waarbij 38 kankers werden vastgesteld onder 3631 personen (1.05%). Op basis van deze resultaten en rekening gehouden met het feit dat de vroegtijdige opsporing van kanker bepalend is voor de efficiëntie van de behandeling en de prognose van de ziekte, menen zij dat de FDG-PET nuttig zou zijn in combinatie met andere screeningtests (tumormerkers of andere beeldvormingstechnieken).

De auteurs die een terughoudende houding aannemen ten opzichte van het gebruik van de FDG-PET voor screeningonderzoeken benadrukken de bias van de vermelde studies, de afwezigheid van controlegroep en de afwezigheid van evaluatie van de klinische invloed op de morbiditeit en de mortaliteit. Er blijven bovendien veel moeilijkheden bestaan bij het bepalen van de groepen die het risico lopen een kankerpathologie te ontwikkelen en die eventueel in aanmerking zouden kunnen komen voor een screeningstest. Er bestaat ook geen kosten-baten analyse voor het gebruik van FDG-PET als screeningstest.

Ook de beperkingen van de techniek moeten onderlijnd worden: vals positief onderzoek in geval van ontstekingspathologie, vals negatief onderzoek in geval van weinig metabolische kankerpathologieën zoals prostaatcancer. De stralingsbescherming is een belangrijk punt: de blootstelling ten gevolge van een FDG-PET onderzoek wordt als verwaarloosbaar beschouwd in het geval van patiënten die voor een kankerpathologie opgevolgd worden; het gebruik van dit onderzoek bij de algemene bevolking stelt daarentegen een ander probleem: het ICRP 60 document schat het risico van het verschijnen van een stralingsgeïnduceerde kanker op 5.10^{-4} voor een effectieve dosis van 10 mSv. Als men 370 MBq aan een persoon voor de uitvoering van een FDG-PET onderzoek toedient, zal de schatting van het risico van een stralingsgeïnduceerde kanker dus 1 kanker op 2000 uitgevoerde onderzoeken bedragen. Als enkel 1-2% van de opsporingsonderzoeken positief zijn, betekent dit dat er een risico van één stralingsgeïnduceerde kanker bestaat die bij de vastgestelde kankers bij 20-40 patiënten komt.

Voorbeeld 2:

Er bestaat geen studie betreffende het nut van het uitvoeren van een scintimammografie met Tc-99m samen met het senologische onderzoek (mammografie en echografie) bij risicopatiënten (familiale antecedenten, genetisch risico), jonge patiënten die borsten met een grote soortgelijke massa hebben die de gevoeligheid van de mammografie verminderen. Hetzelfde voorbehoud als voor de FDG-PET kan worden geformuleerd: voordeel versus risico, kosten-baten, gevoeligheid en specificiteit van het onderzoek, stralingsbescherming, ...

3.3. Aanbeveling

Momenteel is geen onderzoek van nucleaire geneeskunde geïntegreerd in een programma van volksgezondheid als systematisch screeningonderzoek. Volgens de huidige stand van onze kennis is het niet aangewezen dergelijke handelwijze aan te bevelen, behalve voor zorgvuldig gekozen groepen.

Referenties

- Yasuda S, Ide M, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shoitsu A. Applications of positron emission tomography imaging to cancer screening. BR J Cancer. 2000; 83:1607-1611
- Chen YK, Ding HJ, Su CT, Shen YY, Chen LK, Liao AC, Hung TZ, Hu FL, Kao CH. Applications of PET and PET/CT imaging for cancer screening. Anticancer Re. 2004; 24:4103-4108
- ICRP 60 : Recommandations 1990 de la Commission Internationale de Protection Radiologique
- ICRP Supporting Guidance 2. Radiation and your patient: a guide for medical practitioners. Annals of ICRP, september 2001
- Silverman Daniel H.S. Comments and perspectives screening 18F-FDG Whole-Body scanning: AWESOM-PET or FALSPOS-PET? J Nuc Med 2005; 46 (5): 717
- Ide M, Suzuki Y. Controversies: for – is whole-body FDG-PET valuable for health screening? Eur J Nucl Med Mol Im, 2005; 32:339-341
- Weckesser M, Schober O. Controversies: against- is whole-body FDG-PET valuable for health screening? Eur J Nucl Med Mol Im, 2005; 32: 342-343
- Schillaci O, Buscombe J.R. Breast scintigraphy today; indications and limitations. Eur J Nucl Med Mol Im, 2004; 31 (Suppl 1): S35-S45

4. Toepassingen van de nucleaire geneeskunde bij medisch onderzoek

Inleiding

Biomedische experimenten bij de mens hebben een belangrijke invloed op de vooruitgang van de geneeskunde en de basis ervan is nauw gebonden aan de erkende gegrondheid van de wetenschappelijke geneeskunde. Het experimenteren bij de mens vormt het spanningsveld tussen, enerzijds de vrijheid van het onderzoek en de therapeutische vooruitgang die het in het belang van de gemeenschap voortbrengt en, anderzijds, het respect en de bescherming van de personen.

De ethiek en het recht moeten een rol spelen in dit opzicht en berust op 4 fundamentele principes:

- A. Het relevantieprincipe: brengt het antwoord op het probleem een mogelijke vooruitgang van de kennis met zich mee?
- B. Het principe van wetenschappelijke nauwkeurigheid: het onderzoek moet in een passend wetenschappelijk kader met een strikte methodologie worden uitgevoerd.
- C. Het principe van « no harm » of « primum non nocere »: het experiment moet de toestand van de persoon respecteren en de opgelopen risico's beperken om ze in verhouding te houden met het verwachte voordeel.
- D. Het principe van autonomie: dit komt overeen met de noodzaak het vrije 'informed consent' van de persoon te krijgen. De personen worden verondersteld een vrij denkvermogen te hebben en de geneesheer het vermogen om toelichtende informatie te bieden.

4.1. Normatief kader

Internationale richtlijnen:

- De Nuremberg Code (1947)
- De Helsinki verklaring (1964)
- The World Health Organization (WHO) and the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): guidelines en 1982,1993-1995
- De Richtlijnen van de Europese Unie: Richtlijn 65/65/EEC (1965), Richtlijn 75/318/EEC (1975), Richtlijn 75/319/EEC (1975), Richtlijn 91/507/EEC (1992), Richtlijn 2001/20/EC (2001)
- International Conference on Harmonisation (ICH): Topic E6 Guideline for GCP (1996)
- ICRP 62

In België: Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (1) van 07 mei 2004

4.2. Ethische Comités

De Ethische Comités hebben een dubbele rol: de toepassing van de principes met betrekking tot het experiment bij de mens en de bespreking van opduikende problemen bij ieder bijzonder geval. De analyse van een onderzoeksprotocol houdt het onderzoeken en het evalueren van de volgende factoren in:

- Gegrondheid van het doel
- Evenredigheid van middelen
- Kwalificatie van de proefnemers en van de omgeving van het experiment
- Vrij 'informed consent'

4.3. Onderzoeken in de Nucleaire Geneeskunde

4.3.1. In de onderzoeksprotocollen waarbij de personen aan ioniserende stralingen worden onderworpen, moeten de volgende factoren geëerbiedigd worden:

- studieprotocol goedgekeurd door het Ethische Comité met inbegrip van het aspect blootstelling
- goedkeuring van het Comité op basis van het advies van een comité van deskundigen met eerbiediging van de nationale wetgeving
- kwalificatie van de onderzoekers
- kwaliteit van uitrustingen en procedures
- de laagst mogelijke dosis in functie van de doelstellingen van de studie (ALARA principe)
- vrij informed consent van de personen
- volledig vrije deelname van gezonde vrijwilligers
- traceerbaarheid van de toegediende activiteit
- uitleg over de risico-evaluatie aan de personen
- statistische optimalisering : indien mogelijk beperkt aantal personen die aan het experiment worden onderworpen om een nutteloze blootstelling aan ioniserende stralingen te voorkomen

4.3.2. Te volgen principes (ICRP 62)

- in een medisch onderzoeksprotocol: zich ervan vergewissen dat er geen andere methode mogelijk is waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende stralen en die toelaat dezelfde informatie te verkrijgen
- voor de therapeutische toepassingen : de toegediende activiteit moet voldoende hoog zijn om het doelweefsel te vernietigen of zijn overlevingskans te verminderen (deterministische effecten) terwijl de aantasting van gezonde weefsels zoveel mogelijk wordt vermeden (minimaal geabsorbeerde dosis aan gezonde weefsels)
- voor de diagnostische toepassingen moet het ALARA principe van optimalisatie worden geëerbiedigd. De geabsorbeerde dosis moet bepaald worden en vormt één van de risico-indicatoren voor een individu. Ze laat ook toe het risico te vergelijken met dat van andere bronnen van blootstelling aan ioniserende stralen

4.3.3. Deelnemers aan de onderzoeksprotocollen

3 groepen worden bepaald:

- o patiënten die voordeel halen uit het ofwel diagnostisch ofwel therapeutisch onderzoek
- o patiënten die aanvaarden deel te nemen aan de studie zonder er rechtsreeks voordeel uit te halen (gemeenschappelijk belang)
- o gezonde vrijwilligers

4.3.4. Categorieën van risico's

Op basis van het niveau van sociaal voordeel en het risiconiveau veroorzaakt door de blootstelling, bepaalt het ICRP 3 categorieën waarbij elke categorie overeenstemt met een specifieke effectieve dosis.

In categorie I is het voordeel laag. Tot deze categorie behoren de studies die toelaten de reeds verworven kennis te verhogen.

In categorie IIa verschaft de blootstelling aan ioniserende stralen een medische kennis die tot een gemeenschappelijk voordeel leidt.

In categorie IIb beoogt men een rechtsreeks voordeel voor de patiënt, zowel therapeutisch als diagnostisch.

In categorie III brengt een unieke blootstelling slechts een matig risico mee maar veelvoudige blootstellingen of een verlengde blootstelling kunnen worden beschouwd als een aanleiding tot een onaanvaardbaar risico. De rechtvaardiging van de toediening van zulke activiteiten is verbonden met het rechtstreeks voordeel bij de therapeutische toepassingen voor ernstige pathologieën.

Tabel 3 : categorieën van risico's geïdentificeerd door het ICRP (ICRP 62)

Risk category	Total risk	Effective dose range for adults (mSv)	Level of social benefit	Risk level corresponding to the benefit
Category I	10^{-6} or less	< 0.1	Minor	Trivial
Category II	IIa 10^{-5}	0.1-1	Intermediate to moderate	Minor to intermediate
	IIb 10^{-4}	1-10	<i>Idem</i>	<i>Idem</i>
Category III	10^{-3} or more	> 10	Substantial	Moderate

- De tabel is geschikt voor een volwassene van gemiddelde leeftijd; de waarden van de effectieve dosissen kunnen met een factor 5-10 voor een volwassene ouder dan 50 jaar vermenigvuldigd worden en moeten daarentegen met een factor 2-3 voor kinderen verminderd worden, daar waar het risico voor kinderen per eenheid dosis weer groter is.
- De waarde « >10 » is vastgelegd afhankelijk van de drempel voor deterministische effecten en is dus niet toepasbaar bij de therapeutische toepassingen.

4.3.5 Dosimetrie

Voor elk protocol moet een nauwkeurige dosimetrie vastgelegd worden.

4.3.5.1. Ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca

Verschillende fases moeten worden gevolgd. De eerste zijn de studies met dierlijk model om de biodistributie, het metabolische profiel, de retentie in de organen en de excretie te bepalen.

De extrapolatie van de dierlijke gegevens wordt bij gezonde vrijwilligers gecontroleerd. De effectieve dosis wordt in functie van de weefselwegingsfactor vastgelegd. De activiteit die aan de vrijwilligers wordt toegediend, wordt dan berekend rekening houdend met de effectieve dosis en met de categorie van risico die aan het beoogde doel van de studie wordt aangepast.

4.3.5.2. Therapeutische toepassingen

Het doel van de metabolische therapie is het bekomen van een belangrijke bestraling van doelweefsels, b.v. tumorweefsels, zonder een irreversibel letsel aan gezonde weefsels te veroorzaken.

Voor de therapeutische toepassingen waarbij niet-ingekapselde bronnen worden aangewend en die nog in het experimentele stadium zijn, zullen studies in de eerste plaats met

tracerdosissen worden uitgevoerd om de biodistributie te bepalen, de dosimetrie aan de doelorganen te berekenen en de geabsorbeerde dosissen te extrapoleren (MIRD methode). Het type radionuclide, zijn chemische vorm en de activiteit moeten nauwkeurig bepaald worden (optimalisatie) om de opname ter hoogte van de doelcellen (onder andere kankercellen), tot een maximum te verhogen. Hierbij moet er tevens voor gezorgd worden dat de opname en de effecten ter hoogte van gezonde cellen en weefsels zo laag mogelijk worden gehouden.

De lezer zal in bijlage een voorbeeldformulier vinden dat bij het Ethische Comité moet worden ingediend voor onderzoeksprojecten die de blootstelling aan radioactieve stoffen met zich meebrengen.

Referenties

- Comité consultatif de Bioéthique : Bioethica Belgica, *périodique n°9/ décembre 2002*
- ICRP Publication 62: Radiological protection in biomedical research. *Annals of the ICRP* 22 (3); 1993
- Corrao S, Arnone G, Arnone S, Baldari S: Medical ethics, clinical research, and special aspects in nuclear medicine; *Q J Nucl Med Mol Im*, 2004; 448(3): 175-80
- Huda W, Scimger JW: Irradiation of volunteers in nuclear medicine; *J Nucl Med*, 1989; 30(2): 260-4
- Otte A, Dierckx R.A.: Good clinical practice: a plea for nuclear medicine; *Nucl Med Communications*, 2005; 26:261
- Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx R.A.: Good clinical practice: historical background and key aspects; *Nucl Med Communications*, 2005; 26:563-574
- Bacher K, Thierens H.M.: Accurate dosimetry: an essential step towards good clinical practice in nuclear medicine; *Nucl Med Communications*, 2005; 26:591-586
- Samei E, Kearfott K.J.: A limited bibliography of the federal government-funded human radiation experiments; *Health Phys*, 1995; 69(6): 885-891

5. Toepassingen van de nucleaire geneeskunde in het kader van de gerechtelijk-geneeskundige expertise

Inleiding

Bij de blootstelling van personen aan ioniserende stralingen zonder medische indicatie, « *in the name of the law* », moeten niet alleen ethische, juridische en sociale aspecten in acht genomen worden maar ook de aspecten van stralingsbescherming. De Europese Commissie heeft zich herhaaldelijk gebogen over het onderwerp en heeft een hele reeks toepassingen geïdentificeerd die het voorwerp moeten uitmaken van bijzondere aandacht en voorafgaande discussie. Deze toepassingen kunnen variëren, gaande van de bepaling van de botleeftijd, de blootstelling van sporters voor preventie- en expertisedoeleinden, de evaluatie van mogelijks mishandelde kinderen, het zoeken naar illegale immigranten aan de grens, wapen- en drugdetectie of detectie van illegale stoffen, de evaluatie van schade veroorzaakt door de beroepspraktijk, tot de evaluatie van personen vóór hun aanwerving in een onderneming of vóór de onderschrijving van een verzekeringscontract.

Het merendeel van deze toepassingen maakt gebruik van X stralen en wordt dus niet in dit document behandeld. Het gebruik van al of niet ingekapselde bronnen voor gerechtelijke doeleinden of met het oog op de bescherming van de gemeenschap (bv. het merken met radionucliden van bankbiljetten met het oog op hun latere detectie) zijn geen toepassingen die tot de nucleaire geneeskunde behoren. Het is ons echter duidelijk dat dergelijke toepassingen, in het bijzonder dewelke waarbij gebruik wordt gemaakt van niet-ingekapselde bronnen, sterk moeten worden afgeraden wegens het ongecontroleerde risico waaraan ze de bevolking zouden kunnen blootstellen. Samengevat, slechts een zeer klein aantal procedures moeten worden beschouwd als zijnde verband houdend met de nucleaire geneeskunde zoals gedefinieerd door de WGO (geheel van medische toepassingen die gebruik maken van niet-ingekapselde radioactieve bronnen).

5.1. Blootstelling van arbeiders in het kader van een arbeidsongeval

Hier dient enerzijds, het belang van de arbeider en anderzijds, het soms fijne onderscheid dat eventueel moet worden gemaakt tussen de gerechtelijk-geneeskundige procedure en de diagnostische procedure, in acht genomen te worden. Inderdaad, vanaf het ogenblik dat de arbeider een lichamelijke schade heeft opgelopen die verzorging en revalidatie verdient, betreft het een diagnostische procedure. In het specifieke geval waarbij het voorgeschreven onderzoek als enig doel heeft de ongeschiktheidgraad of de graad van permanente invaliditeit en vandaar de vergoedingsmodaliteiten te bepalen, moet het voordeel van de medisch-technische procedure ten opzichte van de voorafgaande klinische, anamnestiche en medisch-technische informatie bijzonder worden overwogen. Het belang van de arbeider moet op een doorslaggevende wijze in acht worden genomen. Het spreekt vanzelf dat de alternatieve methoden die geen ioniserende stralen gebruiken (bv. MRI, echografie) eerst moeten worden geëvalueerd. In de praktijk betreft dit, behalve in zeer zeldzame gevallen, slechts de evaluatie van de botschade en van zijn complicaties (algodystrofie, secundaire sepsis, ...) waarbij nucleaire geneeskunde vaak wordt aangewend wegens gebrek aan beslissende conclusie vanuit radiografische technieken.

5.2. Blootstelling van personen in het kader van een huishoudelijk of verkeersongeval.

Dezelfde overwegingen als in § 5.1 zijn van toepassing.

5.3. Blootstelling van personen met het oog op hun aanwerving in een onderneming

Het lijkt ons niet gerechtvaardigd om nucleair geneeskundige onderzoeken in deze context uit te voeren. Als een dergelijke procedure gerechtvaardigd was, zou deze slechts kunnen voortvloeien uit een voorafgaande medische situatie van de persoon en zou dus moeten worden vereist als diagnostisch onderzoek door de behandelende arts. Op dezelfde manier kunnen we een aanwervingonderzoek dat een tot dan toe niet-gekende pathologie aan het licht zou brengen (bijv. een kropgezwel) die al of niet een obstakel zou kunnen zijn voor de aanwerving beschouwen. Het zou de taak zijn van de behandelende arts om zijn patiënt te verzorgen. Het zou hier ook gaan om een secundaire diagnostische procedure volgend op een medisch screeningonderzoek.

5.4. Evaluatie van musculo-skeletale pathologieën bij sporters

Het lijkt ons in geen enkel geval gerechtvaardigd om systematisch nucleair geneeskundige onderzoeken uit te voeren bij asymptomatische amateur- of beroepssporters. In het kader van de gevolgen van sportactiviteiten daarentegen heeft de botscentigrafie ruimschoots haar superioriteit bewezen ten opzichte van de standaard radiografieën voor verschillende pathologieën zoals vermoeidheidsfracturen, stressfracturen (insufficiëntie), periostitis (*shin splint*), Bij deze indicaties betreft het diagnostische procedures die aan dezelfde beoordelingscriteria als bij gelijk welke andere patiënt onderworpen zijn.

5.5. Evaluatie van mogelijks mishandelde kinderen (*child abuse*)

Het betreft hier een ernstige situatie die regelmatig wordt onderschat. Gezien het buitengewone belang van het kind en de frequente onmogelijkheid van het kind om zich op een voldoende duidelijke manier uit te drukken, zou men kunnen beschouwen dat elke beeldvormingstechniek gerechtvaardigd is om een duidelijke diagnose te bekomen op gerechtelijk gebied. Men mag echter niet vergeten dat duidelijk omschreven procedures die x-stralen gebruiken ingevoerd zijn die in de meeste gevallen een diagnose met grote zekerheid toelaten zonder beroep te doen op een botscentigrafie. Qua stralingsbelasting bieden deze technieken een duidelijk voordeel voor het kind, gezien een dergelijke benadering een totale dosis afgeeft van 0.12 mSv terwijl een botscentigrafie bij een kind van 1 jaar ingespoten met 150 MBq ^{99m}Tc-MDP een dosis geeft in de orde van 7 mSv. Als screening voor een gerechtelijke instructie is een standaard radiologisch onderzoek dus de eerste keuze. Het uitvoeren van een botscentigrafie moet niet worden overwogen tenzij in het geval van een negatief radiologisch bilan en een sterk vermoeden. Op medisch vlak is het een heel andere zaak vermits het aantal opgespoorde botletsels in één enkele procedure duidelijk hoger is dan wat een standaard radiologisch onderzoek toont. Voor een optimale aanpak van het kind op medisch vlak kan een botscentigrafie als diagnose in een aantal gevallen noodzakelijk zijn, met name bij een kind dat over één enkele plaats klaagt en bij wie een radiografie een negatieve of niet bruikbare uitkomst gaf.

Algemene opmerking:

In alle hierboven vermelde gevallen waarbij een nucleair geneeskundig onderzoek om gerechtelijk-geneeskundige redenen zou moeten worden uitgevoerd, dient enerzijds de indicatie volledig gerechtvaardigd te worden, namelijk door een nauwgezet onderzoek van de alternatieve methoden die geen gebruik maken van stralingen en dient anderzijds de praktijk geoptimaliseerd te worden om een maximaal resultaat met een zo laag mogelijke blootstelling te bekomen. Er mag echter niet worden afgeweken van de gebruikelijke technische aanbevelingen, bijvoorbeeld door de toegediende activiteit zodanig te verlagen dat ze de procedure nutteloos zou maken. Tenslotte gebeurt het vaak dat deskundigen

inzake evaluatie van de lichamelijke schade meteen al voor hun klant (à charge alsook à décharge) een reeks onderzoeken vragen waarvan zij zelf later een synthese zullen maken. Deze praktijk moet worden afgeraden voor de procedures die ioniserende stralingen gebruiken aangezien ze in tegenspraak is met het rechtvaardigingsprincipe dat op het ogenblik van de procedure een accurate kennis van het doel van het onderzoek en van de mogelijke toegevoegde waarde vereist.

Referenties

- Jaudes PK: Comparison of radiography and radionuclide bone scanning in the detection of child abuse. Pediatrics, 1984; 73: 166-8.
- Radiation Protection 130. Proceedings of the International Symposium, Dublin, September 2002. European Commission, 2003.

6. Samenstelling van de werkgroep die aan de uitwerking van het document heeft meegewerkt

Bacher Klaus
Caussin Jacques
De Geest Ellen
Eggermont Gilbert
Jamar François
Mathieu Isabelle
Merlo Pierre
Monsieurs Myriam
Morthier Rudy
Paulus Patrick
Smeesters Patrick
Wambersie André

Met de deskundige medewerking van Dr JACQUET Paul (SCK-CEN)

Het voorzitterschap van deze werkgroep werd verzekerd door Dhr. F. JAMAR en het wetenschappelijk secretariaat door Mevr. JANSSENS A. en VANDEKERCKHOVE D. en vervolgens overgenomen door Dhr DUBOIS J-J.

7. Bijlage: Voorbeeld formulier Ethisch Comité: Stralingsbescherming in de Nucleaire Geneeskunde

Formulier Ethisch Comité Stralingsbescherming in de Nucleaire Geneeskunde

- Titel van het onderzoeksproject: Referentienummer :
- Naam van de verantwoordelijke proefnemer:
- Naam van de verantwoordelijke specialist in de nucleaire geneeskunde (indien verschillend):
- Betreft het een diagnostische procedure? therapeutische procedure?
- Rekening gehouden met de doelstellingen van het project, zou een andere techniek die geen of minder gebruik maakt van ioniserende straling kunnen worden gebruikt? Zo ja, welke is de rechtvaardiging van dit project?
- Bondige beschrijving van de procedure (een formulier per procedure)
- Aantal betrokken personen:
Gaat het om patiënten? Gezonde vrijwilligers?
- Gebruikt radiofarmacon:
- Toegedijnde activiteit (in geval van dosisgradatie het aantal patiënten per stap vermelden):
- Schatting van de dosis en het risico per procedure (zo mogelijk de referentie en de onzekerheidsgraad vermelden):
- Te schatten dosisequivalent (voor de studies van Fase 1 – in bijlage de basissen van de schatting rechtvaardigen):
- Kan de procedure een onmiddellijk voordeel aan de persoon brengen?
- Kan de procedure een gemeenschappelijk voordeel brengen?
- Bestaan er maatregelen die de blootstelling zouden kunnen verlagen? Zo ja, welke:
- In het geval van een vrouw van geslachtsrijpe leeftijd, welke maatregel zal worden getroffen om zich van de afwezigheid van zwangerschap te vergewissen?
- In het geval van een vrouw van geslachtsrijpe leeftijd moet het worden aanbevolen een zwangerschap na de procedure te vermijden en zo ja voor welke termijn?

- Kan de procedure een bijkomende blootstelling met zich mee brengen
 - van het personeel?
 - van de familiekring van de persoon?

Geef een bondige beschrijving van de maatregelen die zullen worden getroffen om deze blootstelling te beperken:

- Als de procedure een belangrijke blootstelling van één of meerdere personen van de familiekring van de patiënt kan veroorzaken, dient de notie van helper in acht worden genomen?
Zo ja, welke dosisbeperking zal worden toegepast? (Gelieve een bondige informatienota voor eventuele helpers bij te voegen)

- Heeft het desbetreffende experiment tot doel het dosimetrische profiel van de gebruikte stof te bepalen?

Zo ja het dosimetrieprotocol in bijlage toevoegen.

- Kan de procedure problemen inzake contaminatie of afvalbeheer met zich meebrengen?
Zo ja, welke preventieve maatregelen zullen worden getroffen?

- Vereist de procedure uitzonderlijke maatregelen inzake stralingsbescherming (b.v. hospitalisatie in afgeschermd kamer, inzameling van uitwerpselen, gebruik van ad hoc afschermingen en schermen)?
Zo ja, welke?

Beschikt u over de nodige uitrusting en infrastructuur?

- Bent u bereid een syntheseverslag van alle resultaten van de studie (b.v. kopie van een publicatie) aan het ethisch Comité over te maken?

Datum :

Naam van de verantwoordelijke proefnemer

Naam van de verantwoordelijke arts nuclearist

Handtekening

Handtekening

Naam van de expert inzake fysische controle

Handtekening voor akkoord

Naam van de verantwoordelijke stralingsfysicus (zo nodig)

Handtekening voor akkoord
