

BIOMEDISCH ONDERZOEK MET IONISERENDE STRALING BIJ
PROEFPERSONEN

DOEL

Het doel van deze interne procedure is het bieden van een nadere uitwerking van het Besluit stralingsbescherming (Bs) op het gebied van biomedisch onderzoek bij proefpersonen, in overeenstemming met het gestelde in ICRP62, en het rapport van de NCS aangaande nieuwe richtlijnen voor de rechtvaardiging van studies met proefpersonen waarin deze proefpersonen worden blootgesteld aan bronnen van ioniserende straling.

Deze procedure is bestemd voor coördinerend deskundigen, toezichhoudend deskundigen en andere personen die op enige wijze betrokken kunnen zijn bij biomedisch onderzoek bij proefpersonen.

WETTELIJK KADER

Blootstelling aan bronnen van ioniserende straling van personen ten behoeve van wetenschappelijk geneeskundig onderzoek, hierna biomedisch onderzoek genoemd, mag alleen plaatsvinden wanneer wordt voldaan aan dosislimieten en criteria zoals geformuleerd in de verklaring van Helsinki. Dit is een verklaring die door de 'World Medical Association' is opgesteld in 1964 in Helsinki. Deze verklaring is recent (2013) herzien. De belangrijkste wijziging betreft de bescherming van kwetsbare groepen. Daarnaast vraagt men extra aandacht voor het minimaliseren en monitoren van risico's voor proefpersonen tijdens het onderzoek.

Publicatie 62 van de ICRP (1992) handelt over de stralingsbescherming in het kader van biomedisch onderzoek en sluit aan bij de bepalingen in de verklaring van Helsinki. In ICRP62 worden de toepassingen beschreven welke frequent gebruikt worden in biomedisch onderzoek. Daarnaast worden de biologische effecten van de doses waaraan de proefpersoon wordt blootgesteld herleid uit verschillende wetenschappelijke studies. Op basis hiervan worden aanbevelingen gedaan voor het indelen van de proefpersonen in risicocategorieën, waarbij het risico gerelateerd wordt aan het potentiële voordeel voor de proefpersoon zelf.

ICRP103 (2007) geeft een aanvulling op ICRP62; hierin wordt invulling gegeven aan het feit dat een deelnemer aan biomedisch onderzoek ook een gezonde vrijwilliger kan zijn.

De aan de instellingen op Randwyck verleende complexvergunning laat handelingen met ioniserende straling in het kader van (bio)medisch onderzoek bij proefpersonen toe, op voorwaarde, dat de aanbevelingen van de International Commission on Radiological Protection (ICRP62, 1992) aangehouden worden (Hoofdstuk 4, onderdeel V, C).

Op basis van o.a. voorgenoemde rapporten heeft de NCS (Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie) een richtlijn uitgebracht voor het rechtvaardigen van het gebruik van bronnen van ioniserende straling in biomedisch onderzoek. Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de rechtvaardiging van het gebruik van ioniserende straling in het kader van (bio)medisch onderzoek, en is aangepast naar de laatste stand der techniek en

wetenschap. De Stralingsbeschermingseenheid (SBE) Randwyck gebruikt deze dan ook als leidraad bij het rechtvaardigen van studies.

METC-AANVRAAG

Een onafhankelijke, erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) beoordeelt elk onderzoek op kwaliteit en relevantie en ook op de daarmee gepaard gaande belasting en risico's voor de deelnemers aan het onderzoek. Bij deze toets hoort ook het controleren of de studie binnen de wettelijk gestelde kaders valt. Deze commissie geeft een onafhankelijk oordeel, maar kan zich laten adviseren door deskundigen uit het veld, die geen direct belang hebben bij het onderzoek. De toestemming wordt per onderzoek verleend en is in het algemeen geldig in heel Nederland.

De beoordeling van de stralingshygiënische aspecten van de studie op basis van o.a. ICRP62 gebeurt volgens het hieronder beschreven stramien, overeenkomstig de "Regeling Stralingshygiëne Randwyck", en verloopt parallel aan de METC-aanvraag. De Stralingsbeschermingseenheid (SBE) beoordeelt deze studies volgens het stralingshygiënische principe van de ICRP, waarbij gekeken wordt naar zowel de rechtvaardiging, dosisbeperking, als de optimalisatie van de toepassing. Indien nodig vindt overleg plaats met de onderzoeker en de coördinerend en toezichhoudend deskundige van de uitvoerende afdeling, om eventuele additionele voorzieningen en/of maatregelen ter inperking van het stralingsrisico te realiseren. De uiteindelijke (stralingshygiënische) goedkeuring wordt afgegeven door de Algemeen Coördinerend Deskundige (ACD) in de vorm van een Schriftelijk Interne Goedkeuring (SIG).

Het CTCM, Clinical Trial Center Maastricht, faciliteert mensgebonden onderzoek en beheert de betreffende goedkeuringen die behoren bij een bepaalde studie, inclusief die van het Bestuur van de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Pas wanneer de onderzoeker alle goedkeuringen heeft verkregen, mag aan het onderzoek doorgang verleend worden.

UITGANGSPUNTEN ICRP & NCS

DOSISBEPERKING

In ICRP53 en ICRP62 zijn uitgebreide tabellen opgenomen, waarin effectieve doses zijn berekend voor de toediening van open radioactieve stoffen bij patiënten. Deze tabellen zijn vertaald in de "Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde"; hierin worden de standaardprotocollen en dus ook standaarddosering voor veel gebruikte toepassingen weergegeven. Het doel van deze "Aanbevelingen" is de kwaliteit van onderzoek en zorg te verbeteren en een fundamentele bijdrage te leveren aan de stralingsbescherming van de patiënt. Hiernaar wordt gestreefd door middel van het uniformeren van de werkwijze van de diverse instituten.

Voor röntgentoepassingen binnen de specialismen Radiologie en Cardiologie, zijn binnen Europa diagnostische referentieniveaus (DRN) vastgesteld. Het DRN is een niveau voor de blootstelling van de standaardpatiënt bij een routineonderzoek waaronder normaal gesproken sprake is van 'good medical practice'. Bij gangbare klinische vraagstellingen en goede diagnostische en technische prestaties van de gebruikte apparatuur, zouden deze DRN's niet moeten worden overschreden.

RECHTVAARDIGING

Indien door het gebruik van alternatieve methoden dezelfde of vergelijkbare resultaten te verkrijgen zijn, wordt het gebruik van ioniserende straling in deze toepassing niet gerechtvaardigd. De (biologische) schade die opgelopen wordt door het gebruik van fysische of chemische alternatieven, wordt mede in overweging genomen. De te verwachten voordelen dienen op te wegen tegen de nadelen die het onderzoek met zich mee brengt.

OPTIMALISATIE

In het kader van de optimalisatie dient de toegediende dosis zo laag gehouden te worden als redelijkerwijs mogelijk is (ALARA). Hierbij dient rekening te worden gehouden met de huidige stand der wetenschap, toepassing van state-of-the-art technieken, optimale kwaliteitsborging van de apparatuur en statistische onderbouwingen met betrekking tot het aantal in het onderzoek geïncorporeerde proefpersonen.

Uitvoering van het onderzoek dient tevens te gebeuren volgens 'good medical practice'.

INDELING IN RISICOCATEGORIËN OP BASIS VAN UITGANGSPUNTEN ICRP

ICRP 62 en 103 formuleren categorie-indelingen voor de effectieve lichaamsdosis waaraan studiedeelnemers worden blootgesteld in het kader van het onderzoek. De omvang van de blootstelling wordt daarbij geassocieerd met een minimaal voordeel dat de proefpersoon bij deelname aan de studie moet krijgen.

In het rapport van de NCS, genaamd "Human exposure to ionising radiation for clinical and research purposes: radiation dose & risk estimates." (NCS 26, 2016), worden aanvullend op de indeling zoals geadviseerd door de ICRP, nieuwe richtlijnen gegeven voor de rechtvaardiging van studies met proefpersonen waarin deze worden blootgesteld aan bronnen van ioniserende straling. Deze aanvullende richtlijnen zijn gebaseerd op de laatste stand der techniek en wetenschap en vertalen zich in de toevoeging van een nieuwe categorie. De noodzaak voor deze aanvulling is vooral een direct resultaat van de opmars van beeldvormende technieken in de diagnostiek van patiënten. Hierdoor worden ook steeds meer beeldvormende technieken gebruikt in biomedisch onderzoek. Als gevolg hiervan is de stralingsbelasting, die gepaard gaat met deelname aan een studie, omhoog gegaan.

Tabel 1 toont deze categorie-indeling.

Tabel 1

Effectieve dosis [mSv]	Risicocategorie	Voordeel
<0,1	I ($<5 \cdot 10^{-6}$)	Verkrijgen van fundamentele wetenschappelijke of medische kennis
0,1-1	IIa ($5 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-5}$)	Verkrijgen van fundamentele wetenschappelijke of medische kennis, resulterend in een gezondheidsvoordeel
1-10	IIb ($5 \cdot 10^{-5} - 5 \cdot 10^{-4}$)	Verkrijgen van fundamentele wetenschappelijke of medische kennis, direct resulterend in preventie of genezing van de aandoening voor de proefpersoon
10-20	IIIa ($5 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$)	Verkrijgen van fundamentele wetenschappelijke of medische kennis, direct resulterend in preventie of genezing van de ernstige aandoening voor de proefpersoon
>20	IIIb ($>1 \cdot 10^{-3}$)	Verkrijgen van fundamentele wetenschappelijke of medische kennis, direct resulterend in het redden van levens of het voorkomen van nieuwe ziektegevallen

CORRIGEREN VAN RISICOCATEGORIËN NAAR GESLACHT EN LEEFTIJD

De NCS doet in haar rapport naast het introduceren van een extra categorie, tevens een voorstel voor het corrigeren van de risicocategorie naar geslacht en leeftijd, zie *tabel 2*.

Tabel 2a

Gender	Risk category				
	Age	I	IIa	IIb	IIIa
Male	0-9	0.1	0.5	5.0	10.0
	10-19	0.1	0.6	6.3	12.5
	20-29	0.1	0.8	8.0	16.1
	30-39	0.1	1.0	9.8	19.5
	40-49	0.1	1.2	11.8	23.7
	50-59	0.2	1.5	15.3	30.6
	60-69	0.2	2.2	22.4	44.8
	70-79	0.4	3.8	37.9	75.8
	80-89	0.9	9.1	90.9	181.8
	90-99	12.5	125	1250	2500

Tabel 2b

Gender	Risk category				
	Age	I	IIa	IIb	IIIa
Female	0-9	0.0	0.3	3.5	6.9
	10-19	0.0	0.5	4.5	9.1
	20-29	0.1	0.6	5.9	11.7
	30-39	0.1	0.7	7.4	14.7
	40-49	0.1	0.9	8.7	17.4
	50-59	0.1	1.1	11.3	22.7
	60-69	0.2	1.6	16.1	32.3
	70-79	0.3	2.7	27.3	54.6
	80-89	0.7	7.1	71.4	142.9
	90-99	12.5	125	1250	2500

De genoemde effectieve doses in *tabel 1*, kunnen dus vervangen worden door de genoemde doses in *tabel 2*, wanneer een duidelijke afbakening in leeftijdsgroep en/of geslacht in de studie geformuleerd is.

Voor alle studies waarbij proefpersonen (mannen en/of vrouwen) tussen de 18 en 80 gevraagd worden, wordt *tabel 1* gebruikt; dit komt overigens overeen met de effectieve doses die gedefinieerd zijn voor mannen in de leeftijdsklasse 30 tot 39 jaar.

BEOORDELING

De SBE maakt gebruik van bovengenoemde tabellen om een dosiscorrectie toe te passen voor zowel jonge kinderen alsook oudere mensen.

Bij de inrichting van het onderzoek wordt, wanneer dit nodig wordt geacht, een klinisch fysicus betrokken, die de benodigde dosimetrische gegevens kan leveren of kan controleren. Radioactief gelabelde verbindingen dienen te voldoen aan de farmaceutische kwaliteitseisen die gelden voor radiofarmaca; röntgentoestellen dienen te voldoen aan de kwaliteitsborging die geldt voor toepassing bij patiënten.

Handelingen met stralingsbronnen in het kader van biomedisch onderzoek mogen enkel worden uitgevoerd onder het regime van een (of meerdere) vigerende Schriftelijk Interne Toestemming voor het gebruik van deze bronnen van ioniserende straling op de betreffende afdeling en binnen de kaders van de Complexvergunning Randwyck.

De uitvoering van deze handelingen geschiedt te allen tijde onder toezicht van de toezichhoudend deskundige van de afdeling waar deze handelingen uitgevoerd worden. De onderzoeker dient zijn/haar onderzoek van tevoren te overleggen met deze toezichhoudend deskundige(-n).

AANVRAAG (STRALINGSHYGIËNISCHE) GOEDKEURING

Wanneer een goedkeuring van de Algemeen Coördinerend Deskundige verkregen dient te worden, dienen hiertoe het studieprotocol, de proefpersoneninformatie en het ABR-formulier toegestuurd te worden naar straling-crisp@maastrichtuniversity.nl.

De doorlooptijd vanaf het moment van het verkrijgen van alle benodigde documentatie is maximaal twee weken.