

PROCEDURE

V.3 AUG. 2020

BIOMEDISCH ONDERZOEK MET IONISERENDE STRALING BIJ PROEFPERSONEN

DOEL

Het doel van deze interne procedure is het bieden van een nadere uitwerking van het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming (Bbs) op het gebied van biomedisch onderzoek bij proefpersonen, in overeenstemming met het gestelde in *ICRP-62*, en het rapport van de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (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, toezichthoudend medewerkers stralingsbescherming 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 herzien in 2013. 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 (International Commission on Radiological Protection, 1992) handelt over de stralingsbescherming in het kader van biomedisch onderzoek en sluit aan bij de bepalingen in de verklaring van Helsinki. In *ICRP-62* 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 risicocategoriën, waarbij het risico gerelateerd wordt aan het potentiële voordeel voor de proefpersoon zelf.

ICRP-103 (2007) geeft een aanvulling op *ICRP-62*; hierin wordt invulling gegeven aan het feit dat een deelnemer aan biomedisch onderzoek ook een gezonde vrijwilliger kan zijn.

De complexvergunning Randwyck staat 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 (*ICRP-62*, 1992) toegepast worden (Hoofdstuk 4, onderdeel V, C).

Op basis van onder meer voorgenoemde rapporten, heeft de NCS een richtlijn uitgebracht voor het rechtvaardigen van het gebruik van bronnen van ioniserende straling in biomedisch onderzoek. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn 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. *ICRP-62* gebeurt volgens het hieronder beschreven stramien, overeenkomstig de "Regeling Stralingshygiëne Randwyck", en verloopt parallel aan de METC-aanvraag.

De stralingsbeschermingseenheid 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, de coördinerend deskundige en/of de toezichhoudend medewerker stralingsbescherming 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) van de stralingsbeschermingseenheid, in de vorm van een Schriftelijke Interne Goedkeuring (SIG).

Het Clinical Trial Center Maastricht (CTCM), faciliteert mensgebonden onderzoek en beheert de betreffende goedkeuringen en toestemmingen die voorwaardelijk zijn voor een bepaalde studie, inclusief die van het bestuur van de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Pas wanneer de onderzoeker alle goedkeuringen heeft verkregen, wordt aan het onderzoek doorgang verleend.

UITGANGSPUNTEN ICRP & NCS

Dosisbeperking

In *ICRP-53* en *ICRP-62* zijn uitgebreide tabellen opgenomen, waarin effectieve doses zijn berekend voor de toediening van verspreidbare 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, met name door het nastreven van uniformiteit in werkwijze bij de diverse instituten.

Voor röntgentoepassingen binnen de specialismen Beeldvorming 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 het gebruik van goede diagnostische hulpmiddelen en technische ondersteuning, zouden de DRN's niet moeten worden overschreden.

Rechtvaardiging

Indien door het gebruik van alternatieve methoden dezelfde of vergelijkbare resultaten te verkrijgen zijn, wordt een afweging gemaakt waarbij het te verwachten voordeel van het gebruik van ioniserende schade dient op te wegen tegen de nadelen daarvan (onder andere potentiële gezondheidsschade). De risico's van het gebruik van de fysische of chemische alternatieven wordt daarbij mede in overweging genomen.

Optimalisatie

In het kader van 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 geïnccludeerde proefpersonen.

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

Indeling in risicocategoriën op basis van uitgangspunten ICRP

ICRP-62 en ICRP-103 formuleren categorie-indelingen voor de effectieve lichaamsdosis waaraan studiedeelnemers worden blootgesteld in het kader van het onderzoek. De omvang van de blootstelling en het potentieel detriment wordt daarbij verbonden aan 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 toegenomen. Tabel 1 toont deze categorie-indeling.

Tabel 1: Indeling in risicocategoriën op basis van uitgangspunten ICRP

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 2: Corrigeren van risicocategoriën naar geslacht en leeftijd

Geslacht	Leeftijd	Risicocategorie			
		I	Ila	Ilb	IIla
Man	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
Vrouw	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 toezichthoudend medewerker stralingsbescherming van de afdeling waar deze handelingen uitgevoerd worden. De onderzoeker dient zijn/haar onderzoek van tevoren te overleggen met deze functionaris(sen).

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.

AFKORTINGENLIJST

ABR-formulier	algemeen beoordelings- en registratieformulier
ACD	algemeen coördinerend deskundige
ALARA	as low as reasonably achievable
Bbs	Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming
CTCM	Clinical Trial Center Maastricht
DRN	diagnostische referentieniveau
ICRP	International Commission on Radiological Protection
METC	Medisch-Ethische Toetsingscommissie
NCS	Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie
VOG	voorzien onbedoelde gebeurtenis

REFERENTIES

- Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming:
<https://wetten.overheid.nl/BWBR0040179/2018-07-01>
- ICRP-53 (1992)
- ICRP-62 (1992)
- ICRP-103 (2007)
- NCS-26 (1992)
- Regeling Stralingshygiëne Randwyck