

# **Der Weg zur Genehmigung für klinische Studien und für die Routineanwendung der intrakoronaren Brachytherapie im Herzkatheterlabor**

SIGMUND SILBER

Die intrakoronare Brachytherapie etabliert sich zunehmend als „alternatives Verfahren“ zur Behandlung von De-novo-Stenosen bzw. zur Verhütung und Behandlung von Restenosen (ohne Stents) und In-Stent-Restenosen [7]. Seit der ersten intrakoronaren therapeutischen Anwendung radioaktiver Strahlung am Menschen in Europa durch HEHRLEIN (P-32, Palmaz-Schatz-Stent [5]) wird die intrakoronare Bestrahlung mit Hilfe von Aktivitätszügen, radioaktiven Drähten und Ballonkathetern heute in Europa in über 50 Herzkatheterlabors durchgeführt. In Deutschland sind bislang in 13 Institutionen (11 Städten) 10 klinische Studien bzw. deren Einschleusungsphasen beendet (Tabelle 5.1). In diese wurden 272 Patienten aufgenommen. Nach Beendigung dieser Studien müssen in der Regel die Afterloading-Geräte wieder zurückgegeben werden, da für die meisten dieser Geräte keine Genehmigung zur Routineanwendung vorliegt.

1996 beantragten wir die Genehmigung, an mehreren Multicenterstudien teilnehmen zu können [10]. Nachdem wir 1998 die erste intrakoronare Brachytherapie mit dem Novoste-Beta-Cath<sup>TM</sup>-System in Deutschland durchführten [9], erhielten wir im Juli 1999 die Genehmigung zur Routineanwendung.

Ziel dieses Beitrages ist es, unsere Erfahrungen in den Genehmigungsprozessen für klinische Studien und für die Routineanwendung darzulegen und zu erläutern.

## ■ **Genehmigung für klinische Studien**

Das Genehmigungsverfahren für klinische Studien in Deutschland unterscheidet sich z.T. erheblich vom Entscheidungsprozeß in den USA [6, 12]. Hierzulande ist eine Vielzahl von Behörden, Gesetzen und

**Tabelle 5.1.** Abgeschlossene und derzeit laufende klinische Studien in Deutschland zur intrakoronaren Bestrahlung im Rahmen einer PTCA. Mit Ausnahme der Untersuchungen mit Ballonkathetern, bei denen radioaktives Rhenium-188 verwendet wird, handelt es sich um internationale Multicenterstudien. Die Patientenanzahl bezieht sich bei diesen auf die in Deutschland eingeschlossenen Patienten. Abgesehen von einer einzigen, mit dem Gammastrahler Iridium-192 durchgeführten Studie wurden bei allen anderen Untersuchungen Betastrahlen angewendet. (bezüglich der Erklärung für die Abkürzungen siehe [7])

Studie	Isotop	Konzept	Firma	Teilnehmer (Stadt)	Pat.anzahl (Deutschland)
BETA-CATH	Sr/Y-90	Aktivitätszug	Novoste	München	55
BRIE-I	Sr/Y-90	Aktivitätszug	Novoste	Dresden, München	14
BRIE-II	Sr/Y-90	Aktivitätszug	Novoste	Dresden, Hamburg, München	läuft
Dosis-Findung	Y-90	Draht	Boston-Scientific	Essen, Kiel	50
ECRIS-I/II	Re-188	Ballon	–	Ulm	26/läuft
GRANITE	Ir-192	Aktivitätszug	Cordis	Bochum	läuft
INHIBIT	P-32	Draht	Guidant	Hamburg	9
IRIS	P-32	Stent	Cordis	Heidelberg, Hannover	16
IRT-I/II	Re-188	Ballon	–	Dresden	30/läuft
PREVENT	P-32	Draht	Guidant	Berlin, Freiburg	25
RADIANT-Pilot	Re-188	Ballon	Radiant	München	21
START	Sr/Y-90	Aktivitätszug	Novoste	München	26

Verordnungen involviert (Tabelle 5.2), deren Querverbindungen und Reihenfolge aus Abb. 5.1 hervorgehen.

Die Umgangsgenehmigung wird durch die jeweils zuständige regionale Genehmigungsbehörde (im folgenden „RGB“ genannt) erteilt. In Bayern ist es das Bayerische Landesamt für Umweltschutz (LfU, Augsburg), in Sachsen das Sächsische Landesamt für Umwelt und Geologie, Dresden, usw. Der Arbeitsschutz und die Gerätesicherheit werden von der jeweils zuständigen Behörde geprüft, z.B. in Bayern durch das LfAS (Bayerisches Landesamt für Arbeitsschutz, Arbeitsmedizin und Sicherheitstechnik, München).

Klinische Studien können entweder mit CE-zertifizierten oder mit Geräten ohne CE-Zertifikat durchgeführt werden. Selbstverständlich ist es einfacher, die Studiengenehmigung für ein Gerät mit CE-Zertifikat zu erhalten. Falls die Brachytherapie mit einem Gerät ohne CE-Zertifikat beantragt wird oder die im Studienprotokoll geplante An-

**Tabelle 5.2.** Erklärung der Abkürzungen für die Behörden, Gesetze und Verordnungen, die in das Genehmigungsverfahren zur intrakoronaren Brachytherapie involviert sind

AMG	Arzneimittelgesetz
AtDeckV	Atomrechtliche Deckungsvorsorge-Verordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
EK	Ethikkommission
LfAS	Landesamt für Arbeitsschutz
LfU	Landesamt für Umweltschutz
MPG	Medizinproduktegesetz
„RGB“	Regionale Genehmigungsbehörde, z. B. das LfU
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung

wendung nicht der CE-Zertifizierung entspricht, müssen zunächst zwei zusätzliche Schritte unternommen werden:

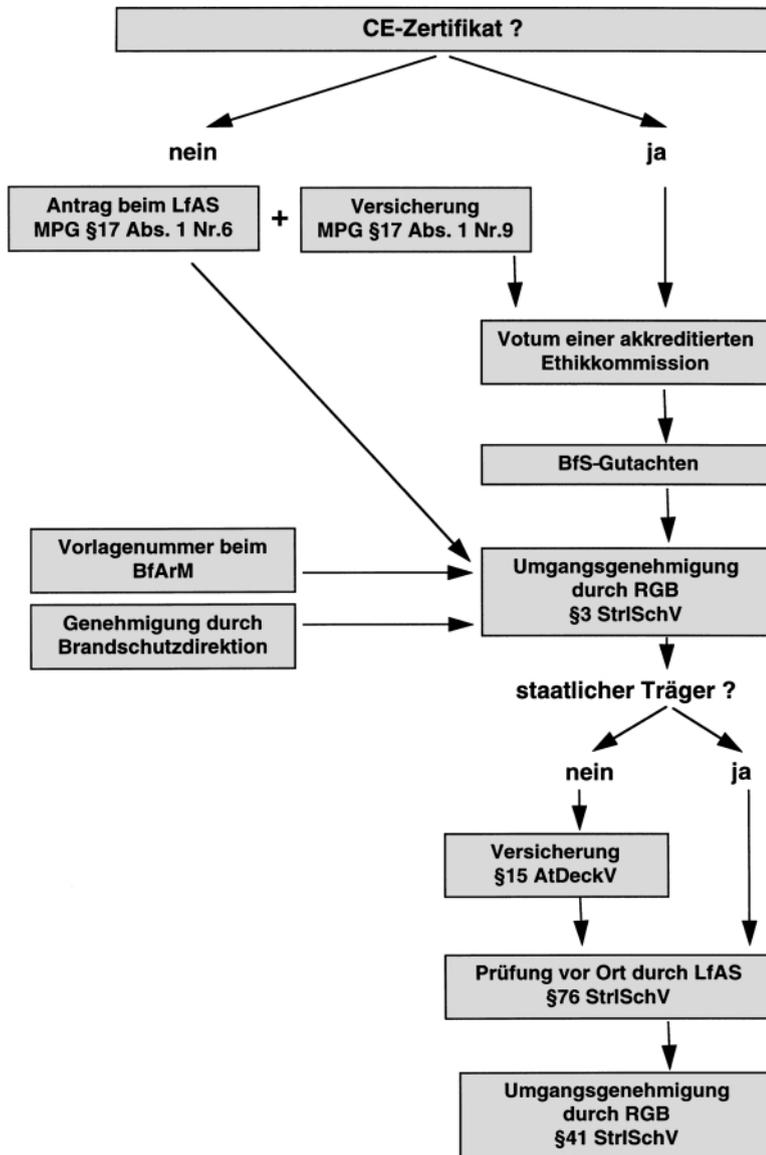
- Eine spezielle Gerätegenehmigung durch das LfAS, entsprechend MPG § 17 Abs. 1 Nr. 6 (von der RGB gefordert):

*„Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn ... die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit für die Anwendung des Medizinproduktes unter Berücksichtigung des Standes der Technik sowie der Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften nachgewiesen wird.“*

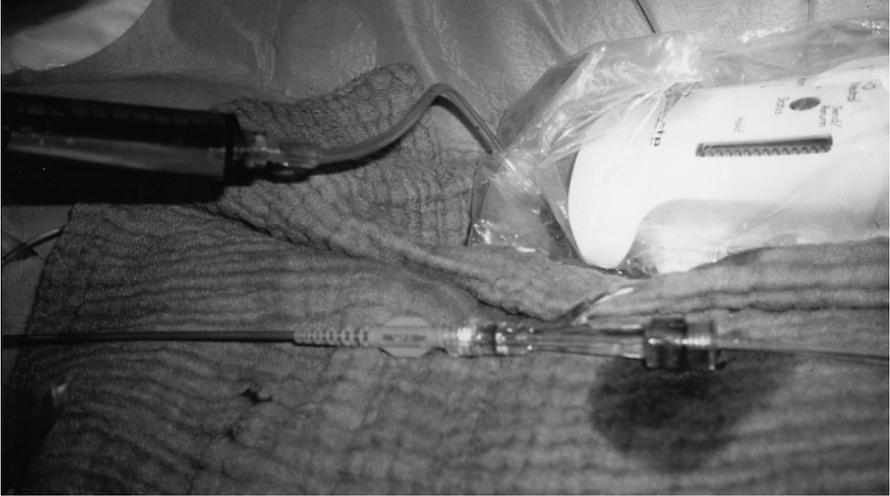
- Versicherung gemäß MPG § 17 Abs. 1 Nr. 9 (von der EK gefordert):

*„Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf am Menschen nur durchgeführt werden, wenn ... für den Fall, daß bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt oder beeinträchtigt wird, eine Versicherung ... besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.“*

Im Anschluß hieran begutachten zwei unabhängige Institutionen das Studienprotokoll: eine zuständige Ethikkommission und das BfS. Die Ethikkommission folgt den allgemeinen Regeln unter Berücksichtigung der existierenden experimentellen und klinischen Daten und der möglichen Risiken für die Patienten. Das Aufklärungsblatt für die Patienten und deren Einverständniserklärung werden besonders kritisch entsprechend einer ordnungsgemäßen klinischen Prüfung („Good Clinical Practice“, GCP) beurteilt. Wichtig ist, daß die Ethikkommissionen der hauseigenen Institution (z. B. Ethikkommission einer Universitätsklinik) meist nicht ausreichen, da nicht alle Ethikkommissionen entsprechend MPG § 17 Abs. 7 anerkannt und beim BfArM (Berlin) gelistet



**Abb. 5.1.** Flußdiagramm für das Genehmigungsverfahren zur intrakoronaren Brachytherapie für klinische Studien (Erklärung der Abkürzungen siehe Tabelle 5.2)



**Abb. 5.2.** Die „Deutsche Modifikation“ des Beta-Cath™-Systems der Firma Novoste. Entsprechend den Vorschriften des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) muß – im Gegensatz zu den USA – zwischen der Spritze und dem Transfergehäuse ein Verlängerungsschlauch angebracht werden. Somit wird ein schnellerer Spritzenwechsel garantiert. Zusätzlich wurde vom BfS die Verwendung eines Easy-Ketch-Y-Stücks empfohlen, um eine mögliche Kompression des Beta-Cath™-Applikationskatheters zu vermeiden. Diese „BfS-Modifikationen“ dienen der Reduktion des Risikos einer eventuellen Fehldosierung

sind [9]. Das BfArM muß gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG über die geplante klinische Studie in Kenntnis gesetzt und dort die Erteilung einer entsprechenden „Vorlagennummer“ beantragt werden. Für die Beantragung eines Brachytherapiesystems mit umschlossenen radioaktiven Quellen ist dieser Schritt einfacher als für die Anwendung offener radioaktiver Substanzen (wie z. B. die mit Rhenium-186 oder -188 gefüllten Ballonkatheter): Aufgrund des – bei mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllten Ballonkathetern – bestehenden Risikos einer unbeabsichtigten intrakoronaren Injektion mit Ganzkörperbestrahlung wird eine zusätzliche pharmakologisch-toxikologische Prüfung benötigt.

Die Experten des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS, Neuherberg bei München) berechnen alle dosimetrischen Fragen, die im Studienprotokoll auftreten: So hat das BfS im Rahmen des BRIE-Protokolls auch die Bestrahlung zweier Koronararterien in gleicher Sitzung genehmigt [8]. Darüber hinaus prüft das BfS grundsätzlich alle Sicherheitsaspekte zur Vermeidung eventueller Fehldosierungen mit entsprechenden ergänzenden Vorschriften (Abb. 5.2). Das Gutachten des BfS wird der anfordernden RGB zugeleitet, gilt aber generell für ganz Deutschland.

Die RGB erteilt zunächst eine Genehmigung nach § 3 der Strahlenschutzverordnung [11]. Diese „§-3-Genehmigung“ erlaubt der Institution, die radioaktiven Quellen zu beziehen und die Dosisleistung zu überprüfen:

■ § 3 StrlSchV: **Genehmigungsbedürftiger Umgang**

*„(1) Wer mit sonstigen radioaktiven Stoffen (§ 2 Abs. 1 Nr. 2 des Atomgesetzes) umgeht oder kernbrennstoffhaltige Abfälle lagert, bearbeitet oder beseitigt bedarf der Genehmigung.“*

Eine Anwendung am Menschen ist mit der alleinigen §-3-Genehmigung nicht erlaubt. Hierzu fordert die RGB meist eine zusätzliche Versicherung über 1 Million DM pro Patient entsprechend § 15 der Verordnung über die Deckungsvorsorge nach dem Atomgesetz [1]:

■ § 15 AtDeckV: **Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung**

*„Bei der Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung beträgt die Deckungssumme für jeden Menschen, an dem die radioaktiven Stoffe angewendet werden, 1 Million Deutsche Mark.“*

Das Besondere an dieser Versicherung ist, daß eine Deckelung (wie meist bei Medikamentenstudien üblich) nicht akzeptiert wird, so daß z.B. für 100 Patienten eine Versicherung über 100 Millionen DM erforderlich ist. Diese außerordentlich hohe Versicherungssumme wird verlangt, wenn die Studie für nichtuniversitäre Institutionen beantragt wird, also für alle städtischen Krankenhäuser, Kreiskrankenhäuser, religiös getragene, Privat- und Praxiskliniken. Offensichtlich gehen die meisten RGB davon aus, daß der Staat – als Träger der Universitätskliniken – immer „zahlungsfähig“ ist und der Versicherungsschutz somit direkt vom Staat übernommen werden kann.

Für placebokontrollierte Brachytherapie-Studien müssen daher in den meisten Institutionen zwei verschiedene Versicherungen abgeschlossen werden: Für die Placebogruppe genügt der Versicherungsschutz gemäß MPG, für die tatsächlich bestrahlten Patienten ist der Versicherungsschutz gemäß MPG und AtDeckV erforderlich.

Nach Eintreffen der Geräte prüft das jeweils zuständige LfAS vor Ort die Sicherheit des Afterloaders sowie die Dosisleistung im Katheterlabor:

■ § 76 StrlSchV: **Wartung und Überprüfung von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen und von Einrichtungen und Geräten mit radioaktiven Quellen**

*„(1) Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen und Bestrahlungseinrichtungen mit radioaktiven Quellen sowie Strahlengeräte für die Gammadiagnostik sind jährlich mindestens einmal zu warten und zwischen den Wartungen durch einen von der zuständigen Behörde bestimmten Sachverständigen auf sicherheitstechnische Funktion, Sicherheit und Strahlenschutz zu überprüfen.“*

Nachdem alle erforderlichen Gutachten, Voten, Berichte und Stellungnahmen bei der RGB eingegangen und anerkannt sind, erteilt diese die „§-41-Genehmigung“ für klinische Studien:

■ § 41 StrlSchV: **Anwendung radioaktiver oder ionisierender Strahlen am Menschen in der medizinischen Forschung**

*„(1) Dem Antrag auf Erteilung einer Genehmigung zum Umgang mit radioaktiven Stoffen für die Anwendung am Menschen in der medizinischen Forschung darf, falls im übrigen die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung nach § 3 Abs. 1 erfüllt sind, nur stattgegeben werden, wenn für die beantragte Art der Anwendung ein zwingendes Bedürfnis besteht. Dies ist dann der Fall, wenn eine vom Bundesamt für Strahlenschutz im Benehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eingesetzte Gutachtergruppe festgestellt hat, daß die bisherigen Forschungsergebnisse, die sonst ermittelten Befunde und die medizinischen Erkenntnisse nicht ausreichen und daß die Anwendung von radioaktiven Stoffen zur Erreichung des Forschungszweckes notwendig ist.“*

Die §-41-Genehmigung gestattet die Durchführung der klinischen Studie – aber nur streng im Rahmen des genehmigten Protokolls.

■ **Der „Heilversuch“**

Oft ist man versucht, nach Erhalt der §-41-Genehmigung auch außerhalb des Protokolls eine Brachytherapie als „Heilversuch“ durchzuführen. Die Definition des Begriffes Heilversuch läßt sich nicht in wenige Worte fassen, da es im Arzthaftungsrecht, im Arzneimittelrecht und im ärztlichen Berufsrecht unterschiedliche Betrachtungsweisen zu diesem Begriff gibt [2]. In vereinfachter Form sieht die wohl herrschende Meinung im arzneimittelrechtlichen Schrifttum das Gegensatzpaar „Heilversuch“ versus „Humanexperiment“ (§ 40 vs. 41 AMG) [2]. Das ärztliche Berufsrecht sieht das Gegensatzpaar „Heilversuch“ – als eine

nur im individuellen Interesse des Patienten indizierte Maßnahme, die von der Standardbehandlung abweicht – und „klinischer Versuch“ – als nach einem einheitlichen Plan durchgeführte Behandlung, die über den Nutzen für den Behandelten und über den Einzelfall hinaus Wirkungen und Risiken feststellen oder bestätigen sollen [4]. Unserer Erfahrung nach kann ein Heilversuch mittels intrakoronarer Brachytherapie von den Behörden weder abgelehnt noch genehmigt werden (Voraussetzung ist allerdings die Genehmigung zum Umgang mit dem Bestrahlungsgerät). Allerdings werden Heilversuche – verständlicherweise – sowohl vom BfS als auch vom LfU ungerne gesehen. Die intrakoronare Brachytherapie sollte entweder im Rahmen einer genehmigten klinischen Studie (für Heilversuche könnte ein eigenes Studienprotokoll beantragt werden) oder als Routineanwendung durchgeführt werden.

### ■ Radioaktive Stents – ein Sonderfall?

Radioaktive Stents werden z. Z. weltweit ausschließlich im Rahmen klinischer Studien geprüft. Der in diesem Zusammenhang häufig mißverständene Begriff der „Freigrenze“ gilt nur für den Transport und den Umgang mit radioaktiven Isotopen – nicht für deren Anwendung am Menschen [9]. Obwohl die radioaktiven Stents durch ihre einfache Handhabung besonders attraktiv sind, unterliegt ihre Anwendung grundsätzlich den gleichen Bestimmungen wie das klassische Afterloading. Das in letzter Zeit diskutierte und auch durchgeführte Direktstenten mit radioaktiven Stents wirft im Falle eines Stentverlustes bzw. einer Stentimplantation in ein nicht geplantes Koronarsegment erhebliche Strahlenschutz- und Strahlentherapieprobleme auf.

### ■ Genehmigung zur klinischen Routineanwendung

Dieses Genehmigungsverfahren ist wesentlich einfacher als das für klinische Studien, eine CE-Zertifizierung des Gerätes vorausgesetzt: Die RGB erteilt die Genehmigung zur klinischen Anwendung gemäß § 3 (s. o.) und § 42 StrlSchV:

#### ■ § 42 StrlSchV: Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen in der Heilkunde oder der Zahnheilkunde:

*„(1) In Ausübung der Heilkunde oder Zahnheilkunde dürfen radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlen unmittelbar am Menschen nur angewendet werden, wenn dies aus ärztlicher Indikation geboten ist.“*

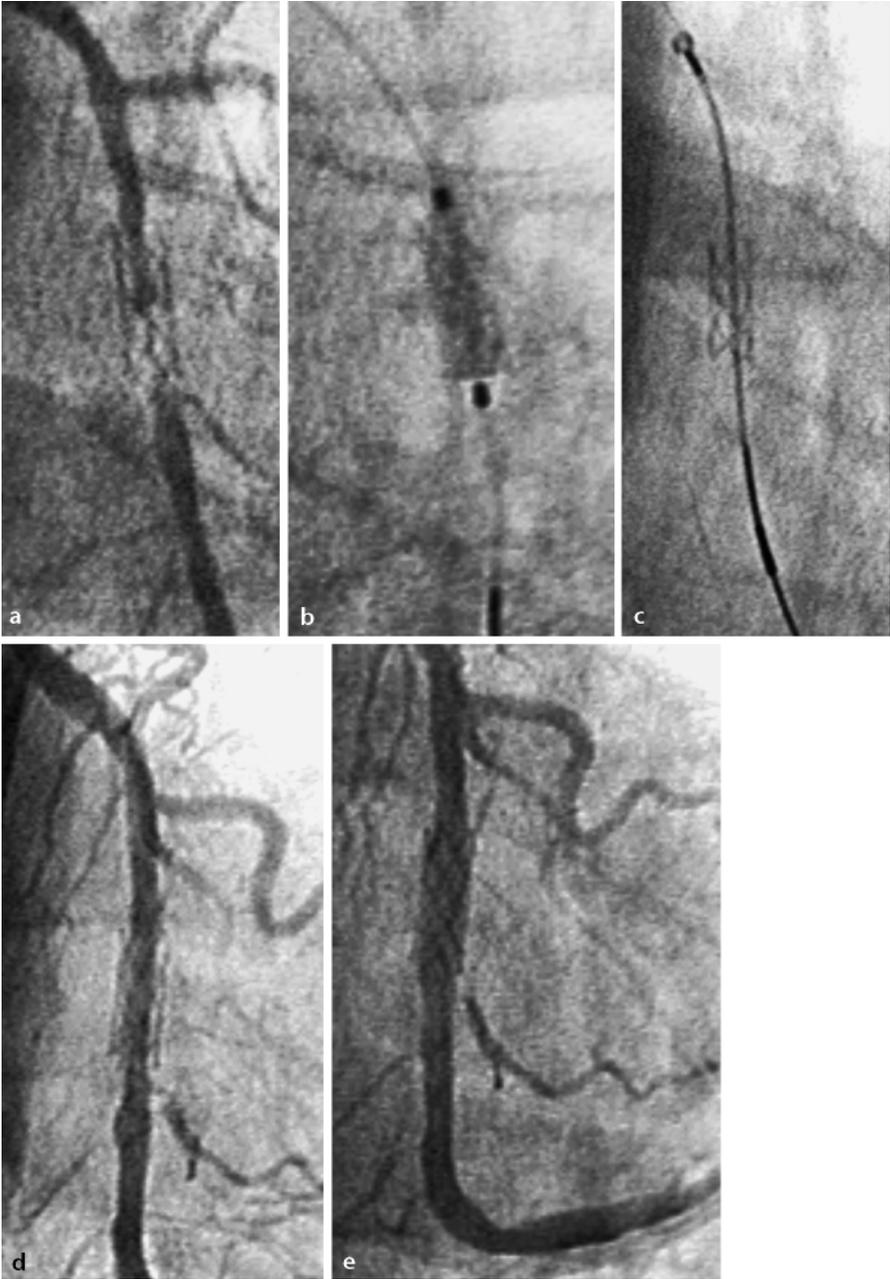
**Tabelle 5.3.** Vergleich der Anzahl von Behörden, Gesetzen und Verordnungen, die im Genehmigungsverfahren für klinische Studien und für die Routineanwendung der intrakoronaren Brachytherapie berücksichtigt werden müssen

	Forschung	Routine
Gerätevoraussetzungen	keine spezifischen	CE-Zertifikat
RGB-Genehmigung:		
– § 3 StrlSchV	+	+
– § 41/42 StrlSchV	+/-	-/+
EK: positives Votum erforderlich	+	–
BfS: positives Votum erforderlich	+	–
Versicherungsschutz: § 17/1/9 MPG	+	–
Versicherungsschutz Atomgesetz: § 15 AtDeckV	+	–
Persönliche Haftpflichtversicherung	+	+
§ 17/1/6 u. 9 MPG (wenn nicht CE-zertifiziert)	+	entfällt
§ 76 StrlSchV	+	+
Branddirektion: Genehmigung	+	+

Entsprechend der Genehmigung der klinischen Anwendung entfallen die Genehmigung durch eine Ethikkommission, das BfS-Gutachten und die Anzeige beim BfArM (Tabelle 5.3). Ferner ist die im Atomgesetz geforderte hohe Versicherungssumme nicht erforderlich. Selbstverständlich müssen die beteiligten Ärzte eine zusätzliche Haftpflichtversicherung für die Strahlentherapie abschließen.

Wie allgemein üblich, muß die Beschilderung des Kontrollbereichs im Herzkatheterlabor entsprechend aktualisiert und eine auf das Afterloading-Gerät ausgerichtete Strahlenschutzanweisung ausgearbeitet werden [3]. Die Branddirektion modifiziert ihren Einsatzplan entsprechend. In unseren Katheterlabors mußten keine baulichen Änderungen zur Benutzung von Betastrahlen mit dem Novoste-System vorgenommen werden. Für die Anwendung von Gammastrahlen kann sich dies komplexer gestalten: So war z.B. in Rotterdam hierfür der Bau eines „Bunkers“ erforderlich, während in Bochum die „alten Gemäuer“ einen ausreichenden Strahlenschutz bieten. Im letzteren Fall müssen dann bei der Applikation des Gammastrahlers mehrere zusätzliche, fahrbare Bleiabschirmungen um die Patienten herum aufgestellt werden.

Die in der Umgangsgenehmigung bestellten Strahlenschutzbeauftragten für die Bereiche Kardiologie, Strahlentherapie (für umschlossene) bzw. Nuklearmedizin (für offene Radioisotope) und Medizinphysik müssen grundsätzlich während der Behandlung anwesend sein.



Die klinische Routineanwendung kann heute vor allem bei ersten diffusen oder bei rezidivierenden fokalen und diffusen In-Stent-Restenosen empfohlen werden (Abb. 5.3). Die Routineanwendung bei der ersten PTCA von Stenosen mit a priori hohem Restenoserrisiko wird diskutiert [7].

## ■ Anforderungen während des laufenden Betriebes

Nachdem die Genehmigung zur Durchführung von klinischen Studien oder zum Routinebetrieb erteilt wurde, müssen weitere Vorschriften beachtet werden: Sicherheitsprüfungen und Wartung, Dosimetrieüberprüfung und Dichtigkeitstests:

- **Sicherheitsprüfungen und Wartung:** Gemäß § 76 StrlSchV (s.o.) muß die Sicherheit und Integrität des Afterloaders durch die zuständige Behörde (z.B. das LfAS) jedesmal bei Lieferung bzw. Austausch (unabhängig von den radioaktiven Quellen) und bei längerem Verbleib spätestens in jährlichen Abständen geprüft werden (Tabelle 5.4). Wenn z.B. das Gehäuse im Labor verbleibt und lediglich die radioaktiven Quellen ausgetauscht werden, fallen diese Prüfungen spätestens jährlich an. Werden die radioaktiven Quellen jedesmal zusammen mit dem Gehäuse, z.B. inkl. Handkurbel (Cordis) oder einschließlich des Betriebsmotors (Boston-Scientific, Guidant) gewechselt, sind diese Prüfungen mit der Häufigkeit des Quellenwechsels erforderlich (Tabelle 5.5).

**Abb. 5.3.** Klinische Anwendung der intrakoronaren Brachytherapie zur Behandlung der dritten in-Stent-Restenose eines 66-jährigen Patienten mit koronarer Zweigefäßkrankung bei Hyperlipidämie, Nikotinkonsum und positiver Familienanamnese. Die verschlossene rechte Kranzarterie konnte anhaltend erfolgreich 9/97 wiedereröffnet werden. Im November des gleichen Jahres wurde die hochgradige RCx-Stenose dilatiert und mit einem Stent versehen (InFlow Gold 3,0/11 mm, 10 atü).

Bei wieder aufgetretener Angina pectoris erfolgte 8/98 die PTCA der ersten in-Stent-Restenose mit einem Cutting-Ballon (3,25/10 mm, 9 atü). Die zweite in-Stent-Restenose wurde 12/98 rotabliert (Bohrkopfgröße 2,0 mm bei 136 000 U/s) und mit einem 3,5/10 mm Ballon (14 atü) nachgedehnt. Im folgenden Sommer erneute Angina pectoris, der Patient wurde 7/99 zur Brachytherapie der dritten in-Stent-Restenose überwiesen.

**a** Hochgradige, dritte in-Stent-Restenose. **b** Dehnung mit dem Cutting-Ballon 3,25/10 mm bei 8 atü. **c** Brachytherapie mit dem Novoste BetaCath™ System. In Anbetracht eines möglichen „Wasserbett-Effektes“ wurde die 40 mm lange Strahlenquelle gewählt. Dosis: 16 Gy (in 2 mm Abstand vom Zentrum der Strahlenquelle), Bestrahlungszeit 3 min 42 s. **d** Ergebnis am Ende der Intervention, unregelmäßiger Konturverlauf im Stent. **e** Gutes Langzeitergebnis nach 7 Monaten, im Bereich der PTCA ist sogar eine leichte Ausweitung der Gefäßkontur aufgetreten (Hinweis auf „positives Remodeling“)

**Tabelle 5.4.** Vorschriften zur Überprüfung von Gerätesicherheit und Dosimetrie von Afterloading-Systemen entsprechend den bestehenden Verordnungen und Richtlinien zur Qualitätssicherung

	Bei Lieferung	Folgezeit
Sicherheit und Wartung	+	spätestens jährlich
Dosimetrieüberprüfung	+	spätestens alle 6 Monate
Dichtigkeitsprüfung	(Hersteller)	spätestens jährlich

**Tabelle 5.5.** Zeitintervalle zur Überprüfung von Gerätesicherheit und Dosimetrie in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des Radioisotops und der sich daraus ergebenden Häufigkeit des Quellenwechsels (nähere Angaben siehe Text)

	Beta-Cath™ (Novoste)	Galileo™ (Guidant)	Gamma-IVT™ (Cordis)	BetaMed™ (Boston-Scientific)
Sicherheit/Wartung	6 Monate	5 Wochen	4 Wochen	wöchentlich
Dosimetrieüberprüfung	6 Monate	5 Wochen	4 Wochen	wöchentlich
Dichtigkeitsprüfung	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Alternativ könnte diese §-76-Prüfung auch vom Hersteller *außerhalb* des Katheterlabors noch vor der Lieferung durch eine akkreditierte Firma durchgeführt werden. Dann würde die §-76-Prüfung vor Ort durch den Anwender entfallen.

- **Dosimetrie:** Entsprechend den Richtlinien zur Qualitätssicherung soll die Dosimetrie bei jeder neu gelieferten radioaktiven Quelle durchgeführt werden. Obwohl einige Institutionen die Dosimetrie-messung des Herstellers zum Zeitpunkt der Lieferung akzeptieren, werden die meisten doch auf einer Überprüfung der Dosimetrie vor Ort bestehen. Falls die Aktivitätsquelle länger als 6 Monate verwendet wird, sollte die Dosisleistung unbedingt in mindestens halbjährlichen Abständen überprüft werden (siehe Tabelle 5.4).
- **Dichtigkeitsprüfung:** Entsprechend § 75 StrlSchV müssen umschlossene radioaktive Stoffe auf die Dichtigkeit ihrer Umhüllung geprüft werden. Die Dichtigkeit sollte bevorzugt nach Exposition in 50 °C warmem Wasser über 4 Stunden getestet werden. Im allgemeinen wird die erste Dichtigkeitsprüfung durch den Hersteller vorgenommen und von den meisten Institutionen akzeptiert. Die nächste Dichtigkeitsprüfung wird in der Regel ein Jahr nach Liefertermin erforderlich. Falls die radioaktive Quelle innerhalb eines Jahres ausgetauscht wird, entfallen die Dichtigkeitsprüfungen vor Ort.

- **Vergleich verschiedener Brachytherapiesysteme:** Um das Ausmaß der anfallenden Folgeuntersuchungen im laufenden Betrieb eines Herzkatheterlabors gegenüberzustellen, werden die vier z. Z. am häufigsten verwendeten Afterloadingsysteme miteinander verglichen: das Beta-Cath<sup>TM</sup>-System der Fa. Novoste mit einem Aktivitätszug aus losen Strontium/Yttrium-90-Zylindern, der Galileo<sup>TM</sup> der Fa. Guidant mit dem betastrahlenden Phosphor-32-Draht, das Gamma-IVT<sup>TM</sup> der Fa. Cordis mit den eingeschweißten Iridium-192-seeds und das BetaMed<sup>TM</sup>-System der Fa. Boston-Scientific mit dem Yttrium-90-Draht. Die anfallenden Prüfungen während des laufenden Betriebes hängen einerseits von der Halbwertszeit des radioaktiven Isotops und andererseits von der Häufigkeit des Gehäuseaustausches ab:

Die Fa. Novoste tauscht z. Z. die Transfergehäuse alle 6 Monate aus, so daß die Sicherheits- und Wartungsprüfungen in diesen Zeitintervallen anfallen (siehe Tabelle 5.5). Obwohl die Halbwertszeit der „Muttersubstanz“ Sr-90 ca. 28 Jahre beträgt, empfiehlt Novoste den Austausch der radioaktiven Quellen auf jährlicher Basis. Die erste Überprüfung der Dosimetrie mit diesem System fällt hierbei 6 Monate nach der Lieferung an. Bei diesem Vorgehen entfallen die Dichtigkeitsprüfungen vor Ort. Bei dem Galileo<sup>TM</sup>- und dem Gamma-IVT<sup>TM</sup>-System ist die Situation anders: Im Gegensatz zu Novoste tauschen die Firmen Guidant und Cordis die Gehäuse und die radioaktiven Quellen *gleichzeitig* aus, Guidant in fünfwöchigen und Cordis in monatlichen Abständen. Daher sind die Sicherheits- und Wartungsprüfungen alle fünf bzw. vier Wochen erforderlich (siehe Tabelle 5.5). Der häufige Austausch beruht auf der relativ kurzen Halbwertszeit von P-32 mit 14 und von Ir-192 mit 74 Tagen. Aus diesem Grund fällt auch eine Überprüfung der Dosimetrie in den oben genannten Zeitintervallen an, wobei die Überprüfung der Dosimetrie für Gammastrahlen grundsätzlich technisch einfacher durchzuführen ist als die für Betastrahlen. Auch bei den Guidant- und Cordis-Systemen entfallen die Dichtigkeitsprüfungen vor Ort. Da die Quellen des BetaMed<sup>TM</sup>-Systems aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Y-90 (64 Stunden) wöchentlich ausgetauscht werden müssen (siehe Tabelle 5.5), fallen die Dosimetrieüberprüfung und streng genommen auch die §-76-Prüfung wöchentlich an.

- Zusammenfassend ist festzustellen, daß das Genehmigungsverfahren für klinische Studien zur intrakoronaren Brachytherapie sehr aufwendig und zeitintensiv ist. Im Gegensatz hierzu kann – ein CE-zertifiziertes Gerät vorausgesetzt – die Genehmigung zur klinischen Anwendung der intrakoronaren Brachytherapie wesentlich schneller erhalten werden.

■ **Literatur**

1. Atomgesetz mit Verordnungen (1998) Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden
2. Burger R (1998) „Definition des Heilversuchs“, Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer, Brief vom 18. 12. 1998
3. Ewen K, Streubühr U (1999) Strahlenschutzaspekte in der kardiovaskulären Brachytherapie. *Herz* 24:642–646
4. Hardt D (1994) Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment: Grundsätze ihrer arzneimittel-, arzthaftungs- und berufsrechtlichen Beurteilung. *Medizinrecht* 3:94–105
5. Hehrlein C, Brachmann J, Hardt S, Hansen A, Kübler W, Bode C, Weissmann NJ, Popma JJ (1998) P-32 stents for prevention of restenosis: results of the Heidelberg safety trial using the Palmaz-Schatz stent design at moderate activity levels in patients with restenosis after PTCA. *Circulation* 98:I-780
6. Ryan TA (1999) Regulatory considerations for approval of vascular radiation studies in the United States. In: Waksman R (ed) *Vascular brachytherapy*, 2nd edn. Futura Publishing, Armonk, New York, pp 593–599
7. Silber S (1999) Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: Aktueller klinischer Stand. *Dtsch Med Wschr* 124:1491–1495
8. Silber S, Krischke I, Seidel N, Schneider A, von Rottkay P (2000) Single-session radiation of two coronary arteries for prevention of restenosis in de-novo lesions: safety using a 6 months protocol of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 35:49A–50A
9. Silber S, von Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H (1998) Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. Erste Erfahrungen in Deutschland. *Herz* 23:380–393
10. Silber S, von Rottkay P, Lössl L, Schneider A, Seidel N, Tourlakidou S, Krischke I, Geßler B, Naser K, Bauer A (2000) Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste<sup>TM</sup>-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. *Z Kardiologie*, im Druck
11. Strahlenschutzverordnung (1997) Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft, Köln
12. Waksman R (1998) Intracoronary brachytherapy in the cath lab. *Herz* 23: 401–406