

Der Weg zur Genehmigung und gesetzliche Vorschriften für die Brachytherapie im Herzkatheterlabor

CHRISTIAN DREXLER und SIGMUND SILBER

■ Einführung

Die intrakoronare Brachytherapie der In-Stent-Restenose (Abb. 6.1) hat sich zunehmend etabliert und kann heute in Anbetracht von 8 positiven randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien als *evidence based medicine* angesehen werden [3, 10]. Sie wird heute in Deutschland in ca. 75 Krankenhäusern bzw. Praxen angewendet. Als Limitation dieser Innovation wird häufig das Zulassungsverfahren angesehen. Nachdem wir die Umgangsgenehmigung 1996 für klinische Studien beantragten und 1998 die erste intrakoronare Brachytherapie mit dem Novoste-Beta-CathTM-System in Deutschland durchführten [8–13], erhielten wir im Juli 1999 die Genehmigung zur Routineanwendung. Heute kann das Zulassungsverfahren bei CE-zertifizierten Geräten zur Routineanwendung wesentlich abgekürzt werden.

Eine Vielzahl von Gesetzen und Vorschriften regelt das Genehmigungsverfahren durch die zuständigen Behörden (Tabellen 6.1, 6.2). Zudem ist am 20. 7. 2001 die Novelle der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) von 1989 im Bundesanzeiger veröffentlicht worden [14]. Damit wurden die Vorgaben der EU-Richtlinien 96/29/EURATOM (Grundnormen im Strahlenschutz) und 97/43/EURATOM (Patientenschutzrichtlinie) in nationales Recht umgesetzt. Ziel dieses Beitrags ist es, unsere Erfahrungen in den Genehmigungsprozessen für klinische Studien und für die Routineanwendung darzulegen und v. a. im Licht der geänderten Vorschriften zu erläutern.

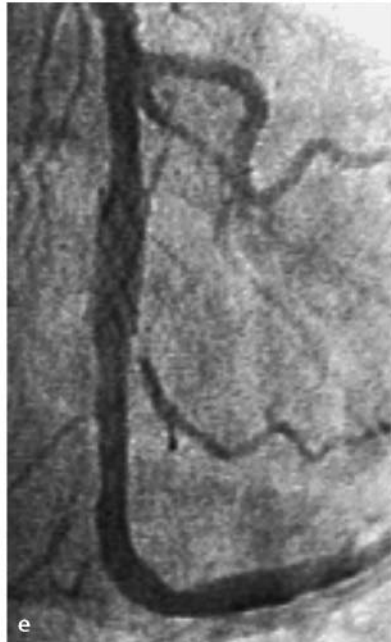
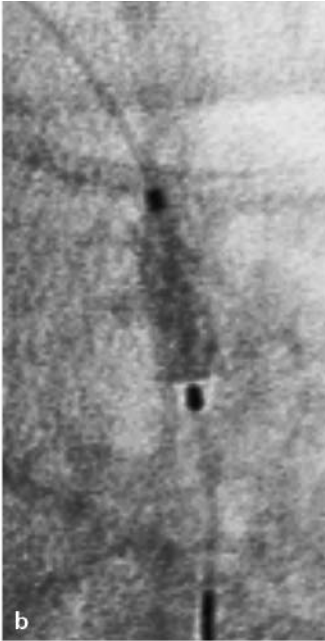


Tabelle 6.1. Wichtige Vorschriften für die intrakoronare Brachytherapie

Neue Vorschrift 2001		Inhalt	Alte StrlSchV 1989	Bemerkung
StrlSchV	Richtlinie			
§ 9	Abschnitt 3 3.1.1 3.5	Genehmigungsvoraussetzungen für den Umgang mit radioaktiven Stoffen – Personelle Voraussetzungen – Strahlenschutzvorrichtungen	§ 6	Erforderliche Unterlagen in Anlage II Teil A StrlSchV Absch. 3.5 Richtlinie Neue Regelungen für die Fachkunde im Strahlenschutz: RL 3.1.6
§§ 23 und 24		Genehmigungsbedürftige Anwendung in der Medizinischen Forschung Genehmigungsvoraussetzungen	§ 41	Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (früher Landesbehörde)
§§ 31–35		Betriebliche Organisation des Strahlenschutzes – Strahlenschutzverantwortliche und Strahlenschutzbeauftragte – Strahlenschutzanweisung	§§ 29–35	
	4.3			
§ 36		Strahlenschutzbereiche	§§ 57–58	Neue Grenzwerte: Kontrollbereich ab 6 mSv/a (bisher 15 mSv/a)

Abb. 6.1. Klinische Anwendung der intrakoronaren Brachytherapie zur Behandlung der dritten In-Stent-Restenose eines 66-jährigen Patienten mit koronarer Zweigefäßerkrankung 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-Beta-CathTM-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 6.1 (Fortsetzung)

Neue Vorschrift 2001		Inhalt	Alte StrlSchV 1989	Bemerkung
StrlSchV	Richtlinie			
§ 37	4.4.1 4.4.2 4.4.3	Zutritt zu Strahlenschutzbereichen	§§ 57–58	Aufenthaltsverbot für Schwangere und unter 18-Jährige im Kontrollbereich wurde aufgehoben
§ 38	4.4.1	Unterweisung	§ 39	Früher halbjährlich jetzt jährlich
§ 54	4.1	Kategorien beruflich strahlenexponierter Personen – Kat A: effektive Dosis >6 mSv/a – Kat B: effektive Dosis >1 mSv/a	Anlage I	Neue Grenzwerte Bisher: Kat A: effekt. Dosis >15 mSv/a Kat B: effekt. Dosis >1,5 mSv/a
§ 55		Schutz bei beruflicher Strahlenexposition – Maximale effektive Dosis 20 mSv/a – Grenzwerte für Organdosen – Grenzwerte für Personen unter 18 Jahren – Grenzwerte für gebärfähige Frauen und Schwangere	§ 56	Neue Grenzwerte Bisher: Maximale Dosis 50 mSv/a
§ 65		Lagerung und Sicherung radioaktiver Stoffe	§ 74	
§ 66		Wartung, Überprüfung und Dichtheitsprüfung	§§ 75–76	
§ 69		Abgabe radioaktiver Stoffe	§ 77	
§ 70		Buchführung und Mitteilung	§ 78	
Kap. 4		Besondere Anforderungen in der medizinischen Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung		
Abschn. 1 §§ 80–86	5.1.1 5.1.5 7.3 7.1 5.2.3	Heilkunde und Zahnheilkunde – Rechtfertigende Indikation – Beschränkung der Exposition – Anwendung – Qualitätssicherung – Aufzeichnungspflichten...		
Abschn. 2 §§ 80–86		Medizinische Forschung – Besondere Schutz- und Aufklärungspflichten – Anwendungsverbote und Anwendungsbeschränkungen – Deckungsvorsorge – Ethikkommission		

Tabelle 6.2. Auflistung der wichtigsten Gesetze und Verordnungen, die das Genehmigungsverfahren und den Betrieb im Rahmen der intrakoronaren Strahlentherapie regeln, sowie der beteiligten Behörden. Richtlinien und Normen beschreiben den Stand von Wissenschaft und Technik, der bei der Vorbereitung und Durchführung der Therapie zu beachten ist

Europäische Regelungen	
Richtlinie 96/29/Euratom	Grundlegende Sicherheitsnormen
Richtlinie 97/43/Euratom	Patientenschutz-Richtlinie
Deutsche Gesetze	
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AtG	Gesetz über die friedliche Verwendung der Kernenergie und den Schutz gegen ihre Gefahren (Atomgesetz)
MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz)
Verordnungen	
AtDeckV	Verordnung über die Deckungsvorsorge nach dem Atomgesetz (Atomrechtliche Deckungsvorsorge Verordnung)
StrlSchV	Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Strahlenschutzverordnung)
MPV	Verordnung über Medizinprodukte
Nationale Richtlinien und Normen	
RL StrlSch Medizin	Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin Richtlinie für die physikalische Strahlenschutzkontrolle zur Ermittlung der Körperdosen
DIN 6804-1	Strahlenschutzregeln für den Umgang mit umschlossenen radioaktiven Stoffen in der Medizin – therapeutische Anwendung
DIN 6827-3	Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung – Lokale Anwendung umschlossener radioaktiver Strahler
DIN 6853	Medizinische ferngesteuerte, automatisch betriebene Afterloading-Anlagen
-1	Besondere Festlegung für die Sicherheit der Geräte
-2	Strahlenschutzregeln für die Errichtung
-3	Anforderungen an die Strahlenquellen
-5	Konstanzprüfung von Kennmerkmalen
DIN 25422	Aufbewahrung radioaktiver Stoffe; Anforderungen an Aufbewahrungseinrichtungen und deren Aufstellungsräume zum Strahlen-, Brand- und Diebstahlschutz

Tabelle 6.2 (Fortsetzung)

Beteiligte Institutionen	
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter (www.bfs.de)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de)
RGB	Für den Strahlenschutz nach Landesrecht zuständige Aufsichtsbehörde („regionale Genehmigungsbehörde“)
LfU	Landesamt für Umweltschutz, (in Bayern: Augsburg)
EK	Ethikkommission gem. § 92 StrlSchV
SV	Von der Genehmigungsbehörde gem. § 66 Abs. 1 StrlSchV benannter Sachverständiger für die Geräteprüfung nach § 66 Abs. 2 StrlSchV und Dichtheitsprüfung nach § 66 Abs. 2 StrlSchV

■ Neue Strahlenschutzverordnung

Die neue Strahlenschutzverordnung [14] gliedert sich in 5 Teile, wobei Teil 1 allgemeine Vorschriften enthält. Im Teil 2 werden die Strahlenschutzgrundsätze und neuen Grenzwerte beschrieben, wobei allerdings im Wesentlichen die bisherigen Regelungen übernommen werden. Völlig neu sind im Teil 3 die Regelungen für Expositionen durch natürliche Strahlungsquellen. Teil 4 regelt den Zusatz von radioaktiven Stoffen zu Produkten und Teil 5 enthält übergreifende Vorschriften wie z. B. Formvorschriften und einen Ordnungswidrigkeitenkatalog.

In Umsetzung der Anforderungen der EU-Patientenschutzrichtlinie werden v. a. die Regelungen in der StrlSchV zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen in der Medizin erweitert. Die detaillierte Umsetzung der StrlSchV im Bereich der Medizin wird unter Berücksichtigung des Stands von Wissenschaft und Technik in der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin [6] (Richtlinie für den Strahlenschutz bei der Verwendung radioaktiver Stoffe, beim Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung und Bestrahlungsvorrichtungen mit radioaktiven Quellen in der Medizin) ausgeführt. Diese Richtlinie ist an sich nicht rechtsverbindlich, allerdings wird in der Regel im behördlichen Genehmigungsbescheid die Beachtung der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin (RL StrlSch Medizin) gefordert. In Tabelle 6.1 werden die wichtigsten Vorschriften, die bei der intrakoronaren Brachytherapie Anwendung finden, aufgeführt.

■ Genehmigung für klinische Studien

Das Genehmigungsverfahren für klinische Studien in Deutschland (Abb. 6.2) unterscheidet sich z. T. erheblich vom Entscheidungsprozess in den USA [7, 15]. Der Strahlenschutzverantwortliche – z. B. die Verwaltungsleitung einer Klinik oder der niedergelassene Arzt als Praxisinhaber – muss beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in Salzgitter gemäß § 23 StrlSchV die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung beantragen.

■ § 23 StrlSchV: **Genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung**

„(1) Wer zum Zweck der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwendet, bedarf der Genehmigung.

(2) Für die Erteilung der Genehmigung ist das Bundesamt für Strahlenschutz zuständig.“

Das BfS ist eine Behörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). Das BfS nimmt Vollzugsaufgaben des Bundes nach dem Atomgesetz und dem Strahlenschutzvorsorgegesetz wahr und erfüllt unter anderem Aufgaben auf dem Gebiet des Strahlenschutzes. Das BfS prüft anhand des vorgelegten Studienplans und der Stellungnahme einer unabhängigen, interdisziplinär besetzten Ethikkommission (§ 92 StrlSchV), mit mindestens 5 kompetenten Mitgliedern, ob die Genehmigungsvoraussetzungen nach § 24 StrlSchV erfüllt sind. 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 sie möglicherweise den Anforderungen nach § 92 StrlSchV (z. B. Unbefangenheit gegenüber der geplanten Studie) nicht genügen und/oder bei der zuständigen Bundesoberbehörde, dem BfS, oftmals nicht registriert sind.

Im Wesentlichen muss gezeigt werden, dass:

- für das Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis besteht,
- es kein Alternativverfahren mit geringerer oder ohne Probandenexposition gibt,

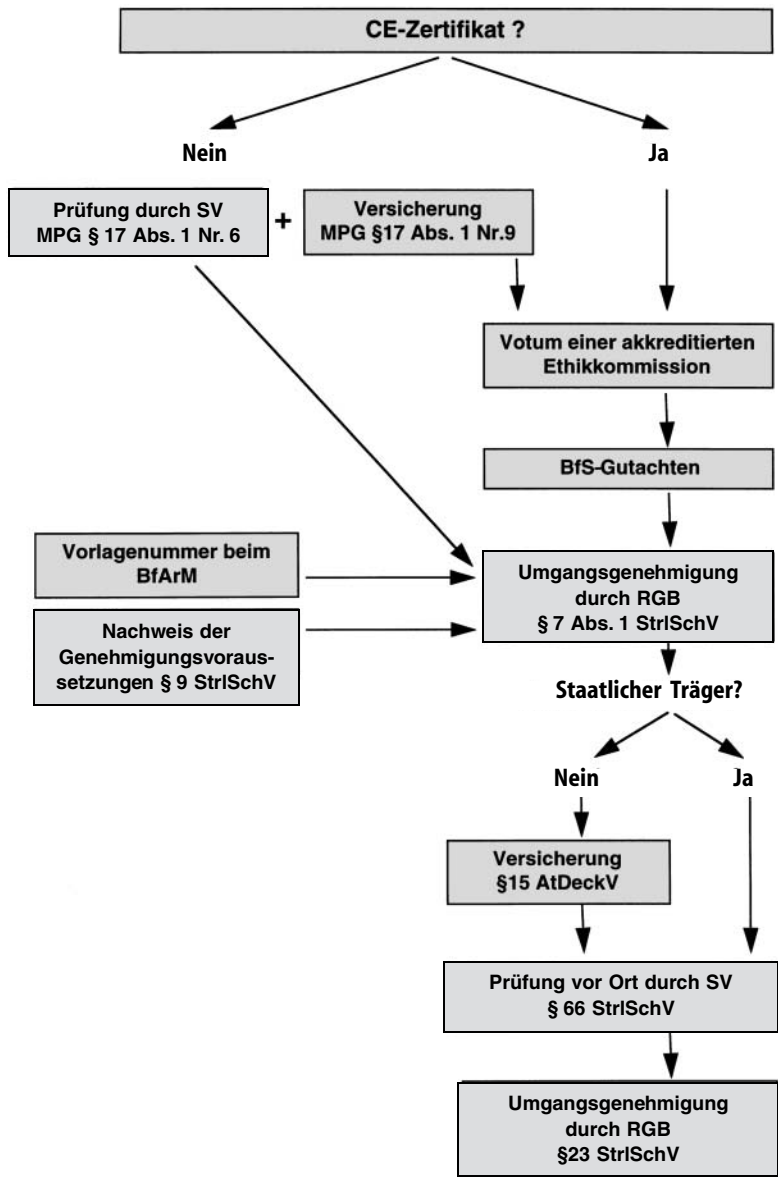


Abb. 6.2. Flussdiagramm für das Genehmigungsverfahren zur intrakoronaren Brachytherapie für klinische Studien (Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 6.2)

- der Nutzen für den Probanden die Gefährdung durch den Einsatz von ionisierender Strahlung überwiegt.

Darüber hinaus prüft das BfS grundsätzlich alle dosimetrischen Fragen und Sicherheitsaspekte zur Vermeidung eventueller Fehldosierungen mit entsprechenden ergänzenden Vorschriften (s. Abb. 9.2, Kap. 9). So hat das BfS im Rahmen des BRIE-Protokolls auch die Bestrahlung zweier Koronararterien in gleicher Sitzung genehmigt [11], die von drei Koronararterien allerdings für bedenklich eingestuft.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Benennung von Strahlenschutzbeauftragten mit der entsprechenden Fachkunde im Strahlenschutz. Die Fachkunde wird von der Ärztekammer nach dem Besuch von speziellen Kursen im Strahlenschutz und dem Nachweis der Sachkunde (in der Regel Facharztausbildung) bescheinigt. Bei der Anwendung von offenen radioaktiven Stoffen – z.B. Ballonkathetern, die mit einer radioaktiven Flüssigkeit gefüllt werden – muss ein Nuklearmediziner zur Verfügung stehen. Die Anwendung von umschlossenen radioaktiven Strahlern wird von einem Strahlentherapeuten geleitet. Für die physikalisch-technischen Aspekte der Therapie muss ein sog. „Medizinphysik-Experte“ (Medizinphysiker) als weiterer Strahlenschutzbeauftragter bestellt werden.

Die Strahlenschutzverordnung verlangt auch, dass *„Vorsorge für die Erfüllung gesetzlicher Schadensersatzverpflichtungen getroffen ist“* (§ 7 Abs. 1 (5) StrlSchV). Hierzu fordert die RGB meist eine zusätzliche Versicherung über 1 Mio. 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 Mio. Deutsche Mark.“

Das Besondere an dieser Versicherung ist, dass eine Deckung (wie meist bei Medikamentenstudien üblich) nicht akzeptiert wird, sodass z.B. für 100 Patienten eine Versicherung über 100 Mio. DM erforderlich ist. Diese außerordentlich hohe Versicherungssumme wird verlangt, wenn die Studie für nicht universitäre 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 Versicherungs-

schutz somit direkt vom Staat übernommen werden kann. Für plazebo-kontrollierte Brachytherapie-Studien müssen daher in den meisten Institutionen zwei verschiedene Versicherungen abgeschlossen werden: Für die Plazebogruppe genügt der Versicherungsschutz gemäß MPG, für die tatsächlich bestrahlten Patienten ist der Versicherungsschutz gemäß MPG und AtDeckV erforderlich.

Für die Erteilung einer Umgangsgenehmigung nach § 7 StrlSchV (Umgang mit radioaktiven Stoffen) ist die jeweilige Länderbehörde („RGB“ z. B. in Bayern: das Landesamt für Umweltschutz) zuständig. Diese „§-7-Genehmigung“ erlaubt der Institution, die radioaktiven Quellen zu beziehen und die Dosisleistung zu überprüfen und ist für das Genehmigungsverfahren dem BfS vorzulegen:

■ § 7 StrlSchV: Genehmigungsbedürftiger Umgang

„(1) Wer mit sonstigen radioaktiven Stoffen § 2 Abs. 1 des Atomgesetzes oder mit Kernbrennstoffen nach § 2 Abs. 3 des Atomgesetzes umgeht, bedarf der Genehmigung.“

Die Voraussetzungen für eine solche Genehmigung sind in § 9 ausgeführt. Dabei geht es im Wesentlichen um die Erfüllung der personellen Voraussetzung (Zuverlässigkeit und Fachkunde). Es muss auch der Nachweis erbracht werden, dass das radioaktive Material gegen unbefugtes Entfernen und Brandeinwirkungen geschützt ist und dass die Dosisgrenzwerte eingehalten werden.

Die klinische Studie kann sowohl mit einem CE-zertifizierten Gerät als auch 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 Anwendung nicht der CE-Zertifizierung entspricht, müssen zunächst zwei zusätzliche Schritte unternommen werden: Ein spezielles Sachverständigengutachten, 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.“

Und einer 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 Durch-

führung 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.“

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 „Vorlagenummer“ 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.

Nachdem alle erforderlichen Gutachten, Voten, Berichte und Stellungnahmen bei der RGB eingegangen und anerkannt sind, erteilt diese die „§-23-Genehmigung“ für die beantragte klinische Studie – aber nur streng im Rahmen des genehmigten Protokolls.

Bei einer Multizenterstudie kann die Genehmigung für den klinischen Versuch nach § 23 StrlSchV auch dem Studienleiter erteilt werden, wenn in allen beteiligten Institutionen die Genehmigungsvoraussetzungen gegeben sind. Bisher musste in solchen Fällen im jeweiligen Bundesland eine eigene Genehmigung eingeholt werden, obwohl es sich um das gleiche Forschungsprojekt handelte.

Bei der Durchführung der Studie sind speziell die §§ 87 (Besondere Schutz- und Aufklärungspflichten), 88 (Anwendungsverbote und Beschränkungen für einzelne Personengruppen), 89 (Mitteilungs- und Berichtspflichten) und 90 (Schutzanordnung) StrlSchV zu beachten. Natürlich gelten auch die einschlägigen Regelungen, die bei der Routineanwendung weiter unten beschrieben werden.

■ „Heilversuch“

Oft ist man versucht, nach Erhalt der §§ 23- und 24-Genehmigung auch außerhalb des Protokolls eine Brachytherapie als „Heilversuch“ durchzuführen. Die Definition des Begriffs 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“ vs. „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 ungern 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.

■ Genehmigung zur klinischen Routineanwendung

Dieses Genehmigungsverfahren ist wesentlich einfacher als das für klinische Studien (Tabelle 6.3): die RGB erteilt die Umgangsgenehmigung gemäß § 7 StrlSchV (s. oben) und genehmigt die klinische Anwendung, vorausgesetzt das Bestrahlungsgerät verfügt über eine CE-Kennzeichnung. Um dieses EU-weit gültige Zertifikat zu erhalten, beauftragt der Hersteller die Durchführung des Konformitätsbewertungsverfahrens bei einer „benannten Stelle“ (in Deutschland z. B. die TÜV-Produktservice GmbH) eines EU Mitgliedstaats.

Tabelle 6.3. Vergleich der Anzahl von Behörden bzw. Gesetze 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:		
EK-positives Votum erforderlich	+	–
BfS-positives Votum erforderlich	+	–
Versicherungsschutz § 17/1/9 MPG	+	–
Versicherungsschutz Atomgesetz: § 15 AtDeckV	+	–
Persönliche Haftpflichtversicherung	+	+
§ 66 StrlSchV	+	+
Branddirektion Genehmigung	+	+

Um den rechtlichen Anforderungen an den Strahlenschutz in der Medizin ein stärkeres Gewicht zu geben und dem Anwender das Auffinden der für ihn maßgeblichen Vorschriften zu erleichtern wurde in Umsetzung der EU Patientenschutzrichtlinie ein eigenes Kapitel mit speziellen Schutzvorschriften geschaffen. Die besonderen Anforderungen bei der medizinische Anwendung radioaktiver Stoffe werden in den §§ 80–85 StrlSchV festgelegt. Inhaltlich neu ist der § 83 StrlSchV:

■ § 83 StrlSchV: **Qualitätssicherung bei der medizinischen Strahlenanwendung**

„(1) Zur Qualitätssicherung der medizinischen Strahlenanwendung bestimmt die zuständige Behörde ärztliche Stellen. ... Die zuständige Behörde legt fest, in welcher Weise die ärztlichen Stellen die Prüfungen durchführen, mit denen sichergestellt wird, dass bei der Anwendung radioaktiver Stoffe ... am Menschen die Erfordernisse der medizinischen Wissenschaft beachtet werden und die angewendeten Verfahren und ... Bestrahlungsvorrichtungen ... den jeweils notwendigen Qualitätsstandards entsprechen, um die Strahlenexposition des Patienten so gering wie möglich zu halten.

(4) Die genehmigungsbedürftige Tätigkeit nach § 7 Abs. 1 in Verbindung mit § 9 Abs. 1 und 3 ... ist bei einer von der zuständigen Behörde bestimmten ärztlichen Stelle anzumelden.“

Damit wird nun endlich – in Analogie zum Qualitätssicherungsverfahren in der Röntgendiagnostik – auch in der Strahlentherapie und in der nuklearmedizinischen Diagnostik ein Kontroll- und Beratungsgremium geschaffen, welches stichprobenartig die Aufzeichnung über die Strahlenbehandlung und technische Qualitätskontrollmaßnahmen anfordert und beurteilt.

Die Vorschriften der StrlSchV werden durch präzise Anweisungen in der RL StrlSch Medizin mit Leben erfüllt. So werden im Abschn. 7.3 die speziellen Regelungen für die Brachytherapie aufgeführt. Diese Regelungen bilden auch die Grundlage für die wesentlichen Auflagen des Genehmigungsbescheids.

Entsprechend der Genehmigung der klinischen Anwendung entfallen die mit der Genehmigung durch das BfS verbundene Stellungnahme durch die Ethikkommission und die Anzeige beim BfArM (s. Tabelle 6.3). 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 der Kontrollbereich im Herzkatheterlabor entsprechend gekennzeichnet werden und eine

auf den Umgang mit dem Afterloading-Gerät ausgerichtete Strahlenschutzanweisung (§ 34 StrlSchV, Abschnitte 4.3 und 7.3.1.3 der RL StrlSch Medizin, DIN 6843) ausgearbeitet werden [4]. In unseren Katheterlabors mussten keine baulichen Änderungen zur Benutzung von β -Strahlen mit dem Novoste-System vorgenommen werden. Der nach DIN 25422 geforderte Brand- und Diebstahlschutz wird bei den in der IVBT verwendeten Bestrahlungssystemen i. Allg. durch einen entsprechenden Tresor gewährleistet. Die Branddirektion wird vom Strahlenschutzverantwortlichen über den Umgang mit radioaktivem Material informiert und modifiziert ihren Einsatzplan entsprechend. Für die Anwendung von γ -Strahlen 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. Vor der ersten Anwendung prüft ein durch die Behörde benannter Sachverständiger (in der Regel sind im Genehmigungsbescheid mehrere Sachverständige aufgeführt; die Entscheidung für einen speziellen SV wird dem Betreiber überlassen und wird sich sowohl an der Qualität der Gutachtenerstellung als auch am Preis orientieren) die gerätetechnische Sicherheit, den baulichen Strahlenschutz, messtechnische Voraussetzungen und die Erfüllung behördlicher Auflagen. Die durch den Strahlenschutzverantwortlichen bestellten Strahlenschutzbeauftragten für die Bereiche Kardiologie, Strahlentherapie (für umschlossene) bzw. Nuklearmedizin (für offene Radioisotope) und Medizinphysik müssen grundsätzlich während der Behandlung anwesend sein (Abschn. 3.1.2 und 7.3 der RL StrlSch Medizin).

■ Anforderungen während des laufenden Betriebs

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 § 66 StrlSchV (s. oben) muss die Sicherheit und Integrität des Afterloaders durch einen Sachverständigen jedes Mal bei Lieferung bzw. Austausch (unabhängig von den radioaktiven Quellen) und bei längerem Verbleib spätestens in jährlichen Abständen geprüft werden (Tabelle 6.4). Wenn z.B. das Gehäuse im Labor verbleibt und lediglich die radioaktiven Quellen ausgetauscht werden, fallen diese Prüfungen

Tabelle 6.4. Vorschriften zur Überprüfung von Gerätesicherheit und Dosimetrie von Afterloading-Systemen entsprechend den bestehenden Verordnungen bzw. Richtlinien zur Qualitätssicherung

	Bei Lieferung	Folgezeit
Sachverständigenprüfung	+	spätestens jährlich
Klinische Dosimetrie	+	–
Dichtheitsprüfung	(Hersteller)	spätestens jährlich
Wartung durch den Hersteller	–	jährlich

Tabelle 6.5. Zeitintervalle zur Überprüfung von Gerätesicherheit und Dosimetrie in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des Radioisotops und der sich daraus ergebenden Häufigkeit des Quellenwechsels

	Beta-Cath TM (Novoste)	Galileo TM (Guidant)	Checkmate TM (Cordis)
Sicherheit/Wartung	6 Monate	4 Wochen	4 Wochen
Dosimetrie	6 Monate	4 Wochen	4 Wochen
Dichtigkeit	Entfällt	Entfällt	Entfällt

spätestens jährlich an. Werden die radioaktiven Quellen jedes Mal zusammen mit dem Gehäuse, z. B. inklusive Handkurbel (Cordis) oder einschließlich des Betriebsmotors und der Steuerung (Guidant) gewechselt, sind diese Prüfungen mit der Häufigkeit des Quellenwechsels erforderlich (Tabelle 6.5). In unserer Umgangsgenehmigung für das Galileo-System der Fa. Guidant wird diese Vorschrift erleichtert, indem die Prüfung nach einem Wechsel – ca. alle 4 Wochen – der Quellenkartusche mit dem Steuerungsprogramm und den Sicherheitsvorrichtungen durch den Medizinphysiker nach einem mit der RGB abgestimmten Prüfprotokoll durchgeführt werden kann. Die RL StrlSch Medizin sieht im Abschn. 7.3.1.2 auch vor, dass die RGB die Frist zur Prüfung auf bis zu 3 Jahre verlängern kann, wenn die Applikationsvorrichtung mindestens einmal jährlich durch einen Medizinphysik-Experten überprüft wird.

Dosimetrie

Die RL StrSch Medizin schreibt hinsichtlich der Dosimetrie vor:

■ Abschnitt 7.3.1.2 Regelungen für die Brachytherapie, Physikalische Aspekte

„Neue Quellen sind unmittelbar nach Lieferung und vor der ersten Applikation durch den Medizinphysik-Experten auf die Richtigkeit

der Herstellerangaben bezüglich Kenndosisleistung oder Aktivität zu überprüfen.“

Die Überprüfung der Quellaktivität bei reinen β -Strahlern wie ^{90}Y oder ^{32}P ist messtechnisch ein nicht triviales Problem. Die geringe Reichweite und der steile Dosisgradient stellen hohe Anforderungen an das Messsystem und an die geometrische Präzision des Messaufbaus. Anfänglich war die Dosimetrie mit einem GafChromicTM-Film die Methode der Wahl [12]. Mittlerweile werden kommerziell Dosimetriesysteme auf ionometrischer Basis mit passenden Messphantomen für die Applikatoren verschiedener Hersteller zur schnellen und genauen Bestimmung der Dosisleistung im Referenzpunkt (2 mm Abstand von der Quellenachse) angeboten.

Dichtheitsprüfung

Entsprechend § 66 StrlSchV müssen umschlossene radioaktive Stoffe auf die Dichtheit ihrer Umhüllung geprüft werden. Bei der Auslieferung einer neuen Quelle muss eine gültige Dichtheitsbescheinigung – nicht älter als 6 Monate – vorliegen. Die nächste Dichtheitsprüfung wird in der Regel ein Jahr nach Liefertermin erforderlich und muss von einer im Genehmigungsbescheid genannten Stelle entsprechend der Vorschriften durchgeführt werden. Falls die radioaktive Quelle innerhalb 1 Jahres ausgetauscht wird, entfallen die Dichtheitsprüfungen vor Ort.

Weitere verpflichtende Regelungen wie z. B. die jährliche Unterweisung, die Führung eines Betriebstagebuchs, Anforderungen an die Protokollierung der Strahlenbehandlung und die physikalische Strahlenschutzkontrolle des Personals sind in der StrlSchV enthalten und in der RL StrlSch Medizin ausgeführt.

Vergleich verschiedener Brachytherapie-Systeme

Um das Ausmaß der anfallenden Folgeuntersuchungen im laufenden Betrieb eines Herzkatheterlabors gegenüberzustellen, werden im Folgenden die drei in Deutschland zur intrakoronaren Brachytherapie CE-zertifizierten Afterloading-Systeme miteinander verglichen: das Beta-CathTM-System der Fa. Novoste mit einem Aktivitätszug aus früher losen, jetzt zusammenhängenden $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -Zylindern, der GalileoTM-Afterloader der Fa. Guidant mit der 20 mm stepping source (2 Schritte=32 mm, 3 Schritte=52 mm behandelte Länge) und das γ -System der Fa. Cordis mit den eingeschweißten ^{192}Ir -Seeds (Check-

mate). Die anfallenden Prüfungen während des laufenden Betriebs hängen einerseits von der Halbwertszeit des radioaktiven Isotops und andererseits von der Häufigkeit des Gehäuseaustauschs ab: Die Fa. Novoste tauscht zur Zeit die Transfergehäuse der α -Generation aufgrund der durch die hohe Dosisleistung bedingten Alterung des Plexiglasfensters alle 6 Monate aus, sodass die Sicherheits- und Wartungsprüfungen in diesen Zeitintervallen anfallen (s. Tabelle 6.5). Obwohl die Halbwertszeit der „Muttersubstanz“ ^{90}Sr ca. 28 Jahre beträgt, führt Novoste den Austausch der radioaktiven Quellen auf jährlicher Basis durch. Bei dem GalileoTM- und dem CheckmateTM-System ist die Situation anders: Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von 14 (^{32}P) und 74 (^{192}Ir) Tagen tauschen die Firmen Guidant und Cordis die komplette Quellenkartusche mit Strahler und Dummy in monatlichen Intervallen aus. Damit entfallen auch bei diesen Systemen die Dichtheitsprüfungen vor Ort. Streng genommen ist allerdings für jede neue Quellenkartusche vor Aufnahme des Patientenbetriebs eine Prüfung durch einen bestellten Sachverständigen dann alle 4 Wochen fällig (s. Tabelle 6.5). In der Regel wird die Aufsichtsbehörde auch eine Überprüfung durch den Medizinphysiker genehmigen, sodass die teure § 66-Prüfung nur einmal pro Jahr fällig wird. Somit fallen für die Dosimetrie, Annahme, Verpackung und Versand der radioaktiven Quellen für das Novoste System ca. 6 Stunden und das Guidant System 36 Stunden an zusätzlichem Arbeitsaufwand für den Medizinphysiker pro Jahr an.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Genehmigungsverfahren für klinische Studien zur intrakoronaren Brachytherapie sehr aufwendig und zeitintensiv ist. Im Gegensatz hierzu kann die Genehmigung zur klinischen Routineanwendung 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. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U (2001) Positionspapier zur Intrakoronaren Brachytherapie. *Z Kardiol* 90:875–880
4. Ewen K, Streubühr U (1999) Strahlenschutzaspekte in der kardiovaskulären Brachytherapie. *Herz* 24:642–646
5. Hardt D (1994) Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment: Grundsätze ihrer arzneimittel-, arzthaftungs- und berufsrechtlichen Beurteilung. *Medizinrecht* 3:94–105

6. Richtlinie für den Strahlenschutz bei der Verwendung radioaktiver Stoffe, beim Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung und Bestrahlungsvorrichtungen mit radioaktiven Quellen in der Medizin (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin). Entwurf vom 29. 6. 2001, BMU
7. 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 593–659
8. Silber S für die START-Studienteilnehmer (2000) Die START-Studie. Z Kardiologie 89:185
9. Silber S für die BETA-CATH-Studienteilnehmer (2001) Die BETA-CATH-Studie, Hot Line Sitzung, 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
10. Silber S (1999) Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: Aktueller klinischer Stand. Dtsch Med Wochenschr 124:1491–1495
11. Silber S, Serruys PW, Bonnier J, Urban P, Wijns W, Vandormael M, Dörr R, Sianos G, Burette B, Dries W (2001) Die Lernkurve bei intrakoronarer Brachytherapie und ihr Einfluss auf das angiographische 6 Monatsergebnis: endgültige Ergebnisse der Europäischen BRIE (Beta Radiation In Europe)-Studie. Z Kardiologie 90(Suppl 2):219
12. 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
13. 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 NovosteTM-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. Z Kardiol 89:323–329
14. Strahlenschutzverordnung vom 20. 7. 01 (2001) Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft, BGBl-I, S 1714, Köln, siehe auch Homepage des Bundesministeriums für Umwelt und Gesundheit: www.bmu.de
15. Waksman R (1998) Intracoronary brachytherapy in the cath lab. Herz 23: 401–406