

4. Medizinische Forschung (*Medical Research*)

Eine systematische Arzneimittel- bzw. Heilmethodenforschung ist aus medizinischen, ethischen sowie gesundheitspolitischen Gründen unerlässlich. Ein neu entwickeltes Arzneimittel, Medizinprodukt oder eine neue Heilmethode muss auf dem Weg zur allgemeinen Anwendung eine präklinische und klinische Prüfung durchlaufen. In der klinischen Prüfung wird untersucht, ob ein Arzneimittel zugelassen wird, ein Medizinprodukt eine Zertifizierung erhält oder eine Diagnose- oder Therapiemethode allgemein anerkannt wird.

Die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung war bis zum 31. Juli des Berichtsjahres in § 41 StrlSchV (alt) geregelt. In der zum 1. August des Berichtsjahres in Kraft getretenen novellierten StrlSchV ist diese Anwendung in den §§ 23 und 24 in Verbindung mit den §§ 87 - 92 neu geregelt.

Die Durchführung von Röntgenuntersuchungen am Menschen in der medizinischen Forschung ist weiterhin in § 24 Abs. 2 der im Berichtsjahr geltenden RöV geregelt. Bei der Genehmigung zur Anwendung von Röntgenstrahlen sind die einschlägigen Vorschriften der StrlSchV sinngemäß anzuwenden; Rechtsgrundlage ist die Möglichkeit, nach § 17 Abs. 1 Satz 2 AtG Genehmigungen mit Auflagen zu verbinden.

Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und Röntgenverordnung (RöV) schützen Probanden, bei denen im Rahmen der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung angewendet werden, in besonderer Weise durch die Genehmigungspflicht. Diese Genehmigungspflicht besteht

- bei der biomedizinischen Forschung mit rein wissenschaftlicher Fragestellung, die nicht der Heilung (Diagnose, Therapie) eines bestimmten Probanden dient sowie
- bei der klinischen, wissenschaftlichen Forschung an Probanden, die eine Abweichung von anerkannten und standardisierten Methoden oder Hilfsmitteln darstellt.

Die Genehmigungspflicht ergibt sich daraus, dass im Unterschied zur etablierten Krankenversorgung (Heilbehandlung) bzw. Heilversuch der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit bestimmter Mittel oder Methoden im Vordergrund steht.

Die novellierte StrlSchV bringt für das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in den §§ 23 und 24 in Verbindung mit den §§ 87 – 92 folgende wesentliche Änderungen mit sich:

- Für die Genehmigung zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung ist nicht mehr die nach Landesrecht zuständige Behörde, sondern das BfS zuständig. Damit ist das bisherige Doppelverfahren, nämlich die Begutachtung durch das BfS gemeinsam mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als eine Voraussetzung für die anschließende Genehmigung durch die zuständige Landesbehörde, nunmehr durch ein einstufiges Verfahren ersetzt. Die Strahlenschutzaufsicht verbleibt im Zuständigkeitsbereich der Länder.
- Der Grenzwert der effektiven Dosis für Probanden liegt nun bei 20 mSv (effektive Dosis bisher 50 mSv). Dieser Wert kann für Probanden, die Patienten und Patientinnen sind, überschritten werden, sofern sich für diese dadurch ein diagnostischer Nutzen ergibt. Für gesunde Probanden ist eine Strahlenexposition über 20 mSv in keinem Fall zulässig.
- Probanden in der Strahlentherapie unterliegen keiner Dosis-Grenzwert-Regelung.
- An geschäftsunfähigen oder beschränkt geschäftsfähigen Probanden ist die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen nunmehr zulässig, jedoch nur, wenn das Forschungsziel auf andere Weise nicht erreicht werden kann, die Anwendung gleichzeitig der Untersuchung oder Behandlung des Probanden dient und die Zustimmung durch den gesetzlichen Vertreter gegeben ist. Dies war bisher nicht möglich.
- Nicht nur wie bisher nach ärztlichem Standesrecht, sondern auch nach Strahlenschutzrecht, ist gemäß § 24 Abs. 1 Nr. 2 StrlSchV die Stellungnahme einer Ethikkommission nach § 92 StrlSchV für die Genehmigung erforderlich.

4.1 Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen an gesunden Probanden in der medizinischen Forschung *(Application of radioactive substances or ionising radiation on healthy subjects in medical research)*

Eine Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen an gesunden Probanden erfolgt in der Regel im Rahmen der klinischen Prüfung vor Zulassung eines Arzneimittels. Hierbei wird das zu prüfende Arzneimittel radioaktiv markiert und an freiwillige gesunde Probanden verabreicht, um im Interesse einer möglichst hohen Arzneimittelsicherheit abschließende Ergebnisse über die Wechselwirkung des Arzneimittels mit dem menschlichen Organismus zu gewinnen.

Wichtig ist u. a. die Biokinetik bzw. der Metabolismus des Arzneimittels im menschlichen Organismus, d. h. es müssen folgende Fragen beantwortet werden:

- In welche Körperregionen oder Organe gelangt das Arzneimittel?
- Wo und wie wird es im Organismus abgebaut?
- Welche Umwandlungsprodukte (Metabolite) entstehen?
- Wo und wie wird das Arzneimittel ausgeschieden?
- Wie vollständig und in welcher Zeit geschieht dies?

In vielen Fällen erlaubt die Messung radioaktiver Substanzen die Erfassung wesentlich geringerer Substanzmengen, als dies bei nichtradioaktiven Stoffen selbst mit modernen Analysemethoden der Fall wäre. Es ist daher bei der klinischen Prüfung der Biokinetik eines Arzneimittels oft notwendig, dieses Arzneimittel radioaktiv markiert an Probanden zu verabreichen.

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln können sich auch Fragestellungen ergeben, die nur unter Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen zu beantworten sind, wobei das zu prüfende Arzneimittel selbst nicht radioaktiv bzw. nicht radioaktiv markiert ist. Daneben unterliegen auch radioaktive Arzneimittel einer klinischen Prüfung.

Um Normalwerte bzw. Normalbefunde zu erhalten, kann es notwendig sein, diese beiden zuletzt genannten Arten der Untersuchung ebenfalls an gesunden Probanden vorzunehmen.

4.2 Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen an Patientinnen und Patienten in der medizinischen Forschung *(Application of radioactive substances or ionising radiation on patients in medical research)*

Häufig ist die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen zur Klärung pathophysiologischer-/biochemischer Fragestellungen bzw. im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Phase I - IV) an Patientinnen und Patienten notwendig, wobei entweder ein radioaktives Arzneimittel geprüft wird oder zur Prüfung eines nicht radioaktiven Arzneimittels radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlen angewandt werden müssen.

4.3 Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung nach § 24 Abs. 2 RöV *(Application of x-rays on humans in medical research according to article 24 subsection 2 RöV)*

Seit Inkrafttreten der Röntgenverordnung im Jahr 1988 ist die Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen nur in Ausübung der Heilkunde erlaubt, oder wenn ein Gesetz die Anwendung vorsieht oder zulässt. Andere Anwendungen bedürfen der besonderen Genehmigung nach § 24 Abs. 2 RöV. Die Anwendung von Röntgenstrahlung in der medizinischen Forschung fällt unter diese Genehmigungspflicht, soweit das Ziel der Röntgenstrahlenanwendung wissenschaftlicher Gewinn ist. Eine Anwendung in der Forschung ist dann gegeben, wenn ein Proband einer nur durch das Forschungsvorhaben bedingten Strahlenexposition ausgesetzt wird. Röntgenuntersuchungen, die im Rahmen der üblichen medizinischen Versorgung durchgeführt werden und zusätzlich wissenschaftlich ausgewertet werden, sind nicht genehmigungsbedürftig.

Im Jahr 2001 hat sich die Zahl der Gutachten weiter deutlich erhöht, nämlich auf 41. Es wurden wiederum bezüglich der Zahl der Studien hauptsächlich Anträge zur Knochendichtemessung, z. T. mit gleichzeitiger Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule gestellt (s. Tabelle 4.3-1). Die erhebliche Zunahme der Probandenzahl und der kollektiven effektiven Dosis sind durch 2 Studien zum Screening bedingt, und zwar das Pilotprojekt zur Brustkrebsfrüherkennung und ein Programm zur Dünnschicht-CT der Lunge bei der arbeitsmedizinischen Asbestnachsorge. Die kollektive effektive Dosis durch die zwei genannten Studien liegt in der Größenordnung von ca. 77,2 Personen-Sievert für die Laufzeit der Studien. Außerdem wurden vermehrt Anträge zu verschiedenen CT-Untersuchungen gestellt, die systembedingt mit relativ hohen Einzeldosen verbunden sind. Weitergeführt wurden Forschungen mit dem Elektronenstrahl-Computertomographen (EBCT) zur Herzuntersuchung. Für die Jahre 1991 bis 2001 sind in Tabelle 4.3-1 jeweils die Anzahl der Gutachten mit Untersuchungsart, die mittlere effektive Dosis je Proband und die Anzahl der Probanden sowie der Beitrag zur kollektiven effektiven Dosis aufgeführt. Studienanträge, die negativ begutachtet, nicht genehmigt oder nicht durchgeführt wurden, sind nicht aufgelistet, ebensowenig Ergänzungsgutachten, die wegen einer Verlängerung der Studie, Änderung der Probandenzahl oder Änderung der Teilnehmer bei multizentrischen Studien notwendig waren.

Tabelle 4.3-1 Gutachten des BfS über Anträge auf Genehmigung der Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen in der medizinischen Forschung
(*BfS expert reports on licensing applications for the use of x-rays in medical research on humans*)

Jahr	Anzahl d. Gutachten	Röntgenstrahlen-Anwendungsart	mittl. eff. Dosis je Proband ^{a)} (mSv)	Anzahl d. Probanden	koll. eff. Dosis ^{b)} (Personen-Sv, gerundet)
1991	4	Knochendichtemessung	0,02	1180	0,024
	2	Knochendichtemessung	1,1	6500	7,15
	1	Rö. Brust- und Lendenwirbelsäule seitl. Bein-Phlebogramm	1	40	0,04
Summe	7			7720	7,2
1992	4	Knochendichtemessung	0,002	5200	0,01
	2	Thorax	0,06	320	0,019
	1	DL Duodenalsonde	0,25	20	0,005
	1	Lendenwirbelsäule	1	200	0,2
	2	Bein-Phlebogramm	2	850	1,7
Summe	10			6590	1,9
1993	2	Knochendichtemessung	0,002	360	0,001
	1	Schädel-CT	2,5	100	0,25
	1	Rö.-Aufn. Brust- und Lendenwirbelsäule und Knochendichtemessung	1	4500	4,5
Summe	4			4960	4,8
1994	2	Rö.-Aufn. Brust- und Lendenwirbelsäule und Knochendichtemessung	6,3	330	2,1
	1	Oberschenkel - CT	0,001	110	< 0,001
	1	Bein-Arteriographie ^{c)}	10	50	0,5
	3	Becken-Bein-Phlebographie	2	1270	2,54
Summe	7			1760	5,1
1995	2	Knochendichtemessung	0,016	380	0,006
	1	Knochendichtemessung und Rö. -Aufn. der Wirbelsäule	6	500	3
	2	Abdomen-Übersicht / Durchleuchtung	1,34	7	0,009
	1	Kieferpanorama	0,01	300	0,003
	1	CT-Thorax	3	100	0,3
Summe	7			1287	3,3

(Fortsetzung Tabelle)

Jahr	Anzahl d. Gutachten	Röntgenstrahlen-Anwendungsart	mittl. eff. Dosis je Proband ^{a)} (mSv)	Anzahl d. Probanden	koll. eff. Dosis ^{b)} (Personen-Sv, gerundet)	
1996	1	Knochendichtemessung	0,005	180	0,001	
	3	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	3	1680	5,04	
	1	Abdomen-Übersicht / Durchleuchtung	0,5	6	0,003	
	1	Digitale Mammographie	1	400	0,4	
	1	Bein-Becken-Phlebographie	1	250	0,25	
	1	Koronarangiographie ^{c)}	15	550	8,25	
	1	CT-Schädel (2 Schichten)	0,2	400	0,08	
Summe	9			3466	14,0	
1997	6	Knochendichtemessung (verschiedene Techniken)	1,16	280	0,326	
	3	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	4,23	292	1,234	
	4	Schädel, Kieferpanorama	0,015	1790	0,027	
	1	Rö. bd. Hände	4,1	200	0,82	
	2	Skelettszintigramm (§ 41 StrlSchV)				
	2	Bein-Becken-Phlebographie	0,5	1500	0,75	
	1	Koronarangiographie ^{c)}	5	24	0,12	
Summe	17			4086	3,3	
1998	8	Knochendichtemessung (verschiedene Techniken)	0,026	1215	0,031	
	1	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	0,7	120	0,084	
	4	Mammographie	1	1340	1,34	
	2	Digitale Radiographie (Thorax, Skelett)	1,61	250	0,403	
	2	Bein-Becken-Phlebographie	0,5	800	0,4	
	1	Computertomographie / EBCT	0,86	150	0,129	
	Summe	18		0,62 ^{d)}	3875	2,4
1999	2	Knochendichtemessung (verschiedene Techniken)	0,94	300	0,281	
	1	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	1,2	1200	1,440	
	1	Knochendichtemessung Rö.-Aufn. der Wirbelsäule und Mammographie	4	60	0,240	
	2	Knochendichtemessung und Mammographie	0,5	178	0,089	
	1	Rö.-Aufn. Hand	0,2	100	0,02	
	1	Rö.-Aufn. Stereometrie d. Hüfte	0,45	60	0,027	
	1	Rö.-Aufn. Thorax pa und Skelettstatus ^{c)}	22	100	2,2	
	4	Koronarangiographie ^{c)}	3,11	780	2,426	
	3	Bein-Becken-Phlebographie	0,45	940	0,423	
	1	CT Abdomen (1 Schicht)	0,28	400	0,112	
	1	EBCT Herz	1,0	80	0,08	
	1	Rö.-Aufn. Zahn	0,05	100	0,005	
	Summe	19		1,71 ^{d)}	4298	7,3
	2000	14	Knochendichtemessung (verschiedene Techniken)	0,0127	1880	0,024

(Fortsetzung Tabelle)

Jahr	Anzahl d. Gutachten	Röntgenstrahlen-Anwendungsart	mittl. eff. Dosis je Proband ^{a)} (mSv)	Anzahl d. Probanden	koll. eff. Dosis ^{b)} (Personen-Sv, gerundet)
	2	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	3,5	285	0,998
	1	Knochendichtemessung Rö.-Aufn. der Wirbelsäule und Mammographie	2,5	120	0,30
	1	Knochendichtemessung und Rö.-Aufnahmen Hand	0,1	60	0,006
	2	Knochendichtemessung und CT Wirbelsäule	8,925	159	1,419
	1	Rö.-Aufn. NNH	0,1	250	0,025
	2	Rö.-Aufn. Hand, Unterarm, Unterschenkel	0,06	120	0,007
	2	Rö.-Aufn. Hüfte und Knie	0,2	360	0,065
	1	Arm-Schulter-Phlebographie	0,65	140	0,091
	1	MS-CT Herz	1,8	100	0,18
	1	CT Abdomen (1 Schicht)	0,2	30	0,006
	2	EBCT Herz	0,84	4300	3,612
Summe	30		0,95 ^{d)}	7084	6,7
2001	9	Knochendichtemessung (verschiedene Techniken)	0,025	792	0,02
	6	Knochendichtemessung und Rö.-Aufn. der Wirbelsäule	2,537	1204	3,055
	3	Knochendichtemessung Rö.-Aufn. der Wirbelsäule und Mammographie	8,41	265	2,229
	1	Knochendichtemessung und Rö.-Aufnahme Hand	0,85	40	0,034
	1	Rö.-Aufn. Hand	0,002	110	0,0002
	1	Rö.-Aufn. Thorax pa, Extremitäten und Mammographie	0,8	30	0,024
	1	digitale Mammographie	0,1	100	0,01
	3	Mammographie	1,096	280	0,307
	1	Mammographie-Screening	0,2	196000	39,2
	1	Angiographie im Kopfbereich ^{c)}	0,5	30	0,015
	1	Bein-Becken-Phlebographie	1	535	0,535
	1	Niedrigstdosis-CT Thorax (Diagnostik)	0,3	256	0,077
	1	Niedrigstdosis-CT Thorax (Screening)	4,75	8000	38
	6	CT Thorax/Abdomen	4,494	1922	8,638
	3	EBCT Herz	1,98	540	1,069
	1	CT Abdomen (1 Schicht)	0,5	28	0,014
	1	Abdomen-Durchleuchtung	0,9	384	0,346
Summe	41		0,44 ^{d)}	210516	93,6

- a) Die unterschiedlichen mittleren Dosiswerte je Proband bei gleichen Untersuchungsarten ergeben sich aus unterschiedlichen Durchführungsarten der Untersuchungen und der Anzahl der Messungen bzw. Aufnahmen je Studie
- b) Die kollektive effektive Dosis in Personen-Sievert entspricht nicht der tatsächlichen Jahresdosis in dem Berichtsjahr, da sich die Studien oft über mehrere Jahre erstrecken. Diese Ungenauigkeit gleicht sich jedoch bei mehrjähriger Betrachtung weitgehend aus
- c) Die Untersuchungen waren größtenteils klinisch indiziert und mit einem diagnostischem Nutzen für die Patientinnen und Patienten verbunden
- d) gewichteter Mittelwert