

## Entwicklung und Zulassung einer kombinierten Operationsmethode bei Knochenmetastasen

**Bis zu einer generellen Zulassung muss ein neues Operationsverfahren mehrere Zulassungsphasen durchlaufen. So auch die Kypho-IORT, ein kombiniertes Verfahren zur Behandlung von Knochenmetastasen, das von Prof. Dr. Frederik Wenz, dem Leiter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Mannheim, entwickelt wurde. Dabei wird bei der Operation zur Stabilisierung des Wirbelkörpers der tumorös befallene Wirbelkörper einmalig, lokal und hochdosiert bestrahlt.**

Der Name des kombinierten Verfahrens, Kypho-IORT, leitet sich ab von Kyphoplastie, der Stabilisierung des Wirbelkörpers durch Einspritzen eines speziellen Knochenzementes in die Bruchstelle, und der intraoperativen Radiotherapie (IORT). Für diese neue Methode wird ein Applikator über Edelstahlhülsen minimalinvasiv mit einem kleinen Hautschnitt durch den Wirbelbogen eingebracht und anschließend bestrahlt. Der Wirbelkörper wird unmittelbar danach durch Einbringen eines Ballons und Auffüllen mit Biozement stabilisiert.

Diese Methode wurde von Prof. Dr. Frederik Wenz 2006 ins Leben gerufen und kontinuierlich weiterentwickelt. Bis die geforderte Etablierung der Operationstechnik und die methodische Sicherheit gewährleistet waren, musste das Team um Wenz und um Prof. Dr. Udo Obertacke vom Orthopädisch-Unfallchirurgischen Zentrum (OUZ) in Mannheim harte Entwicklungsarbeit leisten und an vielen Schrauben drehen.

Eine neu entwickelte Operationsmethode muss sich über bestimmte Aspekte definieren, wie z. B. die Entwicklung einer bislang nicht möglichen Versorgung oder Nutzung neuer Instrumente zur Verbesserung bekannter Operationen. Im Gegensatz zur Zulassung von Pharmaka ist die Zulassung von neuen Operationsverfahren per se nicht eindeutig festgeschrieben, da bei Operationen generell keine Dosisescalationsstudien möglich sind. „Wie soll beispielsweise eine halbe Blinddarmentfernung funktionieren?“, erläutert dies Wenz anschaulich. Oder - wie hier - eine nur teilweise Bestrahlung und Zementierung des Wirbelkörpers?

Bevor jedoch neue onkologische Verfahren in die Leitlinien eingehen, erfolgt in regelmäßigen Abständen eine Sichtung der Literatur; bei anderen, nicht-onkologischen Erkrankungen dagegen findet der Weg in die Lehrbücher meist über Kongresse statt. Die Genehmigung der Instrumente hingegen unterliegt dem Medizinprodukte-Gesetz, dem European Medical Device Directory, welches sich derzeit in Überarbeitung befindet. Die hier eingesetzten Medizinprodukte (der Miniröntgengenerator Intrabeam und die Applikatoren) sind CE zertifiziert und von der FDA



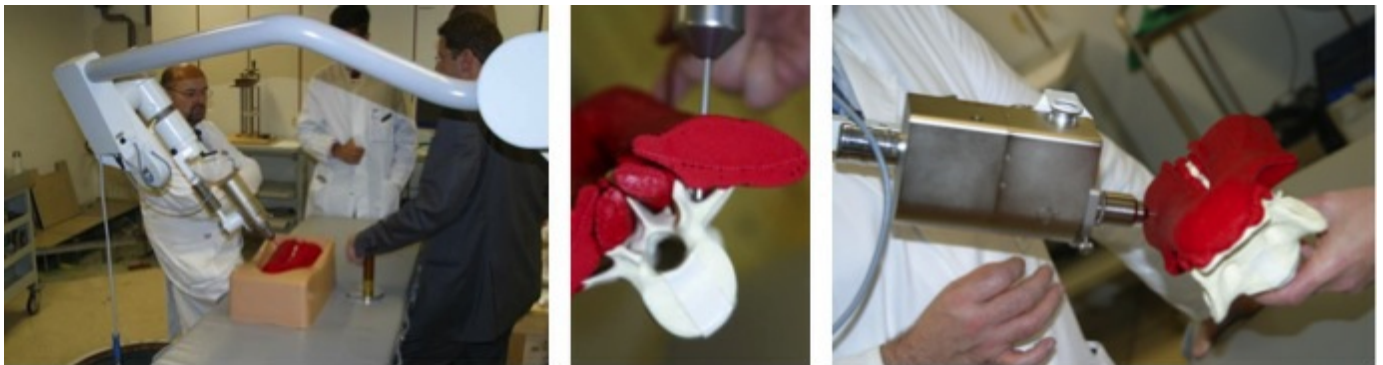
genehmigt. Sie dürfen damit am Menschen eingesetzt werden.

## Zertifizierung der Instrumente nach dem Medizinprodukte-Gesetz

Der Etablierung der Technik der IORT ging eine Planungsphase an Modellen voraus. Dabei wurden Parameter wie die Positionierung der Hülse und des Applikators sowie die Dichtigkeit des Instrumentensystems bereits berücksichtigt. In dieser Phase wurde das Verfahren zum Patent angemeldet.

Seit 2008 wurden in der sich anschließenden Entwicklungsphase in zwei Kadaverversuchen der Ablauf unter vollständig authentischen Operationsbedingungen getestet und ein erstes SOP („standard operation procedure“) erstellt. Dieses Protokoll hält die Ablaufschritte der Operation und Faktoren wie etwa Narkoseform, Lagerung, Instrumente und Geräte, Zeitdauer und Personalstärke fest. Es konnten die optimalen Instrumente wie Hülse und Applikator gefunden werden sowie die effektive Bestrahlungsquelle und -dosis.

Für die Beteiligten, ein interdisziplinäres Team aus Wirbelsäulenchirurgen, Strahlentherapeuten und Medizinphysikexperten, folgt eine individuelle „Lernkurve“ und für das Verfahren eine „Erfahrungskurve“, in der Standortfaktoren, Prozessabläufe und technische sowie prozedurale Weiterentwicklungen eingehen. „Schließlich ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche und gefahrlose Weitergabe die Kenntnis und Dokumentation der eigenen Lern- und Erfahrungskurve“, so Wenz.

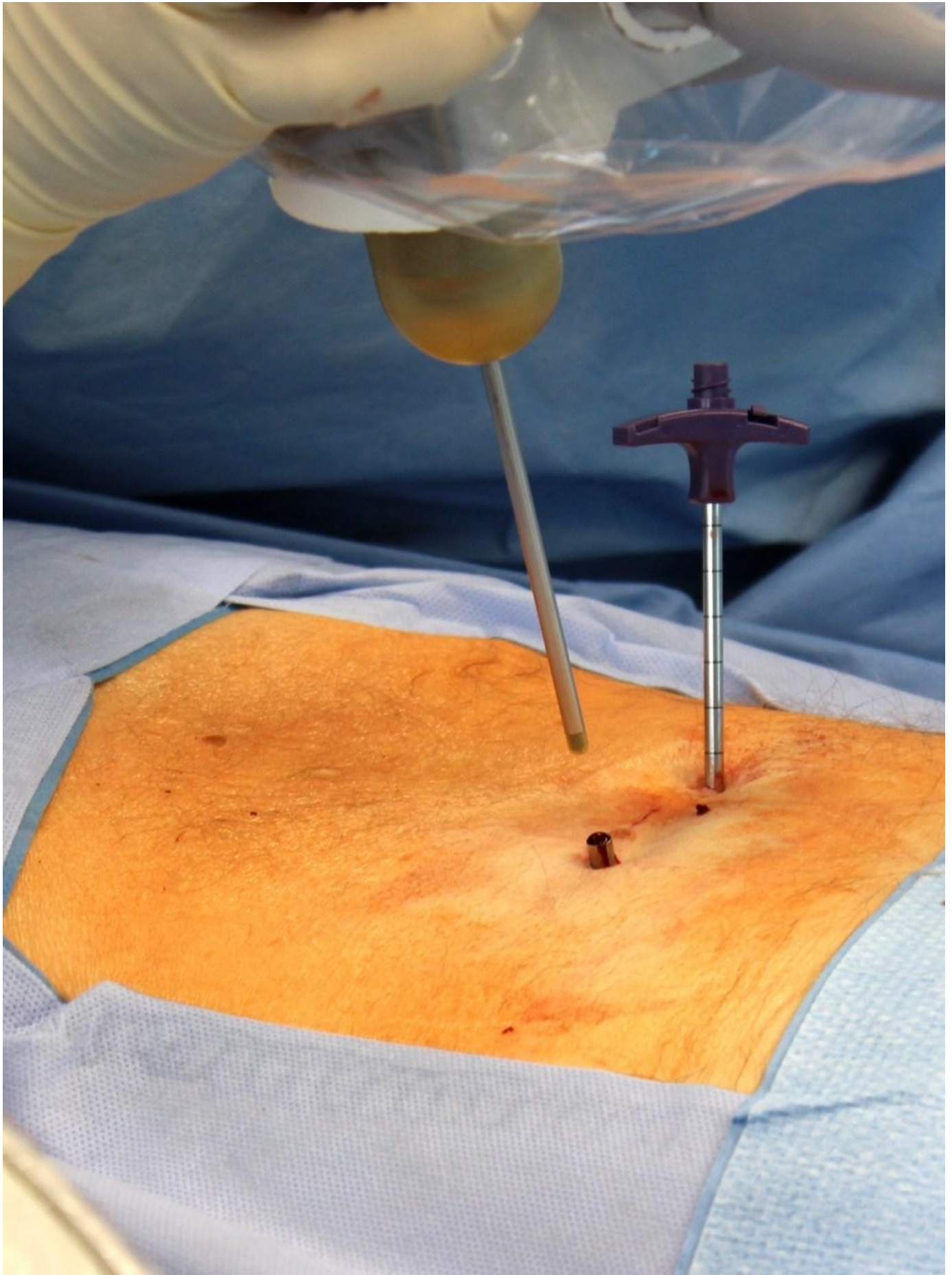


Materialien wie Hülse und Applikator sowie deren Positionierung und Applikation werden am Modell getestet. © Universitätsmedizin Mannheim

## Präklinische Vorbereitung als Voraussetzung zur Anerkennung als Studienzentrum

Dem Kadaverversuch mit Ethikvotum folgen klinische Studien an Patienten. Klinische Studien werden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Interventionen (wie chirurgischen Behandlungstechniken) zu testen und mit den Ergebnissen die Grundlage für eine evidenzbasierte Behandlung zu liefern. Um die Transparenz in der klinischen Forschung zu gewährleisten, werden öffentlich zugängliche Register klinischer Studien gefordert. Das größte und bekannteste öffentliche Register klinischer Studien ist das von den U.S. National Institutes of

Health geführte Register „ClinicalTrials.gov“, bei dem Wenz seine Studie angemeldet und Ende 2013 erfolgreich abgeschlossen hat.



Die Strahlenquelle - geschützt durch den Applikator - wird über eine durch den Wirbelbogen eingetriebene Metallhülse in den Wirbelkörper eingebracht und eine einmalige, lokal sanierende, intraoperative Radiotherapie (IORT) durchgeführt. © Universitätsmedizin Mannheim

Im ersten klinischen Anwendungszyklus mit 53 Kypho-IORT bei 43 Patienten durch drei Operateure, Medizinphysikexperten und Fachärzte für Strahlentherapie wurden deren Erfahrungen und Daten (wie z.B. Einführungsversuche, Abbruch, Komplikationen etc.) nach einem definierten Schema dokumentiert, ausgewertet und in einer Erfahrungskurve dargestellt. „In dieser Phase konnten wir fehlgeschlagenen Einführungsversuchen aufgrund Verbiegung der Röhre oder Hülse sowie Komplikationen durch Zementaustritt anhand von Weiterentwicklungen des Materials entgegenwirken“, erläutert Wenz begeistert die konsequente Stabilisierung der Methode und damit zunehmende Sicherheit.

Im Rahmen der Phase-II-Studie zur Dosisescalations- und Toxizitäts-Studie wurden Einschlusskriterien (wie Alter der Patienten und Art der Metastasierung) und Ausschlusskriterien (wie lokale Vorbestrahlung, Kontraindikationen) festgelegt und die Bestrahlungsdosis und -tiefe optimiert. Für die Bestrahlung bzw. den Einsatz der Bestrahlung am Menschen gilt die Röntgenverordnung bzw. Strahlenschutzverordnung. Zum Zweck der Forschung darf Strahlung nur nach Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz eingesetzt werden. „Wenn ein bestehendes Verfahren bzgl. Bestrahlungsdosis und -volumen verändert wird, dann ist es auch mit einem etablierten Gerät genehmigungspflichtig“, erläutert Wenz den Sachverhalt. Das bedeutet im vorliegenden Fall, dass nach der Zertifizierung des Bestrahlungsgeräts und der Applikatoren zunächst die Etablierung der Kypho-IORT als individueller Heilversuch (Pilotphase) und anschließend der Einsatz einer durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) genehmigten Studie (Phase II) erfolgen mussten. In dieser Studie wurde die MTD (maximal tolerierte Dosis) etabliert. Aktuell liegt dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) die randomisierte Phase-III-Studie zur Genehmigung vor.

## Kypho-IORT in der klinischen Erprobungsphase

Seit 2011 lehrt Wenz an anderen Zentren die Methode der Kypho-IORT, teilweise innerhalb des ersten klinischen Anwendungszyklus. Die Schulungen beinhalten Vorträge und Filme zur Methodik, Technik, Strahlenphysik und bisherigen Ergebnissen als auch praktische Übungen an Kadaverpräparaten in Realzeitdemonstrationen und unbegrenzte Übungszeit durch den Anwender.

Einige Zentren durchlaufen noch den Genehmigungsprozess, um als Studienzentrum zugelassen zu werden. Die administrativen Voraussetzungen zur Anerkennung sind neben dem Besuch eines Trainingskurses die Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz, ein positives lokales Ethikvotum und - landesbehördenabhängig - die Zulassung des OPs zur lokalen Bestrahlungstherapie. Wenz kann bereits eine erfolgreiche Verfahrensweitergabe verzeichnen: „Die erste externe Anwendung außerhalb unseres Zentrums fand 2012 in der Universitätsklinik Greifswald statt“. Gemäß der Peyton-Methode, einer Methode zur Vermittlung und Lehre klinischer Fertigkeiten, war ein Operateur aus der Entwicklergruppe anwesend und führte schrittweise durch die Operation.

Die Kypho-IORT konnte trotz eines noch nicht abgeschlossenen Entwicklungsstadiums in die klinische Erprobungsphase gehen. Grund hierfür ist die große therapiemethodische Sicherheit. Denn für Patienten, bei denen während der Kypho-IORT eine intraoperative Bestrahlung aus technischen Gründen nicht möglich ist, besteht unverändert die Option der konventionellen

perkutane Bestrahlung von außen.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie, die dem direkten Vergleich der Kypho-IORT mit der konventionellen Bestrahlung von außen dient, bleiben abzuwarten. „Wir sind jedoch zuversichtlich, was die Reduktion der lokalen Rückfallraten und der Schmerzen angeht“, betont Wenz und macht Mut auf eine aussichtsreiche Therapie für die betroffenen Patienten.

---

## Fachbeitrag

08.12.2014

Simone Giesler-Güllich

BIOPRO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. Frederik Wenz

Universitätsmedizin Mannheim

Ärztlicher Direktor

Klinikdirektor - Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Tel.: 0621/383-4960

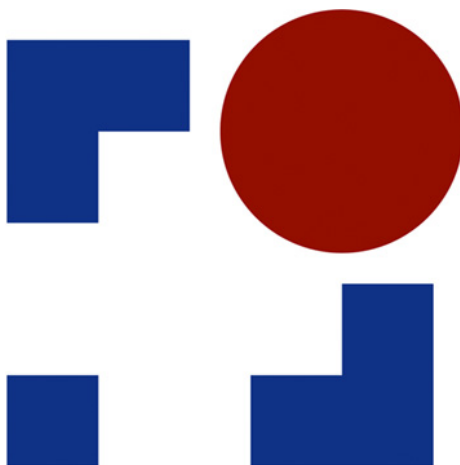
E-Mail: frederik.wenz(at)umm.de

- ▶ [Frederik Wenz - Radiologe setzt Meilenstein durch neue Operationstechnik bei Knochenmetastasen](#)
- 

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



**UMM**

**UNIVERSITÄTSMEDIZIN  
MANNHEIM**