

Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore

DGN-Leitlinie (S1)*

T. D. Poeppel¹; C. Boy¹; A. Bockisch¹; J. Kotzerke²; I. Buchmann³; S. Ezziddin⁴; K. Scheidhauer⁵; B. J. Krause⁶; D. Schmidt⁷; H. Amthauer⁸; F. Rösch⁹; J. Nagarajah¹; D. Führer¹⁰; H. Lahner¹⁰; G. Pöpperl¹¹; D. Hörsch¹²; M. A. Walter¹³; R. P. Baum¹⁴

¹Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen; ²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Dresden; ³Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck; ⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; ⁵Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ⁶Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Rostock; ⁷Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Erlangen; ⁸Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg; ⁹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität Mainz; ¹⁰Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinikum Essen; ¹¹Klinik für Nuklearmedizin, Katharinenhospital Stuttgart; ¹²Klinik für Innere Medizin/Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentralklinik Bad Berka; ¹³Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Bern; ¹⁴Zentrum für Molekulare Bildgebung, ENETS Center of Excellence, Klinik für Molekulare Radiotherapie, Zentralklinik Bad Berka

Schlüsselwörter

Neuroendokriner Tumor, NET, NEN, Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie, PRRT, Leitlinie, DOTATOC, DOTATATE

Zusammenfassung

Diese Handlungsempfehlung soll eine Grundlage für die Qualitätssicherung der Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) von Patienten mit Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren schaffen, die zurzeit in Deutschland bei fehlenden gleichwertigen oder besseren Therapiealternativen im Rahmen eines individuellen Heilversuches erfolgt. Sie wurde interdisziplinär erarbeitet und enthält neben Definition, allgemeiner Zielsetzung und klinischen Hintergrundinformationen Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen der PRRT. Im Mittelpunkt stehen die Anforderungen, die an das Behandlungszentrum gestellt werden, wie die enge Zusammenarbeit der an der Behandlung beteiligten Fachgebiete. Weiterhin wird spezifiziert, welche Untersuchungsbefunde vor der Therapie vorliegen müssen und wie die PRRT technisch und organisatorisch durchzuführen

ist. Nach der Behandlung ist eine langfristige Nachsorge/Kontrolle der therapierten Patienten – u. a. zur Gewinnung onkologischer Qualitätsparameter – unabdingbar. Die gesamte Behandlung einschließlich der Nachsorge muss in enger Abstimmung und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen erfolgen, wobei in der Regel die Empfehlung zur PRRT durch ein multidisziplinäres Tumorboard erfolgen sollte.

Keywords

Neuroendocrine tumour, NET, NEN, peptide receptor radionuclide therapy, PRRT, guideline, DOTATOC, DOTATATE

Summary

This document describes the guideline for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) published by the German Society of Nuclear Medicine (DGN) and accepted by the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) to be included in the official AWMF Guideline Registry. These recommendations

are a prerequisite for the quality management in the treatment of patients with somatostatin receptor expressing tumours using PRRT. They are aimed at guiding nuclear medicine specialists in selecting likely candidates to receive PRRT and to deliver the treatment in a safe and effective manner. The recommendations are based on an interdisciplinary consensus. The document contains background information and definitions and covers the rationale, indications and contraindications for PRRT. Essential topics are the requirements for institutions performing the therapy, e.g. presence of an expert for medical physics, intense cooperation with all colleagues involved in the treatment of a patient, and a certificate of instruction in radiochemical labelling and quality control are required. Furthermore, it is specified which patient data have to be available prior to performance of therapy and how treatment has to be carried out technically. Here, quality control and documentation of labelling are of great importance. After treatment, clinical quality control is mandatory (work-up of therapy data and follow-up of patients). Essential elements of follow-up are specified in detail. The complete treatment inclusive after-care has to be realised in close cooperation with the involved medical disciplines. Generally, the decision for PRRT should be undertaken within the framework of a multidisciplinary tumour board.

Korrespondenzadresse

Dr. Thorsten Pöppel
Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany
E-mail: Thorsten.Poeppel@uk-essen.de

Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours

German Guideline (S1)*
Nuklearmedizin 2015;54: 1–11
Eingegangen: 20. November 2014

* Stand: 12/2013
AWMF-Registernummer: 031-045



Zielsetzung

Ziel dieser Handlungsempfehlung ist die Unterstützung des Arztes für Nuklearmedizin bei der Auswahl und Betreuung geeigneter Patienten, bei denen eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) aufgrund eines – in der Regel progredienten – Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumors durchgeführt werden soll. Dies schließt Informationen über die Therapiedurchführung und die Behandlung möglicher Nebenwirkungen sowie die Nachsorge ein.

Der Inhalt orientiert sich an den Empfehlungen der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (1), den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) (2, 3), der „Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) for Neuroendocrine Tumours“ der International Atomic Energy Agency (IAEA) und der „The joint IAEA, EANM and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors“ von IAEA, European Association of Nuclear Medicine (EANM) und Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) (4, 5) sowie aktuellen wissenschaftlichen Publikationen.

Definitionen, Hintergrund

Definitionen

- Unter einer Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie eines Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumors versteht man die systemische oder loko-regionale intravasale Injektion eines mit einem

β-Strahler (üblicherweise Yttrium-90 oder Lutetium-177) markierten Somatostatinrezeptorliganden.

- Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumor bedeutet, dass mittels PET(/CT) (alternativ mittels Szintigraphie) nachgewiesen wurde, dass die Tumormanifestationen überwiegend oder zu einem relevanten Anteil eine vermehrte Traceranreicherung aufweisen.
- Somatostatinrezeptorliganden bezeichnet Analoga des Peptidhormones Somatostatin mit größerer biologischer Stabilität und unterschiedlicher Affinität für verschiedene Subtypen des Somatostatinrezeptors (sst). Die höchste Affinität der am häufigsten verwendeten Somatostatinrezeptorliganden [DOTA0,Tyr3]-octreotide (DOTATOC) und [DOTA0,Tyr3,Thr8]-octreotate (DOTATATE) besteht zum Subtyp 2 (sst2a) (6)
- Physikalische Charakteristika (gebräuchliche Radiopharmaka) (► Tab. 1)

Hintergrund

Spezielle Tumorentitäten, insbesondere neuroendokrine Neoplasien (NEN), Phäochromozytome/Paragangliome und Neuroblastome, aber auch medulläre Schilddrüsenkarzinome, Merkelzellkarzinome u. a. weisen einen gesteigerten Besatz an Somatostatinrezeptoren auf. Häufigkeit und Intensität der sst-Expression unterscheiden sich dabei zwischen den verschiedenen Entitäten. Die Diagnosestellung von NEN ist in den vergangenen Jahren durch die Empfehlungen und Leitlinien der ENETS bedeutend standardisiert worden (7):

Von zentraler Bedeutung ist dabei die Abgrenzung von gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) einerseits und niedrig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC, großzelliger und kleinzelliger Typ) andererseits sowie die Etablierung eines proliferationsbasierten Gradings (G1–3 in Abhängigkeit der Anzahl Mitosen oder Ki-67-/MIB-1-Index im Tumor) (7).

Niedrig differenzierte NEC sind durch einen hohen Proliferationsindex gekennzeichnet (G3), gut differenzierte NET durch einen deutlich niedrigeren bis moderaten Index (G1, G2, gelegentlich jedoch auch G3) (7). NEN zeigen eine große Vielfalt hinsichtlich Tumorlokalisation, -größe, -ausdehnung, -biologie, Wachstumsverhalten, Beschwerdebild und Prognose. Ungefähr 72% der NEN haben ihren Ursprung im Verdauungstrakt, ca. 25% bronchopulmonal und weniger als 5% in anderen Lokalisationen (4). Mehr als 50 (teils sehr seltene) NEN-Entitäten lassen sich derzeit im Verdauungstrakt (gastroenteropankreatische-NEN, GEP-NEN) und in der Lunge definieren (7). Differenzierung, Grading und Lokalisation des Primärtumors sind wichtige Einflussgrößen für die Prognose:

Hochdifferenzierte NET können eine über Jahre oder Jahrzehnte nur geringe Progression aufweisen, z. T. unterbrochen von stabilen Phasen unterschiedlicher Länge (5).

Dies trifft insbesondere auf NET zu, welche vom Mitteldarm ausgehen, pankreatische NET tendieren zu einem aggressiveren Wachstum und entsprechend kürzeren mittleren Überlebenszeiten (5). NEN können funktionell aktiv sein und spezifische Hormone sezernieren. Ungefähr 20 bis 30% der NET rufen durch Hormonsekretion behandlungsbedürftige klinische Syndrome (z. B. das Karzinoidsyndrom) hervor.

Tumorentität, Differenzierung, Grading und Art der Metastasierung besitzen bei NEN einen großen Einfluss auf die zur Auswahl stehenden geeigneten Therapieverfahren. Therapeutische Optionen für Patienten mit NEN sind in der Regel jedoch nur durch unkontrollierte oder kleinere Studien belegt. Erst in letzter Zeit

Tab. 1 Physikalische Charakteristika

Parameter		Radionuklid	
		Yttrium-90 [⁹⁰ Y]	Lutetium-177 [¹⁷⁷ Lu]
Pharmazeutikum		DOTATOC/DOTATATE	DOTATOC/DOTATATE
Halbwertszeit [d]		2,7	6,7
maximale	β-Energie [MeV]	2,281	0,497
	Reichweite Weichteil [mm]	ca. 11	ca. 2
mittlere	β-Energie [MeV]	0,94	0,149
	Reichweite Weichteil [mm]	3,6	0,5
γ-Energie [keV]			113208

wurden einige prospektive, kontrollierte Studien veröffentlicht. Bei alleiniger hepatischer Metastasierung stehen chirurgische und lokoregionäre Verfahren im Vordergrund, gelegentlich kann auch bei hepatisch dominanter Metastasierung zunächst ein lokales Verfahren sinnvoll sein. Bei einer ausgedehnteren Metastasierung sind hingegen meist systemische Therapieformen angezeigt. Die systemische Chemotherapie ist allerdings nur bei bestimmten NEN-Entitäten wirksam, hauptsächlich bei schlecht differenzierten NEC und rasch progredienten pankreatischen NEN (2, 3). Bei den differenzierten NET sind die Ansprechraten gering und es wurde bisher kein Überlebensvorteil demonstriert (2, 3). Biotherapeutika (Interferon α , Somatostatinanaloga) können neben ihrer antisekretorischen Wirkung auch antiproliferative Effekte aufweisen (insbesondere bei NET des Dünndarms) (8, 9). Für pankreatische NET wurden jüngst die Therapiesubstanzen Sunitinib (Sutent[®]) und Everolimus (Afinitor[®]) zugelassen (10, 11). Die PRRT bietet sich für verschiedene NET als eine effektive und relativ nebenwirkungsarme Therapieoption an: In der größten Studie zur PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE bei GEP-NET wurde ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 32 Monaten erzielt (hierbei ist zu berücksichtigen, dass nicht nur progrediente Patienten eingeschlossen wurden), die Remissionsrate lag bei 30% (12), das mediane Überleben (overall survival, OS) bei 46 Monaten. Aus der größten Studie zur PRRT mit ⁹⁰Y-DOTATOC bei Patienten mit verschiedenen NEN lässt sich für Patienten, die eine komplette Remission erreichten, eine mediane Zeit von 12,7 Monaten bis zur erneuten Tumorprogression entnehmen, für alle (RECIST-auswertbaren) eingeschlossenen Patienten lag die Remissionsrate bei 50% (13), das OS lag insgesamt bei 35 Monaten. In einer prospektiven Studie mit ⁹⁰Y-DOTATOC im gemischten NET-Kollektiv wurden eine PFS von 16,3 und ein OS von 26,9 Monaten erzielt. Die Remissionsrate war mit 4,4% eher niedrig, jedoch wiesen 70% der Patienten eine Tumorstabilisierung auf (14). Neben der Tumorreduktion und Überlebensverlängerung wird durch die PRRT bei symptomatischen Patienten mehrheitlich eine Verbesserung der Lebensqualität (quality

of life) erzielt, ohne diese bei weitgehend asymptomatischen Patienten relevant zu verschlechtern (15).

Zur Abwägung der Therapieoptionen empfiehlt sich eine individuelle Therapieentscheidung und -planung im interdisziplinären Tumorboard.

Indikationen

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung der radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptor-Liganden zur PRRT existiert zurzeit nicht. Die Entscheidung zur PRRT und/oder zur Fortführung einer PRRT erfolgt daher im Rahmen eines individuellen Heilversuches und sollte innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards unter Abwägung der Therapiealternativen (systemisch/lokoregionär) erfolgen. Es muss eine gesicherte Behandlungsnotwendigkeit vorliegen, üblicherweise in Form eines dokumentierten Progresses (entweder laborchemisch, klinisch oder mittels Bildgebung) oder einer anderweitig unbeherrschbaren klinischen Symptomatik, oder Befunden, welche eine baldige Verschlechterung erwarten lassen, z. B. ausgedehnte Tumormassen. Umfassende Entscheidungshilfen zum Einsatz der PRRT bei den verschiedenen NEN-Entitäten finden sich in den Konsensus-Leitlinien der ENETS (16–22). Prinzipiell sind Tumoren zur PRRT geeignet, welche chirurgisch nicht kurativ behandelbar sind und im Somatostatinrezeptor-PET(/CT) oder Somatostatinrezeptor-Szintigramm mit einem radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptorliganden eine intensiv vermehrte Traceranreicherung aufweisen (23). Als Entscheidungshilfe bei der Bewertung der Intensität der Traceranreicherung im Somatostatinrezeptor-Szintigramm kann rein visuell die Krenning-Skala verwendet werden, welche die Traceraufnahme im planaren ¹¹¹In-Octreotid-Szintigramm in vier Stufen einteilt (24):

- geringer (Grad 1) als im normalen Lebergewebe,
- gleich (Grad 2) normalem Lebergewebe,
- höher als in normalem Lebergewebe (Grad 3) oder
- höher als im normalen Milzgewebe (Grad 4).

Üblicherweise kommt die PRRT ab einer Anreicherungsintensität Grad 2 in Betracht. Diese Einteilung erscheint prinzipiell auf die Bildgebung mit anderen radioaktiv-markierten Somatostatinrezeptorliganden übertragbar, direkte Vergleiche fehlen jedoch. Für die PET(/CT) kann ein Vergleich mit publizierten Normwerten als Anhaltspunkt dienen (25), wobei bereits gezeigt wurde, dass der Therapieerfolg mit der Höhe der prätherapeutischen SUVmax (max. standardized uptake values) korreliert (26).

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen:

- Fehlende Traceranreicherung therapeutisch relevanter, makroskopisch sichtbarer Tumormanifestationen/Tumoranteile im PET(/CT) mit einem radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptor-Liganden (z. B. ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE oder ⁶⁸Ga-DOTANOC) oder in einem Somatostatinrezeptor-Szintigramm mit OctreoScan[®] oder Tektrotyd[®].
- Schwangerschaft.

Relative Kontraindikationen:

- Stillzeit (Stillen muss beendet werden.)
- Rasch proliferierende Tumore (z. B. Ki-67-Index: $\geq 20\%$) (27). Sofern verfügbar ist die Wachstumsdynamik in CT- oder MRT-Aufnahmen in die Wertung mit einzubeziehen.
- Nicht progrediente Tumormanifestationen (z. B. über 6–12 Monate) mit beherrschbarer Symptomatik und geringer Tumormasse,
- Zeitintervall zwischen geplanter PRRT und einer vorausgegangenen Chemo- oder Strahlentherapie der relevanten Tumormanifestation < 6 Wochen ohne Kenntnis des Ansprechens der Therapie,
- Karnofsky-Index < 50% oder ECOG > 2,
- vermutliche Lebenserwartung < 3 Monate,
- eingeschränkte Knochenmarkreserve:
 - Erythrozyten < 3 000 000/ μ l,
 - Leukozyten < 3000/ μ l,
 - Lymphozyten < 1000/ μ l,
 - Thrombozyten < 80 000/ μ l.

- Eingeschränkte Nierenfunktion: abgeschätzte (z. B. nach MDRD-Formel) oder nuklearmedizinisch bestimmte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) oder tubuläre Extraktionsrate (TER) < 70% der altersbezogenen Norm.

Risikofaktoren und im Rahmen der PRRT zu ergreifende Maßnahmen

Vgl. auch ►Vorgehen, ►Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Begleiterkrankungen, ►Spezielle Maßnahmen bei Patienten mit Risikofaktoren.

- Vorausgegangene myelotoxische Chemotherapie oder großflächige perkutane Radiatio des blutbildenden Knochenmarks (insbesondere Wirbelsäule, Becken). Eine Knochenmarkverdrängung/-schädigung durch Tumorgewebe, Chemotherapie, Strahlentherapie und PRRT können (negative) additive Wirkung auf das blutbildende Knochenmark haben, was die Möglichkeit einer Myelodepression erhöht. Ggf. kann eine Knochenmarksbiopsie Klarheit über die Blutbildungsreserven verschaffen.
- Relevante Harnabflussbehinderungen erhöhen das Risiko für eine renale Toxizität, die obstruktiven Ursachen müssen zuvor beseitigt werden (z.B. Einlage einer Ureterschleife).
- Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko einer konsekutiven Nierenfunktionseinschränkung. Weitere Risikofaktoren welche eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Verlauf begünstigen sind höheres Lebensalter, arterielle Hypertension, unkontrollierter oder langjähriger Diabetes mellitus, Einzelniere und eine vorausgegangene nephrotoxische Chemotherapie (28). Über das Vorgehen bei bestehender Dialysepflicht wurde bisher nur in Einzelfällen berichtet (23). Der Verzicht auf eine Volumenbelastung, insbesondere Infusionen zur Nierenprotektion (vgl. unter ►Vorgehen, ►Intratherapeutische Nephroprotektion) erscheint sinnvoll. Eine deutliche Reduktion der Therapieaktivität erscheint ebenfalls angebracht, da aufgrund der längeren Ganzkörperretention ein erhöhtes Risiko der Knochenmarkstoxizität anzunehmen ist.

- Bei fehlender oder geringer hepatischer Tumormast wurde bisher über keine relevante Hepatotoxizität berichtet. Die Kombination aus eingeschränkter Leberfunktion und hoher metastatischer Tumormast kann jedoch das Risiko hepatischer Toxizität erhöhen.
- Bei direkt an das ZNS angrenzendem Tumorgewebe (z.B. Meningeomen, Wirbelkörpermetastasen mit Myeloninfiltration) wurde bisher über keine relevante Neurotoxizität berichtet (29, 30). Bei diffus infiltrierendem Tumorstadium sollte jedoch auf eine mögliche neuronale Toxizität im Rahmen der Tumornachsorge besonders geachtet werden.
- Eine schwere Herzinsuffizienz birgt das Risiko einer Volumenüberlastung und muss bei der prätherapeutischen Hydrierung und bei Infusionen zur Nierenprotektion beachtet werden (vgl. ►Vorgehen, ►Intratherapeutische Nephroprotektion).

Vorgehen

Anforderungen an das Behandlungszentrum

- Die Therapie darf nur in Einrichtungen durchgeführt werden, welche die Voraussetzungen zur Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen nach Ziffer 6.3. der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ erfüllen.
- Die durchführenden Personen müssen die erforderlichen Qualifikationsanforderungen nach der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ erfüllen.
- Die Synthese der Radiopharmaka soll in Abstimmung mit den zuständigen Behörden durch qualifiziertes Personal und in geeigneten Räumlichkeiten durchgeführt werden.
- Die Entsorgung möglicher radioaktivkontaminierter Abfälle nach den entsprechenden Vorschriften ist zu gewährleisten.
- Ärzte, die eine solche Behandlung durchführen, müssen mit der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf intensiv vertraut sein. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist eine unerlässliche Voraussetzung.

- Der Nuklearmediziner ist für die Behandlung und die Nachsorge und deren zeitliche und logistische Koordination mit den direkten Zuweisern und anderen Beteiligten im Rahmen der PRRT verantwortlich. Er muss zur Planung der Therapie die Indikation überprüfen und vor der Therapie mit dem Patienten ausführlich die technischen und klinischen Aspekte der PRRT besprechen. Eine langfristige interdisziplinäre Nachsorge muss gewährleistet sein, u. a. um eine onkologische Qualitätskontrolle zu ermöglichen und mögliche Langzeitnebenwirkungen der PRRT zu erkennen.

Erforderliche Angaben bzw. Untersuchungen vor der Therapie

- Patientenangaben: Lebensalter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, exakte histologische Diagnose einschließlich Proliferationsrate (Ki-67/MiB1),
- Begründung der Therapienotwendigkeit (vgl. ►Indikationen),
- Medikation, insbesondere eine Therapie mit Somatostatinanaloga,
- aktuelles Szintigramm oder PET(/CT) (nicht älter als drei Monate) mit einem diagnostisch radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptor-Liganden zur Abschätzung der Intensität der Traceranreicherung und des Erkrankungsmaßes. Auf Tumormanifestationen / -anteile / Filiae mit nur minimaler oder fehlender Traceranreicherung ist zu achten (eventuelle, prognostisch relevante entdifferenzierte Läsionen).
- Aktuelles Blutbild (nicht älter als zwei Wochen vor Therapiebeginn),
- aktuelle Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin und abgeschätzte GFR, ggf. Cystatin C) vom Tag oder Vortag des PRRT-Zyklus. Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Risikofaktoren für renale Toxizität (►Kontraindikationen, ►Risikofaktoren und im Rahmen der PRRT zu ergreifende Maßnahmen) sind exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in Form einer Nierenszintigraphie mit Bestimmung GFR oder TER zu bevorzugen.
- Aktuelles Nierenszintigramm (nicht älter als zwei Wochen vor Therapiebeginn)

ginn) vor dem ersten PRRT-Zyklus, z. B. mit ^{99m}Tc -MAG3 einschl. Bestimmung der TER oder mit ^{99m}Tc -DTPA einschl. Bestimmung der GFR,

- bei hepatischem Tumorbefall aktuelle Leberenzym-/funktionswerte (AP, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Prothrombinzeit, Gesamteiweiß, Albumin),
- Staging-Untersuchungen, inkl. aktueller (nicht älter als sechs bis acht Wochen vor der Therapie) Schnittbilddiagnostik der therapeutisch relevanten Läsionen mittels CT, oder PET/CT (einschließlich diagnostischem CT), oder MRT zur weiteren Therapiekontrolle,
- aktuelle Biomarker und tumorspezifische Marker zur weiteren Therapiekontrolle, insofern diese prätherapeutisch erhöht waren.
- Karnofsky-Index oder ECOG-Score,
- vermutliche Lebenserwartung,
- negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter (sofern erforderlich).

Aufklärung und Anweisungen für Patienten

Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten mit Bestätigung (Unterschrift) über die Aufklärung zur Wirkung und zu Nebenwirkungen muss vor jedem PRRT-Zyklus vorliegen. Diese muss vom Patienten und einem Arzt in gleicher Sitzung mindestens 24 Stunden vor der geplanten Therapie unterschrieben werden. Die gesetzlichen Bestimmungen müssen vom Patienten befolgt werden. Der Patient sollte folgende Informationen und Anweisungen erhalten:

- Es handelt sich im Allgemeinen nicht um eine kurative, sondern eine palliative Maßnahme, auch wenn z. T. komplette Remissionen erzielt werden können.
- Bei NET kann in etwa 70% eine Symptomreduktion oder Stabilisierung einer progredienten Erkrankung erreicht werden, eine eindeutig messbare Größenreduktion der Tumormanifestation kann in bis zu 30% erreicht werden (12–14).
- Nebenwirkungen (Grad 3–4 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) (12–14, 28, 31, 32):
 - In bis zu 25% während oder kurz nach Aminosäurekoinfusion Übel-

keit, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden. Üblicherweise sind diese Symptome nach der Aminosäurekoinfusion deutlich rückläufig bzw. werden durch ein Antiemetikum beherrscht.

- Unter 15% transiente (evtl. langzeitige) Verschlechterung der Blutbildung mit Abfall von Erythrozyten und/oder Leukozyten (speziell der Lymphozyten) und/oder Thrombozyten, üblicherweise innerhalb von vier bis zwölf Wochen nach Therapie. Damit kann eine erhöhte Infektionsgefahr oder eine Blutungsgefahr verbunden sein, selten mit der Notwendigkeit der Übertragung von Blut bzw. Blutprodukten.
- In bis zu 10% mehrwöchiges Fatigue-Syndrom,
- bei prätherapeutisch normaler Nierenfunktion kann sich im längeren Verlauf nach wiederholten PRRT-Zyklen trotz Nephroprotektion in bis zu 5% eine schwere Nierenfunktionsstörung entwickeln, bei prätherapeutisch verringerter Nierenfunktion ist eine höhere Rate anzunehmen. Dies gilt insbesondere für ^{90}Y -markierte Somatostatinanaloga, für ^{177}Lu -markierte Somatostatinanaloga existieren Hinweise auf eine nur geringe Nephrotoxizität (12, 13, 28, 32).
- Um 1% Entwicklung einer Karzinoidkrise bei sekretorischen NET, die intensivmedizinische Behandlung erfordern kann.
- <1% schwere Leberfunktionsstörungen (Patienten mit extensiven hepatischen Filiae),
- <1% Entwicklung eines myelodysplastischen Syndromes (MDS) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie.
- In den ersten Tagen nach Applikation der Therapiesubstanz sollte vermehrt Flüssigkeit (zwei bis drei Liter) zu sich genommen und die Harnblase häufiger entleert werden. Dabei ist eine Verunreinigung der Unterwäsche sowie der Toilette/-umgebung mit Urin zu vermeiden. Wäsche sollte eventuell gesondert gewaschen werden. Urinieren im Sitzen ist angeraten. Nach dem Urinieren sind die Hände sorgfältig zu wa-

schen und das Toilettenbecken zweifach zu spülen.

- Pflegepersonal oder Angehörige sollten zur Vermeidung von Hautkontaminationen in den ersten Tagen nach Applikation der Therapiesubstanz bei Umgang mit Patientenausscheidungen Gummihandschuhe tragen. Die Ausscheidungen sollten umgehend über die Toilette entsorgt werden.
- Bei einer Inkontinenz ist die Anlage eines Blasenkatheters angezeigt. Zusätzlich können feuchtigkeitssaugende Unterlagen, Gummiunterlagen oder Windeln sinnvoll sein.
- Innerhalb der ersten Woche nach der PRRT sollten Männer beim Sexualverkehr Kondome tragen.
- Aus Vorsichtsgründen (u.a. zur Abschätzung der weiteren Krankheitsentwicklung und von Nebenwirkungen) sollte eine Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb eines halben Jahres nach der Therapie durch entsprechende Maßnahmen vermieden werden.
- Eine langzeitige therapieassoziierte Störung der Reproduktionsfähigkeit, besonders bei Frauen, ist nicht zu erwarten. Vorübergehende Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit bei Männern ist möglich. Männer sollten deshalb auf die Möglichkeit einer Spermienkonservierung hingewiesen werden.

Vorbereitung des Patienten

- Der Patient muss für die Therapie nicht nüchtern sein. Für eine ausreichende Hydrierung muss Sorge getragen werden. Eine Medikation kann unverändert eingenommen werden; **Ausnahmen:** Somatostatinanaloga, Chemotherapeutika, es sei denn in Verwendung als so genannte Radiosensitizer (33).
- Inkontinente Patienten sollten am Therapietag und dem Folgetag mit einem Blasendauerkatheter versorgt werden.
- Bestehende Somatostatinanaloga-Therapie: Üblich ist ein prätherapeutisches Absetzen von Somatostatinanaloga, da eine Kompetition mit der Therapiesubstanz am Somatostatinrezeptor möglich ist. Somatostatinanaloga existieren in kurz- und langwirksamer For-

mulierung. Die Dauer des Absetzens hängt von der Halbwertszeit des verwendeten Analogons ab. Das genaue Vorgehen ist noch Gegenstand der Debatte. Üblich ist eine Unterbrechung der Somatostatinanaloga-Therapie in Abhängigkeit von der Medikamentenformulierung entweder ein bis zwei Tage (bei s.c.-Gabe von Octreotid) oder vier bis sechs Wochen (bei Depotpräparaten wie Sandostatin LAR® oder Somatulin®) vor der Therapie. Bei klinischer Notwendigkeit kann eine Umstellung der Depotpräparate auf die s.c.-Gabe erfolgen, wodurch kurzfristigeres Absetzen ermöglicht wird.

- Prämedikation: Zur Verringerung/Verhinderung einer möglichen Übelkeit, welche aminosäureinfusionsbedingt im Rahmen der Nephroprotektion oder therapieassoziiert sein kann ist eine Prämedikation angezeigt, ggf. Wiederholung unter Therapie:
 - Antiemetika, üblich sind Serotoninrezeptor-Antagonisten (5-HT₃-Antagonisten wie Ondasetron, z. B. 8 mg), die kurz vor PRRT als intravenöse Kurzinfusion verabreicht werden, sowie Metoclopramid (MCP) als Tropfen, Tabletten, oder intravenös.
 - Potente Kortikosteroide (z. B. 4 mg Dexamethason), die kurz vor PRRT intravenös verabreicht werden.

Intratherapeutische Nephroprotektion

Die tubuläre Reabsorption der markierten Somatostatinanaloga führt zu einer erhöhten renalen Strahlenexposition, insbesondere der strahlensensitiven Glomeruli. Die Nieren sind deshalb das kritische Organ im Rahmen der PRRT. Bestimmte Risikofaktoren (► Aufklärung und Anweisungen für die Patienten) erhöhen zudem das Risiko einer Nephrotoxizität. Grundsätzlich ist für eine ausreichende Hydrierung des Patienten Sorge zu tragen. Zur spezifischen Minderung der renalen Retention der Therapiesubstanz existieren verschiedene therapiebegleitende Infusionsschemata, wobei Kombinationen daraus möglich sind. Weite Verbreitung findet das Eintages-Aminosäurekoinfusions-Protokoll, die weiteren

Schemata sind insbesondere bei einem höheren Risiko der Nephrotoxizität angebracht.

Aminosäurekoinfusion

Die Koinfusion positiv geladener Aminosäuren kann die renale Strahlendosis um über 50% mindern (34). Zur Verringerung/Verhinderung einer infusionsassoziierten Übelkeit sind präventive Maßnahmen zu ergreifen. Die konzentrierte Aminosäureinfusion kann Elektrolyt- und pH-Wertverschiebungen hervorrufen, davon ist insbesondere der Kaliumspiegel betroffen. Hochgradig konzentrierte Lösungen sind deshalb zu vermeiden. Nach der Aminosäurekoinfusion sollte zumindest eine Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen, weitere regelmäßige Laborkontrollen, ggf. engmaschig sind angezeigt.

- **Eintagesprotokoll:** Eine Infusionslösung¹ bestehend aus 25 g Lysin und 25 g Arginin in zwei Litern isotonischer Kochsalzlösung wird über vier Stunden infundiert. Die Infusion startet 30–60 Minuten vor PRRT und läuft dann parallel zu dieser.
- **Dreitagesprotokoll**
 - 1. Tag: Eine Infusionslösung¹ bestehend aus 25 g Lysin und 25 g Arginin in zwei Litern isotonischer Kochsalzlösung wird über vier Stunden infundiert. Die Infusion startet 30–60 Minuten vor PRRT und läuft dann parallel zu dieser.
 - 2. und 3. Tag: Eine Infusionslösung¹ bestehend aus 12,5 g Lysin in 0,5 Liter isotonischer Kochsalzlösung wird zweimal täglich über drei Stunden infundiert.

Aminosäure-Koinfusion und Gelatine-basierter Plasmaexpander

Eintagesprotokoll: Die Koinfusion Gelatine-basierter Plasmaexpander kann die

¹ Die angegebene Aminosäureinfusionslösung ist nicht kommerziell verfügbar, es erfolgt eine Eigenherstellung in einer geeigneten Apotheke. Grundsätzlich geeignet sind jedoch Lösungen mit kumulativ mindestens 25 g positiv geladener basischer Aminosäuren. Kommerziell verfügbar und einsetzbar ist eine Lösung mit Arginin 30,34 g und Lysin 31,29 g auf 1 l Flüssigkeit.

renale Aufnahme/Retention radioaktivmarkierter Somatostatinanaloga um ca. 45% mindern (34). Der Effekt ist mit dem der Aminosäurekoinfusion kombinierbar, so dass sich die Wirkungen z. T. summieren (35). Als geeignetes Präparat wurde Gelafundin® beschrieben. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen sind möglich. Diese sind selten (bis 0,1% der Anwendungen), jedoch z. T. schwerwiegend (in <0,01% der Anwendungen Nebenwirkungen Grad 3–4 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (36). Deren rechtzeitige Erkennung (durch Überwachung des Patienten, inkl. Vitalparameter) und umgehende Behandlung muss sichergestellt sein.

Eine Infusionslösung¹ bestehend aus 25 g Lysin und 25 g Arginin in zwei Litern isotonischer Kochsalzlösung wird über vier Stunden infundiert. Die Infusion startet 30–60 Minuten vor PRRT und läuft dann parallel zu dieser.

Gelafundin® 1 ml/kg Körpergewicht (KG) als Kurzinfusion über zehn Minuten vor Therapie, gefolgt von einer Gelafundin®-Infusion von 0,02 ml/kg KG/min über drei Stunden parallel zur Aminosäurekoinfusion.

Durchführung der PRRT

- Unter der PRRT kann es durch plötzliche vermehrte Freisetzung zum Auftreten/Exazerbation von hormonbedingten Symptomen kommen. Die Symptome sind dabei abhängig vom freigesetzten Hormon. In Einzelfällen wurde eine Karzinoidkrise beschrieben. Die Patienten sind dementsprechend zu überwachen, dies betrifft insbesondere Patienten mit massiv sekretorisch aktiven NET. Die umgehende adäquate Behandlung muss sichergestellt sein. Spezifische Medikamente zur Behandlung NET-assoziiertes Syndrome (z. B. Karzinoid-Syndrom, Hypoglykämie, arterielle Hypo-/Hypertension) müssen bei entsprechenden Patienten direkt verfügbar (u. a. Somatostatinanaloga, Glukagon, Steroide, α -Blocker), eine notfallmäßige internistisch/endokrinologische Betreuung vor Ort muss gegeben sein.
- Überwachung: Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls) vor und nach

Infusion der Therapiesubstanz sowie nach Beendigung der Nephroprotektionsinfusion.

- Die Applikation des Radiopharmakons muss intravasal erfolgen, bei intravenöser Gabe über einen Venenverweilkatheter, ggf. ZVK, um eine sichere Applikation zu gewährleisten und Paravasate zu vermeiden. Die sichere Lage ist vor und während der Therapie zu kontrollieren. Die intravenöse Infusion sollte über 10–30 Minuten erfolgen. Die im Zugang verbleibende Aktivität muss durch eine Spülung desselben dem Patienten verabreicht werden. Die selektive intraarterielle hepatische Applikation kann bei Lebermetastasen die Aufnahme des Radiopharmakons steigern (37).
- Bei Verdacht auf Paravasat muss die Infusion sofort gestoppt werden. Paravasate können zu Radionekrosen führen. Eine spezifische Therapie bei einer paravenösen Infiltration ist nicht bekannt. Bei einem Paravasat kann eine lokale Überwärmung, Hochlagerung der Extremität sowie leichte Streichmassage die Lymphdrainage etwas fördern und so die lokale Strahlendosis reduzieren. Das Ereignis ist zu dokumentieren.
- Die PRRT kann erfolgen
 - mit Standardtherapieaktivitäten,
 - individuell, angepasst an klinische Parameter (z.B. Körperoberfläche, Nierenfunktion, Vortherapie, oder Kombination mehrerer Parameter),
 - dosimetriebasiert. Dosimetriebasierte Regime sind wünschenswert, jedoch in der klinischen Routine selten implementiert. Überwiegend kommen daher die ersten beiden Regime zur Anwendung. Auf die prätherapeutische Dosimetrie wird in dieser Leitlinie nicht eingegangen.
- Prospektive Studien zum direkten Vergleich der optimalen Wahl von Therapienuklid und Somatostatinanalogon, Einzeltherapieaktivität, Therapieintervall und kumulativer Therapieaktivität existieren nicht. Die Therapiegestaltung muss somit auf den vorhandenen Literaturdaten, lokaler Expertise und klinischem Ermessen beruhen. Alternativen sind hohe Therapieaktivitäten in wenigen Zyklen oder eher niedrige Aktivitäten in mehreren Zyklen (38). Die aufge-

fürten Therapieschemata sollen zur Orientierung dienen. Kombinations-schemata ⁹⁰Y- und ¹⁷⁷Lu-markierter Somatostatinanaloge sind möglich (39).

Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Begleiterkrankungen

- **Schwere Herzinsuffizienz:** Eine Volumenüberladung im Rahmen der Hydrierung und Nephroprotektion muss vermieden werden, ggf. muss das Infusionsschema angepasst werden (z.B. Reduktion der Aminosäurekoinfusion auf 25 g Lysin oder Arginin in einem Liter isotonischer Kochsalzlösung über vier Stunden). Diuretika bzw. deren Dosisanpassung müssen in Betracht gezogen werden. Eine adäquate Patientenüberwachung muss sichergestellt sein (ggf. interdisziplinäre Versorgung des Patienten mit den internistischen Fachkollegen).
- **Nephrolithiasis:** Eine Mobilisierung von Nierensteinen im Rahmen der gesteigerten renalen Ausscheidung ist möglich. Ggf. muss das Infusionsschema angepasst werden.

Spezielle Maßnahmen bei Patienten mit Risikofaktoren

Grundsätzlich muss bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Therapiebedingte Toxizität die Reduktion der Einzeltherapieaktivität, Verlängerung des Zyklusintervalles, Reduktion der kumulativen Therapieaktivität oder eine Kombination dieser Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

- Eingeschränkte Nierenfunktion, hohes Risiko renaler Toxizität, renale Abflussverzögerung
 - Internistische/nephrologische bzw. urologische Konsultation.
 - Ausgiebige Hydrierung (zeitlich nahe vor und insbesondere nach der Therapie, z. B. zwei bis drei Liter Flüssigkeit, cave: Volumenüberladung).
 - Ggf. Diuretika (z. B. Furosemid 20–60 mg i. v.) zur Abflussbeschleunigung bei verzögertem Harnabfluss.
 - Ggf. Bevorzugung ¹⁷⁷Lu-basierter Therapieschemata.

- Eingeschränkte Blutbildung, Anämie, hohes Risiko einer Myelotoxizität
 - internistische/hämatologische Konsultation,
 - ggf. Erythrozytenkonzentrate, insbesondere vor Therapie,
 - ggf. Steigerung der Blutbildung (z. B. durch G-CSF). Die Anwendung sollte nicht direkt vor, sondern mit zeitlichem Abstand (z. B. 14 Tage) nach der Therapie erfolgen.
 - Ggf. prätherapeutische Stammzellseparation bei Patienten mit deutlich beeinträchtigter Blutbildung. Die Stammzellgewinnung sollte mit zeitlichem Abstand vor Therapie (z. B. 14 Tage) abgeschlossen sein.

Wiederaufnahme einer PRRT nach therapiefreiem Intervall

Eine Therapiewiederholung kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die ein Ansprechen auf vorausgegangene PRRT-Zyklen (je nach Schema zwei bis fünf Zyklen, vgl. ►Radioaktive Pharmaka) gezeigt haben, jedoch im mittelfristigen Verlauf (üblicherweise ≥ 6 Monate) einen Tumorprogress aufweisen. Indikationen und Voraussetzungen gelten analog der vorausgegangenen PRRT. Das Risiko einer kumulativen Toxizität, insbesondere Nephrotoxizität ist zu berücksichtigen. Dies gilt umso mehr, je besser die Prognose des Patienten und je länger seine anzunehmende Lebenserwartung ist. Die Therapie kann mit dem gleichen oder einem anderen radionuklidmarkierten Somatostatinanalogon erfolgen.

Radioaktive Pharmaka

Für die Therapie mit ⁹⁰Y- und ¹⁷⁷Lu-markierten Somatostatinanaloga gebräuchliche Protokolle (5, 12, 13, 31)

- **⁹⁰Y-markierte Somatostatinanaloga** (z. B. ⁹⁰Y-DOTATOC, ⁹⁰Y-DOTATATE)
 - Therapieaktivität: 3,7 GBq/m² Körperoberfläche
 - Anzahl Therapiezyklen: 2
 - Zyklusintervall: 6–12 Wochen
- **Alternativ:**
 - Therapieaktivität: 2,78–4,44 GBq
 - Anzahl Therapiezyklen: 2–4
 - Zyklusintervall: 12–16 Wochen

Radio-pharmakon	Zielorgan	absorbierte Dosis pro injizierte Aktivität [Gy/GBq]*	Lit.
⁹⁰ Y-DOTATOC	Knochenmark	0,03±0,01	40, 41
		0,17±0,02	43
		0,09 (0,03–0,18)	45
		0,05±0,00	47
		0,06±0,02	48
		0,12±0,02 (Kinder/ Jugendliche)	49
	Nieren	6,05 (ohne Protektion)	50
		4,3 (3,4–7,4) (rechte Niere)	51
		3,7 (1,9–7,6) (linke Niere)	
		3,84±2,02 (ohne Protektion)	41
		2,84±0,64	43
		2,44 (1,12–4,5)	45
		2,73±1,41	48
		1,71±0,89 (1,20–5,10)	53
		2,29±0,95 (1,1–3,8) (Kinder/Jugendliche)	49
		Leber	0,75±0,65
	0,92±0,35		43
	0,86 (0,34–1,93)		45
	0,66±0,15		47
	0,72±0,40		48
0,27	50		
(0,4–2,8)	49		
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Knochenmark	0,07±0,01	42
		0,04±0,02	44
		0,02±0,03	46
	Nieren	1,65±0,47 (ohne Protektion)	42
		0,88±0,19 (mit Protektion)	42
		0,9±0,3	44
		0,72±0,31 (rechte Niere)	52
		0,59±0,17 (linke Niere)	
	Leber	0,41±0,25	52
		0,21±0,08	42

* Mittelwert ± SD oder Median, Spanne

- ¹⁷⁷Lu-markierte Somatostatinanaloga (z. B. ¹⁷⁷Lu-DOTATE, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC)
 - Therapieaktivität: 5,5–7,4 GBq
 - Anzahl Therapiezyklen: 3–5
 - Zyklusintervall: 10–12 Wochen
- Dosimetrie (► Tab. 2).

Herstellung, Qualitätskontrolle, Aktivitätsmessung

Herstellung

Die Herstellung erfolgt als „in-house“-Produktion an Einrichtungen mit entsprechender Genehmigung der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Tab. 2
Absorbierte Strahlendosen gemäß veröffentlichter PRRT-Studien bei Anwendung von ⁹⁰Y-DOTATOC bzw. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Zusammenstellung verschiedener Quellen; modifiziert nach (4))

- Die Herstellung sollte unter Verwendung von zertifizierten Ausgangsstoffen erfolgen (vor allem des Radionuklids und Somatostatinanalogs).
- Die Herstellung sollte auf der Grundlage konkreter Herstellungsvorschriften, Herstellungsprotokolle, Prüfvorschriften und Prüfprotokolle erfolgen.
- Für die Markierung wird eine Ausbeute ≥ 95% gefordert, um die Strahlenbelastung des Patienten durch das freie Radionuklid (⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu) zu minimieren.
- Für die in der Therapie geplanten Volumenaktivitäten (MBq/ml Injektionslösung) während der Synthese ist eine ausreichende Untersuchung der Stabilität des radionuklidmarkierten Somatostatinanalogs durchzuführen und zu dokumentieren. Diese dient der Bestimmung einer potenziellen Radiolyse des markierten Somatostatinanalogs im Zeitraum zwischen Qualitätskontrolle und Anwendung am Patienten. (Dieser Zeitraum sollte grundsätzlich so kurz wie möglich sein.) Gegebenenfalls kann die Stabilität des markierten Somatostatinanalogs durch Zusatz eines geeigneten Hilfsstoffes (z. B. Gentsinsäure, Ascorbat) erhöht werden.
- Eine hohe spezifische Aktivität (MBq/µg Somatostatinanalogon) ist anzustreben.

Qualitätskontrolle

Vor der Applikation radioaktiv-markierter Somatostatinanaloga ist eine Qualitätskontrolle erforderlich. Im Rahmen dieser Qualitätskontrolle sollten folgende Parameter untersucht werden: chemische und radiochemische Reinheit, radionuklidische Reinheit, Volumenaktivität und pH-Wert. Die Bestimmung dieser Parameter sollte mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) und einem geeigneten Eluentensystem, einem Gamma-Counter, einem Aktivimeter und einem pH-Meter oder pH-Wert-Mess-Streifen erfolgen. Ebenfalls ist die Pyrogenität/auf Endotoxine zu testen.

Aktivitätsmessung

Die Aktivitätsmessung hat auf entsprechend kalibrierten Messeinrichtungen und unter entsprechenden geometrischen sowie volumen- und materialbezogenen (Plastik-

spritzen/Glasfläschchen) Bedingungen zu erfolgen (insbesondere bei ^{90}Y -Präparaten).

Dokumentation und Befundbericht

Dokumentation

Nach der Injektion radioaktiv-markierter Somatostatinanaloga sind Ganzkörperszintigramme zur Dokumentation der Biodistribution anzufertigen (auf eine Änderung der Aufnahme der Tumormanifestationen im Verlauf der PRRT-Zyklen ist zu achten). Das Vorgehen unterscheidet sich dabei zwischen ^{90}Y - und ^{177}Lu -markierten Somatostatinanaloga.

^{90}Y -markierte Somatostatinanaloga

Bremsstrahlungs-Ganzkörperszintigramme (üblicherweise 24 Stunden p.i.) sind trotz der vergleichsweise geringen Auflösung durchzuführen. SPECT/(CT)-Aufnahmen zur besseren Korrelation mit (PET)/CT- oder MRT-Aufnahmen sind sinnvoll. Eine intratherapeutische Dosimetrie findet bisher nur zu Forschungszwecken Anwendung.

^{177}Lu -markierte Somatostatinanaloga

Ganzkörperszintigramme sind durchzuführen, möglichst inkl. Simultanmessung einer Referenzaktivität zu Dosimetriezwecken. SPECT/(CT)-Aufnahmen zur besseren Korrelation mit (PET)/CT- oder MRT-Aufnahmen sind sinnvoll. Üblich sind Aufnahmen am Applikationstag (direkt nach Injektion und vier Stunden später) sowie 24, 48 und 72 Stunden p.i. ROIs der Nieren und (falls möglich) einer Tumoreläsion sollten generiert werden. Eine CT-basierte Bestimmung der Tumor- und Organvolumina ist wünschenswert (patientenindividuelle Dosimetrie).

Befundbericht

Der Arztbrief nach Therapie muss die relevanten Angaben zum Patienten, detaillierte Informationen zur durchgeführten Therapie sowie Angaben über die vorgesehenen erforderlichen Kontroll-/Nachuntersuchungen enthalten.

Eine zentrale Dokumentation der Therapieergebnisse erfolgt bereits (www.net-register.org) durch eine Vielzahl von Behandlungszentren.

Qualitätskontrolle

- Qualitätskontrollen sollten gemäß institutionellen Qualitätsmanagementprogrammen durchgeführt werden. Die einzelnen Schritte sind zu dokumentieren.
- Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Behandlung beteiligten Ärzte hinsichtlich Dokumentation und Auswertung der Therapiedaten sowie der Nachkontrollen bei therapierten Patienten ist angeraten.
- Die erforderlichen Befunde vor Durchführung der Therapie (vgl. ►Erforderliche Angaben bzw. Untersuchungen vor der Therapie) müssen vor jedem PRRT-Zyklus erneut überprüft werden.

Fehlerquellen

- Fehlkalibrierung der Aktivität.
- Fehlinjektion der Therapiedosis. Für die Applikation muss ein liegender intravasaler Zugang genutzt werden, dessen sichere Lage vor und während der Therapie zu überprüfen ist. (vgl. ►Intratherapeutische Nephroprotektion)
- Störende Begleitmedikation.

Kontroll-/Nachuntersuchungen

Zwischen den Zyklen einer Therapie

- Differential-Blutbild alle zwei bis vier Wochen nach Applikation, bei Risikopatienten (u. a. eingeschränkte Blutbildung, Anämie) und bei klinischer Notwendigkeit öfter.
- Nierenfunktionswerte, nicht älter als zwei Wochen vor jedem weiteren Therapiezyklus (Serum-Kreatinin und abgeschätzte GFR oder nuklearmedizinisch bestimmte GFR oder TER). Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Risikofaktoren für eine erhöhte renale Toxizität (höheres Lebensalter, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Einzelniere, vorausgegangene nephrotoxische Chemotherapie) sollten exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion bevorzugt werden (nuklearmedizinisch bestimmte GFR oder TER).
- Bei extensiver hepatischer Tumorelast Leberenzym-/funktionswerte (AP, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Prothrom-

binzeit, Albumin), nicht älter als zwei Wochen vor einem weiteren Therapiezyklus.

- Eine erneute Somatostatinrezeptor- und/oder morphologische Bildgebung ist in ausgewählten Fällen sinnvoll (z. B. rascher Progress vor Therapie, klinischer Verdacht auf Progress).

Finden sich vor einem weiteren Therapiezyklus Laborwerte, welche außerhalb derjenigen Grenzwerte liegen, welche für die erste Therapieapplikation zugrunde gelegt wurden ist ggf. die Therapieaktivität zu reduzieren oder das Zyklusintervall zu verlängern. In schweren Fällen ist eine Beendigung der PRRT angeraten.

Intermediär und Langzeit-Nachkontrolle

- Differentialblutbild alle acht bis zwölf Wochen innerhalb des ersten Jahres, danach halbjährlich, bei klinischer Notwendigkeit öfter.
- Nierenfunktionswerte (Serum-Kreatinin und abgeschätzte GFR oder nuklearmedizinisch bestimmte GFR oder TER) alle acht bis zwölf Wochen innerhalb des ersten Jahres, danach halbjährlich, bei klinischer Notwendigkeit öfter. Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Risikofaktoren für eine erhöhte renale Toxizität sollten exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion bevorzugt werden (nuklearmedizinisch bestimmte GFR oder TER).
- Leberenzym-/funktionswerte (AP, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Prothrombinzeit) nach klinischer Notwendigkeit.
- Regelmäßige Bildgebung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Tumorbilologie und bisherigem Verlauf (54). Üblich sind drei- bis sechsmonatige Intervalle, im weiteren Verlauf jährliche. Sowohl Somatostatinrezeptor- als auch morphologische Bildgebung sollten erfolgen, optimalerweise an Hybridgeräten (SPECT/CT oder PET/CT) (55).
- Regelmäßige Kontrolle von NET-Biomarkern in Abhängigkeit von Erkrankungsdauer, Tumorbilologie und bisherigem Verlauf, insofern diese pätherapeutisch erhöht waren. Üblich sind drei- bis sechsmonatige Intervalle, im

weiteren Verlauf jährliche. Üblich ist die Kontrolle von Chromogranin A i.S., bei hormonaktiven Tumoren kann zusätzlich 5-Hydroxy-Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin kontrolliert werden.

- Regelmäßige klinische Nachuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Tumorbiologie und bisherigem Verlauf. Üblich sind drei- bis sechsmonatige Intervalle, im weiteren Verlauf jährliche. Dabei ist der Allgemeinzustand des Patienten zu prüfen und eine Anamnese bezüglich möglicher symptomatischer Nebenwirkungen und interkurrenter Erkrankungen zu erheben. Besonderer Wert sollte auf die Dokumentation der posttherapeutischen Nieren- und Knochenmarksfunktion gelegt werden. Die Nachuntersuchungen können an den mitbehandelnden Facharzt delegiert werden, sofern ein Rücklauf der Ergebnisse an den Nuklearmediziner gewährleistet ist. Hierzu empfiehlt sich eine gemeinsame Besprechung im interdisziplinären Tumorboard in angemessenen Zeitabständen zu den klinischen Verläufen der behandelten Patienten.

Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um Qualitätsstandards in der Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Nuklearmedizin zu formulieren. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien erheben nicht den Anspruch, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Verfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

Literatur

- Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruszniewski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 71–73.
- Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M, Group obotEGW. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: vii120–vii123.
- Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group obotEGW. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: viii124–viii130.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–816.
- International Atomic Energy Agency (Ed). Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumours. www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf
- Reubi JC, Schar JC, Waser B et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273–282.
- Anlauf M, Gerlach P, Raffel A et al. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Der Onkologe* 2011; 17: 572–582.
- Hörsch D, Grabowski P, Schneider CP et al. Current treatment options for neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc)* 2011; 47: 773–786.
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513.
- Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.
- Imhof A, Brunner P, Marincek N et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–2423.
- Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652–1659.
- Khan S, Krenning EP, van Essen M et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361–1368.
- Caplin M, Sundin A, Nillson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88–97.
- Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120–134.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220–226.
- Pape UF, Perren A, Niederle B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135–156.
- Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
- Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2012; 2: 437–447.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
- Boy C, Heusner TA, Poeppel TD et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1–sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1224–1236.
- Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R et al. Standardized uptake values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET: A promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 353–359.
- Ezziddin S, Opitz M, Attassi M et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 459–466.
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1847–1856.

29. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTA-TOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1407–1416.
30. Ferrari M, Cremonesi M, Bartolomei M et al. Dosimetric model for locoregional treatments of brain tumors with ⁹⁰Y-conjugates: clinical application with ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2006; 47: 105–112.
31. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 (Suppl 1): 62S-66S.
32. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ⁹⁰Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005; 46 (Suppl 1): 83S-91S.
33. van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Report on short-term side effects of treatments with ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 743–748.
34. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1018–1031.
35. Vegt E, de Jong M, Wetzels JF et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med* 2010; 51: 1049–1058.
36. Braun Melsungen AG: Gelafundin 4 % Infusionslösung – Fachinformation. Juli 2008.
37. Kratochwil C, Giesel FL, Lopez-Benitez R et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2899–2905.
38. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 190–207.
39. Villard L, Romer A, Marinček N et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [⁹⁰Y-DOTA]-TOC versus [⁹⁰Y-DOTA]-TOC plus [¹⁷⁷Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1100–1106.
40. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L et al. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* 2006; 47: 1467–1475.
41. Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S et al. Biokinetics and dosimetry in patients administered with [¹¹¹In-DOTA-Tyr(3)-octreotide: implications for internal radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 877–886.
42. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP et al. [¹⁷⁷Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1319–1325.
43. Forrer F, Uusijarvi H, Waldherr C et al. A comparison of ¹¹¹In-DOTATOC and ¹¹¹In-DOTATATE: biodistribution and dosimetry in the same patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1257–1262.
44. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C et al. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 406–416.
45. Rodrigues M, Traub-Weidinger T, Li S et al. Comparison of ¹¹¹In-DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide and ¹¹¹In-DOTA-lanreotide scintigraphy and dosimetry in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 532–540.
46. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1138–1146.
47. Forster GJ, Engelbach MJ, Brockmann JJ et al. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of ⁸⁶Y-DOTATOC and ¹¹¹In-DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1743–1750.
48. Helisch A, Forster GJ, Reber H et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ⁸⁶Y-DOTA-Phe1-Tyr3-octreotide versus ¹¹¹In-pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1386–1392.
49. Menda Y, O'Dorisio MS, Kao S et al. Phase I trial of ⁹⁰Y-DOTATOC therapy in children and young adults with refractory solid tumors that express somatostatin receptors. *J Nucl Med* 2010; 51: 1524–1531.
50. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH et al. Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr3-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J Nucl Med* 1999; 40: 762–767.
51. Hindorf C, Chittenden S, Causer L et al. Dosimetry for ⁹⁰Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 130–135.
52. Sandstrom M, Garske U, Granberg D et al. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-D-Phe (1)-Tyr (3)-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 212–225.
53. Jamar F, Barone R, Mathieu I et al. ⁸⁶Y-DOTA(0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487) – a phase I clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 510–518.
54. Arnold R, Chen YJ, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 227–233.
55. Ruf J, Schiefer J, Furth C et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 2011; 52: 697–704.