



DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

## Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223

Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-053

### Autoren

T. D. Pöppel<sup>1</sup>, M. Andreeff<sup>2</sup>, A. Becherer<sup>3</sup>, A. Bockisch<sup>1</sup>, E. Fricke<sup>4</sup>, L. Geworski<sup>5</sup>, A. Heinzel<sup>6</sup>, B. J. Krause<sup>7</sup>, T. Krause<sup>8</sup>, M. Mitterhauser<sup>9</sup>, K. Scheidhauer<sup>10</sup>, M. Schenck<sup>11</sup>, W. Sonnenschein<sup>1</sup>, M. Gabriel<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; <sup>3</sup>Landeskrankenhaus Feldkirch, Abteilung für Nuklearmedizin, Österreich; <sup>4</sup>Klinikum Lippe, Nuklearmedizin; <sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik; <sup>6</sup>Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik für Nuklearmedizin; <sup>7</sup>Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; <sup>8</sup>Inselspital, Universitätsspital Bern, Klinik für Nuklearmedizin, Schweiz; <sup>9</sup>Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Wien, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Österreich; <sup>10</sup>Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik für Nuklearmedizin; <sup>11</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Urologie; <sup>12</sup>Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck und Allgemeines Krankenhaus Linz, Institut für Nuklearmedizin & Endokrinologie, Österreich

### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin  
Nikolaistraße 29  
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)

### Weitere Beteiligte

Österreichische Gesellschaft für Nuklearmedizin (OGN)

Schweizerische Gesellschaft für Nuklearmedizin (SGNM)

**Schlüsselwörter**

Radionuklidtherapie, Knochenmetastasen, Alphastrahler, Radium-223, Prostatakarzinom

**Zusammenfassung**

Diese Handlungsempfehlung soll eine Grundlage für die Qualitätssicherung der Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mit Radium-223 schaffen. Sie wurde interdisziplinär erarbeitet und beschreibt die allgemeine Zielsetzung, Definitionen und klinischen Hintergrundinformationen sowie Indikationen und Kontraindikationen dieser Radionuklidtherapie. Ausgeführt werden die Anforderungen, die an ein Behandlungszentrum gestellt werden, prätherapeutisch notwendige Untersuchungsbefunde sowie Empfehlungen, wie die Behandlung technisch und organisatorisch durchgeführt werden sollte. Ferner finden sich Angaben zur Kontrolle und Nachsorge der therapierten Patienten. Grundsätzlich sollen Behandlung und Nachsorge in Abstimmung und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen erfolgen.



## I. Zielsetzung

Ziel dieser Handlungsempfehlung ist die Unterstützung des Arztes für Nuklearmedizin bei der Auswahl und Betreuung geeigneter Patienten, bei denen eine Radionuklidtherapie mit Ra-223 aufgrund von Knochenmetastasen durchgeführt werden soll. Dies beinhaltet Informationen über die Therapieplanung und -durchführung, die Behandlung möglicher Nebenwirkungen sowie die Nachsorge.

Zu weiteren Radionuklidtherapiemöglichkeiten bei Knochenmetastasen verweisen wir auf die entsprechende Handlungsempfehlung „Radionuklidtherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen“.

## II. Definitionen und Hintergrund

### A. Definitionen

#### 1. Radionuklidtherapie mit Ra-223

Unter einer Radionuklidtherapie mit Ra-223 versteht man die ein- oder mehrmalige intravenöse Injektion (Therapiezyklen) von Ra-223. Ra-223 wird derzeit ausschließlich als Fertipräparat in Form von Radium-223-Dichlorid in wässriger Lösung (Xofigo®) vertrieben. Wir verweisen an dieser Stelle grundsätzlich auch auf die entsprechende aktuelle Fachinformation.

#### 2. Physikalische Charakteristika von Radium-223-Dichlorid

Siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1**

Physikalische Charakteristika

Nuklid	Pharmazeutikum	Halbwertszeit [d]	mittlere $\alpha$ -Energie [MeV]	Reichweite Weichteil [mm]
Ra-223 [ $^{223}\text{Ra}$ ]	Radiumdichlorid	11,43	5,78	0,04 – 0,05

Das zur Herstellung des Radiopharmakons benötigte Ra-223 wird als Elutionsprodukt aus einem Ac-227/Ra-223-Generator gewonnen. Ra-223 entsteht darin aus dem Zerfall von Ac-227 im Wesentlichen über den Zerfall des Tochternuklids Th-227 (Halbwertszeit 18,7 d). Innerhalb des Generators dient ein Actiniumharz der Immobilisierung der Mutternuklide (stationäre Phase), um Verunreinigungen des Produktes zu minimieren. Der sechsstufige Zerfall des Ra-223 zum stabilen Pb-207 erfolgt über eine Kette kurzlebiger Tochternuklide und wird von einer Reihe an Alpha-, Beta- und Gammaemissionen mit unterschiedlichen Energien und Emissionswahrscheinlichkeiten begleitet. Ra-223 und dessen ebenfalls therapeutisch wirksame Töchter Rn-219, Po-215, Pb-211, Bi-211 und Tl-207 liegen nach wenigen Stunden im Gleichgewicht vor. Um das Lesen zu erleichtern, wird im weiteren Text darauf verzichtet dieses Gemisch exakt zu benennen und vereinfachend lediglich von Ra-223+ gesprochen. Der mit ca. 95,3 % dominierende Anteil der Zerfallsenergie des Ra-223+ wird in Form von Alphastrahlung (Energiebereich von 5,0 – 7,5 MeV) emittiert. Die restlichen 4,7 % der Energie werden als Beta- (ca. 3,6 %; mittlere Energien von 0,445 MeV und 0,492 MeV) und Gammastrahlung (1,1 %; Energiebereich von 0,01 – 1,27 MeV) emittiert.

#### 3. kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Ein „kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ liegt bei einem Testosteronserumspiegel < 50 ng/dl bzw. < 1,7 nmol/l, drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes mit zweimaligem fünfzigprozentigem Anstieg über den Nadir, einem PSA-Progress trotz angepaßter antihormoneller Erhaltungstherapie, Progression bekannter oder Auftreten neuer ossärer Filiae, nachgewiesen z. B. mittels Skelettszintigraphie [1] vor.

## 4. Symptomatische Knochenmetastasen

Unter symptomatischen Knochenmetastasen sind zwei oder mehr Knochenmetastasen zu verstehen in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Schmerzhaftigkeit, Funktions- bzw. Mobilitätseinschränkung, pathologischer Fraktur, Symptomen tumorbedingter Hyperkalzämie. Darunter sind ebenfalls weitere/verbliebene Knochenmetastasen nach chirurgischen/orthopädischen Interventionen oder perkutaner Bestrahlung auf Grund der Metastasierung zu verstehen.

### B. Hintergrund

Radium besitzt als chemisches Element der zweiten Hauptgruppe physiologische Gemeinsamkeiten mit Calcium und wird selektiv im Knochen und hier insbesondere in Gebieten mit hohem Knochenstoffwechsel [2] wie (Rand-)Bereichen von Knochenmetastasen akkumuliert. Es ist davon auszugehen, dass Ra-223 analog zu Calcium im Hydroxylapatit (der anorganischen Matrix des Knochens) angereichert wird. Der hohe lineare Energietransfer der Alphastrahlung führt in den benachbarten Tumorzellen zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Doppelstrangbrüchen der DNA, wodurch ein zytotoxischer Effekt erzielt wird. Schädigende Auswirkungen auf das Mikromilieu / die Matrix der Metastasen (Osteoblasten und Osteoklasten inbegriffen) tragen ebenfalls zur Wirksamkeit bei. Die Reichweite der Alphateilchen von Ra-223+ in Weichgeweben beträgt deutlich weniger als 0,1 mm (entsprechend etwa 10 Zelldurchmessern), wodurch der schädigende Einfluss auf die Metastasen umgebendes normales Gewebe gering gehalten wird.

### III. Indikationen

Die intravenöse Verabreichung von Radium-223-Dichlorid ist durch die European Medicines Agency (EMA) unter der Nummer EU/1/13/873/001 zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen. Die rechtfertigende Indikationsstellung und Therapie im Sinne der Strahlenschutzverordnung (D) erfolgt durch den fachkundigen Arzt bzw. Facharzt für Nuklearmedizin.

### IV. Kontraindikationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ra-223+ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Es gibt in der zugelassenen Indikation keinen nachgewiesenen Nutzen dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen. Allerdings ist ein Erkrankungsbefall in dieser Personengruppe als äußerst unwahrscheinlich einzustufen.

#### A. Absolute

Es sind in der zugelassenen Indikation keine absoluten Kontraindikationen zur Anwendung von Ra-223+ festgelegt.

#### B. Relative

- Karnofsky-Index < 50 % oder ECOG-Performancestatus > 2 (zumindest bei ambulanter Behandlung, hier ist ggf. eine stationäre Aufnahme zu erwägen)
- Eingeschränkte Knochenmarkreserve:
  - Vor dem ersten Zyklus:
    - absolute Neutrophilenzahl <  $1,5 \times 10^9/l$
    - Thrombozytenzahl <  $100 \times 10^9/l$
    - Hämoglobinkonzentration < 10,0 g/dl
  - Vor den nachfolgenden Zyklen:
    - absolute Neutrophilenzahl <  $1,0 \times 10^9/l$
    - Thrombozytenzahl <  $50 \times 10^9/l$
- Stuhlinkontinenz (bei ambulanter Behandlung, hierbei ist die Therapie stationär durchzuführen)

### C. Risikofaktoren und Vorsichtsmaßnahmen

- Bei Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie, externen Strahlentherapie oder bei Patienten mit fortgeschrittener diffuser Metastasierung des Knochens („Superscan“ in einer Skelettszintigraphie) ist aufgrund des höheren Risikos hämatologischer Nebenwirkungen die Behandlung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter engmaschiger Kontrolle durchzuführen.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht untersucht. Aufgrund der Ausscheidung von Ra-223+ über den Stuhl könnte die daraus resultierende Strahlenexposition des Darms zu einer negativen Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes führen. Ein Einsatz sollte bei Patienten mit akut entzündlichen Darmerkrankungen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.
- Aufgrund der Ausscheidung von Ra-223+ über den Stuhl ist bei Patienten mit Obstipation (z. B. i. R. einer Opioidmedikation) eine vergleichsweise höhere Strahlenexposition des Darms zu erwarten.
- Bei Patienten mit unbehandelter drohender oder bestehender Rückenmarkskompression durch ossäre Metastasen ist die Behandlung gemäß dem klinisch indizierten Therapiestandard abzuschließen, bevor die Behandlung mit Ra-223+ begonnen oder wieder aufgenommen wird.
- Bei Patienten mit Knochenfrakturen, welche einer orthopädischen Stabilisierung bedürfen, muss diese erfolgen, bevor die Behandlung mit Ra-223+ begonnen oder wieder aufgenommen wird. Wartezeiten von sechs bis zehn Wochen sind angebracht bis eine hinreichende Konsolidierung erzielt wurde, in Abhängigkeit vom Röntgenbefund ggf. davon abweichend.
- Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Ra-223+ behandelt werden, besteht das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers. In allen beobachteten Fällen mit Osteonekrose des Kiefers bestand eine vorausgehende oder gleichzeitige Therapie mit Bisphosphonaten (z. B. Zoledronsäure) und vorheriger Chemotherapie (z. B. Docetaxel) [3]. Es ist ungeklärt, ob es sich um das alleinige Risiko der Bisphosphonat-Therapie handelt oder ob das Risiko durch Ra-223+ darüber hinaus erhöht wird.
- Ra-223+ trägt zur kumulativen Strahlenexposition eines Patienten bei, welche mit einem erhöhten Risiko für Malignome (und Erbgutdefekte) verbunden sein kann. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu drei Jahren bisher keine Fälle einer durch Ra-223+-bedingten Krebserkrankung berichtet [3].
- Je nach appliziertem Volumen kann eine Applikationsmenge Xofigo® bis zu 2,35 mmol (54 mg) Natrium enthalten. Dies ist ggf. bei Personen unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.

### D. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen vor.

- Wechselwirkungen mit Calcium, Phosphat und/oder von Vitamin-D können aufgrund der physiologischen Zusammenhänge nicht ausgeschlossen werden.
- Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Ra-223+ kann eine Knochenmarksuppression verstärken (s. o. unter „C. Risikofaktoren und Vorsichtsmaßnahmen“) [3]. Es liegen bislang keine systematischen Ergebnisse über die Kombinationstherapie vor.
- Die Wirksamkeit und Sicherheit zytotoxischer Chemotherapien, die nach einer Behandlung mit Radium durchgeführt werden, sind nicht erwiesen. Die begrenzt verfügbaren Daten zeigen, dass Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Ra-223+ erhielten, ein ähnliches hämatologisches Profil aufwiesen

wie Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Placebo erhielten [3].

## V. Vorgehen

### A. Anforderungen an das Behandlungszentrum

- Die Therapie darf nur in Einrichtungen durchgeführt werden, die
  - D, A: die behördlich erteilte Umgangsgenehmigung für dieses Radiopharmakon vorweisen.
  - CH: über die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) erteilte Umgangsgenehmigung für Radium-223 verfügen.
- Die indikationsstellenden und durchführenden Ärzte müssen
  - D: die entsprechende(n) Fachkunde(n) in Nuklearmedizin vorweisen.
  - A, CH: eine abgeschlossene Facharztausbildung in Nuklearmedizin vorweisen.
- Ärzte, die eine solche Behandlung durchführen, müssen mit der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf vertraut sein. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist notwendig.
- Der Nuklearmediziner ist für die Behandlung, die Nachsorge und deren zeitliche und logistische Koordination mit den direkten Zuweisern und anderen Beteiligten im Rahmen der Therapie verantwortlich. Er muss zur Planung der Therapie die Indikation überprüfen (und verantworten) und vor der Therapie mit dem Patienten ausführlich die technischen und klinischen Aspekte der Therapie besprechen. Eine langfristige Nachsorge muss gewährleistet sein, u. a. um eine onkologische Qualitätskontrolle zu ermöglichen und mögliche Langzeitnebenwirkungen der Therapie zu erkennen. Behandelnde Ärzte sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
  - D: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Abteilung Pharmakovigilanz  
53175 Bonn
  - A: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)  
per elektronischer Meldung über  
<http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/phv-meldung-online-vigiweb/>
  - CH: Regionale Pharmacovigilance-Zentren
- Aufgrund der ausgeprägten strahlenbiologischen Wirkung bestehen hohe Anforderungen an den Strahlenschutz im Rahmen des Umganges mit Ra-223+.
- Die Entsorgung radioaktiver Abfälle entsprechend der Umgangsgenehmigung ist zu gewährleisten (s. S. 13 unter „4. Nachbereitung und Abfallentsorgung“).

### B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie

- Patientenangaben (Alter, Größe, Gewicht).
- Feststellung der Therapieindikation (in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Uroonkologen/Onkologen: Die Zuweisung und Erstvorstellung der Patienten durch ein Prostatazentrum oder eine uroonkologische bzw. onkologische Abteilung mit Expertise in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist wünschenswert, ebenso wie eine Vorstellung in einem interdisziplinären Tumor-Board): kastrationsresistentes Prostatakarzinom, symptomatische Knochenmetastasen, keine bekannten viszerale Metastasen. Lymphknotenmetastasen können vorliegen. Eine Dokumentation der beim Patienten vorliegenden Symptomatik und ihrer Intensität vor Beginn der Behandlung wird empfohlen.



- Ausschluß viszeraler Filiae: Viszerale Filiae treten im Krankheitsverlauf spät auf, häufigstes betroffenes Organ ist die Leber [4]. Grundsätzlich sinnvoll ist eine aktuelle Abdomensonographie (nicht älter als drei Monate). Erst bei schnell ansteigenden PSA-Werten (Verdopplung innerhalb eines Monats) oder bei Werten von über 100 ng/ml ist eine Schnittbildgebung (z. B. (PET/-)CT, MRT) von Thorax und Abdomen sinnvoll, z. B. in Hybridtechnik. Denkbar sind PET/CT- (oder PET/MRT)-Untersuchungen mit [<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin, [<sup>11</sup>C]-Cholin, oder <sup>68</sup>Ga-PSMA.
- Karnofsky-Index und/oder EOCG-Performancestatus
- Vortherapien: Erfolgte Chemotherapien (letzter Zeitpunkt), erfolgte externe Strahlentherapien (Umfang, Zeitpunkt), erfolgte Radionuklidtherapien (Zeitpunkt).
- Laufende Medikation, insbesondere Therapie mit Chemotherapeutika, Bisphosphonaten, Calcium, Phosphat, Vitamin D (s. auch S. 5 f. unter „D. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Aktuelles Skelettzintigramm oder [<sup>18</sup>F]-Fluorid-PET(CT) [5] (nicht älter als drei Monate) mit Nachweis ossärer Metastasen. Bei rascher PSA-Verdoppelungszeit ist eine entsprechende Bildgebung nicht älter als vier Wochen sinnvoll.
- Aktuelles Blutbild (nicht älter als eine Woche vor Therapiebeginn) vor jeder Applikation.

### C. Aufklärung und Anweisungen für den Patienten

Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten mit Bestätigung (Unterschrift) über die Aufklärung zu Wirkung und Nebenwirkungen muss vor erster Applikation vorliegen. Diese muss vom Patienten und einem Arzt in gleicher Sitzung mindestens 24 Stunden vor der geplanten Therapie unterschrieben werden. Unter der Therapie sind alle Zyklen der Behandlung zu verstehen. Die Aufklärung erfolgt einmalig vor der ersten Applikation und muss gegebenenfalls bei unerwarteter Veränderung des Krankheitsverlaufes ergänzt 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 mit Intention der Lebensverlängerung und Minderung ossärer Schmerzen/Komplikationen [6].
- Bestehen Kontraindikationen bzw. werden notwendige Voraussetzungen zur Therapie mit Ra-223+ nicht erfüllt, kann eine Schmerzpalliation durch eine Radionuklidtherapie mit einem Betastrahler erwogen werden.
- Mögliche Nebenwirkungen (Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind nach ihrer Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ):
  - Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen (Grad 3–4 gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“) betreffen die Blutbildung (Entwicklung einer Thrombozytopenie oder Neutropenie). Die Häufigkeit ist dabei abhängig von vorausgegangenen Chemotherapien oder des ossären Befallsmusters (s. S. 5 unter „C. Risikofaktoren und Vorsichtsmaßnahmen“). Aufgrund der Nebenwirkungen kann eine erhöhte Infektionsgefahr oder eine Blutungsgefahr bestehen, selten mit der Notwendigkeit der Übertragung von Blut bzw. Blutprodukten.
  - Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie.
  - Häufig: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie). Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Hautrötung, Schmerzen, Schwellung).
  - Gelegentlich: Lymphopenie.
  - Gelegentlich: Unter begleitender Einnahme von Bisphosphonaten können Osteonekrosen des Kiefers auftreten.

- Ra-223+ trägt zur kumulativen Strahlenexposition eines Patienten bei, welche mit einem erhöhten Risiko für Malignome (und Erbgutdefekte) verbunden sein kann. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. Bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu drei Jahren wurden in klinischen Studien bisher keine Fälle einer durch Ra-223+-bedingten Krebserkrankung berichtet [3].
- Im Falle einer paravenösen Injektion besteht ein Nekroserisiko des Gewebes.

**Tabelle 2**

Mögliche Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie	Lymphopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	

- Das Radiopharmakon wird nach intravenöser Injektion rasch aus dem Blut eliminiert und im Gewebe (vornehmlich im Knochen) angereichert oder ausgeschieden. Ca. 75 % der applizierten Aktivität werden innerhalb einer Woche ausgeschieden, überwiegend via Fäzes (ca. 50 % davon innerhalb der ersten 24 Stunden) und nur ca. 5 % über den Urin. Abhängig vom Zeitpunkt kann sich Aktivität auch in Erbrochenem oder anderen Körperflüssigkeiten finden. Dem Patienten sind Merk-/Informationsblätter für sich bzw. Angehörige oder Pflegende auszuhändigen, die zum Schutz vor Kontamination/Inkorporation Dritter zu entsprechender (Strahlen-)Hygiene anhalten. Bei harninkontinenten stationären Patienten kann die kurzzeitige Anlage eines Blasen-katheters kurz vor bis 24 Stunden nach der Therapie diskutiert werden. Aufgrund der geringen externen Strahlenexposition [7] von Dritten sind beim stuhlinkontinenten Patienten überdies keine außerordentlichen Vorsichtsmaßnahmen oder Einschränkungen der Kontaktzeit erforderlich, Grundsätze im Strahlenschutz sind jedoch generell zu berücksichtigen.

#### D. Vorbereitung des Patienten

- Eine aktuelle Blutbildkontrolle soll ca. eine Woche vor der Radionuklidapplikation durchgeführt werden. Die Zellzahlen sollten die auf Seite 4 unter „B. Relative Kontraindikationen“ angegebenen Grenzwerte nicht unterschreiten. Niedrigere Zellzahlen erhöhen die Gefahr u. a. einer Infektion oder Blutung. Im Fall erniedrigter Werte liegen jedoch keine Daten zur Sinnhaftigkeit z. B. einer Erythrozytentransfusion zur Anhebung des Hämoglobinwertes oder einer Behandlung mit koloniestimulierenden Faktoren vor Beginn der Therapie vor (s. auch S. 15 unter „VI. Offene Fragen“). Wir nehmen daher folgende Einschätzung vor: Vor Beginn der Therapie soll die wahrscheinlichste Ursache der Veränderungen bestimmt werden. Die Applikation ist je nach Erniedrigung der Zellzahlen ggf. zu verschieben und eine Behandlung entsprechend dem Therapiestandard durchzuführen. Grundsätzlich ist die Therapie nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen. Dabei ist die schlechtere Prognose mit weiter reduzierter Lebenserwartung von Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion [8, 9], insbesondere im Hinblick auf den notwendigen Therapiezeitraum bzw. die Gesamtanzahl Therapiezyklen, zu berücksichtigen. Vor Applikation ist eine kurzfristige Verlaufskontrolle angeraten.



Lässt sich auch trotz Behandlung entsprechend dem Therapiestandard keine Stabilisierung erreichen, halten wir die Behandlung nicht für sinnvoll.

- Der Patient muss für die Therapie nicht nüchtern sein. Für eine ausreichende Hydratation sollte Sorge getragen werden.
- Eine vorbestehende Medikation kann unverändert eingenommen werden.

Ausnahmen: Die Zufuhr von Calcium, Phosphat oder Vitamin D sollte einige Tage vor bis zum Folgetag der Therapie pausiert werden. Eine gleichzeitige Medikation mit Zytostatika, Bisphosphonaten und Denosumab sollte einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung unterzogen werden.

- Bei einer Harninkontinenz kann bei stationären Patienten die kurzzeitige Anlage eines Blasenkatheters kurz vor bis 24 Stunden nach der Therapie diskutiert werden, zusätzlich können feuchtigkeitsaufsaugende Unterlagen, Gummiunterlagen oder Windeln sinnvoll sein.

## E. Durchführung der Therapie

- Die Entscheidung über eine stationäre oder ambulante Therapiedurchführung obliegt (i. R. der Umgangsgenehmigung) dem behandelnden Nuklearmediziner. Die ambulante Behandlung stellt den Regelfall dar. Eine stationäre Aufnahme ist jedoch aus medizinischer (Übelkeit, Erbrechen als Therapienebenwirkung) oder strahlenhygienischer Indikation (Stuhlinkontinenz, Diarrhö) bei medizinisch kompromittierten Patienten großzügig zu sehen. Unmittelbar nach Abschluss der Applikation kann der Patient (gemäß der Umgangsgenehmigung (vgl. Regelungen unter „A. Anforderungen an das Behandlungszentrum“ auf Seite 6) entlassen werden. Bei Entlassung sollen Merk-/Informationsblätter für Angehörige bzw. den Patienten aufnehmende Einrichtungen ausgehändigt werden (s. S. 7 f. unter „C. Aufklärung und Anweisungen für den Patienten“). In Deutschland bestehen im zeitnahen Sterbefall nach Therapie für die Erd- oder Feuerbestattung bisher keine Einschränkungen, in der Schweiz ist eine Erdbestattung ohne Einschränkung zulässig. Bei einer Feuerbestattung innerhalb von zehn Tagen nach Therapie ist die Restaktivität abzuschätzen, damit die zulässige Grenze einer Aktivität von maximal 1.000 LA (Bewilligungsgrenze nach Anhang 3 Spalte 10 StSV) eingehalten wird.
- Das Radiopharmakon ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die Applikation sollte über einen Venenverweilkatheter erfolgen, um eine sichere Applikation zu gewährleisten und Infiltrationen zu vermeiden. Die sichere Lage ist vor und während der Therapie zu kontrollieren. Das Radiopharmakon sollte langsam injiziert werden (z. B. innerhalb einer Minute). Der intravenöse Zugang muss vor und nach der Injektion mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden (z. B. Kurzinfusion mit 100 ml). Die Verwendung eines Dreiwegehahnes bietet sich an. Um eine Hautkontamination zu vermeiden empfiehlt sich eine aufsaugende und wasserundurchlässige Abdeckung unter/um den venösen Zugang.
- Im begründeten Verdachtsfall eines Paravasates muss die Applikation sofort gestoppt werden. Der Verdacht kann dann ggf. über eine Messung der lokalen Aktivität erhärtet 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 damit die lokale Strahlendosis reduzieren. Das Auftreten eines Paravasates ist zu dokumentieren.
- Nach Applikation ist der Raum z. B. mit einem geeigneten mobilen Kontaminationsmonitor auf eine Kontamination zu kontrollieren.
- Nebenwirkungen sind symptomatisch zu therapieren (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe).
- Strahlenschutzmaßnahmen:

Grundsätze der Applikation von Radiotherapeutika sind einzuhalten. Inkorporiertes Ra-223+ besitzt eine hohe strahlenbiologische Wirkung. Der dosisrelevante Pfad einer

Inkorporation von Ra-223+ ist die Inhalation. Der direkte Kontakt mit dem Patienten und der Aufenthalt in der Einrichtung sollten deshalb möglichst kurz gehalten werden. Eine Kontamination oder Inkorporation ist grundsätzlich zu vermeiden.

- Bei Anzeichen einer Inkorporation bzw. bei Überschreitung des personenbezogenen Inkorporationsrichtwertes entsprechend des Bewilligungsbescheides (in A) sind unverzüglich Inkorporationsmessungen durchzuführen, z. B. Ausscheidungsanalyse (Stuhl), evtl. Messung im Ganzkörperzähler. Der Inkorporationsrichtwert ist (in A) laut AllgStrSchV zu berechnen.
- Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Inkorporationskontrolle von Personen, die Umgang mit Ra-223+ haben, ist in Deutschland entsprechend der Richtlinie für die physikalische Strahlenschutzkontrolle zur Ermittlung der Körperdosen, Teil 2 individuell zu bestimmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Arbeitsschritte (Dispensierung, Applikation, Entsorgung) von verschiedenen Personen übernommen werden (können). In A ist diese im entsprechenden Bewilligungsbescheid der Behörde ausgewiesen.

## 1. Therapieunterbrechung

Wird die Therapie aus medizinischer Indikation oder anderen Gründen unterbrochen, d. h. das Zyklusintervall über vier Wochen verlängert, erfolgt die Therapie abweichend vom zugelassenen Behandlungsschema mit nachgewiesenem Nutzen. Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass eine Therapieunterbrechung von bis zu vier Wochen (über das Standardzyklusintervall hinaus) keine relevanten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS) hat [11]. Daten zur Auswirkung einer darüber hinaus andauernden Therapieverzögerung liegen nicht vor [11]. Bei längerer Therapieverzögerung sind Therapiealternativen in Erwägung zu ziehen. Dabei muss die individuelle klinische Situation des Patienten bei der Abwägung des Nutzens und der Risiken eines Therapiewechsels in Betracht gezogen werden.

## F. Radiopharmakon

Ra-223+ wird ausschließlich als Fertigpräparat in Form von Ra-223-Dichlorid in wässriger Lösung (Xofigo®) vertrieben. Nach der derzeitigen Spezifikation enthält jede 11 ml Durchstechflasche 6 ml Lösung (6,0 MBq Radium-223-Dichlorid am Referenzdatum). Die spezifische Aktivität von Ra-223+ beträgt 1,9 MBq/ng. Jeder Milliliter Lösung enthält 1.000 kBq Radium-223-Dichlorid, entsprechend 0,53 ng Ra-223+ am Referenzdatum. Das Radium liegt in der Lösung als freies Ion vor.

### 1. Für die Therapie mit Ra-223+ empfohlene Aktivität

- 50 kBq pro kg Körpergewicht. Das zugelassene Behandlungsschema umfasst sechs Injektionen in vierwöchigem Abstand. Sicherheit und Wirksamkeit bei Anwendung von mehr als sechs Injektionen sind nicht untersucht.
- Das einem bestimmten Patienten zu applizierende Volumen wird mit folgenden Werten berechnet:
  - Körpergewicht (KG) des Patienten in kg
  - Dosierung (50 kBq/kg Körpergewicht)
  - Konzentration der Radioaktivität des Arzneimittels am Referenzdatum (entspricht 1.000 kBq/ml)
  - Zerfallskorrekturfaktor (ZK-Faktor), um den radioaktiven Zerfall des Radium-223 zwischen Referenzdatum und Applikationsdatum zu berücksichtigen. Eine Tabelle mit Zerfallskorrekturfaktoren ist jeder Durchstechflasche als Teil der Broschüre (vor der Packungsbeilage) beigelegt.
  - Das einem Patienten zu applizierende Volumen (V) in ml berechnet sich demgemäß:

$$V \text{ (ml)} = \frac{\text{KG (kg)} * 50}{\text{ZK} * 1.000}$$

- Die Radioaktivitätsmenge im dispensierten Volumen ist durch Messung in einem hierfür kalibrierten Aktivimeter zu bestätigen.
- Dosisanpassung:
  - Insgesamt wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahre) Patienten festgestellt. Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.
  - Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Da Ra-223+ weder in der Leber abgebaut noch über die Galle ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Ra-223+ beeinflusst. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.
  - Zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLCR] 50 – 80 ml/min) und normaler Nierenfunktion wurden keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Zu Patienten mit mäßig schwerer (CLCR: 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLCR  $< 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor. Da die Ausscheidung über den Urin jedoch nur wenige Prozent beträgt und der größte Teil der Elimination mit dem Stuhl erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Ra-223+ wesentlich beeinflusst. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird daher eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten. Zu Therapiewirkungen/ Nebenwirkungen unter Dialyse bestehen bisher keine Erfahrungen. Falls möglich sollte eine Dialyse erst ca. 24 Stunden nach Applikation des Ra-223+ durchgeführt werden, da zu diesem Zeitpunkt nur noch ca. 1 % der applizierten Aktivität im Blut enthalten sind. Aus Strahlenschutzgründen sollte die Dialyse in enger Kooperation mit der für die Therapie mit Ra-223+ verantwortlichen Nuklearmedizin durchgeführt werden, ggf. im Rahmen einer stationären Aufnahme in einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit Abklinganlage. Erfahrungen für eine Dialyse mit Ra-223+ liegen derzeit jedoch nicht vor. Da Ra-223+ sich analog zu Kalzium verhält und im Blut in ionisierter Form als dissoziiertes Salz vorliegt, erscheint es prinzipiell möglich, Ra-223 über eine konventionelle Hämodialyse aus dem Blut zu entfernen. Das mit dem Blut des Patienten in Kontakt gekommene Einwegmaterial ist als radioaktiv kontaminiert anzusehen und entsprechend zu entsorgen.

## 2. Dosimetrie

Siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3**

Energiedosen bei Anwendung von Xofigo®

(der Produktinformation mit Stand von November 2013 entnommen [3], s. auch Lassmann et al. [10]):

Zielorgan	Alpha-Strahlung <sup>1</sup> [Gy/MBq]	Beta-Strahlung [Gy/MBq]	Gamma-Strahlung [Gy/MBq]	Gesamtdosis [Gy/MBq]	Variationskoeffizient ( %)
Nebennieren	0	0,00002	0,00009	0,00012	56
Gehirn	0	0,00002	0,00008	0,0001	80
Mammae	0	0,00002	0,00003	0,00005	120
Gallenblasenwand	0	0,00002	0,00021	0,00023	14
Wand des unteren Dickdarmes	0	0,0456	0,00085	0,04645	83
Dünndarmwand	0,00319	0,0036	0,00047	0,00726	45
Magenwand	0	0,00002	0,00012	0,00014	22
Wand des oberen Dickdarmes	0	0,0315	0,00082	0,03232	50
Herzwand	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nieren	0,00299	0,00011	0,00011	0,0032	36
Leber	0,00279	0,0001	0,00008	0,00298	36
Lungen	0	0,00002	0,00005	0,00007	90
Muskulatur	0	0,00002	0,0001	0,00012	41
Ovarien	0	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0	0,00002	0,00009	0,00011	43
Rotes Knochenmark	0,132	0,00642	0,0002	0,13879	41
Osteogene Zellen	1,14	0,0149	0,0003	1,15206	41
Haut	0	0,00002	0,00005	0,00007	79
Milz	0	0,00002	0,00007	0,00009	54
Hoden	0	0,00002	0,00006	0,00008	59
Thymus	0	0,00002	0,00003	0,00006	109
Schilddrüse	0	0,00002	0,00005	0,00007	96
Harnblasenwand	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Uterus	0	0,00002	0,00023	0,00026	28
Gesamtkörper	0,0222	0,00081	0,00012	0,02311	16

<sup>1</sup> Da in den meisten Weichgeweben keine Aufnahme von Ra-223+ beobachtet wurde, wurde der Alphastrahlenanteil an der Gesamtorgandosis bei diesen Organen gleich Null gesetzt.

## G. Herstellung, Qualitätskontrolle, Aktivitätsmessung, Abfallentsorgung

### 1. Herstellung

- Ra-223+ wird ausschließlich als Fertigpräparat (Xofigo®) vertrieben. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Haltbarkeit beträgt 28 Tage.
- Bezüglich der Temperatur sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Die Injektionslösung ist anwendungsfertig, eine weitere Präparation ist nicht erforderlich. Die Dispensierung hat entsprechend der Gebrauchsinformation in der jeweils gültigen Form zu erfolgen. Xofigo® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.
- Ra-223+ darf nur an einer nuklearmedizinischen Einrichtung mit spezieller behördlicher Genehmigung in der Anwendung von offenen radioaktiven Stoffen im medizinischen Bereich gehandhabt werden (s. S. 6 unter „A. Anforderungen an das Behandlungszentrum“). Ra-223+ muss unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierender Strahlung, Kontamination, Inkorporation und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen gehandhabt werden (s. S. 9 f. unter Punkt „Strahlenschutzmaßnahmen“). Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
- Geeignete Spritzen- und Gefäßabschirmungen sind empfohlen, wobei sowohl Plexiglas, -blei als auch Wolframabschirmungen geeignet sind.
- Als Greifwerkzeuge sind Zangen und Pinzetten zu verwenden.

### 2. Qualitätskontrolle

Die Injektionslösung ist anwendungsfertig. Vor der Anwendung ist die Injektionslösung visuell auf Partikel und Verfärbung hin zu kontrollieren.

### 3. Aktivitätsmessung

Die Aktivitätsmessung hat mit Hilfe entsprechend kalibrierter Messeinrichtungen und unter entsprechenden geometrischen sowie volumen- und materialbezogenen Bedingungen zu erfolgen.

### 4. Nachbereitung und Abfallentsorgung

In Xofigo® können herstellungsbedingt langlebige Verunreinigungen mit Th-227 (HWZ = 18,7 d) und Ac-227 (HWZ = 21,8 a) enthalten sein. Daher sind Abfälle, die potentiell mit Radium-223 kontaminiert sind oder Restmengen enthalten, getrennt von anderen Radionukliden in dafür geeigneten Abfallbehältern zu sammeln. Für diese wird der Entsorgungsweg in Deutschland von den jeweiligen Landesbehörden im Genehmigungsverfahren festgeschrieben, oftmals sind diese an die Landes-sammelstellen abzugeben. Wird dieser nicht beschrieben oder daneben alternativ die Entsorgung über eine „Fachfirma“ genannt, darf an einen externen Dienstleister abgegeben werden. In Österreich hängt die Art der Entsorgung vom Bescheid der zuständigen Behörde ab, in der Schweiz sind die radioaktiven Abfälle sechs Monate im behandelnden Institut zwischenzulagern und können dann gemäß der jeweiligen Bewilligung des BAG entsorgt werden.

## H. Dokumentation und Befundbericht

### 1. Dokumentation

Nach der Therapie können Ganzkörperszintigramme zur Dokumentation der Biodistribution angefertigt werden. Wenn dies angestrebt wird, sollten die Szintigramme aufgrund der überlagernden enteralen Ausscheidung ca. sechs Tage nach Applikation erfolgen. Aufgrund der geringen Restaktivität ist die Zählrate folglich gering und die Aufnahmezeiten sind entsprechend anzupassen. Es sollte in mehreren Energiefenstern gemessen werden. Ein Mediumenergiekollimator ist angeraten.



## 2. Befundbericht

Der Arztbrief nach Therapie muss (wie üblich) die relevanten Angaben zum Patienten, detaillierte Informationen zur durchgeführten Therapie sowie Angaben über die vorgesehenen erforderlichen Kontroll-/Nachuntersuchungen enthalten ([ u. unter „K. Nachuntersuchungen“).

### I. Qualitätskontrolle

- Qualitätskontrollen werden gemäß institutionellen Qualitätsmanagement-Programmen durchgeführt. 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 notwendigen Angaben/Befunde und Therapievoraussetzungen müssen vor jedem Therapie-Zyklus überprüft werden (s. Seite 4 unter „B. Relative [Kontraindikationen]“ und S. 6 f. unter „B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie“).

### J. Fehlerquellen

- Fehlberechnung der Aktivität.
- Fehlbemessung der Aktivität.
- Fehlinjektion der Therapiedosis. Für die Applikation muss ein liegender intravenöser Zugang genutzt werden, dessen sichere Lage vor und während der Therapie zu überprüfen ist. Siehe auch unter „E. Durchführung der Therapie“ auf Seite 9 f.

### K. Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen können von mitbehandelnden Ärzten übernommen werden (Urologen/Onkologen sind wünschenswert). Die Ergebnisse sind dem behandelnden Nuklearmediziner obligat zur Kenntnis zu bringen. Hierzu empfiehlt sich eine gemeinsame Besprechung der klinischen Verläufe der behandelten Patienten in angemessenen Zeitabständen.

#### 1. Kontrollen zwischen den Zyklen einer Therapie

- Je nach Ausgangsbefund der Blutwerte und Risikosituation (u. a. eingeschränkte Blutbildung, Anämie) ist ggf. zwei bis drei Wochen nach Ra-223+-Applikation (zumeist Zeitpunkt des Nadir) ein Differential-Blutbild zur Verlaufskontrolle zu veranlassen, bei klinischer Notwendigkeit öfter. Ansonsten einmalige Erstellung eines Differential-Blutbildes eine Woche vor Applikation. Finden sich vor einem weiteren Therapiezyklus Laborwerte, welche außerhalb der empfohlenen Grenzwerte liegen (s. S. 6 f. unter „B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie“), ist eine geeignete Behandlung entsprechend dem Therapiestandard durchzuführen und die Applikation ggf. zu verschieben. Im Falle, dass sich diese Werte trotz angemessener Behandlung nicht innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Anwendung von Ra-223+ wieder erholen, darf die Behandlung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden (s. S. 8 f. unter „D. Vorbereitung des Patienten“). Die Behandlung erfolgt dann abweichend vom zugelassenen Behandlungsschema (s. S. 10 unter „1. Therapieunterbrechung“).
- Bei signifikanter Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Absinken auf Karnofsky-Index < 50 % oder Anstieg ECOG-Performancestatus > 2) ist eine (Skelett-)Bildgebung (z. B. Skelettszintigraphie, (PET)/CT, MRT, s. auch S. 6 f. unter „B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie“) angebracht. Im Falle eines eindeutigen Progresses (Auftreten neuer Filiae) darf die Behandlung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

- Die Kontrolle üblicher Biomarker (z. B. PSA, LDH, CRP, alkalische Phosphatase) zumindest vor dem vierten Therapiezyklus ist sinnvoll. Schwankungen der Biomarker sind im Therapieverlauf nicht unüblich. Ansteigende Werte signalisieren nicht zwangsläufig ein fehlendes Therapieansprechen. Es existieren Hinweise darauf, dass die alkalische Phosphatase den Therapieverlauf eher als der PSA-WERT abzubilden vermag [12]. Zur Objektivierung ist bei im Vergleich zum Ausgangsbefund angestiegenen Werten eine (Skelett-)Bildgebung (z. B. Skelettszintigraphie, (PET)/CT, MRT, s. auch S. 6 f. unter „B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie“) angebracht. Im Falle eines eindeutigen Progresses (Auftreten neuer Filiae) darf die Behandlung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.
- Klinischer Status.

## 2. Intermediär und Langzeit-Nachkontrolle

- Differentialblutbild alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres, danach zunächst halbjährlich, bei klinischer Notwendigkeit öfter.
- Eine (Skelett-)Bildgebung (z. B. Skelettszintigraphie, (PET)/CT, MRT, s. auch S. 6 f. unter „B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie“) sollte in Abhängigkeit von Symptomen, Erkrankungsdauer, Tumorbiologie und bisherigem Verlauf, jedoch spätestens drei Monate nach dem letzten Zyklus erfolgen. Üblich sind im weiteren Verlauf halbjährliche bis jährliche Kontrollen.
- Die Kontrolle üblicher Biomarker (z. B. PSA, LDH, CRP, alkalische Phosphatase) sollte in Abhängigkeit von Erkrankungsdauer, Tumorbiologie und bisherigem Verlauf erfolgen (insofern diese prätherapeutisch erhöht waren). Üblich sind drei- bis sechsmonatige Intervalle, im weiteren Verlauf jährliche.
- Eine klinische Nachuntersuchung sollte in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Tumorbiologie und bisherigem Verlauf erfolgen. Üblich sind drei- bis sechsmonatige Intervalle, im weiteren Verlauf jährliche. Dabei sollte der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt und eine Anamnese bezüglich möglicher symptomatischer Nebenwirkungen und interkurrenter Erkrankungen erhoben werden. Besonderer Wert sollte auf die Dokumentation der posttherapeutischen Knochenmarksfunktion gelegt werden.

## VI. Offene Fragen

Da derzeit keine langfristigen klinischen Erfahrungen mit Ra-223+ vorliegen sollte diese Leitlinie nach zwei Jahren überarbeitet werden.

- Stellenwert von Ra-223+ in der Therapie überwiegend osteolytischer Filiae.
- Einfluß der Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab auf die ossäre Bindung von Ra-223+.
- Einfluß der Einnahme von Kalzium oder Vitamin-D auf die ossäre Bindung von Ra-223+.
- Nutzen und Nebenwirkungspotential von Kombinationstherapien, z. B. Chemotherapie oder Biologika und Ra-223+.
- Nebenwirkungspotential der Therapie bei initial unterhalb der empfohlenen Grenzwerte liegenden Zellzahlen im Blutbild. Sinnhaftigkeit einer Erythrozytentransfusion zur Anhebung des Hämoglobinwertes über die empfohlene Grenze oder begleitende Behandlung mit koloniestimulierenden Faktoren vor Beginn der Therapie mit Ra-223+.
- Wirksamkeit der Therapie bei unvollständiger Zykluszahl oder längeren Intervallen zwischen den Therapiezyklen.

## VII. 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.



## VIII. Literatur

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479
2. Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: alpha therapy with <sup>223</sup>Ra-dichloride. *J Nucl Med* 2014;55:268-274
3. EMA. Xofigo – EPAR – Produktinformation.
4. Pezaro CJ, Omlin A, Lorente D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:270-273
5. Cook G, Jr., Parker C, Chua S, et al. <sup>18</sup>F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with <sup>223</sup>Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res* 2011;1:4
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223
7. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, et al. Radiation safety considerations for the use of (2)(2)(3)RaCl(2) DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys* 2014;106:494-504
8. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-2221
9. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer* 2010;10:284
10. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212
11. Wegener R, Schmickler M-R. Wichtige Informationen zu Xofigo®: temporärer Arzneimittelengpass In; 2014
12. Heinrich D, Parker C, Shan M, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial; 2013