



Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.(0)551.48857-401
Tel. (Presse): +49.(0)551.48857-402
Fax: +49.(0)551.48857-79

Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

A large, stylized atomic symbol is positioned in the background of the page. It features three elliptical orbits in a light beige color, with a central nucleus represented by a grey oval. The orbits are drawn with a double-line effect, giving them a three-dimensional appearance.

Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

– Konsensusempfehlung –

Lu-177-PSMA_160224.docx

Version: 01.2016
Stand: 24.02.2016

RLT mit Lutetium-177 markiertem PSMA (Prostata spezifisches Membranantigen) Antagonist (Lu-177 DKFZ-PSMA-617)

A. Indikation

Da es sich bisher um kein Routineverfahren handelt, erfolgt die Indikationsstellung patientenindividuell und nicht anhand systematisch festgelegter Einschlusskriterien. Die Experten-Runde spricht die Empfehlung aus, dass folgende Voraussetzungen im Regelfall vorliegen sollten:

1. Histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom
2. Nicht-resektable Metastasierung
3. Tumorprogress unter leitliniengerechter Therapie (Kastrationsresistent, nach Xofigo/Abirateron/Enzalutamid, nach Docetaxel/Cabazitaxel oder „unfit for chemotherapy“ festgestellt gemäß Facharztstandard)

Konsultationsfassung 2014, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (034/022OL)

4. Nachgewiesene PSMA Expression des überwiegenden Anteils der Tumormanifestationen in einer aktuellen PSMA Bildgebung (bevorzugt PSMA PET/CT)
5. Ausreichende Knochenmarksreserve
 - a. Leukozytenzahl > 3.000/ μ l
 - b. Thrombozytenzahl > 75.000/ μ l

Bodei L et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800-16.

6. Allenfalls gering eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin < 2xULN
7. AST oder ALT < 5xUNL
8. >6 Wo. Abstand zur letzten myelosuppressiven Vortherapie

B. Begleittherapien

Es liegen keine ausreichenden Daten für mögliche Wechselwirkungen vor.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist für folgende (falls medizinisch indiziert) Begleittherapien wahrscheinlich, dass der beabsichtigte Zusatznutzen gegenüber dem möglichen Risiko einer Wechselwirkung überwiegt:

- a) Antihormonelle Therapie mit LHRH-Analoga (lebenslang gem. S3-Leitlinie) o. Antiandrogenen
- b) Antikoagulation (Risikofaktoren bzgl. thrombembolischer Ereignisse: prokoagulophiler Tumor, Hormontherapie, Immobilisierung)
- c) Steroide (NNR-Insuffizienz nach Zytiga/Prednisolon, ggf. gesteigerter Substitutionsbedarf i.R. Strahleninflammation)
- d) Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasen (Bisphosphonate, XGEVA); Cave: Nierenfunktion

C. Untersuchungen zur Indikationsstellung (Abb. 1)

Obligat

Labor (K, Ca, Kreatinin, LDH, Bili(ges), AST, CRP, kl. BB, AP, PSA), PSMA Bildgebung (bevorzugt PSMA PET/CT)

Fakultativ

MAG3 Nierenzintigraphie, Speicheldrüsenzintigraphie

D. Therapieschema (Abb. 1)

1. Es werden zunächst 2 Therapiezyklen im Abstand von 8 Wochen durchgeführt.
2. Ca. 4-7 Wo. nach 2. Zyklus: bildgebende Re-Evaluation der Indikation.
3. Zyklus (ggf. weitere) nach individueller Indikation.
4. Standardaktivität: 6,0 GBq.
Hintergrund: größte Erfahrung (vgl. DGN-Datenerhebung Teil-1); akute Hämatotoxizität tolerabel; gemäß Ergebnissen der Dosimetrie.

Delker A et al. Dosimetry for 177Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Aug 29.
5. Kumulative Maximalaktivität: elektiv 18 GBq (3 x 6 GBq), bei onkologischem Remissionsdruck bis 37 GBq. (Hintergrund s.u.).
Grenzwert für Dosis-limitierende Toxizität der Niere: 23 Gy (konservativer Schwellenwert); Grenzwert für die nicht Dosis-limitierende Toxizität der Speicheldrüse: 40 Gy.
6. Langsame i.v. Applikation der Therapie. Langsame Freihandinjektion (>30sec) scheint ausreichend; Optional: Perfusor o. Infusomat-Systeme.
7. mindestens 48 bis 72 h stationär.
Hintergrund: Strahlenschutz (analog RJT: Ausscheidung ->Abklinganlage), direkte Gamma-Emission, Dosimetrie
8. Suffiziente Vor-/Begleit-/Nachhydrierung; Fakultativ i.v. oder oral
9. Fakultative Maßnahmen:
 - a) Diuretika/Laxativa zur forcierten Clearance nicht Tumor gebundener Aktivität (vgl. RL StrSchMed).
 - b) Icepacks für Speicheldrüsen (30min vor bis 4h nach Applikation).
 - c) Emesis-Prophylaxe.
 - d) Steroid-Begleitmedikation (bei cerebraler Metastasierung zur Ödem-Prophylaxe ausdrücklich empfohlen).

Therapieschema, Hintergrund:

Aufgrund der bisher vorliegenden Dosimetrie-Daten sind die Speicheldrüsen das Organ mit der höchsten „off-target“ Strahlenexposition. Bei der Radiojodtherapie scheint das Risiko einer Sialadenitis bzw. Xerostomie eher von der individuellen Vulnerabilität als der Organdosis abzuhängen (Jentzen, Nuclear Medicine Communications, 2006). Eine Literatur-Sichtung erbringt postulierte Strahlentoleranzdosen mit einer weiten Spanne von 10 bis 60 Gy. Die durchschnittlich mit 3 x 6,0 GBq Lu-177-PSMA617 erzielten Dosen (Delker et al., EJNMMI 2015) liegen somit im unteren Drittel dieser Spanne, d.h. sind eher konservativ. Da es sich beim metastasierten, hormonrefraktärem PCa. um eine regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung handelt, müssen die Speicheldrüsen nicht regelhaft als dosislimitierende Organe betrachtet werden. Weitere Therapiezyklen sind individuell indizierbar. Der konservative Grenzwert für die Knochenmarksdosis von 2 Gy (Kwekkeboom et al., EJNMMI 2003) wird nur bei einer sehr hohen kumulativen Therapieaktivität überschritten (>50 GBq; Delker et al., EJNMMI 2015). Die maximal mögliche kumulativ-Therapieaktivität wird i.d.R. durch die Nierendosis bestimmt. Konservativer Grenzwert für dieses Organ ist 23 Gy bei einer Fraktionierung von 2 Gy/die (Emami et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991). Unter Berücksichtigung des linear-quadratischen Modells zur biologisch effektiven Dosis bei kontinuierlicher Bestrahlung und den Erfahrungen mit Y-90-DOTATOC bzw. Lu-177-DOTATOC sind 28 Gy für Patienten mit und bis zu 40 Gy ohne weitere renale Risikofaktoren, wie z.B. arterieller Hypertonus oder Diabetes, möglich (Ref. s.u.). Somit wären kumulativ bis zu 37 GBq (37GBq x 0,6 Gy/GBq = 22,2 Gy) noch als konservativ anzusehen.

Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):417-22. Epub 2003 Jan 9.

Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. 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 Oct;35(10):1847-56. doi: 10.1007/s00259-008-0778-1. Epub 2008 Apr 22.

Dosimetrie (Abb. 2)Minimal empfohlen:

- 20 min p.i.: BE
- 60 min p.i.: BE
- 2 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie (zuvor Urinaktivität sammeln), BE
- 24 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie, BE
- 48 h p.i.: BE
- 72 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie, BE

Eine Patienten-individuelle Dosimetrie sollte mindestens zum Zeitpunkt des ersten Zyklus erfolgen. Die gültigen Richtlinien zu Strahlenschutz und Dokumentation sind zu beachten.

Elektiv empfohlen:

- 20 min p.i.: BE
- 60 min p.i.: BE
- 2 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie (zuvor Urinaktivität sammeln), BE
- 24 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie plus SPECT/CT Abdomen, BE
- 48 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie plus SPECT Abdomen, BE
- 72 h p.i.: Ganzkörperszintigraphie plus SPECT Abdomen, BE
- 7 d p.i.: Ganzkörperszintigraphie plus SPECT Abdomen, BE

(mindestens eine SPECT/CT; alternativ eine CT Abdomen zur Schwächungskorrektur)

Nachsorge (Abb. 1)

1. per Laborparameter:

Obligat (4-wöchentlich):

K, Ca, Kreatinin, LDH, Bili(ges), AST, CRP, kl. BB, AP, PSA

Fakultativ (oder 8-wöchentlich):

Na, Diff. BB, Testosteron, TSH, Gerinnung, Urin-Stix

2. klinische Untersuchung

8-wöchentlich (zu jedem Zyklus, einmalig i.R. der Erfolgskontrolle nach RL StrSchMed)

3. Bildgebung:

Obligat

Nach je 2 Zyklen PSMA Bildgebung (bevorzugt PSMA PET/CT)

Fakultativ

Nach je 2 Zyklen MAG3 Nierenzintigraphie, Speicheldrüsenszintigraphie (bei Re-Evaluation der Indikation)

Abb.1: Übersicht: Therapie und Nachsorge mit obligaten Untersuchungen

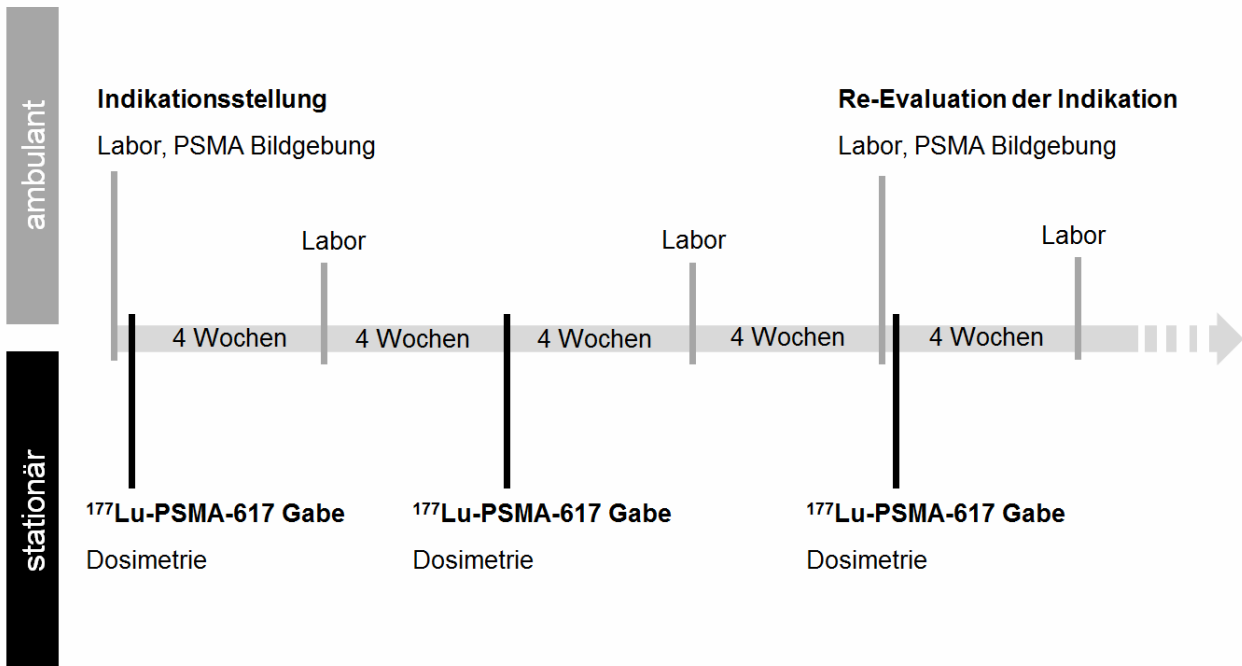


Abb. 2: Übersicht: Dosimetrie minimal und elektiv

