

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore

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

Autoren

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. Pöppel¹¹, D. Hörsch¹², M. A. Walter¹³, R. P. Baum¹⁴

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

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

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)

Schlüsselwörter

Neuroendokriner Tumor, NET, NEN, Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, PRRT, Leitlinie, DOTATOC, DOTATATE

Zusammenfassung

Diese Handlungsempfehlung soll eine Grundlage für die Qualitätssicherung der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) von Patienten mit somatostatinrezeptorexprimierenden Tumoren schaffen, die z. Zt. in Deutschland bei fehlenden gleichwertigen oder besseren Therapiealternativen im Rahmen eines individuellen Heilversuches erfolgt. Sie wurde interdisziplinär erarbeitet und enthält neben der Definition, allgemeinen Zielsetzung und den klinischen Hintergrundinformationen Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen der PRRT. Im Mittelpunkt stehen die Anforderungen, die an das Behandlungszentrum gestellt werden, wie die enge Zusammenarbeit aller an der Behandlung des Patienten beteiligten Fachgebiete. Weiterhin wird spezifiziert, welche Untersuchungsbefunde vor der Durchführung 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.

English title

Guideline for the peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for patients with somatostatin receptor expressing tumours

Keywords

Neuroendocrine Tumour, NET, NEN, peptide receptor radionuclide therapy, PRRT, Guideline, DOTATOC, DOTATATE

Abstract

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 multi-disciplinary tumour board.

I. Zielsetzung

Ziel dieser Handlungsempfehlung ist die Unterstützung des Arztes für Nuklearmedizin bei der Auswahl und Betreuung geeigneter Patienten, bei denen eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) aufgrund eines – in der Regel progredienten – somatostatinrezeptorexprimierenden 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.

II. Definitionen und Hintergrund

A. Definitionen

- Unter einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) eines somatostatinrezeptorexprimierenden Tumors versteht man die systemische oder loko-regionale intravasale Injektion eines mit einem β -Strahler (üblicherweise Yttrium-90 oder Lutetium-177) markierten Somatostatinrezeptorliganden.
- Somatostatinrezeptorexprimierender 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):

Tabelle 1

Physikalische Charakteristika

Nuklid	Pharmazeutikum	Halbwertszeit [d]	max. β -Energie [MeV]	max. Reichweite Weichteil [mm]	mittlere β -Energie [MeV]	mittlere Reichweite Weichteil [mm]	γ -Energie [keV]
Yttrium-90 [^{90}Y]	DOTATOC/ DOTATATE	2,7	2,281	ca. 11	0,94	3,6	-
Lutetium-177 [^{177}Lu]	DOTATOC/ DOTATATE	6,7	0,497	ca. 2	0,149	0,5	113 208

B. Hintergrund

Spezielle Tumorentitäten, insbesondere neuroendokrine Neoplasien (NEN), Phäochromozytome/Paragangliome und Neuroblastome, aber auch medulläre Schilddrüsenkarzinome, Merkelzellkarzinome u. a. weisen einen gesteigerten Besitz an Somatostatinrezeptoren auf. Häufigkeit und Intensität der sst-Expression unterscheiden sich dabei zwischen den verschiedenen Entitäten. Die Diagnosestellung von NEN ist in den letzten 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 darin 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 (gastroentero-pankreatische-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 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 verschiedenen Therapieoptionen gegeneinander empfiehlt sich eine individuelle Therapieentscheidung und -planung im interdisziplinären Tumorboard.

III. Indikationen

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung der radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptorliganden zur PRRT existiert derzeit nicht. Die Entscheidung zur PRRT und/oder zur Fortführung einer PRRT erfolgt daher jeweils 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: geringer (Grad 1), gleich (Grad 2), höher als in normalem Lebergewebe (Grad 3) oder höher als im normalen Milzgewebe (Grad 4) [24]. 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 Standardized Uptake Values (SUV_{max}) korreliert [26].

IV. Kontraindikationen

A. Absolute

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

B. Relative

- 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 Mio. / μl
 - Leukozyten < 3000 / μl , Lymphozyten < 1000 / μl
 - Thrombozyten < 80 Tsd. / μl
- Eingeschränkte Nierenfunktion: Abgeschätzte (z. B. gemäß MDRD-Formel) oder nuklearmedizinisch bestimmte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) oder tubuläre Extraktionsrate (TER) $< 70\%$ der altersbezogenen Norm.

C. Risikofaktoren und im Rahmen der PRRT zu ergreifende Maßnahmen

Siehe diesbezüglich auch unter Punkt V. G. und V. H.

- 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 bereits bestehender Dialysepflicht wurde bisher nur in Einzelfällen berichtet [23]. Der Verzicht auf eine Volumenbelastung, insbesondere Infusionen zur Nierenprotektion (s. unter Punkt V. E.) 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 Tumorlast wurde bisher über keine relevante Hepatotoxizität berichtet. Die Kombination aus eingeschränkter Leberfunktion und hoher metastatischer Tumorlast 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 Tumorwachstum 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 (s. unter Punkt V. E.) beachtet werden.

V. Vorgehen

A. 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 radioaktiv-kontaminierter 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.

B. Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Durchführung der Therapie

- Patientenangaben (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, exakte histologische Diagnose einschließlich Proliferationsrate [Ki-67/MiB1]).
- Begründung der Therapienotwendigkeit (s. unter III.).
- Laufende Medikation, insbesondere eine Therapie mit Somatostatinanaloga (s. u.).
- Aktuelles Szintigramm oder PET(VCT) (nicht älter als drei Monate) mit einem diagnostisch radioaktivmarkierten Somatostatinrezeptorliganden zur Abschätzung der Intensität der Traceranreicherung und des Erkrankungsausmaßes. 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 (s. unter Punkt IV. C.) sind exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in Form einer Nierenszintigraphie (s. u.) mit Bestimmung GFR oder TER zu bevorzugen.
- Aktuelles Nierenszintigramm (nicht älter als zwei Wochen vor Therapiebeginn) vor Durchführung des 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).

C. Aufklärung und Anweisungen für die 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].
- Mögliche Nebenwirkungen (Nebenwirkungen Grad 3-4 gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)“) [12-14, 28, 31, 32]:
 - In bis zu 25 % während oder kurz nach Aminosäurekoinfusion Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden. Üblicherweise sind diese Symptome nach Beendigung der Aminosäurekoinfusion deutlich rückläufig bzw. werden durch ein Antiemetikum beherrscht.

- Unter 15 % transiente (evtl. auch 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/-produkten.
- 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 ⁹⁰Y-markierte Somatostatinanaloga, für ¹⁷⁷Lu-markierte Somatostatinanaloga existieren Hinweise auf eine nur geringe Nephrotoxizität [12, 13, 28, 32].
- Um 1 % Entwicklung einer Karzinoidkrise bei sekretorischen NET, welche intensivmedizinische Behandlung erfordern kann.
- Unter 1 % schwere Leberfunktionsstörungen (Patienten mit extensiven hepatischen Filiae.)
- Unter 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 waschen 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 feuchtigkeitsaufsaugende Unterlagen, Gummiunterlagen oder Windeln sinnvoll sein.
- Innerhalb der ersten Woche nach der PRRT sollten Männer beim Sexualverkehr Kondome tragen.
- Aus Vorsichtsgründen (u. a. auch 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.

D. Vorbereitung des Patienten

- Der Patient muss für die Therapie nicht nüchtern sein. Für eine ausreichende Hydratierung muss Sorge getragen werden. Eine vorbestehende Medikation kann unverändert eingenommen werden, Ausnahmen: Somatostatinanaloga (s. u.), Chemotherapeutika, es sei denn in Verwendung als „Radiosensitizer“ [33].
- Inkontinente Patienten sollten am Therapietag und dem Folgetag mit einem Blasen-dauerkatheter versorgt werden.
- Vorbestehende Somatostatinanaloga-Therapie:
Üblich ist ein prätherapeutisches Absetzen von Somatostatinanaloga, da eine Konkurrenz mit der Therapiesubstanz am Somatostatinrezeptor möglich ist. Somatostatinanaloga existieren in kurz- und langwirksamer Formulierung. 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 Somatostatinanalogatherapie 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 Somatuline[®]) vor der Therapie. Bei klinischer Notwendigkeit kann eine Umstellung der Depotpräparate auf die s. c.-Gabe erfolgen, wodurch eine kurzfristigeres Absetzen ermöglicht wird.

- Prämedikation

Zur Verringerung/Verhinderung einer möglichen Übelkeit, welche aminosäureinfusionsbedingt im Rahmen der Nephroprotektion (s. u.) oder therapieassoziiert sein kann ist eine Prämedikation angezeigt, ggf. Wiederholung unter Therapie:

- Antiemetika, üblich sind Serotoninrezeptorantagonisten (5-HT₃-Antagonisten, wie Ondasetron, z. B. 8 mg), welche kurz vor PRRT als intravenöse Kurzinfusion verabreicht werden, sowie Metoclopramid (MCP) als Tropfen, Tabletten, oder i. v.
- Potente Kortikosteroide (z. B. 4 mg Dexamethason), welche kurz vor PRRT intravenös verabreicht werden.

E. Intratherapeutische Nephroprotektion

Die tubuläre Reabsorption der markierten Somatostatinanaloge führt zu einer erhöhten renalen Strahlenexposition, insbesondere der strahlensensitiven Glomeruli. Die Nieren sind deshalb das kritische Organ im Rahmen der PRRT. Bestimmte Risikofaktoren (s. Punkt C.) 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 Infusions-schemata, wobei Kombinationen daraus möglich sind. Weite Verbreitung findet das Eintages-Aminosäurekoinfusionsprotokoll (s. u.), die weiteren Schemata sind insbesondere bei einem höheren Risiko der Nephrotoxizität angebracht.

1. 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 (s. o.). Die konzentrierte Aminosäureinfusion kann Elektrolyt- und pH-Wertverschiebungen hervorrufen, davon ist insbesondere der Kaliumspiegel betroffen. Hochgradig konzentrierte Lösungen sind deshalb zu vermeiden. Nach Beendigung der Aminosäurekoinfusion sollte zumindest eine Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen, weitere regelmäßige Laborkontrollen, ggf. engmaschig sind angezeigt.

a. Eintagesprotokoll

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

b. Dreitagesprotokoll

1. Tag: Eine Infusionslösung* bestehend aus 25 g Lysin und 25 g Arginin in zwei Litern isotonomischer 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 Infusionslösung* bestehend aus 12,5 g Lysin in 0,5 Litern isotonomischer Kochsalzlösung wird zweimal täglich über drei Stunden infundiert.

2. Aminosäure-Koinfusion und gelatinebasierter Plasmaexpander – Eintagesprotokoll

Die Koinfusion gelatinebasierter Plasmaexpander kann die renale Aufnahme/Retention radioaktiv-markierter Somatostatinanaloge 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 unter 0,01 % der Anwendungen Nebenwirkungen Grad 3-4 gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)“) [36]. Deren rechtzeitige Erkennung (durch Überwachung des Patienten, inkl. seiner Vitalparameter) und umgehende Behandlung muss sichergestellt sein.

Eine Infusionslösung* 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 Aminosäure-Koinfusion.

F. 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-assoziiierter 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: Erhebung 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 V. a. ein 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 damit die lokale Strahlendosis reduzieren. Das Ereignis ist zu dokumentieren.
- Die PRRT kann
 - mit Standardtherapieaktivitäten,
 - individualisiert, angepasst an klinische Parameter (z. B. Körperoberfläche, Nierenfunktion, Vortherapie, oder eine Kombination mehrerer Parameter),
 - dosimetriebasiert

erfolgen.

Dosimetriebasierte Regime sind wünschenswert, jedoch in der klinischen Routine selten implementiert. Überwiegend kommen daher die Regime unter Punkt a) und b) zur Anwendung. Auf die prätherapeutische Dosimetrie wird in dieser Leitlinie nicht weiter eingegangen.

*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.

- Prospektive Studien zum direkten Vergleich der optimalen Wahl von Therapienuklid und Somatostatinanalogon, Einzeltherapieaktivität, Therapieintervall und kumulativer Therapieaktivität existieren nicht. Die Therapigestaltung 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 unter Punkt F. aufgeführten Therapieschemata sollen zur Orientierung dienen. Kombinationsschemata ⁹⁰Y- und ¹⁷⁷Lu-markierter Somatostatinanaloga sind möglich [39].

G. Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Begleiterkrankungen

1. Schwere Herzinsuffizienz

Eine Volumenüberladung im Rahmen der Hydrierung und Nephroprotektion (s. u.) 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).

2. Nephrolithiasis

Eine Mobilisierung von Nierensteinen im Rahmen der gesteigerten renalen Ausscheidung ist möglich. Ggf. muss das Infusionsschema angepasst werden (s. vorangehender Abschnitt).

H. Spezielle Maßnahmen bei Patienten mit Risikofaktoren

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

1. 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.

2. 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 Therapie und erst mit zeitlichem Abstand nach der Therapie (z. B. 14 Tage) erfolgen.
- Ggf. prätherapeutische Stammzellseparation bei Patienten mit deutlich beeinträchtigter Blutbildung. Die Stammzellgewinnung sollte mit zeitlichem Abstand vor Therapie (z. B. 14 Tage) abgeschlossen sein.

I. 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, s. u. Punkt J.) 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 radionuklid-markierten Somatostatinanalogon erfolgen.

J. Radioaktive Pharmaka

1. Für die Therapie mit ^{90}Y - und ^{177}Lu -markierten Somatostatinanaloga gebräuchliche Protokolle [5, 12, 13, 31]

a. ^{90}Y -markierte Somatostatinanaloga (z. B. ^{90}Y -DOTATOC, ^{90}Y -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

2. ^{177}Lu -markierte Somatostatinanaloga (z. B. ^{177}Lu -DOTATE, ^{177}Lu -DOTATOC)

- Therapieaktivität: 5,5-7,4 GBq
- Anzahl Therapiezyklen: 3-5
- Zyklusintervall: 10-12 Wochen

3. Dosimetrie

S. Tabelle 2, S. 13.

K. Herstellung, Qualitätskontrolle, Aktivitätsmessung

1. Herstellung

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

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

Tabelle 2 Absorbierte Strahlendosen gemäß veröffentlichter PRRT-Studien bei Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC bzw. ^{177}Lu -DOTATATE
(Zusammenstellung verschiedener Quellen, modifiziert nach [4])

Radiopharmakon	^{90}Y -DOTATOC		^{177}Lu -DOTATATE	
Zielorgan	Absorbierte Dosis pro injizierte Aktivität [Gy/GBq]*	Quelle	Absorbierte Dosis pro injizierte Aktivität [Gy/GBq]*	Quelle
Knochenmark	0,03±0,01	40, 41	0,07±0,01	42
	0,17±0,02	43	0,04±0,02	44
	0,09 (0,03-0,18)	45	0,02±0,03	46
	0,05±0,00	47		
	0,06±0,02	48		
	0,12±0,02 (Kinder/ Jugendliche)	49		
Nieren	6,05 (ohne Protektion)	50	1,65±0,47 (ohne Protektion)	42
	4,3 (3,4-7,4) (rechte Niere) 3,7 (1,9-7,6) (linke Niere)	51	0,88±0,19 (mit Protektion)	42
	3,84±2,02 (ohne Protektion)	41	0,9±0,3	44
	2,84±0,64	43	0,72±0,31 (rechte Niere) 0,59±0,17 (linke Niere)	52
	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	41	0,41±0,25	52
	0,92±0,35	43	0,21±0,08	42
	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		

* Mittelwert ± SD oder Median, Spanne

1. 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.

2. Aktivitätsmessung

Die Aktivitätsmessung hat auf entsprechend kalibrierten Messeinrichtungen und unter entsprechenden geometrischen sowie volumen- und materialbezogenen (Plastikspritzen/Glasfläschchen) Bedingungen zu erfolgen (insbesondere bei ^{90}Y -Präparaten).

L. Dokumentation und Befundbericht

1. 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.

a. ^{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.

b. ^{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 Tumorerläsion sollten generiert werden. Eine CT-basierte Bestimmung der Tumor- und Organvolumina ist wünschenswert (patientenindividuelle Dosimetrie).

2. 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 (s. u.).

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

M. 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 (s. unter Punkt B.) müssen vor jedem PRRT-Zyklus erneut überprüft werden.

N. 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. Siehe auch oben unter E.
- Störende Begleitmedikation.

O. Kontroll-/Nachuntersuchungen

1. 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 Tumorlast Leberenzym-/funktionswerte (AP, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Prothrombinzeit, 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.

2. 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 (s. o.) 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, Tumorbiologie 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, Tumorbiologie 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 (5-HIES) im 24-Stunden-Urin kontrolliert werden.

- Regelmäßige klinische Nachuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Tumorbilologie 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.

VI. 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.

VII. Literaturverzeichnis

1. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniwski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 71-73.
2. 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. *Annals of Oncology* 2012; 23: vii120-vii123.
3. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group obotEGW. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23: vii124-vii130.
4. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisiol TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Published online: 07 February 2013. http://eanm.org/publications/guidelines/2013_published_RNTC_IAEA_EANM_SNMMI_Guidance_Paper_PRRNT.pdf
5. International Atomic Energy Agency (Ed.): Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) for Neuroendocrine Tumours. http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf
6. 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.
7. Anlauf M, Gerlach P, Raffel A, Schott M, Baum R, Pavel M, Klöppel G. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Der Onkologe* 2011; 17: 572-582.
8. Hörsch D, Grabowski P, Schneider CP, et al. Current treatment options for neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc)* 2011; 47: 773-786.
9. 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.

10. 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.
11. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523.
12. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130.
13. 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.
14. Bushnell DL, Jr., O'Doriso TM, O'Doriso MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652-1659.
15. 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.
16. Caplin M, Sundin A, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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
27. 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.

28. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -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 (^{90}Y) -DOTATOC 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 ^{90}Y -conjugates: clinical application with ^{90}Y -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 (^{90}Y) -DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (^{177}Lu) -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 ^{177}Lu -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. B. Braun Melsungen AG: Gelafundin 4 % Infusionslösung – FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Juli 2008.
37. Kratochwil C, Giesel FL, Lopez-Benitez R, et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous ^{68}Ga -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, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with $[(^{90}\text{Y})\text{-DOTA}]\text{-TOC}$ versus $[(^{90}\text{Y})\text{-DOTA}]\text{-TOC}$ plus $[(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA}]\text{-TOC}$ in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1100-1106.
40. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. 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 $(^{111}\text{In})\text{-DOTA-Tyr(3)-octreotide}$: implications for internal radiotherapy with $(^{90}\text{Y})\text{-DOTATOC}$. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 877-886.
42. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. $[(^{177}\text{Lu})\text{-DOTAOTyr3}]\text{octreotate}$: comparison with $[(^{111}\text{In})\text{-DTPAO}]\text{octreotide}$ in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1319-1325.
43. Forrer F, Uusijarvi H, Waldherr C, et al. A comparison of $(^{111}\text{In})\text{-DOTATOC}$ and $(^{111}\text{In})\text{-DOTATATE}$: biodistribution and dosimetry in the same patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1257-1262.
44. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Muller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 406-416.
45. Rodrigues M, Traub-Weidinger T, Li S, Ibi B, Virgolini I. Comparison of ^{111}In -DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide and ^{111}In -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 (111)In-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, Macke HR, Krenning EP. 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, Sundin A, Lundqvist H. 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 1 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.