

Theranostik

Lukas Lunger, Matthias Eiber und Matthias M. Heck

Inhaltsverzeichnis

Grundprinzip der Radioligandentherapie – 94

Anwendung und Durchführung der PSMA-
Radioligandentherapie – 95

Wirksamkeit der Radioligandentherapie mit Lu177 – 96

Wirksamkeit der Radioligandentherapie mit Ac225-PSMA – 97

Dosimetrie und Nebenwirkungen der PSMA-
Radioligandentherapie – 97

Fazit – 99

Literatur – 99

Der Begriff „Theranostik“ in der Nuklearmedizin beschreibt die enge Verzahnung von Diagnostik und Therapie mithilfe von Radioliganden, die gegen dasselbe Target gerichtet sind und entweder mit diagnostisch oder therapeutisch wirkenden Radionukliden markiert werden können.

Grundvoraussetzung der Theranostik ist die ausreichende, möglichst selektive Expression eines geeigneten Oberflächenproteins, um in weiterer Folge eine ausreichende Bindung des Radioliganden am Tumor zur Darstellung und Therapie zu gewährleisten. Für die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms konnten bereits verschiedene Liganden gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) entwickelt werden. Dieses Kapitel beschreibt die neuen Möglichkeiten der therapeutischen Anwendung theranostischer Medikamente in der Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Grundprinzip der Radioligandentherapie

PSMA ist ein Transmembranprotein, das in Prostatakarzinomzellen im Vergleich zu gutartigem Prostatagewebe überexprimiert wird.

Die Expression von PSMA nimmt im Krankheitsverlauf des metastasierten Prostatakarzinoms zu und steigt im kastrationsresistenten Stadium an.

PSMA selbst weist an seiner extrazellulären Domäne eine katalytische Bindungsstelle auf, die nach Ligandenbindung zur Internalisierung des gesamten Komplexes in die Zelle führt. Diese Eigenschaft kann zur Radioligandentherapie (RLT) genutzt werden. Die Internalisierung eines radionuklidmarkierten Liganden im Rahmen der RLT kann daher als intravenöse, gerichtete Strahlentherapie verstanden werden. Abb. 1 illustriert diesen Wirkmechanismus.

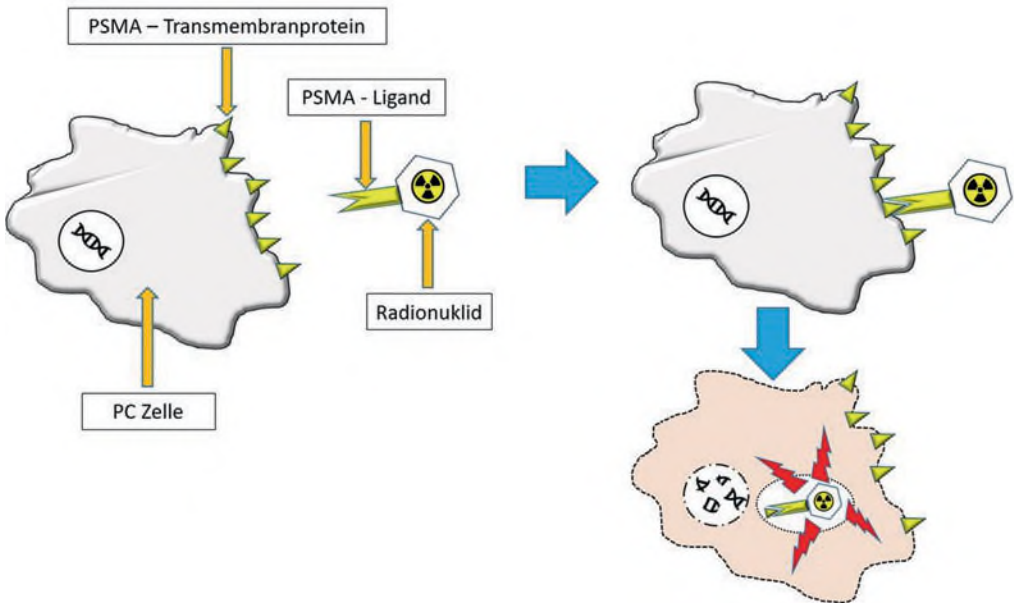


Abb. 1 Prinzip der Radioligandentherapie. PSMA = prostataspezifisches Membranantigen. PC = Prostatakarzinom

Als therapeutische Liganden finden in der klinischen Routine derzeit PSMA-617 und PSMA-I&T („Imaging & Therapy“) Verwendung. Derzeit liegen keine Daten zum direkten Vergleich beider Liganden vor; Erfahrungen und Ergebnisse bisheriger Studien deuten jedoch auf eine große Ähnlichkeit im Nebenwirkungsprofil und in der therapeutischen Effektivität hin. Während PSMA-617 aufgrund prospektiver Studienergebnisse inzwischen in den USA und Europa zugelassen ist, wird PSMA-I&T auf der Basis von retrospektiven Studienergebnissen als „compassionate use“ angewendet. Zur vereinfachten Lesbarkeit wird daher auf eine namentliche Unterscheidung beider Liganden verzichtet und beide Liganden in weiterer Folge unter „PSMA“ zusammengefasst.

Als therapeutisches Radionuklid wird in der klinischen Routine v. a. der niedrig-energetische Betastrahler Lutetium-177 (Lu177) eingesetzt. Dieses Radionuklid zeichnet sich durch eine Eindringtiefe der emittierten Strahlung von bis zu 3 mm aus; hierdurch kann sich die Strahlenwirkung gezielt und direkt an der Metastase entfalten, ohne schwerwiegende Schädigung umliegenden, gesunden Gewebes. Des Weiteren findet der hoch-energetische Alphastrahler Actinium225 (Ac225) Anwendung. Im Gegensatz zum Betastrahler Lu177 zeigt die Behandlung mit dem Alphastrahler Ac225 eine noch geringere Gewebepenetration von ca. 0,04 mm mit jedoch höherer linearer Energieübertragung. Bisherige Ergebnisse bei Anwendung von Alphastrahlern deuten auf eine vielversprechende Wirksamkeit hin, die allerdings mit einem ungünstigeren Nebenwirkungsprofil einhergeht. Die folgenden Abschnitte beleuchten die Anwendung, die Wirkung und die Nebenwirkungsprofile beider Therapien beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC).

Anwendung und Durchführung der PSMA-Radioligandentherapie

Während für Lu177-PSMA bereits eine erfolgreich abgeschlossene Phase-III-Studie beim mCRPC vorhanden ist, liegen für die Therapie mit Ac225-PSMA bislang nur wenige Studiendaten vor.

Grundsätzlich, unabhängig vom gewählten Radionuklid, setzt die PSMA-RLT eine ausreichende PSMA-Expression der Metastasen voraus, nachgewiesen durch PSMA-Positronenemissionstomografie/Computertomografie (PET-CT). Derzeit wird vor geplanter PSMA-RLT meist ein maximaler Standardaufnahmewert (SUV_{max}) der Metastasen von mindestens dem 1,5-Fachen des mittleren Standardaufnahmewerts (SUV_{mean}) der Leber empfohlen.

Vor geplanter PSMA-RLT ist eine ausreichende PSMA-Expression der Metastasen mittels einer PSMA PET/CT Untersuchung nachzuweisen.

Nach langsamer, intravenöser Applikation von Lu177-PSMA (über 5–15 min) wird eine posttherapeutische Szintigrafie an den Tagen 1 oder 2 nach der Behandlung zur Beurteilung der In-vivo-Verteilung des Medikaments durchgeführt. Aufgrund der Strahlenschutzbestimmungen in Deutschland müssen sich Patienten nach Applikation für mindestens 48 h in einer überwachten nuklearmedizinischen Station aufhalten.

Das bildgebende und klinische Therapieansprechen unter Lu177-PSMA wird in der Regel nach 2 Zyklen der Therapie beurteilt; in Abhängigkeit hiervon kann die Therapie auf bis zu 4–8 Zyklen erweitert werden, das Intervall zwischen 2 Zyklen beträgt meist 6 Wochen.

Da die Anwendung des Alphastrahlers Ac225-PSMA sehr fortgeschrittenen Stadien vorbehalten ist, erfolgt hier eine erste bildgebende und klinische Verlaufskontrolle bereits nach dem 1. Therapiezyklus, ungefähr 6 Wochen nach Beginn der Therapie. In Abhängigkeit des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils können Patienten mehrere Zyklen Ac225-PSMA durchlaufen.

Wirksamkeit der Radioligandentherapie mit Lu177

Die ersten Studien mit Lu177-PSMA-RLT waren zunächst retrospektiv und limitiert durch kleine Fallzahlen an Patienten, die konventionelle Therapielinien ausgeschöpft hatten. Kürzlich publizierte, prospektive Daten bestätigten nun die Wirkung von Lu177-PSMA in der 3. Therapielinie.

Die Wirkung der Lu177-PSMA-RLT wurde mittlerweile als Drittlinientherapie im Rahmen prospektiver Studien bestätigt.

Die erste prospektive Studie mit Lu177-PSMA war die einarmige, monozentrische Phase-II-Studie „LuPSMA“, die das Ansprechen an 30 Patienten nach Standardtherapieoptionen (einschließlich Taxanchemotherapie und Androgenrezeptor [AR]-Targettherapie) untersuchte (Hofman et al. 2018). Primäre Endpunkte waren neben Toxizität und Lebensqualität das biochemische Ansprechen (Abfallen des PSA-Wert $\geq 50\%$) und das bildgebende Therapieansprechen. Die Studie zeigte einen PSA-Abfall $\geq 50\%$ bei rund 57 % der Patienten. Langzeitergebnisse derselben Kohorte einschließlich 20 zusätzlicher Patienten unterstrichen die Beobachtungen: Rund 64 % der Patienten hatte einen PSA-Abfall $\geq 50\%$. Unter den bildgebend (nach RECIST 1.1) auswertbaren Fällen sprachen 56 % der Patienten auf die Therapie an (definiert als komplettes, partielles und stabiles Therapieansprechen). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 13 Monaten.

Die zulassungsrelevante internationale Phase-III-Studie „VISION“ konnte schließlich einen Gesamtüberlebensvorteil für die Lu177-PSMA-Therapie nachweisen (Sartor et al. 2021). Alle eingeschlossenen Patienten mussten mit mindestens einer Androgentargettherapie und mindestens einer taxanbasierten Chemotherapien vorbehandelt worden sein. Bei allen Patienten wurde ein prätherapeutisches Gallium-68-PSMA-PET-CT durchgeführt, um eine ausreichende PSMA-Expression zu sichern. Insgesamt wurden 831 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 177Lu-PSMA in Kombination mit erlaubter Standardtherapie oder eine alleinige Standardtherapie. Primäre Endpunkte dieser Studie waren das bildgebende progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren das objektive Therapieansprechen, die Krankheitskontrollrate sowie die Zeit bis zu symptomatischen Skelettereignissen (z. B. pathologische Frakturen). Die Ergebnisse der Studie zeigten für beide primären Endpunkte einen Vorteil für Lu177-PSMA in Kombination mit Standardtherapie. Sowohl das bildgebend progressionsfreie Überleben (Hazard Ratio [HR] 0,4; 95 %-KI 0,29–0,57) als auch das Gesamtüberleben (HR 0,62; 95 %-KI 0,52–0,74) waren signifikant verlängert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ein direkter Vergleich von Lu177-PSMA mit taxanbasierter Chemotherapie erfolgte im Rahmen der multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie „TheraP“ bestätigt (Hofman et al. 2022). In diese Studie wurden mCRPC-Patienten nach Progression auf Docetaxeltherapie eingeschlossen, eine Vortherapie mit AR-Targettherapie war erlaubt. Prätherapeutisch erhielten alle Teilnehmer ein Gallium-68-PSMA-PE-CT sowie ein FDG-PET-CT, um Patienten mit PSMA-negativen Metastasen auszuschließen. Insgesamt mussten dadurch 27 % der gescreenten Patienten ausgeschlossen werden – eine höhere Rate im Vergleich zur VISION-Studie, bei welcher die Vorselektion nur mittels

Gallium-68-PSMA-PET-CT erfolgte. Die Patienten wurden anschließend im Verhältnis 1:1 auf eine Therapie mit Lu177-PSMA (n=99) oder Cabazitaxel (n=101) randomisiert. Die Studie zeigte signifikante Vorteile der Lu177-PSMA-Therapie im Vergleich zu Cabazitaxel in Bezug auf den primären Endpunkt mit einem Abfallen des PSA-Werts $\geq 50\%$ (49 % vs. 24 %) sowie den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben (HR 0,63). Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (medianes Gesamtüberleben von 19 Monaten unter Lu177-PSMA versus 20 Monate unter Cabazitaxel), während jedoch das Nebenwirkungsprofil von Lu177-PSMA-RLT günstiger im Vergleich zur hämatotoxischen Chemotherapie mit Cabazitaxel war (u. a. febrile Neutropenierate oder G3/4-Neutropenierate von 4 % vs. 13 %).

Wirksamkeit der Radioligandentherapie mit Ac225-PSMA

Im Gegensatz zur Therapie mit Lu177-PSMA ist die Datenlage für Ac225-PSMA spärlicher und basiert aktuell ausschließlich auf retrospektiven Studienergebnissen. Eine prospektive Phase-I-Studie mit Ac225-PSMA wurde vor Kurzem initiiert.

Eine retrospektive Studie untersuchte den Einsatz von Ac225-PSMA an 40 mCRPC-Patienten, die verfügbare Standardtherapieoptionen ausgereizt hatten. Insgesamt wurde bei 63 % der Patienten ein Abfallen des PSA-Werts $\geq 50\%$ beobachtet, das mediane Gesamtüberleben lag bei > 12 Monaten und das mediane, progressionsfreie Überleben bei 6 Monaten (Kratochwil et al. 2018). Eine größere Studie in Südafrika untersuchte den Einsatz von Ac225-PSMA an 73 Patienten mit mCRPC (Sathekge et al. 2020). Eingeschlossen wurden Patienten, die entweder bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten oder abgelehnt hatten und keinen Zugang zu einer AR-Tar-

getherapie im Rahmen der 1. oder 2. Therapielinie hatten. Die Studie zeigte einen Abfall des PSA-Werts $\geq 50\%$ bei 70 % der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten unter Therapie mit Ac225-PSMA in dieser Studie lag bei 18 Monaten.

Weitere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Ac225-PSMA RLT eine Resistenz gegen Lu177-PSMA überwinden könnte. Eine retrospektive Analyse untersuchte den Einsatz von Ac225-PSMA an 26 Patienten in der Viertlinie nach vorangegangener Lu177-PSMA-Therapie sowie mindestens einer Androgentargettherapie und einer Chemotherapie. Insgesamt zeigten 65 % der Patienten ein Abfallen des PSA-Werts $\geq 50\%$. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in dieser Studie lag bei rund 8 Monaten (Feuerecker et al. 2021).

Möglicherweise könnte Ac225-PSMA in Zukunft auch in früheren Krankheitsstadien angewendet werden: Bei 17 mCRPC-Patienten ohne vorherige Chemotherapie führte die Ac225-PSMA-RLT zu einem PSA-Abfall $>90\%$ bei 14 von 17 Patienten (Agrawal 2020).

Allerdings steht den günstigen Wirksamkeitsdaten aus retrospektiven Studien ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil gegenüber, das den breiten Einsatz von Ac225-PSMA einschränkt.

Die Therapie mit Ac225-PSMA scheint wirkungsvoll, das Nebenwirkungsprofil aber ungünstig.

Dosimetrie und Nebenwirkungen der PSMA-Radioligandentherapie

Die Zielaktivität für Lu177-PSMA sollte zwischen 4 und 8 Giga-Becquerel pro Zyklus liegen; für den Alphastrahler Ac225-PSMA liegt die Zielaktivität zwischen 6 und 10 Mega-Becquerel pro Zyklus. Die Aktivität der RLT wird je nach Patient und Aktivität individuell festgelegt.

Neben der Prostata wird PSMA auch in anderen Organen exprimiert: Organe mit natürlicher PSMA-Expression sind beispielsweise die Speicheldrüsen, die Nieren, aber auch das Knochenmark, die Milz oder die Leber.

PSMA ist nicht 100 % organspezifisch: relevante Strahlenschäden durch die PSMA-RLT betreffen vordergründig die Speicheldrüsen, die Nieren und das Knochenmark.

Die primären Sicherheitsbedenken unter PSMA-RLT betreffen allerdings vordergründig die Speicheldrüsen, die Nieren und das Knochenmark: Hier kann es zu kritischen absorbierten Strahlendosen kommen.

Dabei unterscheiden sich beide Radionuklide deutlich in Bezug auf ihr Nebenwirkungsprofil.

Lu177-PSMA- RLT

Die Behandlung mit Lu177-PSMA wird allgemein gut toleriert und führt selten zu schwerwiegenden Komplikationen oder Nebenwirkungen (Sartor et al. [2021](#)).

Lu177-PSMA führt selten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die durch die Strahlentoxizität mögliche niedriggradige Xerostomie ist typischerweise vorübergehend, tritt innerhalb der ersten 1–2 Wochen nach der Infusion von Lu177-PSMA auf und betrifft rund 40–60 % der Patienten. Andere häufige, nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad 1/2 können Müdigkeit und Übelkeit sein (bei 40–70 % bzw. 35–40 % der Patienten). Eine behandlungsassoziierte Nephrotoxizität ist selten (9,5 %) und meistens eher mild, trotz hoher physiologischer PSMA-Expression der Nieren. Schwere, hämatologische Toxizitäten Grad 3–4 sind ebenfalls selten und wurden bei rund 10 % der Patienten beobachtet. Hämatologische

Nebenwirkungen treten gehäuft bei Patienten auf, die bereits vor Therapiebeginn ein höheres Risikoprofil aufweisen. Betroffen sind also meist Patienten mit prätherapeutisch bestehender Anämie oder Thrombozytopenie, reduzierter Knochenmarkreserve nach vorangegangener Chemotherapie oder metastasenbedingter Knocheninfiltration.

Ac225-PSMA-RLT

Eine Therapie mit Ac225-PSMA zeigt im Vergleich zur Lu177-PSMA RLT ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Insbesondere die therapieassoziierte, häufig permanente und bei nahezu allen Patienten auftretende Xerostomie führt oft zum Therapieabbruch.

Die unter Ac225-PSMA bei nahezu allen Patienten entstehende, wenngleich niedriggradige Xerostomie ist häufig permanent und führt in vielen Fällen zum Therapieabbruch.

Diese Komplikation bleibt weiterhin eine relevante Einschränkung und sorgt für Zurückhaltung sowohl unter den behandelnden Urologen/Onkologen und Nuklearmedizinern als auch unter den Patienten selbst. Bisherige Erfahrungen konnten zeigen, dass bereits niedrige Grade einer anhaltenden Xerostomie (Grade 1–2) zum Abbruch der Behandlung mit Ac225-PSMA führen können (Feuerecker et al. [2021](#)). Supportivmaßnahmen wie die Kühlung der Speicheldrüsen während der Therapie können hilfreich sein, sie können das Auftreten der Nebenwirkung jedoch nicht komplett unterbinden. Ein experimenteller Ansatz zum Schutz der Speicheldrüsen wird derzeit mit Botulinumtoxin erprobt; prospektive Daten liegen hierzu aktuell noch nicht vor.

Verlässliche, sichere Strategien zur Überwindung dieser Nebenwirkung werden dringend benötigt, um den Einsatz in größer angelegten, prospektiven Studien zu validieren. Eine Option der Zukunft könnte

eine Tandemtherapie mit Ac225-PSMA und Lu177-PSMA in reduzierter Dosis bei der Radionuklide sein.

Fazit

Aktuelle Daten konnten belegen, dass die RLT mit Lu177-PSMA in der Behandlung des mCRPC effizient und nebenwirkungsarm ist. Die Kombination aus Lu177-PSMA mit etablierten Standardtherapien ist der alleinigen Standardtherapie überlegen und kann in Europa Patienten in der Drittlinie angeboten werden. Die Therapie mit dem Alphastrahler Ac225-PSMA scheint wirkungsvoll – aufgrund der spärlichen, ausschließlich retrospektiven Datenlage und der therapieassoziierten, dauerhaften Xerostomie bleibt deren Anwendung jedoch bisweilen experimentell.

Literatur

- Agrawal S (2020) The role of 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: is it the new beginning. *Indian J Urol* 36(1):69–70. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_266_19
- Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, ..., Eiber M (2021) Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *Eur Urol* 79(3):343–350. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.013>
- Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, ... Group PCT (2022) TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—overall survival after median follow-up of 3 years (AN-ZUP 1603). *J Clin Oncol* 40(16_suppl):5000–5000. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5000
- Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, ..., Sandhu S (2018) [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 19(6):825–833. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, Morgenstern A (2018) Targeted alpha-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with (225)Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med* 59(5):795–802. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.117.203539>
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, ..., Investigators V (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
- Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, Lawal IO, Knoesen O, Mahapane J, ..., Morgenstern A (2020) Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving (225)Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med* 61(1):62–69. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.119.229229>