

Radionuklidtherapie des Prostatakarzinoms mittels PSMA-Lutetium

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) wird im Prostatakarzinomgewebe überexprimiert. Gegen dieses Protein wurden Liganden entwickelt, die sowohl diagnostisch für eine Positronen-Emissions-Tomographie- (PET-)Untersuchung als auch therapeutisch für eine Radionuklidtherapie genutzt werden können. Bei der Radionuklidtherapie wird der gegen PSMA gerichtete Ligand mit einem Beta- oder Alpha-Strahler markiert und kann zur palliativen Systemtherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) genutzt werden. In den Jahren 2014–2016 wurden zu dieser Therapieform erste retrospektive Fallserien publiziert.

In der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms stellt die Progression vom hormonsensitiven zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom den Übergang zur letalen Form der Erkrankung dar. Trotz zahlreicher Neuzulassungen für die systemische Therapie des mCRPC versterben jährlich ca. 250.000 Männer weltweit an einem Prostatakarzinom [1]. Die Identifizierung neuer Angriffspunkte für eine Systemtherapie sowie die Entwicklung und Etablierung neuer Therapiemethoden ist daher unverzichtbar.

PSMA als Angriffspunkt für eine Systemtherapie

Das PSMA wird in Prostatakarzinomgewebe im Vergleich zu gutartigem Prostatagewebe überexprimiert [2]. Dabei wurde eine im Verlauf der Erkrankung zunehmende Expression für metastasierte Prostatakarzinome und das kastrationsresistente Stadium beschrieben [3–5].

Das transmembranär vorliegende Protein PSMA hat in seiner extrazellulären Domäne eine Ligandenbindungsstelle. Diese ist katalytisch wirksam und führt zur Aufnahme des Liganden in die Tumorzelle durch Endozytose [6]. Daher bietet PSMA einen potenziellen Angriffspunkt für eine systemische Radionuklidtherapie beim mCRPC.

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche gegen PSMA gerichtete Liganden entwickelt, die sich für eine Radionuklidtherapie eignen. Dabei wird der gegen PSMA gerichtete Ligand mit einem Beta- oder Alpha-Strahler markiert, welcher nach Ligandenbindung an die Tumorzelle spezifisch zu deren Zerstörung führt. Erste klinische Erfahrungen zur Therapie des mCRPC wurden in retrospektiven Fallserien für den mit Jod-131 markierten Liganden MIP-1095 (¹³¹I-MIP-1095; [7]), den mit Lutetium-177 markierten Liganden PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617; [8–11]) und den mit Lutetium-177 markierten Liganden PSMA-I&T (¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T;

[12–14]) beschrieben. Bei Jod-131 und Lutetium-177 handelt es sich um Beta-Strahler. Generell lässt sich als Hauptunterschied zwischen den angewendeten Beta-Strahlern ein niedrigerer Anteil an weit reichender Gamma-Strahlung für Lutetium-177 feststellen. Dies führt zu einer geringeren Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu Iod-131 durch reduzierte Exposition der Umgebung führt [15] und erklärt auch die Fokussierung auf Lutetium-177-markierte Liganden in der klinischen Anwendung.

Hinzu kam erst kürzlich die klinische Beschreibung des Alpha-Strahlers Actinium-225, welcher ebenfalls an den Liganden PSMA-617 gekoppelt wurde (²²⁵Ac-DKFZ-617; [17]).

Vor der Therapie erfolgt eine PSMA-Liganden-PET-Untersuchung

Trotz der Durchführung unterschiedlicher Therapieregime und der Anwendung in uneinheitlichen Patientenkollektiven haben die berichteten retrospektiven Fallserien folgende Gemeinsamkeiten:

Therapieablauf

1. Vor der Therapie erfolgt eine PSMA-Liganden-PET-Untersuchung.

Tab. 1 Übersicht der retrospektiven Fallserien zur PSMA-gerichteten Radionuklidtherapie

Radio-nuklid	Autor	Journal	Jahr	Zen-tren (n)	Pati-enten (n)	Chemo-naive Patienten (n, (%))	Therapie-zyklen (n)	PSA-Wert-abfall >50 %	Nebenwirkungen Grad 3	Grad 4
¹³¹ I-MIP-1095	Zechmann et al. [7] ^a	EJNMMI	2014	1	28	N/A	1	17/28 (61 %) (BR)	–	–
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Kratochwil et al. [16] ^a	EJNMMI	2015	1	1	N/A	2	1/1 (100 %) (BR)	N/A	N/A
	Kratochwil et al. [11]	J Nucl Med	2016	1	30	16 (53 %)	3	13/30 (43 %) (W8)	Anämie 1 Pat. (3 %), Thrombope-nie 1 Pat. (3 %)	–
	Ahmadzah-defar et al. [9]	Oncotarget	2016	1	24	14 (58 %)	2	13/22 (60 %) (BR)	Anämie 2 Pat. (8 %)	–
	Rahbar et al. [10] ^b	J Nucl Med	2016	4	82	30 (37 %)	1	23/74 (31 %) (BR)	Anämie 1 Pat. (1 %), Thrombope-nie 1 Pat. (1 %)	–
¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	Weineisen et al. [12] ^a	J Nucl Med	2015	1	2	N/A	1	1/1 (100 %) (BR)	–	–
	Baum et al. [14]	J Nucl Med	2016	1	56	31 (55 %)	5	33/56 (59 %) (BR)	–	–
	Heck et al. [13]	J Urol	2016	1	22	0 (0 %)	4	10/18 (56 %) (BR)	–	–
²²⁵ Ac-PSMA-617	Kratochwil et al. [11] ^a	J Nucl Med	2016	1	2	0 (0 %)	3	2/2 (100 %) (BR)	Xerostomie 1 Pat. (50 %)	–

BR „best response“, W8 „after 8 weeks“, N/A „not available“, Pat. Patient/en

^aDie Übersicht gibt für jeden Liganden bzw. Nuklid die Erstbeschreibung (*) bzw. die größeren Fallserien wieder und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit

^bDiese Arbeit inkludiert auch Patienten aus Ahmadzahdefar et al. [9]

Als Voraussetzung für eine PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie gilt dabei der Nachweis einer Ligandenbindung mit PSMA-Expression der Metastasen.

- Die Therapie erfolgt im Rahmen eines individuellen Heilversuchs in einem nuklearmedizinischen Institut, wobei die Patienten nach i.v.-Applikation für 2–4 Tage stationär in einem Strahlenschutzbereich bleiben. Die Radionuklidtherapie erfolgt für Lutetium-177 in einer Zielaktivität von 5–7 Giga-Becquerel (GBq).
- Ein Therapiezyklus wird nach 6–8 Wochen wiederholt.
- Die Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen beträgt bei Therapieansprechen 4–6 Zyklen.

Therapieansprechen

Bei 30–60 % der Patienten wird ein PSA-Wertabfall >50 % berichtet. Das bildgebende und das klinische Ansprechen wurden in den unterschiedlichen

Serien nicht einheitlich standardisiert ausgewertet, weshalb hier keine verallgemeinernde Aussage getroffen werden kann.

Toxizität

Die Therapie wird insgesamt gut toleriert. Höhergradige hämatologische Toxizitäten werden nur in Einzelfällen in Form einer Grad-III-Anämie oder Thrombope-nie berichtet. Nicht-hämatologische Toxizitäten sind ebenfalls gering.

Aufgrund einer unspezifischen PSMA-Expression in den Speicheldrüsen wird bei bis zu einem Drittel der Patienten eine Mundtrockenheit wenige Tage nach Applikation berichtet. Während diese bei Verwendung von Beta-Strahlern nur vorübergehend und komplett reversibel ist, wird bei Verwendung des hochenergetischen Alpha-Strahlers Actinium-225 über eine dauerhafte Mundtrockenheit berichtet [9, 11, 13, 17]. Weitere Nebenwirkungen sind eine leichte Übelkeit sowie Fatigue.

Trotz unspezifischer PSMA-Expression auch in der Niere wurde bisher kein Anstieg der Retentionsparameter beobachtet. Dies ist möglicherweise auf die basierend auf dosimetrischen Kalkulationen durchgeführte Aktivitäts- und Zyklenbeschränkung zurückzuführen. Da es sich dabei jedoch um eine potenzielle Spättoxizität handelt, die erst mehrere Monate bis wenige Jahre nach Therapiebeginn auftreten, müssen Untersuchungen mit längerem Nachsorgezeitraum abgewartet werden.

Die Therapie wird insgesamt gut toleriert

Im Nachfolgenden wird auf die vorhandene Studienzulage mit retrospektiven Fallserien und Anwendung im Rahmen individueller Heilversuche der unterschiedlichen PSMA-gerichteten Radionuklidtherapien berichtet (Tab. 1).

PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie mit ¹³¹I-MIP-1095

Zechmann et al. [7] aus der Heidelberger Arbeitsgruppe von Prof. Haberkorn berichteten 2014 über die Anwendung von 1 Zyklus mit ¹³¹I-MIP-1095 bei 28 mCRPC-Patienten. Die mittlere applizierte Aktivität lag bei 4,8 GBq. Ein Ansprechen mit PSA-Wertabfall >50 % zeigte sich bei 61 % der Patienten. Klinisch profitierten 85 % der Patienten mit einer Reduzierung von tumorbedingten Schmerzen bei sehr guter Verträglichkeit. Höhergradige hämatologische Toxizitäten wurden nicht beschrieben und bei 25 % der Patienten wurde als nicht-hämatologische Nebenwirkung über eine vorübergehende Mundtrockenheit berichtet.

PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Kratochwil et al. [11], ebenfalls aus der Heidelberger Arbeitsgruppe von Prof. Haberkorn, berichteten 2016 über die Anwendung von 1–3 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei 30 mCRPC-Patienten, von welchen 16 (53 %) Patienten Chemotherapie-naiv waren. Nach Applikation durch eine i.v.-Injektion wurden die Patienten 2 Tage stationär beobachtet. Die initial verabreichte Dosis betrug 3,7–4,0 GBq und wurde nach Durchführung von Dosisberechnungen in den ersten Patienten auf 6,0 GBq erhöht. Ein Therapiezyklus wurde nach 8 Wochen wiederholt.

Bei 13 von 30 (43 %) Patienten zeigte sich ein PSA-Wertabfall >50 %. Bei 8 von 11 (73 %) Patienten, welche mit 3 Zyklen behandelt wurden, wurde ein anhaltender PSA-Wertabfall >50 % nach über 24 Wochen beobachtet. Die hämatologischen Nebenwirkungen waren gering und neu aufgetretene höhergradige Toxizitäten wurden nur bei einem Patienten (3 %) mit einer Grad-III-Anämie und bei einem weiteren Patienten (3 %) mit einer Grad-III-Thrombopenie beschrieben. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren bei <10 % der Patienten ebenfalls gering ausgeprägt mit einer intermittierenden Mundtrockenheit, leichten Übelkeit oder Fatigue.

M. M. Heck · M. Retz · R. Tauber · K. Knorr · C. Kratochwil · M. Eiber

Radionuklidtherapie des Prostatakarzinoms mittels PSMA-Lutetium

Zusammenfassung

Die gegen das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) gerichtete Radionuklidtherapie ermöglicht eine gezielte Therapie gegen PSMA-überexprimierende Prostatakarzinomzellen. Hierfür wurden unterschiedliche Liganden entwickelt, von denen aktuell v. a. die mit dem Beta-Strahler Lutetium-177 markierten Liganden PSMA-617 sowie PSMA-I&T im Rahmen individueller Heilversuche bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) angewendet werden. Die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie wird inzwischen in vielen nuklearmedizinischen Kliniken in Deutschland angeboten. Erste retrospektive Fallserien belegen die Wirksamkeit mit einem PSA-Wertabfall (prostata-spezifisches Antigen) >50 % bei 30–60 % der mCRPC-Patienten. Gleichzeitig scheint die Toxizität der Therapie vergleichsweise gering. Es werden nur vereinzelt hämatologische Grad-3-, jedoch keine Grad-4-Toxizitäten berichtet. Als typische

nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurde eine intermittierende Mundtrockenheit aufgrund unspezifischer PSMA-Expression in den Speicheldrüsen sowie eine leichte Fatigue und Übelkeit beobachtet. Bisher gibt es keine prospektiven Studien zur Evaluierung der PSMA-gerichteten Radionuklidtherapie und ein Überlebensvorteil gegenüber einer der zugelassenen Standardtherapien wie Abiraterone, Enzalutamid, Radium-223-Dichlorid, Docetaxel oder Cabazitaxel beim mCRPC ist nicht nachgewiesen. Daher sollte aktuell die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie nur nach strenger Indikationsstellung mit Ausreizung der zugelassenen Standardtherapien angeboten werden.

Schlüsselwörter

Radioligandentherapie · Systemtherapie · Metastasen · Hormontherapie · Strahlentherapie

PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer

Abstract

Radioligand therapy (RLT) directed against prostate-specific membrane antigen (PSMA) enables tumor-specific treatment directed against PSMA-overexpressing prostate cancer cells. Several PSMA ligands such as PSMA-617 or PSMA-I&T have been developed that can be labeled with β -radiating lutetium-177. These are currently applied in compassionate use programs to treat metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). PSMA-directed RLT is currently being offered in several nuclear medicine departments throughout Germany. Several retrospective case series demonstrate its activity with a prostate-specific antigen (PSA) decrease >50% in 30–60% of mCRPC patients. The toxicity seems to be low. Hematologic grade 4 toxicity has not been observed

and grade 3 toxicities rarely occur. The main nonhematologic adverse events are intermittent dry mouth because of unspecific PSMA expression in the salivary glands as well as fatigue and nausea. Currently there are no prospective studies available for evaluation of PSMA-targeted RLT and a survival benefit over approved standard therapies such as abiraterone, enzalutamide, radium-223-dichloride, docetaxel or cabazitaxel has not been shown. PSMA-targeted RLT should therefore currently only be offered after critical evaluation in patients who exhausted the approved standard therapies.

Keywords

Radioligand therapy · Systemic therapy · Metastasis · Hormone therapy · Radiotherapy

wovon 14 (58 %) Chemotherapie-naiv waren. Alle 24 (100 %) Patienten hatten Knochenmetastasen und eine viszerale hepatische Metastasierung lag bei 3 (13 %) Patienten vor. Insgesamt wurden 46 Therapiezyklen (22 Patienten mit 2 Zyklen) mit einer mittleren Aktivität von 6,0 GBq verabreicht. Einen PSA-

Ahmadzadehfar et al. [9] aus der Bonner Arbeitsgruppe beschrieben die Anwendung von bis zu 2 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei 24 mCRPC-Patienten,

wovon 14 (58 %) Chemotherapie-naiv waren. Alle 24 (100 %) Patienten hatten Knochenmetastasen und eine viszerale hepatische Metastasierung lag bei 3 (13 %) Patienten vor. Insgesamt wurden 46 Therapiezyklen (22 Patienten mit 2 Zyklen) mit einer mittleren Aktivität von 6,0 GBq verabreicht. Einen PSA-

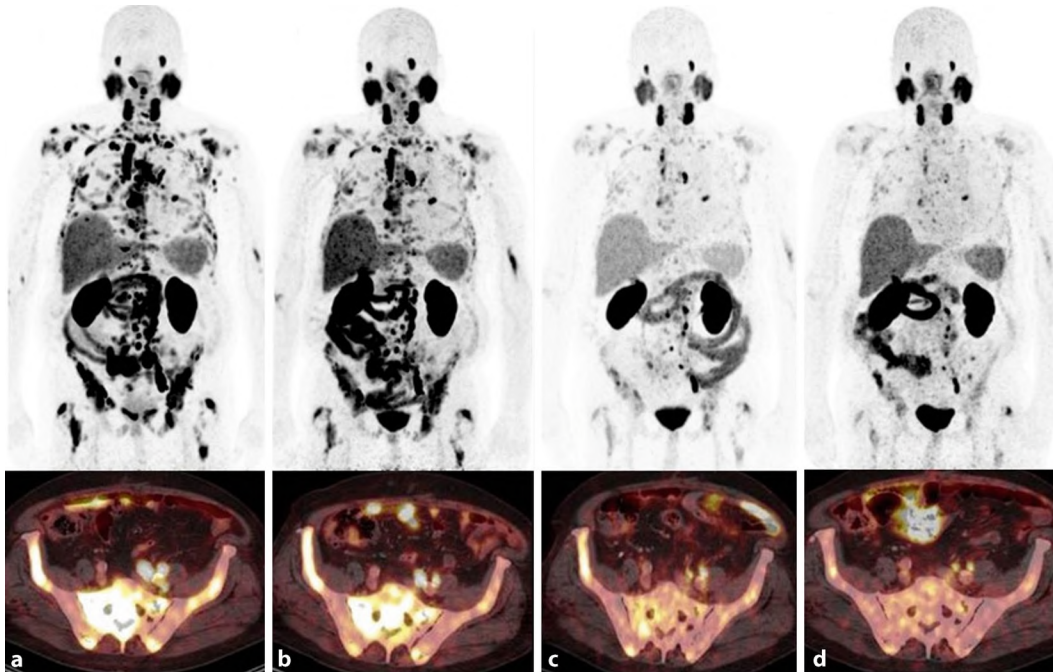


Abb. 1 ▲ 76-jähriger Patient mit ossär und lymphogen metastasiertem CRPC (Erstdiagnose 1998), der mit 4 Zyklen ^{177}Lu -PSMA-I&T behandelt wurde und laborchemisch sowie bildmorphologisch ein sehr gutes Therapieansprechen zeigte. Die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie erfolgte nach vorangehenden Therapien mit Docetaxel-Chemotherapie, erweiterter Hormontherapie mit Abiraterone, Radionuklidtherapie mit Radium-223-Dichlorid, Cabazitaxel-Chemotherapie und erweiterter Hormontherapie mit Enzalutamid: **a** Ausgangsbefund im ^{68}Ga -PSMA-PET/CT vor dem ersten Therapiezyklus mit ^{177}Lu -PSMA-I&T. **b–d** Gutes Ansprechen im ^{68}Ga -PSMA-PET/CT nach dem 1., 2. bzw. 4. Therapiezyklus mit einer deutlichen Abnahme der Tumorausdehnung. Biochemisch zeigte sich ein PSA-Wertabfall von 228 ng/ml bei Therapiebeginn auf 45 ng/ml nach dem 4. Therapiezyklus

Wertabfall >50 % erreichten 10 von 24 (41 %) Patienten nach 1 Zyklus und 13 von 22 (60 %) Patienten nach 2 Therapiezyklen. In der PSMA-PET/CT-Diagnostik nach 2 Therapiezyklen zeigten 16 von 20 (80 %) Patienten eine partielle Remission und 4 von 20 (20 %) Patienten einen Tumorprogress. Die Nebenwirkungen waren insgesamt gering, wobei 2 (8 %) Patienten eine Grad-III-Anämie entwickelten. Die nicht-hämatologischen Toxizitäten umfassten eine leichte Fatigue (17 %), Übelkeit (13 %) und vorübergehende Mundtrockenheit (8 %).

In einer ersten multizentrischen, jedoch weiterhin retrospektiven Untersuchung aus Aachen, Bonn, Köln und Münster wurden PSA-Wertansprechen und Toxizität nach 1 Therapiezyklus bei 82 Patienten zusammengefasst [10], wobei jedoch über einen Teil der Patienten bereits in der oben genannten Arbeit von Ahmadzadehfar et al. [9] berichtet wurde. Nahezu alle Patienten (99 %) hatten bei Therapiebeginn Knochen-

metastasen. Lebermetastasen lagen bei 21 % und Lungenmetastasen bei 11 % der Patienten vor. Docetaxel-vorbehandelt waren 63 % der untersuchten Patienten. Ein PSA-Wertabfall >50 % wurde bei 23 (31 %) Patienten berichtet. Die maximal berichteten Nebenwirkungen waren Grad-III-Anämie und Thrombopenie bei jeweils einem Patienten (1 %).

PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu -PSMA-I&T

Die Anwendung des Lutetium-177-markierten Liganden PSMA-I&T wurde erstmals von Weineisen et al. [18] beschrieben. Er wurde in präklinischen Untersuchungen verändert, um die Affinität gegenüber PSMA und die Internalisierungskapazität in die Zellen zu erhöhen [12]. Wie bei dem Liganden PSMA-617 handelt es sich bei PSMA-I&T um einen sog. theranostischen Liganden. Das bedeutet, dass er durch Markierung mit

Gallium-68 diagnostisch für eine PET-Untersuchung verwendet werden kann und durch Markierung mit Lutetium-177 für die Therapie. Daher wurde der Ligand PSMA-I&T benannt, was für „imaging & therapy“ steht.

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte systematisch die Anwendung von ^{177}Lu -PSMA-I&T bei 22 konsekutiven mCRPC-Patienten [13]. Voraussetzung für die Therapie war eine vorangehende erweiterte Hormontherapie mit Abiraterone und/oder Enzalutamid, eine vorangehende Chemotherapie mit Docetaxel und/oder Cabazitaxel sowie bei Patienten mit einer auf die Knochen begrenzten Metastasierung eine vorangehende Therapie mit Radium-223-Dichlorid. Daher hatten 14 von 22 (63 %) Patienten 3 oder mehr vorangehende Systemtherapien. Eine viszerale Metastasierung lag bei 7 von 22 (32 %) Patienten vor. Die ersten 3 Patienten wurden im 1. Zyklus mit einer halben Zielaktivität von 3,7 GBq behandelt. Da diese Therapie sehr gut toleriert wurde, ohne neu aufgetretene

Grad-2- bis -4-Toxizitäten, wurden die folgenden 19 Patienten mit der vollen Zielaktivität von 7,4 GBq mit bis zu 4 Zyklen behandelt. Insgesamt wurden bei diesen 19 Patienten 40 Therapiezyklen durchgeführt und ausgewertet. Bei diesen zeigte sich ebenfalls ein sehr gutes Ansprechen ohne Grad-3/4-Toxizität. Die häufigste Nebenwirkung war eine intermittierende Mundtrockenheit bei 7 (37 %) Patienten, wie sie bereits für andere mit Beta-Strahlern markierte PSMA-Liganden beschrieben wurde. Ein PSA-Abfall >50 % wurde bei 33 % der Patienten erreicht. Nach jedem Therapiezyklus wurde zur Evaluation des bildmorphologischen Therapieansprechens ein PSMA-PET/CT durchgeführt. Dabei erreichte 1 (5 %) Patient nach 4 Zyklen eine Komplettremission, 12 (63 %) Patienten waren über die gesamte Behandlungsdauer stabil und 6 (32 %) Patienten zeigten bereits nach einem Zyklus einen Progress. Knochenmetastasenassoziierte Schmerzen lagen bei 14 Patienten vor. Davon erreichten 2 (14 %) Patienten eine komplette Schmerzfreiheit und 6 (42 %) Patienten eine Abnahme der Schmerzintensität. Zusammenfassend wurde die Therapie gut toleriert. Trotz zahlreicher vorangehender Systemtherapien zeigte sich ein gutes laborchemisches, bildmorphologisches und klinisches Ansprechen auf die Therapie. **Abb. 1** stellt exemplarisch einen Patienten mit bildmorphologischem Ansprechen im PSMA-PET/CT dar.

Baum et al. [14] berichteten über die Anwendung von ^{177}Lu -PSMA-I&T bei 56 mCRPC-Patienten. Davon waren 25 (45 %) Patienten mit Docetaxel vorbehandelt. Knochenmetastasen lagen bei 43 (77 %) Patienten, Lebermetastasen bei 5 (9 %) und Lungenmetastasen bei 7 (13 %) Patienten vor. Insgesamt wurden die Patienten mit bis zu 5 Zyklen therapiert und 125 Zyklen wurden ausgewertet. Ein PSA-Wertabfall >50 % wurde bei 59 % der Patienten beobachtet. Von 25 Patienten mit einem Nachsorgezeitraum von mindestens 6 Monaten zeigte sich in der CT-Untersuchung bei 5 (20 %) Patienten eine partielle Remission, bei 13 (52 %) Patienten eine stabile Erkrankung und bei 7 (28 %) Patienten ein Progress. Es

wurden nur leichte Nebenwirkungen mit intermittierender Mundtrockenheit bei 2 Patienten beobachtet.

PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie mit ²²⁵Ac-PSMA-617

Kratochwil et al. [17] berichteten 2016 erstmals bei 2 mCRPC-Patienten über die Anwendung des Alpha-Strahlers Actinium-225, welcher an den Liganden PSMA-617 gekoppelt wurde. Der hochenergetische Alpha-Strahler Actinium-225 hat eine Reichweite von 100 µm (entspricht 2–3 Zelllagen) und besitzt damit auch theoretisch den Vorteil einer tumorzellspezifischeren Therapie mit evtl. geringeren Nebenwirkungen gegenüber dem Beta-Strahler Lutetium-177, welcher eine Reichweite von 1500 µm hat. Des Weiteren wird bei Alpha-Strahlern die Überwindung einer möglicherweise unter Beta-Strahlern vorhandene Strahlenresistenz diskutiert. In der Serie mit 2 Patienten wurde ²²⁵Ac-PSMA-617 in einer Aktivität von 100 kBq/kgKG alle 8 Wochen appliziert. Beide Patienten waren ausgedehnt vorbehandelt mit 4 bzw. 5 unterschiedlichen mCRPC-spezifischen Therapieregimen. Einer der beiden Patienten hatte zuvor einen Progress unter einer Beta-Strahlentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Beide Patienten erreichten biochemisch und bildmorphologisch eine Komplettremission nach 3 Therapiezyklen. Während keine relevante hämatologische Toxizität beobachtet wurde, zeigte sich klinisch bei beiden Patienten eine dauerhafte Mundtrockenheit, die bei einem Patienten als moderat und bei dem anderen Patienten als schwerwiegend mit dauerhaftem Speicheleratz durch Sprays beschrieben wurde.

Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

Die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie hat in Deutschland eine schnelle Verbreitung gefunden und wird inzwischen in zahlreichen nuklearmedizinischen Kliniken angeboten. Da es sich dabei jedoch nicht um eine zugelassene

Therapiemethode handelt, wird diese als individueller Heilversuch zur palliativen Therapie des mCRPC angeboten. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die bisher berichteten Fallserien retrospektiv sind und bisher keine prospektiv randomisierten Studien vorliegen.

Die Therapie wurde bisher nicht prospektiv evaluiert

Die Anwendung unterschiedlicher Liganden und unterschiedlicher Therapie-regime mit unterschiedlicher maximaler Zyklenanzahl und Aktivität der applizierten Radionuklide bei variierenden Patientenkollektiven (chemo-naiv vs. post-chemo) machen es schwierig, die bisherigen Fallserien zu vergleichen und sie machen die Behandlungssituation unübersichtlich. Es gibt Bestrebungen in mehreren Ländern, die PSMA-gerichtete Therapie in prospektiven Studien zu evaluieren. Aktuell existiert lediglich eine prospektiv rekrutierende sog. Pilotstudie in Australien (<https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=368970>). Weitere prospektive Phase-II/III-Studien sind jedoch geplant. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin hat zur Vereinheitlichung für die weitere Therapie im Rahmen individueller Heilversuche daher eine Konsensempfehlung für den am weitesten verbreiteten Liganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 herausgegeben, die hier auszugsweise widergegeben wird [19]:

Eine PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kann angeboten werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

1. Tumorprogress unter leitliniengerechter Therapie (kastrationsresistentes Prostatakarzinom, nach vorangehender Therapie mit Radium-223/Abiraterone/Enzalutamid, nach vorangehender Chemotherapie mit Docetaxel/Cabazitaxel oder „unfit for chemotherapy“).
2. Nachgewiesene PSMA-Expression des überwiegenden Anteils der Tumormanifestationen in einer aktuellen PSMA-Bildgebung (bevorzugt PSMA-PET/CT).

3. Ausreichende Knochenmarkreserve:
 - Leukozyten > 3000/µl,
 - Thrombozytenanzahl > 75.000/µl.
4. Maximal leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin < 2x oberer Grenzwert).
5. Transaminasen < 5x oberer Grenzwert.
6. Mehr als 6 Wochen Abstand zur letzten myelosuppressiven Therapie.

Das Therapieschema sollte folgendermaßen durchgeführt werden:

1. Durchführung von zunächst 2 Zyklen im Abstand von 8 Wochen.
2. Reevaluation des Therapieansprechens 4–7 Wochen nach dem 2. Zyklus.
3. Weitere Therapiezyklen nach individueller Indikationsstellung.
4. Standardaktivität pro Zyklus 6 GBq.
5. Kumulative Maximalaktivität: elektiv bis 18 GBq bzw. bis 37 GBq bei hohem onkologischen Therapiedruck.
6. Stationäre Durchführung der Therapie mit Aufenthalt von 48–72 h nach Applikation. Hiernach werden laborchemische Kontrollen alle 4 Wochen unter Therapie, ein Therapiezyklus von 8 Wochen und eine Evaluierung des bildmorphologischen Therapieansprechens mittels PSMA-PET-Untersuchung alle 2 Zyklen empfohlen.
7. Parallele lebenslange Fortführung der Androgendeprivationstherapie gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie Prostatakarzinom.

Für weiterführende Informationen verweisen wird auf die Konsensempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [19].

Fazit für die Praxis

- Retrospektive Fallserien zur PSMA-gerichteten Radionuklidtherapie bei Patienten mit mCRPC zeigen eine gute Aktivität mit klinischem, bildmorphologischem und biochemischem Therapieansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.
- Die Therapie wird inzwischen in vielen nuklearmedizinischen Kliniken in Deutschland angeboten. Es

muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Therapie bisher nicht prospektiv evaluiert wurde und damit auch kein Überlebensvorteil gegenüber einer der zugelassenen Standardtherapien erwiesen ist. Daher sollte die Therapie nur im Rahmen individueller Heilversuche bei Patienten mit Ausreizung der zugelassenen Standardtherapien angeboten werden.

- Wichtig ist eine interdisziplinäre Indikationsstellung und Betreuung der Patienten durch Urologen/ Onkologen und Nuklearmediziner.
- Die prospektive Evaluation der PSMA-gerichteten Radionuklidtherapie bleibt eine wesentliche Voraussetzung für die weitere Entwicklung und Etablierung dieser Therapieform.

Korrespondenzadresse

M. M. Heck

Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Straße 22, 81675 München,
Deutschland
matthias.heck@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.M. Heck, M. Retz, R. Tauber, K. Knorr, C. Kratochwil und M. Eiber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O et al (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 61:1079–1092
2. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD (1994) Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 54:1807–1811
3. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF (1995) Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1:18–28
4. Wright GL, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D et al (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 48:326–334
5. Ghosh A, Heston WDW (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 91:528–539
6. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SAMW, Rosenbaum-Krumme S et al (2015) PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status. *Theranostics* 5:1388–1401
7. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B et al (2014) Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1280–1292
8. Ahmadzadehfard H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M, Eppard E et al (2015) Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 5:114
9. Ahmadzadehfard H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD et al (2016) Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. doi:10.18632/oncotarget.7245
10. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, Eppard E, Bode A, Yordanova A et al (2016) Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 57(9):1334–1338
11. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A et al (2016) PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 57:1170–1176
12. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S et al (2015) 68 Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA targeted theranostic concept and first proof of concept human studies. *J Nucl Med* 56(8):1169–1176
13. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T et al (2016) Systemic radioligand therapy with (177)Lu-PSMA-I&T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Urol* 196(2):382–391
14. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S et al (2016) Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med* 57(7):1006–1013
15. Kassis AI (2008) Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med* 38:358–366
16. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, Afshar-Oromieh A, Benešová M, Mier W, Kopka K, Haberkorn U (2015) [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42(6):987–8. doi:10.1007/s00259-014-2978-1
17. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F et al (2016) 225Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. doi:10.2967/jnumed.116.178673
18. Weineisen M, Simecek J, Schottelius M, Schwaiger M, Wester H-J (2014) Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res* 4:63
19. Nuklearmedizin DGF (2016) Therapie mit Lu-177 PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinom. http://www.nuklearmedizin.de/docs/Lu-177-PSMA_160224.pdf. Zugegriffen: 14 Nov 2016