Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin

Empfehlung der Strahlenschutzkommission
mit wissenschaftlicher Begründung

Verabschiedet in der 321. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 22./23. September 2022

Vorwort

Nicht nur in der bildgebenden Diagnostik, sondern auch in der therapeutischen Anwendung von radioaktiven Stoffen ist im medizinischen Fachgebiet der Nuklearmedizin eine starke Entwicklung zu beobachten. Es stehen neben der Radioiodtherapie der Schilddrüsenerkrankungen heute auch viele andere neuartige Optionen, z. B. zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, zur Verfügung. Dies umfasst auch Verfahren, die dezentral in den behandelnden Kliniken durch die behandelnden Ärzt*innen im Rahmen der sogenannten erlaubnisfreien Herstellung unter der direkten fachlichen Verantwortung der therapierenden Ärzt*innen produziert und angewendet werden. Die Eignung von Patient*innen für diese Therapien wird oftmals individuell über einen bildgebenden Test unter Verwendung einer identischen oder sehr ähnlichen Trägersubstanz mit diagnostischer Radiomarkierung überprüft (sog. Thera(g)nostik). Konzeptionell kann man bei diesen Verfahren eher von einer hochselektiven, lokal zielgerichteten internen Strahlenbehandlung als von einer pharmakologischen Therapie sprechen. Für einige dieser Therapien ist gerade bei schwerwiegenden Tumorerkrankungen Wirksamkeit auch dann dokumentiert, wenn andere therapeutische Optionen nicht mehr greifen.

Um einen Überblick über aktuell in der Nuklearmedizin gängige therapeutische Verfahren, deren Art der Durchführung und über die erforderlichen zugehörigen Voraussetzungen und klinischen Standards zu gewinnen, hat das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) die Strahlenschutzkommission (SSK) am 5. Februar 2019 um Erarbeitung einer Zusammenstellung aktuell gängiger Weise in der Nuklearmedizin therapeutisch angewendeter radioaktiver Stoffe gebeten. Die Arbeitsgruppe hat eine Übersicht derzeit genutzter Therapien erstellt und in tabellarischer Form alle für den Strahlenschutz relevanten Aspekte, wie z. B. ggf. auftretende Begleitnuklide und typische Bereiche der individuell zu applizierenden Aktivität, aufgelistet.

An der Erarbeitung der resultierenden Empfehlung haben folgende Mitglieder der Arbeitsgruppe „Nuklide in der Nukleartheraphie“ des Ausschusses „Strahlenschutz in der Medizin“ mitgewirkt:

- Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Bockisch, Universitätsklinikum Essen
- Prof. Dr. Andreas Buck, Universitätsklinikum Würzburg
- Prof. Dr. Wolfgang Burchert, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum Bad Oeynhausen
- Prof. Dr. Alexander Drzezga, Universitätsklinikum Köln
- Prof. Dr. Alexander Haug, Medizinische Universität Wien
- Prof. Dr. Ken Herrmann, Universitätsklinikum Essen
- Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Klinikum der TU Dresden
- Dr. Jens Kurth, Universitätsmedizin Rostock
- Prof. Dr. Marianne Patt, Universitätsklinikum Leipzig
- Prof. Dr. Kambiz Rahbar, Universitätsklinikum Münster

Unterstützt wurde die Arbeitsgruppe durch Frau Dr. Christine Klingele (als Vertretung des Bundesamts für Strahlenschutz).

Prof. Dr. Alexander Drzezga	*Prof. Dr. Günter Layer*	*Prof. Dr. Werner Rühm*
Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Nuklide in der Nukleartherapie“	Vorsitzender des Ausschusses „Strahlenschutz in der Medizin“	Vorsitzender der Strahlenschutzkommission

Inhalt

1 Einleitung 6

1.1 Beratungsauftrag 8

1.2 Methoden 8

2 Empfehlungen der SSK 10

3 Erläuterung der Empfehlungen 11

3.1 Infrastrukturelle Voraussetzungen für die Durchführung nuklearmedizinischer Therapien 11

3.2 Erfordernis der stationären Durchführung 11

3.3 Qualitätssicherung der Herstellung von nuklearmedizinischen Therapeutika 12

3.4 Umgang mit radioaktiven Reststoffen aus der Nuklearmedizin 14

Literatur 15

Spezielle Erläuterungen zu den einzelnen Therapieverfahren – Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung

1 Radionuklidtherapie von Schilddrüsenerkrankungen mit Iod-131 Radioiodtherapie (RIT)/(Radiojodtherapie) (RJT) 18

1.1 Indikationen und Therapieziele 18

1.2 Durchführung 18

1.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 18

1.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf 19

1.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 20

2 Radionuklidtherapie mit PSMA-Liganden 23

2.1 Indikationen und Therapieziele 24

2.2 Durchführung 24

2.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 24

2.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf 24

2.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 25

3 Radionuklidtherapie von neuroendokrinen Tumoren mit Lutetium-177- und Yttrium-90-markierten Somatostatinanaloga (PRRT) 33

3.1 Indikationen und Therapieziele 33

3.2 Durchführung 33

3.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 33

3.2.2 Allgemeiner Therapieablauf 33

3.2.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen 34

4 Radionuklidtherapie in der Behandlung von Knochenschmerzen und von Knochenmetastasen des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit [^{153}Sm]Sm-EDTMP) oder [^{223}Ra]Radiumdichlorid 38

4.1 Indikationen und Therapieziele 38

4.2 Durchführung 38

4.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 38

4.2.2 Allgemeiner Therapieablauf 38

4.2.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen 39

5 Radionuklidtherapie von Synovialitis (Radiosynoviorthese) mit [^{169}Er]Erbiumcitrat, [^{186}Re]Rheniumsulfid und [^{90}Y]Yttriumcitrat 45

5.1 Indikationen und Therapieziele 45

5.2 Durchführung 45

5.2.1 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 46

6 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) von Lebertumoren mit Yttrium-90 und Holmium-166 53

6.1 Indikationen und Therapieziele 53

6.2 Durchführung 54

6.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 54

6.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf 54

6.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 55

7 Radionuklidtherapie von hämatologischen/onkologischen Erkrankungen mit Lutetium-177 und Yttrium-90 (CXCR4-gerichtete Endoradionuklidtherapie) 62

7.1 Indikationen und Therapieziele 62

7.2 Durchführung 62

7.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 62

7.2.2 Allgemeiner Therapieverlauf 63

7.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 63

8 Radionuklidtherapie von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen mit [^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) 67

8.1 Indikationen und Therapieziele 67

8.2 Durchführung 67

8.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung 67

8.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf 68

8.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen 68

Literatur 71

Anhänge

A-1 Radionuklid Tabellen 79
A-1.1 Yttrium-90 79
A-1.2 Iod-131 80
A-1.3 Samarium-153 81
A-1.4 Holmium-166 82
A-1.5 Erbium-169 82
A-1.6 Lutetium-177 83
A-1.7 Rhenium-186 84
A-1.8 Rhenium-188 85
A-1.9 Radium-223 86
A-1.10 Actinium-225 87
Literatur 88
A-2 Abkürzungen 89
A-3 Glossar 92
Referenzen zum Glossar 96

1 Einleitung

Nuklearmedizin umfasst die medizinische Anwendung offener radioaktiver Stoffe zur Diagnostik und Therapie. Die in jüngster Zeit schnell angewachsene Anzahl nuklearmedizinischer Therapieoptionen bei gleichzeitig wachsendem klinischem Bedarf definiert die Notwendigkeit einer systematischen Erfassung und Betrachtung der strahlenschutzrelevanten Fragestellungen für diese Verfahren.

Das mit großem Abstand dominierende Radiopharmakon für therapeutische Anwendungen in der Nuklearmedizin ist seit langer Zeit das Iod-131. Dieses Radionuklid wird in der Behandlung gut- und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen verwendet. Bei der Therapie mit Iod-131 kommt das Radionuklid in Reinform zur Anwendung, d. h. ohne eine spezifische, an das Radionuklid gekoppelte Trägersubstanz, da der Effekt der spezifischen Iodidaufnahme in Schilddrüsengewebe genutzt werden kann. In den letzten Jahren hat das Feld der therapeutischen Anwendungen in der Nuklearmedizin eine sprunghafte Entwicklung erlebt und zahlreiche neue Therapieformen haben sich etabliert, teils basierend auf der Applikation isolierter Radionuklide, teils einem Konzept folgend, nach welchem bestimmte Trägerstoffe die therapeutisch wirksamen Radionuklide gezielt an den Wirkungsort tragen. Neben Therapien, bei denen die emittierte Betastrahlung für den Therapieeffekt dominierend ist, kommen mittlerweile auch Alpha-Emitter zum Einsatz.

Viele der heute angewandten Therapien basieren, wie auch die Radioiodtherapie, auf dem Prinzip der sogenannten Thera(g)nostik. Dies bedeutet, dass ein Mechanismus der Anreicherung, der für die Diagnostik genutzt wird, auch therapeutisch zur Anwendung kommt. Vor der Gabe eines therapeutischen Radiopharmakons kann dabei die zu erwartende Verteilung und Anreicherung mittels des diagnostischen Verfahrens vorhergesagt werden. Für den jeweiligen diagnostischen Test werden der gleiche Bindungsmechanismus und das gleiche oder ein strukturell ähnliches Trägermolekül, teils aber mit anderer Radionuklid-Markierung, verwendet. Dieses Konzept ermöglicht eine zuverlässige Patientenselektion und hochspezifische Therapieansätze, die gerade für onkologische Erkrankungen oftmals mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen verbunden sind, da durch spezifische Anreicherungseffekte die therapeutische Aktivität gezielt im erkrankten Gewebe angereichert wird. Die therapeutische Wirksamkeit wird durch die gezielte Bestrahlung der das Radiopharmakon anreichernden Zellen und ihrer Nachbarzellen erzielt, nicht durch einen pharmakologischen Effekt. Auch eventuelle Nebenwirkungen sind durch Strahleneffekte bedingt und nicht pharmakologisch.

Infolge der rapiden Entwicklungsfortschritte auf diesem Gebiet besteht für mehrere dieser theragnostischen Verfahren aktuell noch keine arzneimittelrechtliche Zulassung, oder die Verfahren kommen außerhalb der bereits zugelassenen Indikationen zur Anwendung. Dies ist durch mehrere Faktoren bedingt. Viele der neuen Entwicklungen stammen aus dem universitären Umfeld, nicht aus Initiativen der pharmazeutischen Industrie. Zulassungsprozesse inklusive der hierfür erforderlichen prospektiven randomisierten klinischen Studien sind aus dem universitären Umfeld sowohl organisatorisch als auch finanziell nicht oder kaum durchführbar. Teils sind die Verfahren nicht patentierbar, so dass sich Sponsoren seitens der Industrie für derartige Studien kaum finden lassen, da keine wirtschaftliche Verwertung zu erwarten ist. Für einige Verfahren sind Zulassungsprozesse bereits im Gange, aber noch nicht abgeschlossen, für andere bestehen Zulassungen, jedoch nur für einen Teil der möglichen Indikationen. Ohne ein industrielles Sponsoring ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung gar nicht oder nicht in absehbarer Zeit zu erreichen.

Dem steht die für einige Anwendungen bereits dokumentierte Effektivität der neuen Therapieverfahren gegenüber, die zu einer schnellen klinischen Etablierung geführt hat. So haben sich theragnostische Ansätze z. B. beim Prostatakarzinom in Situationen fest etabliert, in denen

andere Verfahren ausgeschöpft sind, da auch in diesen Fällen mit den theragnostischen Verfahren noch therapeutische Erfolge zu beobachten sind. Infolge der therapeutischen Effizienz der neuen Methoden erscheint es in Ermangelung anderer Optionen medizinethisch teils schon nicht mehr vertretbar, betroffenen Patient*innen diese neuen Verfahren vorzuenthalten, auch wenn noch keine Zulassung besteht. Teils haben diese Verfahren auch bereits Eingang in die entsprechenden Leitlinien gefunden. Im Gegensatz zu den therapeutischen Verfahren kann bei diagnostischen Radiopharmaka die Herstellung nicht zugelassener Präparate auf Grundlage einer Herstellungserlaubnis von Radiochemiker*innen und Radiopharmazeut*innen durchgeführt und verantwortet werden. Die entsprechenden Verantwortlichkeiten für Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe sind dabei in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV 2006), die auf dem Arzneimittelgesetz basiert (AMG 2005), definiert. Diese Möglichkeit ist für therapeutische Radiopharmaka derzeit (noch) nicht gegeben, da die Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV 2007) die dort in Artikel 2 definierte Ausnahme vom Verkehrsverbot auf diagnostische Radiopharmaka beschränkt. Diese Diskrepanz zwischen Stand der Etablierung/klinischer Anwendung und Stand der Zulassung hat dazu geführt, dass Nuklearmediziner*innen in relevantem Umfang auf eigene Verantwortung hin Radionuklidtherapien zur Anwendung bringen (müssen), für die keine Zulassung besteht. Dabei erfolgt die Herstellung der entsprechenden Radiopharmaka oftmals in Eigenherstellung an nuklearmedizinischen Zentren unter Berücksichtigung strenger regulatorischer Vorgaben in Form der erlaubnisfreien Herstellung durch die anwendenden Ärzt*innen gemäß § 13 Absatz 2b des Arzneimittelgesetzes (AMG 2005).

Da kurzfristig eine Veränderung dieser Situation nicht zu erwarten ist (für einige der Therapien und Indikationen womöglich niemals), soll es das Ziel dieser Empfehlung sein, eine übersichtliche Zusammenfassung des aktuellen Status quo zu erstellen, um zu dokumentieren, welche Anwendungen bereits Eingang in die klinische Praxis gefunden haben. Dies soll dazu dienen, für Behörden, Anwender*innen und Wissenschaftler*innen einen Überblick zu schaffen, welche Therapieformen in welchem Stand der Zulassung sind, welche Verfahren als klinisch bereits etabliert gelten können, welche noch als rein experimentell bzw. der Forschung zuzuordnen sind, welche Vorgehensweisen üblicherweise zu beachten sind, mit welchen Wirkungen und Nebenwirkungen zu rechnen ist und welche Konsequenzen sich für den Strahlenschutz ergeben. Die Empfehlung soll somit auch zu einer Standardisierung über die Standorte hinweg beitragen und damit die Handhabung vereinfachen und ggf. die Sicherheit optimieren.

Es muss erwähnt werden, dass die vorliegende Empfehlung in einem sich schnell entwickelnden Feld keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder anhaltende Gültigkeit erheben kann und ggf. aktualisiert werden muss. Auch muss betont werden, dass hier nur in grob orientierender Form Wirkungen und Nebenwirkungen behandelt werden, um einen Eindruck über die jeweiligen Verfahren zu vermitteln. Diese Informationen sind zwangsläufig unvollständig und nicht als Basis für weiterführende z. B. medizinische Entscheidungen oder Zwecke wie eine Patientenaufklärung geeignet. Bei der Zusammenstellung der Informationen stand ferner nicht die Zusammenstellung aller physikalischen und radiologischen Daten zu Wirk- und Begleitnukliden (wie Halbwertszeiten, Wahrscheinlichkeiten und Energien der Übergänge u. dgl.) im Vordergrund, so dass für die Vollständigkeit/das Zutreffen entsprechender Angaben im Text keine Gewähr übernommen werden kann und diese bei Bedarf ggf. in der einschlägigen Literatur entnommen bzw. nachgeprüft werden müssten.

1.1 Beratungsauftrag

In der Nuklearmedizin werden radioaktive Stoffe nicht nur zur Diagnostik sondern auch zu therapeutischem Zweck an Patient*innen eingesetzt. Es ist eine rasante Entwicklung neuer medizinischer Therapieverfahren zu beobachten, z. B. hinsichtlich der vielfältigen Möglichkeiten, Radionuklide mittels spezifischer Liganden im Tumorgewebe anzureichern.

Radioaktive Stoffe werden hierbei sowohl im Rahmen etablierter, arzneimittelrechtlich zugelassener Therapieverfahren angewendet, als auch in der medizinischen Forschung. Daneben erfolgt im klinischen Alltag teils auch eine Anwendung für Indikationen außerhalb der Zulassung (off-label use), und einige neuere Therapieformen, für die z. B. (noch) keine zugelassenen kommerziellen Alternativen verfügbar sind, werden dezentral durch die behandelnden Ärzt*innen im Rahmen der erlaubnisfreien Herstellung im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG 2005) unter der direkten fachlichen Verantwortung der therapierenden Ärzt*innen durchgeführt. Als Beispiel ist die [^{177}Lu]Lu-PSMA-(Prostata-spezifisches Membran-Antigen)-Ligandentherapie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom zu nennen, die bereits in vielen Kliniken etabliert ist. Es stellt sich die Frage, nach welchen speziellen Kriterien diese Therapien durchgeführt werden können.

Die SSK wurde daher im Februar 2019 vom Bundesumweltministerium um die Erarbeitung einer Zusammenstellung aller aktuell in der Nuklearmedizin gängiger Weise therapeutisch angewendeter radioaktiver Stoffe gebeten.

Folgende Aspekte sollen insbesondere dabei berücksichtigt werden:

- Angaben zu Krankheits-/Tumorentität und Art der Behandlung,
- Angaben zum Nuklid – und ggf. auftretenden Begleitnukliden – unter Berücksichtigung physikalischer Eigenschaften des Strahlenemitters, der Spezifität der Therapie, biokinetischer Eigenschaften der Trägersubstanz bzw. des Nuklids und unter Berücksichtigung des Zielvolumens,
- Typischer Bereich der individuell zu applizierenden Aktivität,
- Bewertung, inwieweit es sich um ein Therapieverfahren handelt, das im Rahmen der medizinischen Forschung erfolgt,
- Notwendigkeit, ob für Patient*innen eine stationäre Aufnahme zu fordern ist oder unter welchen Voraussetzungen die Therapie ambulant durchgeführt werden kann.

1.2 Methoden

Folgende Indikationen/Therapieansätze werden in der hier vorliegenden Empfehlung behandelt:

- Schilddrüsenerkrankungen (Radioiodtherapie)
- Prostatakarzinom (PSMA (Prostata spezifisches Membran Antigen)-Liganden-Therapie)
- Neuroendokrine Tumoren (PRRT: Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie)
- Knochenmetastasen (enossale Schmerztherapie/Radium-223-Dichlorid)
- Gelenkerkrankungen (Radiosynoviorthese)
- Lebertumoren (SIRT: Selektive Interne Radiotherapie)
- hämatologisch/onkologische Erkrankungen (Radioliganden und Radioimmuntherapie).

Seitens der Arbeitsgruppe wurde systematisch zusammengestellt, welche Vorgehensweisen für diese Therapien für die Durchführung etabliert sind und welche Voraussetzungen jeweils erfüllt sein müssen, insbesondere mit Blick auf den Strahlenschutz. Diese Informationen wurden in Form von Tabellen sowie ausformulierten Texten zusammengestellt, die zur Orientierung für die Nutzer*innen und z. B. auch für eine Einschätzung und Bewertung durch die zuständigen Behörden dienen sollen. Zudem werden auf dieser Basis konkrete Empfehlungen für die Voraussetzungen und die praktische Durchführung unter Strahlenschutzaspekten gegeben. Dies erfolgt in folgendem Aufbau:

- Empfehlung der SSK (Kapitel 2).
- Erläuterung, in welcher die Empfehlungen in größerem Detail ausgeführt werden (Kapitel 3).
- Wissenschaftliche Begründung: Zu allen gängigen Verfahren wurden jeweils kurze individuelle Begleittexte ergänzt, in welchen erklärt wird, in welchen klinischen Situationen die Anwendung zu rechtfertigen ist und wie der aktuelle Stand bzw. der Ausblick auf neue Entwicklungen ist. Integriert in diese Begleittexte finden sich jeweils ausführliche Tabellen zu den jeweiligen Therapieentitäten/Radiopharmaka: Die genutzten therapeutischen Nuklide entfalten je nach Koppelung an spezifische Trägersubstanzen unterschiedliche Verteilungsverhalten. Daraus resultieren unterschiedliche therapeutische Effekte und somit unterschiedliche Anwendungsarten und Indikationen. Auch die strahlenschutzrelevanten Eigenschaften dieser Radiopharmaka basieren nicht nur auf den physikalischen Charakteristika der betreffenden Isotope, sondern auch auf dem Verteilungsverhalten (Biodistribution) sowie dem Retentions- und Ausscheidungsverhalten aus dem Körper. Angaben zu den aktuell verbreiteten Therapieverfahren sind in der Tabellenform zusammengestellt. Ebenfalls in tabellarischer Form finden sich Angaben zu Radiopharmakon/Träger- und Begleitsubstanzen, Indikationen, Wirkung und mögliche Nebenwirkungen, Bezug des Radiopharmakons/Herstellung, Zulassungsstatus, anfallender radioaktiver Abfall und Entsorgung, Applikationsart und typischerweise applizierte Aktivität, Strahlenexposition, Strahlenschutzmaßnahmen, Durchführungsart der Therapie (stationär oder ambulant), Entlassungsvoraussetzungen und Erfassung der Dosimetrie.
- Tabellen Therapienuklide (Anhang A-1): Im Anhang sind zusätzlich auch noch die Therapienuklide tabellarisch zusammengestellt, die aktuell klinisch relevant sind. Physikalische Eigenschaften dieser Nuklide (Halbwertszeit, Art der Strahlung, Energiespektren etc.) und Besonderheiten im Umgang und bei der Entsorgung sind aufgelistet, da diese Informationen für verschiedene Therapeutika Gültigkeit haben können.

Bezüglich der Bezeichnung der Radiopharmaka wurde versucht, durchgängig die Konsensus-Empfehlungen zur Nomenklatur von radioaktiv markierten Verbindungen zu befolgen (Coenen et al. 2017). Im Einzelfall, in denen der Status des zur Markierung verwendeten Radionuklids bezüglich des Vorhandenseins von stabilen Isotopen (Träger) ungewiss ist oder zumindest sein kann, wurde die Schreibweise des nicht-trägerfrei markierten Radiopharmakons verwendet.

2 Empfehlungen der SSK

Zusammenfassend wird aus Sicht des Strahlenschutzes empfohlen, für die Durchführung nuklearmedizinischer Therapien folgende wesentliche Qualitätsmerkmale zu fordern:

Empfehlung 1 Infrastrukturelle Voraussetzungen

Die SSK empfiehlt sicherzustellen, dass geeignete spezialisierte Einrichtungen als Genehmigungsvoraussetzungen für die Vorbereitung und Durchführung der Therapien vorhanden sind und bleiben. Die SSK stellt klar, dass dies die Therapien mit kommerziell verfügbaren Radiotherapeutika genauso wie die dezentrale Eigenherstellung betrifft und Personal mit entsprechenden fachlichen Qualifikationen sowie bauliche Voraussetzungen beinhaltet.

Empfehlung 2 Erfordernis der stationären Durchführung

Für viele der Verfahren ist eine stationäre Unterbringung auf einer nuklearmedizinischen Station erforderlich. Die ist begründet durch medizinische Aspekte aber auch durch den Strahlenschutz. Bei Planung der Entlassung muss die verursachte Strahlenexposition in der Bevölkerung pro Kalenderjahr berücksichtigt werden (insbesondere bei mehreren Therapiezyklen). Die Beurteilung der Entlassungsfähigkeit und erforderlicher anschließender Strahlenschutzmaßnahmen ist durch die behandelnden Ärzt*innen in Abstimmung mit den beteiligten Medizinphysik-Expert*innen auf der Basis individueller dosimetrischer Einschätzungen zu treffen, und nicht anhand pauschaler Annahmen.

Empfehlung 3 Qualitätssicherung bei der Herstellung von nuklearmedizinischen Therapeutika

Die Qualitätssicherung der Radiopharmaka ist bei kommerziell verfügbaren Radiopharmaka seitens des Zulassungsinhabers und bei der dezentralen Herstellung durch die Hersteller vor Ort zu gewährleisten (pharmazeutische/chemische Qualität, Radionuklidreinheit). Klinisch ist die Anwendung einiger therapeutischer Verfahren auch außerhalb der Zulassung sowie die dezentrale Eigenherstellung therapeutischer Radiopharmaka für verschiedene Indikationen etabliert und medizinisch erforderlich. Die SSK empfiehlt diese Möglichkeit zu bewahren. Die SSK hält es aus Sicht des Strahlenschutzes für erforderlich, für diese Form der Herstellung sowie für zugehörige Zulassungsstudien rechtlich eindeutige Grundlagen zu schaffen.

Empfehlung 4 Umgang mit radioaktiven Reststoffen aus der Nuklearmedizin

Eine korrekte Entsorgung radioaktiver Reststoffe ist erforderlich und durch entsprechende gesetzliche Vorgaben und Grenzwerte reguliert. Die SSK stellt klar, dass die ordnungsgemäße Entsorgung Bestandteil der Therapie ist. Die SSK empfiehlt, dass bei kommerziell erhältlichen Radiopharmaka bezüglich der Entsorgung akkurate Angaben seitens der kommerziellen Anbieter gemacht werden sollen, insbesondere auch zu relevanten Begleitnukliden konkret für jede individuelle Lieferung (keine Pauschalangaben oder Mittelwerte). Kosten für die Entsorgung von Restprodukten sind als therapieassoziiert zu bewerten.

3 Erläuterung der Empfehlungen

3.1 Infrastrukturelle Voraussetzungen für die Durchführung nuklearmedizinischer Therapien

Geeignete spezialisierte Einrichtungen für die Durchführung der Therapien sind vorzuhalten und ggf. auszubauen. Dies betrifft im Einzelnen sowohl die Anwendung der kommerziell verfügbaren Therapeutika als auch insbesondere die dezentrale, derzeit erlaubnisfreie Herstellung (AMG 2005) und Anwendung individueller therapeutischer Radiopharmaka.

Eine Genehmigungsvoraussetzung ist dabei das Vorhandensein von Personal mit den erforderlichen fachlichen Qualifikationen (Fachärzt*innen für Nuklearmedizin, nuklearmedizinisch qualifiziertes medizinisches Assistenz- und Pflegepersonal, Medizinphysik-Expert*innen, Radiochemie/Radiopharmazie) sowie auch der baulichen Voraussetzungen für strahlenschutztechnisch sichere Herstellung, Umgang und Applikation, Patientenunterbringung, Abfallentsorgung und Abklinganlage. Die Voraussetzungen an nuklearmedizinischen Zentren in Deutschland müssen erfüllt werden, und auch künftig weiter sichergestellt und ggfs. den gesetzlichen Erfordernissen angepasst werden (AMG 2005, StrlSchG 2017). Bei der Berechnung der zu deckenden Kosten müssen die Aufwendungen für den Strahlenschutz berücksichtigt werden.

3.2 Erfordernis der stationären Durchführung

Für viele der Verfahren ist eine stationäre Unterbringung der Patient*innen aus medizinischer und strahlenschutztechnischer Hinsicht erforderlich (Exposition durch Patient*innen selbst, Ausscheidungen, Abfallbehandlung, etc.). Konkrete Angaben zu den Entlassungskriterien werden in dieser Empfehlung in den Tabellen in der wissenschaftlichen Begründung zu jedem einzelnen therapeutischen Verfahren aufgeführt. Gemäß § 122 Abs. 4 StrlSchV ist zu gewährleisten, dass Patient*innen erst dann aus dem Strahlenschutzbereich einer nuklearmedizinischen Therapiestation entlassen werden, wenn für Angehörige und Dritte eine effektive Dosis von nicht mehr als 1 mSv auftreten kann. Für Patient*innen, die offene radioaktive Stoffe zur Behandlung erhalten haben, sieht die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin vom 26. Mai 2011 (GMBl. 2011, Nr. 44-47, S. 867), zuletzt geändert durch RdSchr. des BMUB vom 11. Juli 2014 (GMBl. 2014, Nr. 49, S. 1020) (BMU 2011), Kapitel 6.7,2, S. 26-27), die noch auf dem bis zum 30.12.2018 gültigen Strahlenschutzrecht beruht, nach der Verabreichung im Regelfall einen stationären Aufenthalt von mindestens 48 Stunden im Kontrollbereich einer Therapiestation vor, die auf die Notwendigkeiten des Strahlenschutzes ausgelegt ist (baulicher Strahlenschutz, Abwasserschutzanlage, eingewiesenes Personal etc.). Dieser Zeitraum beruht auf Erfahrungen mit der Radioiodtherapie, wird aber auch für andere Nuklide und Verfahren angewandt. Nach diesem Zeitraum erfolgt die Entlassung gemäß der unten folgenden Vorgaben. Bei mehrzyklischen Therapien ist dabei die insgesamt durch alle Zyklen im Kalenderjahr mögliche Exposition als Bewertungsgrundlage zu betrachten (siehe unten). Ambulante Behandlungen sind möglich, wenn unzweifelhaft belegt ist, dass für Angehörige und Dritte grundsätzlich keine effektive Dosis von mehr als 1 Millisievert pro Kalenderjahr auftreten kann (durch die Oberflächendosisleistung aber auch durch Faktoren wie Ausscheidung, kontaminierte Verbandsmaterialien etc.) und eine ordnungsgemäße Entsorgung radioaktiver Körperflüssigkeiten sichergestellt ist. Die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin listet in Abschnitt 6.7.3 eine Reihe von Therapien auf, die ambulant durchgeführt werden können.

– Die stationäre Unterbringung dient dabei auch Aspekten, die über den reinen Strahlenschutz (Dosimetrie, med. Überwachung der Patient*innen) hinausgehen. Gemäß Urteil des Bundessozialgerichtes (am Beispiel der Radioiodtherapie) ist dabei die stationäre Unter-

bringung als Teil der medizinischen Behandlung zu sehen und damit auch seitens der Versicherungsträger erstattungspflichtig (Bundessozialgericht, Urteil vom 30.07.2019, B 1 KR 15/18 R).

- Gemäß § 122 Abs. 4 StrlSchV (StrlSchV 2018) hat der/die Strahlenschutzverantwortliche dafür zu sorgen, dass eine Person, die mit radioaktiven Stoffen behandelt wurde, erst dann aus dem Strahlenschutzbereich entlassen wird, wenn davon ausgegangen werden kann, dass hierdurch für Angehörige und Dritte eine effektive Dosis von nicht mehr als 1 Millisievert pro Kalenderjahr auftreten kann.
- Der/die Strahlenschutzverantwortliche hat ferner dafür zu sorgen, dass Ableitungen radioaktiver Stoffe mit Abwässern von Radionuklidstationen und Ausscheidungen gemäß § 99 StrlSchV nur kontrolliert erfolgen und begrenzt sind. Weitere Anforderungen gem. §§ 100 bis 102 StrlSchV finden ebenfalls Anwendung.
- Bei einigen Verfahren werden standardmäßig sequenziell mehrere Therapiezyklen zur Erzielung des therapeutischen Effektes eingesetzt. Dies bedingt eine Akkumulation der durch Patient*innen verursachten Strahlenexposition in der Bevölkerung pro Kalenderjahr. Dies muss bei jeder einzelnen Entlassung bedacht werden, und die stationären Unterbringungszeiten müssen ggf. entsprechend angepasst werden.
- Die Bewertung der Entlassungsfähigkeit im Hinblick auf den Strahlenschutz sowie die Notwendigkeit und Dauer möglicherweise erforderlicher Strahlenschutzmaßnahmen nach Entlassung erfolgt seitens der behandelnden Ärzt*innen in Abstimmung mit den beteiligten Medizinphysik-Expert*innen auf der Basis individueller dosimetrischer Einschätzungen und nicht auf der Basis pauschaler oder durchschnittlicher Annahmen. Spezifische Angaben zu den unterschiedlichen Therapieformen finden sich folgend in den Tabellen der jeweiligen Kapitel.

  Therapien mit Radionukliden, die signifikant Gammastrahlung emittieren (anders als Therapien mit reinen Beta- und Alphastrahlern), sind bezüglich der Bevölkerungsexposition im Falle der Patientenentlassung besonders zu beachten.

3.3 Qualitätssicherung der Herstellung von nuklearmedizinischen Therapeutika

Bei kommerziell verfügbaren Radiopharmaka ist die Qualität der Radiopharmaka seitens des Zulassungsinhabers zu gewährleisten. Im klinischen Alltag ist die Anwendung einiger therapeutischer Verfahren auch außerhalb der Zulassung sowie die Eigenherstellung therapeutischer Radiopharmaka für verschiedene Indikationen etabliert, die in der wissenschaftlichen Begründung zu dieser Empfehlung gemäß dem aktuellen Stand (2022) aufgeführt werden. Für diese Therapien besteht medizinischer Bedarf, so dass diese Möglichkeiten im Sinne der Patientenversorgung für erforderliche Fälle bewahrt werden müssen, zumindest bis ggf. die Zulassung erweitert werden kann, oder die verlässliche Verfügbarkeit zugelassener Präparate gleicher Qualität und Wirksamkeit gesichert ist.

Für Patient*innen besteht in Deutschland zu diesem Zweck die wichtige Möglichkeit einer nuklearmedizinischen Diagnostik und Behandlung auch mit Radiopharmaka, die nicht für den kommerziellen Vertrieb zugelassen sind, und die dezentral in den behandelnden Kliniken bzw. durch die behandelnden Ärzt*innen selbst hergestellt werden können. Bei dieser dezentralen Herstellung erfolgt die Qualitätssicherung durch die Hersteller vor Ort gemäß dem aktuellen Stand von gesetzlichen Vorgaben und der Wissenschaft und Technik.

Der Gesetzgeber hat hiermit der Tatsache Rechnung getragen, dass die kommerzielle Verfügbarkeit radioaktiver Arzneimittel aus unterschiedlichen Gründen limitiert ist. So ist zum

Beispiel bei den diagnostischen Radiopharmaka aufgrund extrem kurzer Halbwertszeiten (im Bereich von wenigen Minuten bis Stunden) teilweise gar keine Abgabe oder kein Transport von einem Zentrum zu mehreren Abnehmern möglich. In anderen Fällen besteht keine Möglichkeit einer Patentierung und damit einer erfolgreichen Vermarktung der verwendeten Wirkstoffe, so dass allein aus wirtschaftlichen Gründen hier eine Marktverfügbarkeit gar nicht gegeben oder aber allenfalls mit erheblichem Verzug zwischen Entwicklung und der Möglichkeit der klinischen Anwendung zu erwarten ist. Im Hinblick auf die geringe Stoffmenge der zur Radiomarkierung verwendeten Trägersubstanzen bei den diagnostischen Radiopharmaka ist keine pharmakologische Wirkung der Trägersubstanz selbst zu erwarten. Auch bei den therapeutischen Radiopharmaka wird der Wirkeffekt über einen gezielten Transport von Radionukliden an den Wirkort im Sinne einer biologisch selektiven zielgerichteten Strahlenapplikation vermittelt, nicht über eine pharmakologische Wirkung. Diese Verfahren sind somit mit anderen pharmakologischen Therapieformen nicht zu vergleichen, und die etablierten Zulassungsverfahren erscheinen deswegen auch nur bedingt geeignet.

Daher wurden bereits Ausnahmen von der grundsätzlichen Zulassungspflicht (§ 21 Abs. 1 AMG (AMG 2005)) und vom Verkehrsverbot (§ 7 Abs. 1 AMG) geschaffen, deren Voraussetzungen in der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV 2007) spezifiziert sind (§ 2 Abs. 1 Satz 3 AMRadV). Diese Ausnahmen gelten bislang allerdings im Wesentlichen nur für diagnostische Radiopharmaka, so dass radioaktive Arzneimittel für therapeutische Anwendungen nicht auf dieser Rechtsgrundlage hergestellt und angewendet werden können.

Für den Fall, dass diese Präparate nicht als zugelassene Arzneimittel verfügbar sind, gibt es die Möglichkeit der erlaubnisfreien Herstellung der anwendenden Ärzt*innen gemäß § 13 Abs. 2b Satz 1 AMG. Die selbstherstellenden Ärzt*innen können sich hierbei zwar von entsprechend qualifizierten Expert*innen (Radiochemiker*innen und Radiopharmazeut*innen) unterstützen lassen, sind hierzu aber nicht verpflichtet. Somit werden diese Verfahren derzeit weiterhin unter dem Arzneimittelgesetz (AMG 2005) analog zu pharmakologischen Wirkstoffen bewertet, wobei unberücksichtigt bleibt, dass sowohl Wirkeffekt als auch Nebenwirkungen der Therapien nicht auf pharmakologischen Effekten beruhen, sondern auf einer zielgerichteten Strahlenapplikation.

Insgesamt besteht die Notwendigkeit, die Wirkungen und Risiken von neuen nuklearmedizinischen Therapien konkret zu bewerten. Dabei wäre es günstig, wenn auf Basis von (zentralen) Registern gesammelte ausreichend große Fallzahlen zu Wirkung und Nebenwirkungen solcher Verfahren für eine Zulassung Verwendung finden könnten, da empirisch eine geringe Frequenz von Nebenwirkungen zu beobachten ist.

Die bedarfsorientierte dezentrale Produktion und Anwendung nicht kommerziell verfügbarer Radiopharmaka erfolgt seit Jahrzehnten mit großer Zuverlässigkeit und Sicherheit. Darin sind eine große Stärke und ein internationales Alleinstellungsmerkmal des deutschen Systems zu sehen. Dies zu erhalten ist nicht zuletzt wegen der grundlegenden Bedeutung für eine frühe klinische Einführung innovativer Behandlungsmethoden und dem damit verbundenen Nutzen für bedürftige Patient*innen unabdingbar.

Hier besteht besonders auch aus Sicht des Strahlenschutzes ein gesetzlicher Nachbesserungsbedarf, insbesondere für die arzneimittelrechtlichen Regelungen, so dass die Besonderheiten der Radiopharmaka adäquat berücksichtigt werden können. Naheliegend erscheint eine Regelung der nuklearmedizinischen Therapieverfahren in der AMRadV (AMRadV 2007), ähnlich der Regelung für nuklearmedizinisch-diagnostische Verfahren. Eine Öffnung der AMRadV für

etablierte Radiotherapeutika würde in angemessener Weise zu einer Regulierung der Radiopharmakaherstellung im Sinne der Arzneimittelsicherheit beitragen, gleichzeitig aber eine patientenindividualisierte Versorgung sicherstellen (Patt et al. 2021).

3.4 Umgang mit radioaktiven Reststoffen aus der Nuklearmedizin

Eine Entsorgung radioaktiver Reststoffe, die im Rahmen nuklearmedizinischer Therapien anfallen, ist zu gewährleisten. Dies ist durch entsprechende gesetzliche Vorgaben und Grenzwerte reguliert. Kosten für die Entsorgung von Restprodukten sind als therapieassoziiert zu bewerten.

Im Rahmen der Herstellung der in der Nuklearmedizin benötigten kurzlebigen Radionuklide (Hauptnuklide, Halbwertszeit Stunden bis Tage) besteht die Möglichkeit der Verunreinigung mit geringen Mengen (langlebiger) radioaktiver Isotope (Begleitnuklide); dies kann in Einzelfällen freigaberelevant sein. Bei kommerziell erhältlichen Radiopharmaka sind bezüglich der Entsorgung akkurate Angaben, insbesondere auch zu relevanten Verunreinigungen konkret für jede individuelle Lieferung zu fordern (d. h. keine pauschalen Angaben oder Mittelwerte) (Freudenberg et al. 2022, Gehr et al. 2022).

Im Rahmen der Entsorgung der nuklearmedizinisch anfallenden radioaktiven Reststoffe wird überwiegend das Verfahren der uneingeschränkten Freigabe gemäß § 35 StrlSchV (StrlSchV 2018) gewählt, wobei als wesentliches Kriterium die Unterschreitung der Werte aus Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3 StrlSchV gefordert ist. Voraussetzung hierfür ist gemäß § 42 Abs. 2 StrlSchV (StrlSchV 2018), dass dokumentierte Messungen der spezifischen Aktivität erfolgen (Freimessungen), die zur Feststellung der Übereinstimmung mit dem Inhalt des Freigabebescheides erforderlich sind. Bei hinreichend kurzlebigen Radionukliden kann der Nachweis der Unterschreitung von Freigabewerten auch durch eine entsprechende Abklingzeit auf Basis der bekannten Ausgangsaktivität und der Halbwertszeit geführt werden (Abklinglagerung). Als Konsequenz sind alle im Rahmen der Untersuchungs- oder Therapievorbereitung und -durchführung anfallenden kontaminierten Gegenstände getrennt von sonstigen, nicht kontaminierten Reststoffen zu sammeln und von diesen getrennt zu entsorgen. Zu den kontaminierten Gegenständen gehören neben dem Transportbehältnis alle während des jeweiligen Arbeitsprozesses anfallenden Begleitmaterialien wie Tupfer, Spritzen, Kanülen, Unterlagen und Handschuhe, da diese potenziell kontaminiert sind. Eine gesonderte Entnahme und Entsorgung möglicher Flüssigkeitsreste, z. B. aus Ampullen oder Spritzen, sollte unterbleiben, um eine zusätzliche Strahlenexposition und insbesondere eine Kontaminationsgefahr zu minimieren. Die therapieassoziierten Abfälle sind im Ganzen in einem Sammelgefäß zu sichern und zu entsorgen. Dies entspricht nicht dem sonstigen Abfall-Management im Gesundheitswesen (Krankenhaus oder im niedergelassenen Bereich), welches primär geprägt ist durch hygienische Aspekte, die Vermeidung von Verletzungen (durch Glas oder Kanülen) und die Trennung im Hinblick auf die Entsorgungsart. Für die Berechnung der spezifischen Aktivität als Kriterium für die uneingeschränkte Freigabe wird der Quotient aus der Aktivität des freizugebenden Reststoffes und dessen Masse gebildet. Die Aktivitätsbestimmung kann je nach Größe des Reststoffes zum Beispiel mittels Messungen an einem Aktivimeter, an einem Halbleiterspektrometer, einem Kontaminationsmonitor oder einem anders qualifizierten Messplatz erfolgen (Wanke und Geworski 2014). Bei bekannten Verunreinigungen durch Begleitnuklide ist die Aktivität dieser zu ermitteln und zu berücksichtigen.

Die Bestimmung der Masse erfolgt durch Wägung des befüllten und zur Freigabe vorgesehen Sammelgefäßes der radioaktiven Reststoffe. Hierbei ist das Leergewicht des Sammelgefäßes zu subtrahieren.

Eine Freigabe kann erfolgen, wenn die jeweiligen Grenzwerte der Anlage 4 Tabelle 1 StrlSchV unter Berücksichtigung der Summenformeln aus Anlage 8 StrlSchV (StrlSchV 2018) für Gemische mehrerer Radionuklide unterschritten ist. Hierbei ist zu beachten, dass zum einen etwaige Verunreinigungen berücksichtigt werden und dass zum anderen der Anteil unberücksichtigter Nuklide maximal 10 % des Wertes der Summenformel betragen darf (Anlage 8 Teil A Nr. 1 e StrlSchV). Hier ist insbesondere die Relevanz von Begleitnukliden zu prüfen, deren Halbwertszeit deutlich größer als die des Nutznuklides ist, da deren relativer Anteil an der Gesamtaktivität im Laufe der Zeit steigt.

Neben einer uneingeschränkten Freigabe gemäß § 35 StrlSchV kann eine Entsorgung radioaktiver Stoffe über das Verfahren der spezifischen Freigabe gemäß § 36 StrlSchV, eine Freigabe im Einzelfall (§ 37 StrlSchV) oder eine Abgabe an Landessammelstellen (LSSt) erfolgen.

Die Entsorgung kann mit erheblichen Kosten verbunden sein, insbesondere, wenn keine Freigabe möglich ist und die Entsorgung über die Landessammelstelle erfolgen muss. Dieser Aspekt soll in der Kostenbetrachtung berücksichtigt werden. Eine kostendeckende Erstattung soll zur Sicherung des Strahlenschutzes gewährleistet werden.

Literatur

AMG 2005	Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist
AMRadV 2007	Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Januar 2007 (BGBl. I S. 48), die zuletzt durch Artikel 5 der Verordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034) geändert worden ist
AMWHV 2006	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist
BMU 2011	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB, früher: BMU). Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 17. Oktober 2011 (GMBl S. 867), die zuletzt mit Rundschreiben des BMUB vom 11.07.2014 (GMBl. 2014, S. 1020 – RS II 4 – 11432/1 –) geändert worden ist
Coenen et al. 2017	Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y, Jeong JM, Mach RH, Mindt TL, Pike VW, Windhorst AD. Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry - Setting the record straight. Nucl Med Biol. 2017 Dec;55:v-xi, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.09.004, Epub 2017/10/28
Freudenberg et al. 2022	Freudenberg R, Hesse L, Kotzerke J. [Evaluation of radionuclide impurities in several radiopharmaceuticals]. Nuklearmedizin. 2022 Apr 14, doi: 10.1055/a-1759-1815, Epub 20220414

Patt et al. 2021 Patt M, Kuwert T, Luster M, Krause BJ, Solbach C. Regulatorische Anforderungen an Radiopharmaka in Deutschland: die Fachgesellschaft im behördlichen Dialog. Nuklearmedizin. 2021 Feb;60(1):55-8, doi: 10.1055/a-1288-6725, Epub 2021/02/04

StrlSchG 2017 Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510) geändert worden ist

StrlSchV 2018 Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 29. November 2018. BGBl. I S. 2034, 2036, die durch Artikel 1 der Verordnung vom 27. März 2020 (BGBl. I S. 748) geändert worden ist

Wanke und Geworski 2014 Wanke C, Geworski L. [Conservative calibration of a clearance monitor system for waste material from nuclear medicine]. Z Med Phys. 2014 Sep;24(3):252-60, doi: 10.1016/j.zemedi.2014.01.001, Epub 18. 02. 2014

Spezielle Erläuterungen zu den einzelnen Therapieverfahren

Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung

1 Radionuklidtherapie von Schilddrüsenerkrankungen mit Iod-131 Radioiodtherapie (RIT)/(Radiojodtherapie) (RJT)

Im Kontext der Radioiodtherapie ist mit dem Begriff Radioiod das Isotop Iod-131 gemeint. Die Radioiodtherapie ist seit den 1950er Jahren in der Heilkunde zur Behandlung gut- und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen fest etabliert.

1.1 Indikationen und Therapieziele

1.) Gutartige Erkrankungen der Schilddrüse (fokale oder disseminierte funktionelle Autonomie, Immunhyperthyreose vom Typ M. Basedow, behandlungsbedürftige Hypertrophie/ Struma) mit dem Ziel der Elimination autonomer Schilddrüsengewebsanteile (Autonomie) oder Ablation (M. Basedow) von Schilddrüsengewebe bzw. einer Volumenreduktion.

2.) Maligne, von den Follikelzellen ausgehende Schilddrüsenerkrankungen (DTC Differentiated thyroid carcinoma (*differenziertes Schilddrüsenkarzinom*) und PDTC Poorly differentiated thyroid carcinoma (*schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom*)) als adjuvante Therapie mit dem Ziel der Eradikation okkulter Metastasen bzw. verbliebenen Schilddrüsentumorgewebes und als positivem Nebeneffekt der Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe. Die Radioiodtherapie wird auch erfolgreich in der primär metastasierten Situation lokaler Tumorpersistenz sowie im Rezidivfall eingesetzt.

1.2 Durchführung

1.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Zu 1.) Für die Durchführung der Radioiodtherapie (RIT) bei den gutartigen Erkrankungen ist eine stabile Schilddrüsenfunktion wünschenswert. Iodexzesse wie die Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel oder von Medikamenten etc. mit hohem Iodgehalt können die Radioiodtherapie für längere Zeiträume unmöglich machen. Die therapeutischen Zieldosen sind krankheitsabhängig fest etabliert (DGN-Handlungsempfehlung 2015). Um die für die erforderliche Zieldosis zu applizierende Aktivität zu ermitteln (abhängig von Zielvolumen, Iodaufnahme und Verweildauer in der Schilddrüse), erfolgt ein individueller Radioiodtest (RItest) mit einer im Vergleich zur Therapie geringen Test-Aktivität Iod-131 (Referenzaktivität). RItest und die RIT sollen in derselben Iodstoffwechselsituation erfolgen. Ist im Vorfeld eine therapeutische Thyreostase (pharmakologische Hemmung der Schilddrüsenfunktion) erforderlich, so führt eine kurze Einnahmepause vor der Therapie durch einen verbesserten Ioduptake (Iodaufnahme) meist zu einer signifikanten Reduktion der erforderlichen Iod-131 Therapieaktivität.

Da die in der RIT erzielte Herd-/Organ-Äquivalentdosis vom intrathyreoidalen (und bedingt auch allgemeinen) Stoffwechsel abhängt, kann im Einzelfall eine erhebliche Abweichung zwischen geplanter und erzielter Dosis auftreten, ohne dass ein Behandlungsfehler vorliegt. Diese Abweichung bleibt häufig ohne Konsequenzen auf den Behandlungserfolg, da die RIT eine sehr große therapeutische Breite aufweist.

Bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen steht die RIT teils in Konkurrenz zur operativen Intervention. Das sehr kleine Risiko eines strahleninduzierten Sekundärmalignoms – welches, falls es auftreten sollte, eine Latenz von vielen Jahren hat – ist vergleichbar mit dem der perioperativen Letalität. Der Vorteil der RIT besteht in der Vermeidung der möglichen OP-Komplikationen (Hypoparathyreoidismus (Nebenschilddrüsenunterfunktion), Recurrensparese (Lähmung des Stimmbandes), allgemeine OP-Komplikationen, seltene Komplikationen wie eine Lähmung der Schultermuskulatur durch Schädigung des N. accessorius oder die Schädigung des Ductus thoracicus mit der Konsequenz einer Lymphfistel) sowie Vermeidung von OP-

Narbe und eventuell längerem Heilungsverlauf. Im Gegensatz zur Operation erfolgt der Wirkungseintritt der RIT allerdings mit einer Latenz von einigen Tagen bis wenigen Wochen. Die therapeutische Entscheidung Operation vs. Radioiodtherapie erfolgt nach individuellen klinischen und subjektiven Kriterien. Es gibt klinische Situationen, in denen medizinisch grundsätzlich beide Therapien in Frage kommen.

Zu 2.) Bei der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgt die Radioiodtherapie vorwiegend adjuvant nach Thyreoidektomie mit dem Ziel ggfs. verbliebene geringe Tumorreste und okkulte Metastasen zu eliminieren und Rezidive zu verhindern. Die RIT zeigt in dieser Indikation nachgewiesene Wirksamkeit und weist anders als viele andere adjuvante onkologische Therapieverfahren ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil auf (siehe unten). Dies hat dazu geführt, dass sich die postoperative RIT in Deutschland als gut verträgliche Standard-Sicherheitsmaßnahme etabliert hat. Zudem hat die Radioiodtherapie auch ein kurativ Potenzial bei initial persistierendem Tumorrest oder Metastasen sowie im Rezidivfall (DGN 2015). Die Therapie erfolgt mit Standardaktivitäten (typisch 1 GBq bis 4 GBq, bei höherem Risikostatus bis 7 GBq und bei gezielter Metastasentherapie bis 18 GBq pro Zyklus). Bei adjuvanter Therapie ist eine prätherapeutische Dosimetrie in der Regel nicht sinnvoll, da das Ziel der Therapie potenziell vorhandene, okkulte, in der Bildgebung nicht erfassbare Metastasen sind. Die Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms erfolgt unter TSH-Stimulation (Thyreoidea-stimulierendes Hormon), die durch eine mehrwöchige Thyroxinkarenz oder durch Applikation von rhTSH (recombinant human thyreoidea-stimulating hormone) erzielt werden kann. Für die Metastasentherapie ist rhTSH formal nicht zugelassen, kommt aber in begründeten Einzelfällen, in denen z. B. eine Thyroxinkarenz nicht/schlecht umsetzbar ist, nach entsprechender Aufklärung der Patient*innen über den off-label use zum Einsatz. Die alimentäre Iodaufnahme sollte möglichst reduziert werden, jegliche andere Iodzufuhr vor und während Therapie soll vermieden werden, da eine Kompetition mit dem Radioiod zu einer Reduktion der Strahlendosis im Zielgewebe (Tumor) führt. Die zwingend erforderliche Therapiekontrolle nach adjuvanter Radiojodtherapie oder Rezidiv-/Metastasentherapie kann nur mit einem Nuklid erfolgen, das geeignet ist, auch gering iodspeicherndes Gewebe nachzuweisen. Damit scheiden Technitium-99m grundsätzlich und Iod-123 wegen der zu kurzen Halbwertszeit aus. Diese Diagnostik erfolgt üblicherweise sechs bis zwölf Monate nach dem letzten Therapiezyklus mit Iod-131 und mit einer Aktivität von 0,4 GBq bis 1,0 GBq. Von Seiten des Strahlenschutzes gelten dieselben Regeln wie für die Therapie.

1.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf

Vor der Radioiodtherapie erfolgt eine Aufklärung der Patient*innen über die Erkrankung und das Ziel der Therapie. Dabei werden mögliche Nebenwirkungen und das Risiko der Induktion einer strahleninduzierten Neoplasie besprochen und ins Verhältnis zu den Risiken der unbehandelten Erkrankung gesetzt. Insbesondere werden auch alternative Therapien und deren Vor- und Nachteile im Verhältnis zur RIT besprochen.

Die RIT erfolgt in der Regel oral mit einer Kapsel, deren Aktivität der verordneten Aktivität mit einer Toleranz von +/- 10 % entspricht. Intravenöse Applikation oder orale Flüssigkeitsapplikation erfolgen aus Strahlenschutzgründen (u. a. Kontaminationsgefahr) nur in Ausnahmefällen. Die Radioiodtherapie erfolgt obligat stationär mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden. Innerhalb dieser Zeit wird ein großer Teil der freien Aktivität renal ausgeschieden und zum Teil auch abgeatmet (bei der Therapie „benigner Erkrankungen“ typischerweise 30 % bis 70 %, bei Therapie „maligner Erkrankungen, bei der Thyroidektomie stattgefunden hat“ > 90 %). Die nach 48 Stunden im Körper verbleibende Aktivität ist überwiegend organisch gebunden. Zur Ermittlung des aus Strahlenschutzaspekten frühestmöglichen Entlasszeitpunktes

und der Therapiedosis erfolgen während des stationären Aufenthalts Messungen der Dosisleistung in definiertem Abstand. Bei der Therapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen erfolgen zusätzliche Messungen zur Bestimmung der erzielten Therapiedosis im Zielgewebe.

Die Therapie wird stationär durchgeführt und die Entlassung erfolgt gemäß (SSK 1996) und Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin (Abschnitt 9.1) frühestens nach 48 Stunden. Innerhalb dieser Zeit wird ein großer Teil der freien Aktivität renal ausgeschieden. Eine adäquate Behandlungsanlage für radioaktive Abwässer nach DIN 6844-2 ist daher obligat. Zum Zeitpunkt der Entlassung muss sichergestellt sein, dass die von Patient*innen verursachte Exposition für Angehörige und Dritte nicht mehr als 1 mSv effektive Dosis verursacht (§ 80 Abs. 1 StrlSchG (StrlSchG 2017) § 122 Abs. 4 StrlSchV (StrlSchV 2018)). Dies ist sichergestellt, wenn zum Entlasszeitpunkt die in 2 m Abstand zur Patientenoberfläche gemessene Dosisleistung die Schwelle von $< 3{,}5\ \mu Sv\ h^{-1}$ unterschreitet (SSK 1996).

1.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen der Radioiodtherapie können abhängig von der applizierten Aktivität auftreten. Dazu zählen (nur) bei der Schilddrüsenkrebsbehandlung z. B. passagere Übelkeit und vorübergehende geringe bis mäßige Schmerzsymptomatik bei Schilddrüsenrestgewebe. Funktionsminderungen der Ohrspeicheldrüsen (Parotiden) (Jentzen et al. 2006, Riachy et al. 2020) und teils Tränendrüsen kommen vor allem bei Therapien mit hohen Aktivitäten vor (dann teils auch persistierend). Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung strahleninduzierter Sekundärmalignome ist von der applizierten Gesamtaktivität abhängig, die wiederum durch das individuelle Risiko bestimmt wird und insgesamt eine nachgeordnete Rolle spielt. Als Kontraindikation sind insbesondere Schwangerschaft und Stillperiode zu nennen.

Tabelle 1.1: Radionuklidtherapie mit Radioiod

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	-	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	**-**	-	-
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	**-**	-	-
Typischerweise applizierte Menge	**-**	-	-

Bezug/Herstellung von [^{131}I]Iodid	
Bezeichnung	[^{131}I]Iodid
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	2 116 (Kapsel) 0 281 (Lösung) 0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung und Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	-
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.2
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.2
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Reststoff pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	-
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser		Potenziell kontaminiertes Material wird zum Abklingen gelagert und nach Freigabe konventionell entsorgt. Die Ausscheidungen der Patient*innen werden in einer Abwasseranlage (Abklinganlage) aufgefangen und nach Erreichen ausreichend niedriger Aktivitätskonzentrationen in die Kanalisation abgegeben.

Applikation des Radiopharmakons			
	Art und Menge bei der Therapie benigner Erkrankungen	**Art und Menge im Rahmen der Diagnostik maligner Erkrankungen**	**Art und Menge bei der Therapie maligner Erkrankungen**
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	200 MBq bis 1 200 MBq (in Einzelfällen bis 1 800 MBq)	400 MBq bis 1 000 MBq	2 GBq bis 11 GBq (in Einzelfällen 1 GBq bis 18 GBq)
Art der Applikation	In aller Regel oral	In aller Regel oral	In aller Regel oral
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1	1	1 bis 2
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	-	-	3 bis 6 Monate
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)			Knochenmarksfunktion, Lunge Limitierung wird nur im Ausnahmefall erreicht

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{131}I]Iodid	Schilddrüsenhormone
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Destruktion von funktionsaktivem Schilddrüsen (Tumor-) gewebe nach Internalisation über den NaI-Symporter	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Schilddrüse einschließlich differenziertem Schilddrüsenkarzinom	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Speicheldrüse, Magen, Blase (Ausscheidung); aktivierter Thymus, laktierende Mamma	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Bei der Therapie benigner Erkrankungen: Hypothyreose, passageres Druckgefühl über wenige Stunden ohne wesentlichen Krankheitswert. Bei der Therapie maligner Erkrankungen: Funktionsreduktion der Speicheldrüsen, nicht immer subjektiv beeinträchtigend wahrnehmbar. Passager über wenige Stunden leichte Übelkeit (strahleninduzierte Gastritis)	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie			
	Therapie benigner Erkrankungen	**Adjuvante Therapie maligner Erkrankungen**	**Therapie maligner Erkrankungen bei aktivem Tumorgeschehen**
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*in (pro Anwendung)	Variabel	Variabel	Variabel
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*in)	Variabel	Variabel	Variabel
Dosislimitierendes Organ	-	Knochenmark wird nahezu nie erreicht	Knochenmark Lunge wird nur ausnahmsweise erreicht
Angestrebte Dosis Zielregion	Krankheitsabhängig 100 Gy bis 400 Gy	Risikoabhängige Standardaktivität	Meist Standardaktivitäten mittels Blutdosimetrie kann gegebenenfalls die maximale Therapieaktivität ermittelt werden. bei Läsionsdosimetrie werden >> 100 Gy angestrebt
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Sondenmessung oder Szintigraphie jeweils mit Iod-131	Szintigraphische Darstellung von Schilddrüsenrestgewebe keine Dosimetrie	Bildgebung bei Rezidiv (lokal oder Metastasen) gegebenenfalls Bildgebung und Dosimetrie mit PET/CT mit Iod-124
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Posttherapeutische Verteilungsszintigraphie erforderlich Intratherapeutische Dosimetrie. Bestimmung der Dosis-leistung zur Entlassung	Bildgebung (Verteilungs-szintigraphie); Dosimetrie des Zielvolumens nicht regelhaft möglich daher nicht pauschal zu fordern. Bestimmung der Dosisleistung zur Entlassung	Bildgebung (Verteilungsszintigraphie); Dosimetrie des Zielvolumens nicht regelhaft möglich, daher nicht pauschal zu fordern. Bestimmung der Dosisleistung zur Entlassung

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*in	
Ausgeschiedene Nuklide	Iod-131
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin, gastrointestinal/Stuhl, pulmonal/Atemluft
Relevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär und poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (Stationär)
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ
Relevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*in	γ
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Schilddrüse
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	Benigne: Zumeist 2 bis 5 Tage Maligne: Zumeist 2 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär und poststationär	Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage) Poststationär: In erster Linie Hygiene, eventuell Abstand von Angehörigen

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Typische Dosis für eine*n Haushaltsangehörige*n pro Einzeltherapie	< 1 mSv[1]
Über eine typische Anzahl Zyklen summierte Dosis für Haushaltsangehörige pro Einzeltherapie (</> 1 mSv)	< 1 mSv[2]
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggf. mit Anpassung stationärer Aufenthaltsdauer erforderlich	Bei vorhersehbar wiederholten Therapien muss bei der Entlassung auf die Einhaltung des Grenzwertes für alle Therapien (in einem Kalenderjahr) geachtet werden. Eine Expositionsberechnung ist nur unter besonderen Umständen erforderlich, z. B. wenn eine möglichst frühzeitige Entlassung pflegebedürftiger Patient*innen beabsichtigt ist

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Ja
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Auffangen der Ausscheidungen, Strahlenschutz der Bevölkerung, Durchführung der intratherapeutischen Dosimetrie
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggf. erforderlich, wenn	Entfällt, stationäre Aufnahme erforderlich

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Benigne: Therapie der (ggfs. medikamentös rekompensierten oder latenten) Hyperthyreose z. B. bei Autonomie der Schilddrüse, bei oder nach Immunhyperthyreose vom Typ M. Basedow, Strumaverkleinerung, Restgewebsablation bei M. Basedow Maligne: Adjuvante Therapie („Ablationstherapie"), Rezidiv oder Metastasentherapie
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Entfällt
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja

Erstattung	
Stationär	DRG
Ambulant	Entfällt, da nicht erlaubt
Probleme mit fehlender Erstattung	-

2 Radionuklidtherapie mit PSMA-Liganden

PSMA (Prostata-spezifisches Membran-Antigen) ist ein Membran-gebundenes Protein, welches auch in der normalen Prostata gebildet wird und beim Prostatakarzinom bzw. in dessen Metastasen v. a. im Stadium der Kastrationsresistenz überexprimiert wird. Das nuklearmedizinische Arzneimittel lokalisiert PSMA-positives Prostatatumorgewebe und kann sowohl Knochen- als auch Weichteilmetastasen detektieren. Die Therapie wird mittels eines Radiopharmakons (PSMA-Ligand) durchgeführt, an das ein Radionuklid wie z. B. Lutetium-177

[1] § 81 StrlSchG

[2] § 81 StrlSchG

gekoppelt ist. Das Therapieziel ist eine Destruktion, zumindest aber Hemmung oder Verlangsamung des Wachstums von Tumorzellen, z. B. in Knochen- und Weichteilmetastasen.

2.1 Indikationen und Therapieziele

Die PSMA-Liganden-Therapie wird derzeit bei Patient*innen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Weichteil- und/oder auch Knochenmetastasen eingesetzt.

Dabei müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Histologisch gesichertes Prostatakarzinom
2. PSMA-positive Metastasen (PSMA-PET oder PSMA-Szintigraphie)
3. Progress unter Therapie

Die Indikationsstellung erfolgt unter Berücksichtigung aller klinischer Informationen und insbesondere auch der alternativen Therapieoptionen für jeden Patient*innen individuell. Die Fallvorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard ist dafür ein etabliertes Mittel. Die PSMA-Liganden-Therapie stellt insgesamt eine Ergänzung des bisherigen Therapiespektrums dar. Eine Zulassung für [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 in den USA (Handelsname PLUVICTO^{TM}) erfolgte im März 2022 auf Basis der positiven Ergebnisse einer Phase-III-Studie (VISION) inkl. des Erreichens der primären Endpunkte (Sartor et al. 2021). Die Zulassung in Europa wird in naher Zukunft erwartet. Bei dieser Phase-III-Studie wurden Patient*innen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Z. n. mindestens einer Linie der Chemotherapie (mittels Docetaxel) sowie Z. n. mindestens einer Linie der Neue-Generation Antiandrogentherapien (Abiraterone/Enzalutamide) eingeschlossen (Rahbar et al. 2019). Darüber hinaus wird an einigen Zentren die Actinium-225-(Alphastrahler) gebundene PSMA gerichtete Therapie bei Patient*innen nach Therapieversagen nach [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 eingesetzt (Feuerecker et al. 2021). Ein alleiniger Einsatz dieser Therapie wird noch im Rahmen von prospektiven Studien evaluiert werden müssen. Die australische Phase-II-Studie (Hofman et al. 2021) hat die Effektivität von [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 mit der Zweitlinienchemotherapie Cabazitaxel verglichen. Dabei zeigte die Therapie mit [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ein besseres biochemisches Ansprechen bei geringerer Nebenwirkungsrate (Hofman et al. 2021). Somit ist die Durchführung der Zweitlinienchemotherapie vor einer möglichen [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Therapie nicht zwingend erforderlich.

2.2 Durchführung

2.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Nach Indikationsstellung werden den Patient*innen das Therapieziel, die Durchführung der Therapie, mögliche Nebenwirkungen sowie die Alternativen erläutert, bevor einvernehmlich die Therapieentscheidung getroffen wird. Vor Therapie erfolgt u. a. eine Nierenfunktionsszintigraphie zum Ausschluss einer Abflussstörung. Sollte eine Abflussstörung vorliegen, sollte ggf. von urologischer Seite der Abfluss, wenn möglich z. B. mittels Einlage von Schienen wiederhergestellt werden.

2.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf

In der Regel wird bei der Therapie mit [^{177}Lu]Lu-PSMA-Ligand eine Serie mit bis zu sechs Zyklen im Abstand von sechs bis acht Wochen durchgeführt; im Einzelfall sind weitere Zyklen in einer Serie oder weitere Serien nach Therapiepause und jeweils erneuter Vorstellung zur Tumorbehandlung möglich.

Übliche Therapieaktivitäten sind 6,0 GBq oder 7,4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-Ligand (PSMA-617 oder PSMA-I&T (Imaging & Therapy)). Nach je zwei Zyklen wird eine PSMA-Bildgebung zur Therapiekontrolle durchgeführt, um das Therapieansprechen oder -versagen rechtzeitig festzustellen, und um ggf. die Therapie zu wechseln.

Die Therapie wird stationär durchgeführt. Innerhalb von 48 Stunden wird ein großer Teil (bis zu 80 %) der freien Aktivität renal ausgeschieden (Kurth et al. 2018). Eine Unterbringung in einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit adäquater Rückhalte- und Abwasseranlage (Abklinganlage) nach DIN 6844-2 für radioaktive Abwässer (DIN 6844-2 2020) ist daher für mindestens 48 Stunden obligat. Im Anschluss muss zum Zeitpunkt der Entlassung sichergestellt sein, dass die von Patient*innen ausgehende ionisierende Strahlung für Angehörige und Dritte nicht mehr als 1 mSv effektive Dosis verursacht (§ 80 Abs. 1 StrlSchG (StrlSchG 2017) § 122 Abs. 4 StrlSchV ((StrlSchV 2018)). Dies wird sichergestellt, indem analog zur Radioiodtherapie die zum Entlasszeitpunkt in 2 m Abstand zur Patientenoberfläche gemessene Dosisleistung eine Schwelle unterschreitet, die bei Anwendung des Dosisintegrals einen Wert kleiner 1 mSv gewährleistet (SSK 1996). Bei der Festlegung der Schwelle muss berücksichtigt werden, dass die PSMA-gerichtete Therapie aus mehreren innerhalb eines Kalenderjahres verabreichten Zyklen besteht/bestehen kann. Daher ist der Entlassgrenzwert entsprechend der Anzahl der Therapiezyklen anzupassen. Tabelle 2.1 fasst diese verschiedenen Schwellen gemäß Stoll unter Berücksichtigung der physikalischen Halbwertszeit von Lutetium-177 zusammen (Stoll 2018).

*Tabelle 2.1: Zu unterschreitende Dosisleistung in 2 m Abstand von der Körperoberfläche der Patient*innen in Abhängigkeit der Anzahl der Therapiezyklen pro Kalenderjahr*

Anzahl der Zyklen pro Kalenderjahr	1	2	3	4
Dosisleistung zum Entlasszeitpunkt	4,3 µSv h^{-1}	2,2 µSv h^{-1}	1,4 µSv h^{-1}	1,1 µSv h^{-1}

Alternativ kann durch mehrere Dosisleistungsmessungen pro Zyklus die patientenindividuelle effektive Halbwertszeit bestimmt werden, welche dann im Dosisintegral statt der physikalischen Halbwertszeit angewendet wird (Kurth et al. 2018). Allerdings muss für jeden Zyklus die zu erwartende Dosis für Angehörige und Dritte berechnet und für die folgenden Zyklen aufsummiert werden. Die Entlasszeitpunkte sind davon abhängig zu wählen.

Als Alternative oder Ergänzung zur Therapie mit [^{177}Lu]Lu-PSMA-Ligand kann experimentell eine Therapie mit dem Alphastrahler-basierten Actinium-225-Liganden durchgeführt werden. Die Actinium-225 Therapie hat Wirksamkeit gezeigt bei Patient*innen, in denen die [^{177}Lu]Lu-PSMA-Liganden-Therapie keine Wirkung (mehr) zeigte (Feuerecker et al. 2021). Bei der Therapie mit Actinium-225 markierten PSMA-Liganden ist keine Anpassung des Entlasszeitpunktes notwendig, da die außerhalb des Patientenkörpers messbare Strahlung keinen signifikanten Dosisbeitrag für Angehörige und Dritte liefert. Eine stationäre Behandlung der Patient*innen für mindestens 48 Stunden ist aber aufgrund der auch hier hohen renalen Ausscheidungsraten von bis zu 80 % und des Erfordernisses des Rückhalts des kontaminierten Abwassers dringend empfohlen.

2.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen

Grundsätzlich wird die PSMA-Liganden-Therapie von den Patient*innen gut vertragen. Es werden jedoch PSMA-Liganden-Therapie-spezifische, aber auch strahlungsbedingte Nebenwirkungen beschrieben:

- Schmerzen an der Injektionsstelle bei Injektion
- selten Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen nach Injektion

- Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit (auch durch die Grunderkrankung möglich)
- Akute (reversible) Blutbild-Veränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie und Erythropenie), dabei kann v. a. eine Erniedrigung der Erythrozyten auch durch eine Knochenmarkinfiltration durch den Tumor erklärbar sein
- Funktionsbeeinträchtigung der Leber und der Nieren
- Chronische Schädigung der Speicheldrüsen, selten auch der Tränendrüsen.

Kontraindikationen

- Lebenserwartung < 6 Monate (ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2), außer wenn die Therapie der Verbesserung der erkrankungsbedingten Symptome dient
- Nicht akzeptables medizinisches Risiko oder Kontraindikationen gegen eine stationäre Unterbringung auf der Therapiestation aus Gründen des Strahlenschutzes (z. B. Demenz, Kontaminationsgefahr, z. B. durch Inkontinenz).
- Nierenfunktionseinschränkung: Obstruktion oder Hydronephrose mit Funktionseinschränkung, (GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) < 30 ml min^{-1} oder Kreatinin > 2fach obere Normgrenze
- Myelosuppression:
    - Leukozyten < $2{,}5 \cdot 10^9$ l^{-1}
    - Thrombozyten < $75 \cdot 10^9$ l^{-1}
- Aktive Infektion inkl. aktiver oder symptomatischer viraler Hepatitis

Relative Kontraindikationen (zur Diskussion z. B. im Rahmen einer Tumorkonferenz)

- Myokardinfarkt oder arterielle Thromboembolie in den letzten 3 Monaten
- Herzinsuffizienz NYHA (New York Health Association) III - IV
- Hirnmetastasen (eine Vorstellung in der Strahlentherapie sollte erfolgen)
- Zweitmalignome mit schnellem Progress
- Nierenfunktion einschränkende Erkrankungen oder Medikamente
- Nicht behandelbare Harnstauungsniere (Sonographie, NSz (Nierenszintigraphie)) (relative Kontraindikation)

Tabelle 2.2: Radionuklidtherapie mit [^{177}Lu]Lu-PSMA-Liganden

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	PSMA-Liganden (Prostata-spezifisches Membranantigen) PSMA-617, PSMA-I&T etc.	Keine	Antiemetika
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Typischerweise applizierte Menge	Ca. 100 µg -200 µg (bei Markierung mit non carrier added Lutetium-177)	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen

Bezug/Herstellung genutzter Radiopharmaka		
	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	**[^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T**
Bezeichnung	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	[^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Nein Phase III-Studie beendet (Sartor et al. 2021); Zulassung in den USA 3/2022 erfolgt, in Europa erwartet	Nein
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	[^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung	[^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	2798 [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)	2798 [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	PSMA-617	PSMA-I&T

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	A: Lutetium-177 B: Lutetium-177m (bei nicht trägerfreiem Lutetium-177)	A: Lutetium-177 B: Lutetium-177m (bei nicht-trägerfreiem Lutetium-177)
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Siehe Tabelle A-1.6	Siehe Tabelle A-1.6
Energiespektren (α, β, γ)	Siehe Tabelle A-1.6	Siehe Tabelle A-1.6
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	Ca. 600 MBq Lutetium-177 (Rest in Flasche von Lieferung)	Ca. 200 MBq (Rest in Flasche)
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung Bei Resten von Lutetium-177m ggf. auch Entsorgung über Landessammelstelle	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung Bei Resten von Lutetium-177m ggf. auch Entsorgung über Landessammelstelle

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	6 000 MBq - 7 400 MBq Lutetium-177 pro Therapiezyklus
Art der Applikation	i. v.
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	In der Regel 6 Therapiezyklen, eine Wiederaufnahme der Therapie möglich bei erneutem Progress
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	6 bis 8 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. Dosis-limitierendes Organ)	Blutbild (Knochenmark), Nierenfunktion (Niere), Speicheldrüsen

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617; [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Bindung an der extrazellulären Komponente von PSMA, gefolgt von Internalisierung	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Prostatakarzinomzellen und deren Metastasen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Niere, Leber, Speicheldrüsen, Tränendrüsen, prox. Duodenum	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Übelkeit/Erbrechen, Hämatotoxizität, Müdigkeit	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*in (pro Anwendung)	0,44 Gy bei 7,4 GBq
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*in)	2,64 Gy bei 6 Zyklen
Dosislimitierendes Organ	Knochenmark, selten Niere (beide potenziell dosislimitierend)
Angestrebte Dosis Zielregion	Unbekannt
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Targetnachweis erforderlich (PSMA targeted PET/CT, PET/MRT oder SPECT/CT)
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Bestimmung der Dosisleistung zur Entlassung, Posttherapeutische Verteilungsszintigraphie erforderlich, zusätzliche Bildgebung zwischen den Therapiezyklen optional, Quantifizierung optional, Dosimetrie während 1. Zyklus für ca. sieben Tage (variable Protokolle)

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	Lutetium-177
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin, gering gastrointestinal/Stuhl
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 bis 3 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (Stationär) Poststationär: Empfehlung an die Patienten zum Sammeln von Vorlagen oder ähnlichem für mehrere Tage; idealerweise Toilette nach Benutzung mehrfach spülen
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	Durch Patient*innen nahezu nur γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	γ
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Metastasen, in den ersten Tagen die Nieren
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	ca. 3 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage) Poststationär: Toilettenhygiene, Abstand zu vulnerablen Personen,

Umgebung (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	0,07 mSv – 0,26 mSv
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv[3] (Hinweis: ggf. Anpassung des Entlasszeitpunktes in Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen pro Kalenderjahr)
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Ja, wenn eine vorzeitige Entlassung unter Berücksichtigung des sozialen Umfelds notwendig ist: werden mehr als vier bis sechs Zyklen im Kalenderjahr angewendet, ist eine patientenindividuelle Berechnung der zu erwartenden Dosen für Personen im Haushalt auf Basis der jeweiligen Entlassdosisleistungen ggf. notwendig

Hospitalisierungskonzept	
Erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	ca. 3 Nächte
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	Dosimetrie, häusliche Umstände, Allgemeinzustand
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz, Häufig eingeschränkter Allgemeinzustand, daher palliativmedizinische Versorgung erforderlich
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt, da nicht erlaubt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Nein

[3] § 81 StrlSchG

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Derzeit keine
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Bei Patient*innen mit mCRPC nach Ausschöpfung aller sinnvollen leitliniengerechten Therapieoptionen
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Im Rahmen von klinischen Studien wird der Einsatz von PSMA gerichtete Radioligandentherapie in allen Stadien der Erkrankung erprobt.
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja (z. B. Deutsche S3 Leitlinie Prostatakarzinom)

Erstattung	
Stationär	DRG (aktuell M10B)
Ambulant	Entfällt, da nicht erlaubt
Probleme mit fehlender Erstattung	Aufwand der Dosimetrie sowie Bildgebung nicht abgebildet

Tabelle 2.3: Radionuklidtherapie mit [^{225}Ac]Ac-PSMA-Liganden

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	PSMA-Liganden (Prostataspezifisches Membran-Antigen) PSMA-617	Keine	Antiemetika
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Typischerweise applizierte Menge	10 µg bis 20 µg pro MBq	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen

Bezug/Herstellung von [^{225}Ac]Ac-PSMA-617	
Bezeichnung	[^{225}Ac]Ac-PSMA-617
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Nein
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	PSMA-617 [^{225}Ac]$AcCl_3$ zur Radiomarkierung [^{225}Ac]$Ac(NO_3)_3$ zur Radiomarkierung

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	Actinium-225	-
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Siehe Tabelle A-1.10	-
Energiespektren (α, β, γ)	Siehe Tabelle A-1.10	-
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	weniger als 1 MBq Actinium-225 (Rest in Flasche von Lieferung)	-
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung	-

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	100 kBq kg^{-1} KG
Art der Applikation	i. v.
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	3 bis 4 Zyklen
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	6 bis 8 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. Dosis-limitierendes Organ)	Speicheldrüsen, Blutbild (Knochenmark), Nierenfunktion (Niere),

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{225}Ac]Ac-PSMA-617	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Bindung an der extrazellulären Komponente von PSMA gefolgt von Internalisation	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Prostatakarzinomzellen und deren Metastasen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Niere, Leber, Speicheldrüsen, Tränendrüsen, prox. Duodenum	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	**Xerostomie**; Übelkeit/Erbrechen, Hämatotoxizität, Müdigkeit, Augentrockenheit	-
Seltene schwere Nebenwirkungen		-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*in (pro Anwendung)	329 mGy bei 7 MBq (Kratochwil et al. 2016, Kratochwil et al. 2017)
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*in)	1,97 Gy bei 6 Zyklen (Kratochwil et al. 2016)
Dosislimitierendes Organ	Knochenmark, Speicheldrüsen, selten Niere (jeweils potenziell dosislimitierend)
Angestrebte Dosis Zielregion	Unbekannt
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Targetnachweis erforderlich (PSMA targeted PET/CT, PET/MRT oder SPECT/CT)
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Posttherapeutische Verteilungsszintigraphie erforderlich, zusätzliche Bildgebung zwischen den Therapiezyklen optional, Quantifizierung optional, Dosimetrie während 1. Zyklus für ca. 7 Tage (variable Protokolle)

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt durch Patient*innen	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	Actinium-225 Bismut-213 Blei-209
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin, gering gastrointestinal/Stuhl
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 bis 3 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (Stationär) Poststationär: Empfehlung an die Patienten zum Sammeln von Vorlagen oder ähnlichem für mehrere Tage; idealerweise Toilette nach Benutzung mehrfach spülen
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	Durch die Patient*innen nur γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	γ
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Zielgewebe, initial Nieren
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	ca. 3 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage) Poststationär: Toilettenhygiene, Abstand von gefährdeten Populationen

Dosis für die Umgebung des Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	Bei stationärer Therapie ist von geringer Dosis auszugehen
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	Bei stationärer Therapie ist von geringer Dosis auszugehen

Hospitalisierungskonzept	
Erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	48 h (2 Nächte)
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungs-dauer	Allgemeinzustand, Komorbiditäten
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz, häufig eingeschränkter Allgemeinzustand, daher palliativmedizinische Versorgung erforderlich
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Keine

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Derzeit keine
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Bei Patient*innen mit mCRPC nach Ausschöpfung aller sinnvollen Leitliniengerechten Therapieoptionen inkl. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617; nach Entscheidung von interdisziplinärem Tumorboard
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Zu erwarten, aktuell aber keine größeren laufenden klinischen Prüfungen zur Indikationsausweitung bekannt.
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Nein

Erstattung	
Stationär	Keine generelle Regelung
Ambulant	Entfällt

3 Radionuklidtherapie von neuroendokrinen Tumoren mit Lutetium-177- und Yttrium-90-markierten Somatostatinanaloga (PRRT)

Die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) bezeichnet die Therapie von neuroendokrinen Tumoren mit meist Lutetium-177-, seltener Ytterium-90-markierten Somatostatinanaloga.

3.1 Indikationen und Therapieziele

Die PRRT mit [^{177}Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera^{TM}) ist eine zugelassene und in der Routine eingesetzte Therapie für die Behandlung von nicht resezierbaren oder metastatischen, progressiven, gut differenzierten (G1 und G2) Somatostatinrezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs Gastro-Entero-Pankreatische Neuroendokrine Tumoren) bei Erwachsenen. Nicht zugelassene Einsatzgebiete betreffen NEN (Neuroendokrine Neoplasien) der Lunge, G3 NET, NEK (Neuroendokrine Karzinome) Meningeome, MINEN (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms) G1/G2 NET CUP (d. h. mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors) und andere. In aktuellen nationalen wie internationalen Leitlinien wird die PRRT bei Ileum-NET in der zweiten Linie nach einer Therapie mit Somatostatinanaloga empfohlen, bei pankreatischen NET teils ebenfalls in der zweiten Linie nach Somatostatinanaloga, teils auch erst nach Durchführung einer Chemotherapie empfohlen. Die PRRT hat im Vergleich zu den anderen möglichen Therapien (Chemotherapie, Everolimus, Sunitinib, Ausnahme: Somatostatinanaloga) vergleichsweise geringe Nebenwirkungsraten, ist gut verträglich und führt zu einer besseren Lebensqualität der betroffenen Patient*innen.

3.2 Durchführung

3.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Voraussetzung für eine PRRT ist eine nachgewiesene Expression von Somatostatinrezeptoren möglichst aller NET Läsionen. Üblicherweise geschieht dieser Nachweis durch eine Speicherung aller Herde in einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit Gallium-68-markierten Somatostatinanaloga (z. B. DOTATATE, DOTATOC); die Speicherung der Leber in dieser PET wird üblicherweise als Referenz für eine ausreichende Speicherung der Herde genommen. Meist wird ein Progress der Erkrankung vorausgesetzt, allerdings kommt die PRRT auch im Falle prognostisch ungünstiger Faktoren wie einer hohen hepatischen Tumorlast zum Einsatz. Eine obstruktiv bedingte Hydronephrose soll vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

3.2.2 Allgemeiner Therapieablauf

Die PRRT wird als Kurzinfusion durchgeführt. Üblicherweise werden vier Therapien mit jeweils 7,4 GBq im Abstand von acht bis zwölf Wochen durchgeführt. Im Rahmen der ersten Therapie sollte wünschenswerterweise eine Dosimetrie zur Bestimmung der Dosis von relevanten Organen durchgeführt werden. Dosisbegrenzende Organe stellen die Nieren und das Knochenmark dar, wobei bislang keine Dosis-Wirkungs-Beziehung und keine reliablen Grenzwerte für Toxizitäten etabliert sind. Um die Organ-Äquivalentdosis der Nieren um 40 % bis 50 % zu senken, wird eine halbe Stunde vor Therapiebeginn mit einer Infusion einer Arginin-Lysin Lösung (enthaltend je 25 g) begonnen. Da diese Infusion Übelkeit hervorrufen

kann, wird häufig prophylaktisch mit Antiemetika wie Ondansetron therapiert. Bei einer hohen hepatischen Tumorlast, Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen, bei denen das Risiko einer schwellungsbedingten Komplikation besteht, werden Kortikosteroide gegeben. Analog zur Lutetium-177-PSMA-Therapie muss die Dosisleistung, gemessen in 2 m Abstand, den Entlassgrenzwert in Abhängigkeit von der Zyklenanzahl pro Kalenderjahr nach Tabelle 2.1 unterschreiten. Frühestens 48 Stunden nach Therapiebeginn erfolgt eine Messung der Dosisleistung. Die Therapie wird stationär durchgeführt. Innerhalb von 48 Stunden wird ein großer Teil von [^{177}Lu]Lu-DOTATATE renal ausgeschieden (ca. 80 %, (Esser et al. 2006). Eine Unterbringung in einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit adäquater Rückhalte- und Abwasseranlage (Abklinganlage) für radioaktive Abwässer ist daher für mindestens 48 Stunden obligat. Im Anschluss muss zum Zeitpunkt der Entlassung sichergestellt sein, dass die von Patient*innen ausgehende ionisierende Strahlung für Angehörige und Dritte nicht mehr als 1 mSv effektive Dosis verursacht (§ 80 Abs. 1 StrlSchG (StrlSchG 2017) § 122 Abs. 4 StrlSchV (StrlSchV 2018)). Dies wird sichergestellt, indem die zum Entlasszeitpunkt in 2 m Abstand zur Patientenoberfläche gemessene Dosisleistung eine Schwelle unterschreitet, die bei Anwendung des Dosisintegrals einen Wert kleiner 1 mSv gewährleistet (SSK 1996). Es ist zu berücksichtigen, dass abhängig vom Nuklidproduktionsprozess teilweise metastabiles Lutetium-177m mit einer Halbwertszeit von 160,4 Tagen enthalten sein kann. Neben dem zugelassenen [^{177}Lu]Lu-DOTATATE werden noch weitere Somatostatinanaloga wie Lutetium-177-markiertes DOTATOC und HA-DOTATATE verwendet. Des Weiteren werden auch Somatostatinrezeptorantagonisten verwendet, die aktuell in einer laufenden Arzneimittelstudie (^{177}Lu OPS201 = Satoreotide tetraxetan) evaluiert werden. Vorteil dieser Antagonisten scheint eine höhere Bindung an die Somatostatinrezeptoren mit konsekutiv höherer Tumordosis zu sein; Nachteil könnte eine höhere Organ-Äquivalentdosis des Knochenmarks und der Nieren sein. Neben Lutetium-177 wird auch Yttrium-90 verwendet, das jedoch aufgrund seiner höheren Nephrotoxizität (Bodei et al. 2008) zunehmend selten zum Einsatz kommt.

3.2.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Eine Schwangerschaft sowie Stillen stellen absolute Kontraindikationen dar. Eine ausreichend gute Nierenfunktion sowie eine ausreichende Knochenmarkreserve sind Voraussetzungen für die Durchführung einer PRRT. Evidenzbasierte Grenzwerte hierfür existieren nicht. Die aktuelle Leitlinie der NANETS/SNMMI (Hope et al. 2020) nennt eine GFR von 30 ml min^{-1} als unteren Grenzwert der Nierenfunktion. Ebenso existieren keine evidenzbasierten Grenzwerte für Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten. In der oben genannten Leitlinie werden folgende Werte als Orientierung genannt: Hämoglobin 8 g dl^{-1}, Leukozyten 2 T ml^{-1}, Thrombozyten 70 T ml^{-1} (Hope et al. 2019).

An akuten Nebenwirkungen können Übelkeit und Erbrechen (bedingt durch die Aminosäureinfusionen), abdominelle Schmerzen, Durchfälle, Abgeschlagenheit, milder Haarausfall und Geschmacksveränderungen auftreten.

Relevante Nebenwirkungen betreffen vor allem die Nieren und das blutbildende Knochenmark. Eine höhergradige (Grad 3/4) Thrombozytopenie tritt in 2 %, eine Lymphozytopenie in 9 %, eine Leukopenie in 1 % und eine Neutropenie in 1 % aller Patient*innen auf (Strosberg et al. 2017). Ein myelodysplastisches Syndrom ist in ca. 2 % bis 3 % aller Patient*innen nach ca. zwei Jahren beschrieben. Eine höhergradige Nephrotoxizität tritt in weniger als 2 % aller Patient*innen auf.

Tabelle 3.1: Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu- und ^{90}Y-markierten Somatostatinanaloga

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	DOTATATE HA-DOTATATE DOTATOC	-	Lösung mit je 25 g Lysin und Arginin
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie üblicherweise applizierte Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen für die zusätzlich applizierten Substanzen entnehme
Typischerweise applizierte Menge	250 µg	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen

Bezug/Herstellung genutzter Radiopharmaka				
Bezeichnung	[^{177}Lu]Lu-DOTATATE	[^{177}Lu]Lu-HA-DOTATATE	[^{177}Lu]Lu-DOTATOC	[^{90}Y]Y-DOTATOC
Radiopharmakon kommerziell erhältlich (ja/nein)	Ja	Nein	Nein	Nein
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	[^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung	[^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung	[^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung	[^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	2 798: [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)	2 798: [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)	2 798: [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)	2803: [^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung 0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	DOTATATE	HA-DOTATATE	DOTATOC	DOTATOC

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	Lutetium-177/Yttrium-90 ggf. Lutetium-177m (herstellerabhängig)	[^{177}Lu]Lu-DOTATATE Lutetium-177m
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Siehe Tabellen A-1.1 und A-1.6	Siehe Tabellen A-1.1 und A-1.6
Energiespektren (α, β, γ)	Siehe Tabellen A-1.1 und A-1.6	Siehe Tabellen A-1.1 und A-1.6
Typischerweise anfallende Aktivitäts-menge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	Ca. 800 MBq Lutetium-177 (Rest in Flasche von Lieferung)	Typischerweise gering (< 5 %, ca. 370 MBq)
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung Bei Resten von Lutetium-177m ggf. auch Entsorgung über Landessammelstelle	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung Bei Resten von Lutetium-177m ggf. auch Entsorgung über Landessammelstelle

Applikation des Radiopharmakons	
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	7 400 MBq Lutetium-177 (3 700 MBq Yttrium-90) pro Therapiezyklus
Art der Applikation	i. v.
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	4 Zyklen
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	8 bis 12 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. Dosis-limitierendes Organ)	Blutbild (Knochenmark), Nierenfunktion (Niere)

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{177}Lu]Lu-DOTATATE, [^{177}Lu]Lu-HA-DOTATATE, [^{177}Lu]Lu-DOTATOC, [^{90}Y]Y-DOTATOC	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Bindung an den Somatostatinrezeptor 2, gefolgt von Internalisation	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Tumoren des neuroendokrinen Systems	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Niere, Leber, Milz	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Übelkeit, Erbrechen, Hämatotoxizität, Müdigkeit	-
Seltene schwere Nebenwirkungen		-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (typische Anzahl Zyklen: 4)	370 mGy (aus Zulassungsstudie [^{177}Lu]Lu-DOTATATE)
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient)	1480 mGy
Dosislimitierendes Organ	Knochenmark, selten Niere (beide potenziell dosislimitierend)
Angestrebte Dosis Zielregion	Unbekannt
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Szintigraphischer Targetnachweis erforderlich
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Posttherapeutische Verteilungsszintigraphie erforderlich, Zusätzliche Bildgebung zwischen den Therapiezyklen optional, Quantifizierung optional Dosimetrie während 1. Zyklus für ca. 5 Tage (variable Protokolle)

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt durch Patient*innen	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*in	
Ausgeschiedene Nuklide	Lutetium-177/ Yttrium-90
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin, gering gastrointestinal/Stuhl
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 bis 3 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (stationär) Poststationär: Empfehlung an die Patienten zum Sammeln von Vorlagen oder ähnlichem für mehrere Tage; idealerweise Toilette nach Benutzung mehrfach spülen
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	Durch Patient*innen fast 100 % γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch die Patient*innen	γ (Bremsstrahlung)
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Metastasen (oft Leber)
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch die Patient*innen	ca. 2 bis 3 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Stationär: Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage), poststationär Toilettenhygiene, Abstand von gefährdeten Personen

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	Max. 0,37 mSv (für Lutetium-177)
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (4)	< 1 mSv (Hinweis: ggf. Anpassung des Entlasszeitpunktes in Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen pro Kalenderjahr)
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Ja, falls eine vorzeitige Entlassung unter Berücksichtigung des sozialen Umfelds notwendig ist; werden 4 Zyklen im Kalenderjahr angewendet, ist eine patientenindividuelle Berechnung der zu erwartenden Dosen für Personen im Haushalt auf Basis der jeweiligen Entlassdosisleistungen ggf. notwendig

Hospitalisierungskonzept	
Erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	2 bis 5 Tage
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	Dosimetrie, Nebenwirkungen (z. B. Durchfälle), häusliche Umstände Komorbiditäten
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Nicht erlaubt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Nein

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Behandlung von nicht resezierbaren oder metastatischen, progressiven, gut differenzierten (G1 und G2) Somatostatinrezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs) bei Erwachsenen
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	NET der Lunge, G3 NET, Meningeome, Paragangliome, G1/G2 NET CUP
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Ja (laufende Studien zu Phäochromozytomen, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom)
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja (z. B. Deutsche 2k Leitlinie NET, Leitlinien der ESMO, ENETS, NCCI)

Erstattung	
Stationär	DRG variabel nach Tumorlokalisation plus Zusatzentgelt
Ambulant	Entfällt
Probleme mit fehlender Erstattung	Keine generelle Regelung

4 Radionuklidtherapie in der Behandlung von Knochenschmerzen und von Knochenmetastasen des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit [^{153}Sm]Sm-EDTMP) oder [^{223}Ra]Radiumdichlorid

Für onkologische Patient*innen mit Knochenmetastasen bedeutet der metastasenbedingte Knochenschmerz häufig eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Systemisch werden Chemo-, Bisphosphonat- und Hormontherapie eingesetzt, zur lokalen Schmerzkontrolle kann auch eine lokale Strahlentherapie indiziert sein. Die palliative Schmerztherapie mit Radionukliden wird seit über 50 Jahren erfolgreich angewendet und wird in einer systematischen Literaturrecherche nach evidenzbasierten Kriterien positiv bewertet (Bauman et al. 2005). Von zahlreichen Radiopharmaka stehen derzeit kommerziell nur noch [^{153}Sm]Samarium-ethylen-diamintetramethylen-phosphonat ([^{153}Sm]Sm-EDTMP) und [^{223}Ra]Radiumdichlorid zur Verfügung. Die Therapie mit [^{153}Sm]Sm-EDTMP ist in Deutschland seit 1998 zugelassen.

Die Therapie mit dem Alphaemitter [^{223}Ra]Radiumdichlorid (Alpharadin, Xofigo) beim kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom (Metastatic castration-resistant prostate cancer mCRPC) ist seit 2013 in Deutschland zugelassen.

4.1 Indikationen und Therapieziele

Die Radionuklidtherapie verfolgt zwei Ziele: 1) die systemische Schmerzbehandlung ([^{153}Sm]Sm-EDTMP, [^{223}Ra]Radiumdichlorid (Alpharadin, Xofigo)) und 2) die antitumoröse Therapie ([^{223}Ra]Radiumdichlorid (Alpharadin, Xofigo)). Wichtigste Indikation sind für [^{153}Sm]Sm-EDTMP therapierefraktäre Schmerzen bei Skelettmetastasen mit dokumentierter osteoblastischer Aktivität in der Skelettszintigraphie (bei Prostata-, Lungen- oder Mammakarzinom) und deutlich eingeschränkter Lebensqualität (Fischer 1999, Handkiewicz-Junak et al. 2018).

4.2 Durchführung

4.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Für die Therapie mit [^{153}Sm]Sm-EDTMP und [^{223}Ra]Radiumdichlorid ist jeweils zur Therapieplanung ein aktueller Nachweis ossärer Metastasen (Skelettszintigramm) Voraussetzung. Eine laufende Bisphosphonattherapie muss nicht ausgesetzt werden, sofern unter der Behandlung Mehrspeicherungen in der Skelettszintigraphie nachweisbar sind. Vorausgesetzt werden eine ausreichende Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion sowie eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten sowie ein Karnofsky-Index von > 40 %. Eine Großflächenbestrahlung sollte mindestens zwei bis drei Monate zurückliegen.

4.2.2 Allgemeiner Therapieablauf

Die Injektion einer Standardaktivitätsmenge von 37 MBq kg^{-1} Körpergewicht [^{153}Sm]Sm-EDTMP erfolgt streng intravenös; die Therapie kann ambulant durchgeführt werden. Anschlie-

ßend wird eine Verteilungsszintigraphie zur Dokumentation einer regelrechten Aktivitätsverteilung durchgeführt. Eine Zweittherapie kann bei fehlendem Therapieerfolg frühestens nach sechs Wochen durchgeführt werden, die Ansprechrate liegt dann immer noch bei 50 % (Fischer 1999).

Die Therapie mit [^{223}Ra]Radiumdichlorid wird ebenfalls intravenös in sechs Einzelgaben alle vier Wochen in einer Dosierung von 55 kBq kg^{-1} Körpergewicht Radium-223 verabreicht. Aufgrund möglicher Hämatotoxizität (besonders Thrombozytopenie), sind vor jeder Gabe Kontrollen des Differentialblutbildes indiziert. Die Therapie kann ambulant erfolgen, es sind keine posttherapeutischen Verteilungsszintigramme vorgesehen (Pandit-Taskar et al. 2014, Poppel et al. 2016).

Um Komplikationen durch Knochenmetastasen vorzubeugen, empfiehlt die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom zusätzlich zur Therapie des mCRPC die Gabe des RANKL-Antikörpers (Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand) Denosumab oder des Bisphosphonats Zoledronsäure (Konig et al. 2020). Beide Wirkstoffe hemmen die Osteoklastenaktivität und reduzieren auch in osteoblastischen Knochenmetastasen pathologisch erhöhte Knochenresorption sowie die Ausschüttung tumorbegünstigender Wachstumsfaktoren durch die Osteoklasten.

4.2.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Kontraindikation für die palliative Schmerztherapie sind eine drohende oder bestehende Rückenmarkkompression bei Wirbelkörpermetastasen oder instabile Frakturen. Wie oben ausgeführt ist die Therapie mit [^{223}Ra]Radiumdichlorid insbesondere kontraindiziert in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon, und die Therapie wird nicht empfohlen bei Patient*innen mit einer geringen Anzahl osteoblastischer Knochenmetastasen ($n < 6$) oder bei Patient*innen mit nur asymptomatischen Knochenmetastasen sowie in Kombination mit anderen systemischen Krebstherapien außer LHRH-Analoga. Als häufigere Nebenwirkungen für beide Therapieformen sind eine Reduktion der Leuko- und Thrombozyten zu nennen sowie Übelkeit, Durchfall und Erbrechen und vermehrtes Auftreten von Knochenbrüchen ([^{223}Ra]Radiumdichlorid) und eine kurzzeitige, initiale Zunahme der Schmerzsymptomatik ([^{153}Sm]Sm-EDTMP).

Tabelle 4.1: Radionuklidtherapie mit Samarium-153

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	EDTMP	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Typischerweise applizierte Menge	15,4 µg GBq^{-1} - 35,7 µg GBq^{-1}	-	-

Bezug/Herstellung von Quadramet	
Bezeichnung	Quadramet (^{153}Sm)
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	Verunreinigung mit langlebigen Europiumnukliden möglich z. B. ^{154}Eu (HWZ: 8,6 a) (Loebe et al. 2014), siehe hierzu Tabelle A-1.3
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.3
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.3
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	10 MBq bis 200 MBq in Vial, keine Messergebnisse von Präparations- oder Applikationszubehör vorliegend
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Uneingeschränkte Freigabe nicht möglich Ablieferung an Landessammelstelle

Applikation des Radiopharmakons	
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	37 MBq kg^{-1}
Art der Applikation	i. v.
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	Einmal-Applikation
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	>4 bis 6 Monate
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Knochenmarkfunktion

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{153}Sm]Sm-EDTMP	Entfällt
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Affinität zu Bereichen mit aktivem Knochenumsatz infolge Phosphonat-Verbindung	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Wachstumszonen der Knochenmatrix	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Nicht bekannt	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Überschießende Schmerzreaktion früh nach Injektion (≤ zwei Tage), Absinken der Thrombozyten und Leukozyten.	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	800 mSv
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	800 mSv
Dosislimitierendes Organ	Gesunde Knochenoberfläche, rotes Knochenmark, Harnblasenwand, Nieren
Angestrebte Dosis Zielregion	-
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Metastasennachweis mit Skelettzintigramm, Bestimmung der applizierten Aktivität aus Körpergewicht, keine vorherige Dosisbestimmung
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Verteilungsszintigrafie erforderlich, keine Dosisbestimmung erforderlich

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt durch Patient*innen	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	^{153}Sm
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin (ca. 35 % der appl. Aktivität)
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	4 h bis 6 h
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Ambulante Therapie, bei stationärer Aufnahme auffangen in Abwasseranlage (Abklinganlage)
Strahlung durch therapierte*n Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	γ
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Knochen, Verteilung abhängig von Metastasierung
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	-
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Hygiene aufgrund Urinausscheidung in ersten 6 h bis 12 h, darüber hinaus Abstand halten empfohlen (mind. 1 m)

Dosis für die Umgebung des Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 0,8 mSv
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 0,8 mSv
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	Nicht erforderlich
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	Entfällt
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Entfällt
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Entfällt

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Palliative Schmerztherapie bei osteoblastischen Skelettmetastasen
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Metastasierung beim Osteosarkom, Knochenmarks-ablation vor Stammzellentherapie
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	-
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	025-005l_S1_Osteosarkome_2011043- 022OLl_S3_Prostatakarzinom_2019-06 032-054OLl_S3_Supportiv_2019-11 032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2020-02

Erstattung	
Stationär	8 530x (Therapie mit Radionukliden, sonstige)
Ambulant	EBM 17372, 40562
Probleme mit fehlender Erstattung	Posttherapeutische Bildgebung inkludiert, Abfallbeseitigung ebenfalls nicht gesondert erstattet

Tabelle 4.2: Radionuklidtherapie mit Radium-223

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleit-substanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Entfällt	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Typischerweise applizierte Menge		-	-

Bezug/Herstellung von Xofigo	
Bezeichnung	[^{223}Ra]Radiumchlorid (Xofigo)
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	Verunreinigung mit langlebigem ^{227}Ac (HWZ: 21,8 a) und ^{227}Th (HWZ: 18,7 Tage) möglich
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.9
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.9
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	2 MBq in Vial[4]
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Uneingeschränkte Freigabe nicht möglich, Ablieferung an Landessammelstelle

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	55 kBq kg^{-1}
Art der Applikation	i. v.
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	6
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	4 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Myelosuppression

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{223}Ra]Radiumchlorid	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Affinität zu Bereichen mit aktivem Knochenumsatz infolge des ähnlichen chemischen Verhaltens von Calcium und Radium	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in (wo reicht es sich speziell an)	Knochenmetastasen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Darmtrakt	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Thrombozytopenie und Knochenfrakturen	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Dosis)	30 mGy MBq^{-1} · 4 MBq = 120 mGy (Chittenden et al. 2015)
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	120 mGy · 6 Zyklen = 720 mGy
Dosislimitierendes Organ	-
Angestrebte Dosis Zielregion	Keine fixe Zieldosis vorgegeben
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Skelettzintigramm mit Nachweis ossärer Metastasen
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	-

[4] Annahme: Volles Vial: 6,6 MBq abzgl. 70 kg · 55 kBq kg^{-1}

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*in	
Ausgeschiedene Nuklide	^{223}Ra ^{219}Rn
Arten der Ausscheidung	Gastrointestinal/Stuhl, Pulmonal/Atemluft (^{219}Rn)
Strahlenschutz relevantester Ausscheidungsweg	Gastrointestinal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	24 h
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	-
Strahlung durch therapierte*n Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	-
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	-
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Knochen, Verteilung abhängig von Metastasierung
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	Keine
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Keine

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 80 µSv
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 0,5 mSv
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	Nicht erforderlich
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungs-dauer	Entfällt
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Entfällt
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Entfällt

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Ossär metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Ossäre MET anderer Tumorentitäten
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	-
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	S3-LL PCA: AWMF-Registernummer: 043/022OL

Erstattung	
Stationär	-
Ambulant	EBM 17372, 40582
Probleme mit fehlender Erstattung	-

5 Radionuklidtherapie von Synovialitis (Radiosynoviorthese) mit [^{169}Er]Erbiumcitrat, [^{186}Re]Rheniumsulfid und [^{90}Y]Yttriumcitrat

Synoviorthese ist hergeleitet von den griechischen Wörtern „Synovialis“ (Schleimhaut) und „Orthese“ (Wiederherstellung). Mit Radiosynoviorthese (RSO) ist eine Wiederherstellung der Gelenkinnenhaut und damit ihrer Funktion durch lokale Strahlenwirkung nach intraartikulärer Radionuklidapplikation gemeint (Beil und Ruther 2015, Linke et al. 2011, Seidel und Kommission Pharmakotherapie der DGRh 2006). Sie ist eine lokale und minimal invasive Alternative zu chirurgischen Maßnahmen oder intraartikulärer Applikation chemischer Substanzen. Gerade für ältere Patient*innen, bei denen ein chirurgischer Eingriff häufiger mit höheren Komplikationsraten (bezüglich der Operation selbst und der Narkoserisiken) einhergeht, ist die RSO eine geeignete Option zur Schmerzlinderung.

Obwohl es sich eigentlich um eine gutartige Erkrankung handelt, kann sich die Synovialitis bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen aggressiv und lokal destruierend verhalten, so dass die Behandlungskonzepte durchaus mit einer Tumortherapie vergleichbar sind. Seit über 50 Jahren wird die Radiosynoviorthese als adjuvante, lokal entzündungshemmende und schmerzlindernde Maßnahme eingesetzt (Deutsch et al. 1993). Nach intraartikulärer Injektion eines geeigneten Betastrahlers wird dieser in die hyperplastische Synovia phagozytiert und von dort aus die entzündlich veränderte Synovialis bestrahlt und die oberflächlichen, hypertrophierten Synovialisschichten zerstört. Aufgrund der geringen Eindringtiefe der Betastrahlung wird dagegen das Knorpelgewebe oder der Knochen weitgehend geschont.

5.1 Indikationen und Therapieziele

Die RSO wird in der Regel bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und seronegativen Spondylarthritiden eingesetzt. Die primäre Indikation ist die Behandlung der chronischen (multifokalen) Synovialishyperplasie, die unter einer systemischen Therapie zwar eine Regression aufweist, bei der aber ein oder wenige Gelenke nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, oder aber die lokale Therapie von Monarthritiden, mit oder ohne vorherige systemische Therapie (Beil und Ruther 2015, Gabriel et al. 2021, Linke et al. 2011, Seidel und Kommission Pharmakotherapie der DGRh 2006). Insofern ist die Indikationsstellung zur RSO interdisziplinär mit den behandelnden Rheumatolog*innen bzw. Orthopäd*innen zu stellen. Bei der pigmentierten villonodulären Synovialitis wird die RSO adjuvant nach Synovialektomie eingesetzt und bei der Hämophilie mit Arthropathie zur Blutungsprophylaxe. Bei der aktivierten Arthrose, bei Kristallarthropathie oder nach prothetischem Gelenkersatz werden ebenfalls gute Erfolge erzielt. Therapieziele der RSO sind die Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung der betroffenen Gelenke (Reduktion der Ergussbildung und Zunahme der Beweglichkeit). Auch wenn die RSO keinen Einfluss z. B. auf eine Arthrose hat, kann sie die Begleitentzündung wesentlich verbessern und dadurch das therapeutische Management bereichern.

5.2 Durchführung

Die Synovialitis lässt sich durch die Skelettszintigraphie in Mehrphasen-Technik mit Darstellung der Entzündung in der „Weichteilszintigraphie“ (Frühphase) und Nachweis des knöchernen Umbaus in der „Mineralisationsphase“ (Spätphase) mit Technetium-99m-markierten Phosphonaten nachweisen. Vor der RSO des Kniegelenks soll eine synoviale Poplitealzyste, sogenannte Bakerzyste, ausgeschlossen werden. Für die Indikationsstellung sind sowohl die Beschwerden der Patient*innen als auch die Szintigraphie zu berücksichtigen.

Nach Indikationsstellung, Aufklärung und Einwilligung erfolgt die Einbringung eines mit einem geeigneten Betastrahler markierten Kolloids nach Röntgenkontrolle der intraartikulären

Lage der Nadel (ggf. nach Kontrastmittelapplikation bei den mittleren und großen Gelenken) und anschließender Gabe von Kortison für eine schnelle Reduktion der Entzündung und Vermeidung eines Rückstroms der Radioaktivität in den Stichkanal. Die Betaenergie wird der Größe der Gelenke angepasst: für Finger- und Fußgelenke wird [^{169}Er]Erbiumcitrat verwendet, für die mittelgroßen Gelenke kommt [^{186}Re]Rheniumsulfid zum Einsatz, und für das Kniegelenk steht [^{90}Y]Yttriumcitrat zur Verfügung. Die applizierte Aktivität des Radiopharmakons orientiert sich am Volumen des Gelenkes und der Dicke der Synovia, eine exakte Dosimetrie ist nicht möglich. Eine posttherapeutische Verteilungsszintigraphie ist bei Rhenium-186 und Yttrium-90 durch Gamma- bzw. Bremsstrahlung vorgesehen. Eine Immobilisation über 48 Stunden soll einen vermehrten Lymphabstrom verhindern – bei Immobilisation des Kniegelenkes erfolgt eine Thromboseprophylaxe z. B. mit niedermolekularem Heparin. Die Therapie wird pro Applikation auf eine Extremität begrenzt, um die Immobilisation durchsetzen zu können. Der Wirkungseintritt kann etwa nach drei bis vier Monaten endgültig abgeschätzt werden, bei nur kurzzeitiger Besserung ist dann auch eine Wiederholung der RSO möglich. Auch nach langjähriger Besserung und erneutem Rezidiv ist ebenso eine Wiederholung mit hohen Erfolgsaussichten möglich (Kresnik et al. 2002). Die RSO ist ambulant durchführbar.

5.2.1 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Insgesamt ist bei der RSO nur selten mit Komplikationen oder Nebenwirkungen zu rechnen. An Nebenwirkungen kann eine posttherapeutische Entzündung auftreten. Bei zu fester Bandagierung oder zunehmender Schwellung der Extremität können im Tagesverlauf Druckstellen auftreten. Bei nicht streng intraartikulärer Injektion kann sich in seltenen Fällen ein Strahlenulkus entwickeln. Ein Gelenkinfekt ist bei strenger Einhaltung der hygienischen Maßnahmen eher ein theoretisches Risiko. Dem Thromboserisiko wird bei Ruhigstellung der unteren Extremität regelhaft mit einer Antikoagulation begegnet. Es bestehen relativ wenig Kontraindikationen für die Durchführung einer RSO. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen Schwangerschaft und Laktation, massiver Hämarthros oder akutes Trauma, lokale Infektionen und rupturierte Baker-Zyste oder Rotatorenmanschettendefekte. Relative Kontraindikationen bestehen für Gelenkinstabilität mit Knochendestruktion, und eine besonders sorgfältige Indikationsstellung ist im jüngeren Alter angebracht.

Tabelle 5.1: Radionuklidtherapie mit Erbium-169

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Kolloidales Erbiumcitrat	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	-
Typischerweise applizierte Menge	-	-	-

Bezug/Herstellung von [^{169}Er]Erbiumcitrat	
Bezeichnung	[^{169}Er]Erbiumcitrat
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	Entfällt

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	^{169}Yb (HWZ 32 Tage), Anteil max. 1,4 %
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.5, A-1.9
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.5, A-1.9
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	Wenige MBq, leere Spritze, Tupfer
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	15 MBq - 40 MBq, je nach Gelenkgröße
Art der Applikation	Intraartikulär
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	6 Monate
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Keine

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{169}Er]Erbiumcitrat	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Phagozytose des Pharmakons in oberflächlichen Synovialzellen	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in (wo reicht es sich speziell an)	Synovialzellen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	-	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Nein	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	Nein	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	0,0082 mSv/MBq/% Abstrom
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	-
Dosislimitierendes Organ	-
Angestrebte Dosis Zielregion	-
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	-
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Keine Dosimetrie

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	-
Arten der Ausscheidung	-
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	-
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	-
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	-
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	-
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	-
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Therapiertes Gelenk
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	-
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	-

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	-
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein, außer, wenn medizinisch begründet
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	-
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	-
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	-
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	-
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	-

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Aseptische Arthritis, aktivierte Arthrose, Synovialitis
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Entfällt
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja („Leitlinie für die Radiosynoviorthese“)

Erstattung	
Stationär	Abrechnungsziffer: 8-503.3
Ambulant	EBM
Probleme mit fehlender Erstattung	-

Tabelle 5.2: Radionuklidtherapie mit Rhenium-186

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Kolloidales Rheniumsulfid	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Entfällt	-	-
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Entfällt	-	-
Typischerweise applizierte Menge	Entfällt	-	-

Bezug/Herstellung von [^{186}Re]Rheniumsulfid	
Bezeichnung	[^{186}Re]Rheniumsulfid
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	Entfällt
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	Entfällt

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	A: ^{186}Re B: ^{184}Re Anteil <1 % C: ^{188}Re Anteil <1 %
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.7 und A-1.8
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.7 und A-1.8
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	Wenige MBq, leere Spritze, Tupfer
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung

Applikation des Radiopharmakons	
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	37 MBq - 185 MBq, je nach Gelenkgröße
Art der Applikation	intraartikulär
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	6 Monate
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Entfällt

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{186}Re]Rheniumsulfid	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Phagozytose des Pharmakons in oberflächlichen Synovialzellen	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Synovialzellen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	-	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Entfällt	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	Entfällt	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	0,0102 mSv/MBq/ %Abstrom
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	-
Dosislimitierendes Organ	-
Angestrebte Dosis Zielregion	-
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	-
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Verteilungsszintigrafie

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	-
Arten der Ausscheidung	-
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	-
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	-
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	-
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch die/den Patient*in	-
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Therapiertes Gelenk
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	-
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	-

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	-
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	-
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungs-dauer	-
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	-
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	-
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	-

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Aseptische Arthritis, aktivierte Arthrose, Synovialitis
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Entfällt
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja („Leitlinie für die Radiosynoviorthese“)

Erstattung	
Stationär	Abrechnungsziffer: 8-503.3
Ambulant	EBM
Probleme mit fehlender Erstattung	-

Tabelle 5.3: Radionuklidtherapie mit Yttrium-90

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Kolloidales Yttriumcitrat	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	-	-	-
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	-	-	-
Typischerweise applizierte Menge	-	-	-

Bezug/Herstellung von [^{90}Y]Yttriumcitrat	
Bezeichnung	[^{90}Y]Yttriumcitrat
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Ja
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	0125 (Radioaktive Arzneimittel)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	^{90}Y
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.1
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.1
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	Wenige MBq, leere Spritze, Tupfer
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	185 MBq - 222 MBq
Art der Applikation	intraartikulär
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	6 Monate
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	keine bekannt

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{90}Y]Yttriumcitrat	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Phagozytose des Pharmakons in oberflächlichen Synovialzellen	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Synovialzellen	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	-	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	-	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	0,038 mSv MBq^{-1} 8,44 mSv bei 222 MBq und niedrigem Abtransport
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	-
Dosislimitierendes Organ	-
Angestrebte Dosis Zielregion	-
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	-
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Verteilungsszintigrafie zur Applikationskontrolle, Keine Dosimetrie

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	-
Arten der Ausscheidung	-
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	-
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	-
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	-
Strahlung durch therapierte*n Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch die/den Patient*in	-
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Therapiertes Gelenk
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	-
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	-

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	-
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	-
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	-
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	-
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	-
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	-

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Aseptische Arthritis, aktivierte Arthrose, Synovialitis
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Entfällt
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja („Leitlinie für die Radiosynoviorthese“)

Erstattung	
Stationär	Abrechnungsziffer: 8-503.3
Ambulant	EBM
Probleme mit fehlender Erstattung	-

6 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) von Lebertumoren mit Yttrium-90 und Holmium-166

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), auch transarterielle Radioembolisation (TARE) genannt, ist eine etablierte Therapie zur Behandlung von bösartigen Tumoren in der Leber. Dabei werden als Medizinprodukt zugelassene, sehr kleine gewebeverträgliche Harz-, Glaskügelchen oder Poly-L-Milchsäure direkt in die Leberarterien appliziert, die aufgrund ihres Durchmessers in Tumorgefäßen stecken bleiben (Embolisation) und dort lokal über die Strahlung (nicht pharmakologisch) ihre Wirkung entfalten. Die therapeutische Rationale der intraarteriellen Applikation beruht auf dem Sachverhalt, dass gesundes Lebergewebe überwiegend venös (Pfortader, Vena portae) versorgt wird, während Lebertumoren vor allem über die Leberarterie (Arteria hepatica) perfundiert werden.

Aktuell sind zwei kommerzielle Yttrium-90-markierte Produkte mit unterschiedlichen Mikrosphären (SIR-Spheres®, Mikroharz; Thera-Sphere™, Glas) zur Behandlung primärer oder sekundärer maligner Tumoren CE-zertifiziert. Eine weitere mit Holmium-166-markierte Behandlungsoption (Quirem-Spheres™, ebenfalls CE-zertifiziert) ist ebenfalls verfügbar. Eine zunehmend wichtigere Rolle nimmt die Dosimetrie in der SIRT ein. Der aktuelle Stand der klinischen Erfahrungen ist dabei in die Tabellen eingearbeitet, wobei hier kontinuierlich neue Daten publiziert werden. Hinsichtlich der aktuell inkludierten Dosimetrie-Kennzahlen verweisen wir auf die Arbeiten von Salem et al. und Konijnenberg et al., sowie der aktuellen EANM Guideline (Konijnenberg et al. 2021, Salem et al. 2019, Weber et al. 2022).

6.1 Indikationen und Therapieziele

Zu den Indikationen der SIRT gehören primäre Lebertumore wie das hepatozelluläre Karzinom und intrahepatische Gallengangskarzinome und Lebermetastasen von extrahepatischen Primärtumoren wie dem kolorektalen Karzinom, Mammakarzinom und Neuroendokrinen Tumoren. Bei der Mehrheit der Patient*innen ist das primäre Ziel die Verlängerung des Überlebens ohne

kurativen Ansatz. Allerdings zeigte eine aktuelle prospektive Phase 3 Studie bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen, dass die zusätzliche SIRT bei Zweitlinien-Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und hepatischen PFS führte (Mulcahy et al. 2021). Damit handelt es sich um die erste prospektive randomisierte Phase 3 Studie mit SIRT, wo der primäre Endpunkt erreicht und eine PFS-Verlängerung erzielt wurde. Außerdem kann die SIRT auch vereinzelt in kurativerm Intention zum sogenannten Bridging auf dem Weg zur Transplantation, d. h. zur vorübergehenden lokalen Stabilisierung, zum Einsatz kommen.

6.2 Durchführung

6.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Im Vorfeld sollte die Indikation zur SIRT in einer multidisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung der Leitlinien und Alternativtherapien gestellt werden. Außerdem ist sicher zu stellen, dass die Tumorlast auf die Leber beschränkt oder die Lebertumorlast prognoseführend bei den Patient*innen ist, da die Behandlung aufgrund des Wirkprinzips nur innerhalb der Leber therapeutische Wirkungen erzielen kann.

Damit die SIRT nebenwirkungsarm durchgeführt werden kann, müssen die Mikrosphären nach der Verabreichung sicher in der Leber verbleiben und nicht mit dem Blut über Kurzschlussverbindungen („Shunts“) in die Lunge oder über kleine Seitengefäße in andere Organe (wie Magen, Gallenblase, Duodenum, Pankreas) abfließen. Da zum Teil auch die normale Leber bestrahlt wird, muss eine weitgehend erhaltene Leberfunktion vorliegen (z. B. Bilirubin im Normbereich oder allenfalls leicht erhöht, Leberenzyme nur leicht erhöht, etc.). Eine Pfortaderthrombose stellt keine Kontraindikation dar.

Zur Voraussetzung der technischen Durchführbarkeit gehört, dass die Leberarterien mit einem Katheter zugänglich und sondierbar sind, keine wesentliche Anomalie der Gefäßversorgung vorliegt, Äste, die andere Organe versorgen, vor Therapie ohne Risiko verschlossen werden.

6.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf

Nach Indikationsstellung beginnt die in der Regel zwei stationäre Aufenthalte umfassende Therapiedurchführung. Bei dem ersten Aufenthalt werden die Lebergefäße dargestellt, und es erfolgt die Gabe eines nuklearmedizinischen Tracers, um einen möglichen Mikrosphärenabfluss darzustellen. Entsprechende kleine Gefäßäste werden verschlossen, und es erfolgt die Quantifizierung relevanter Shunts. Im Nachgang zur ersten Intervention wird erneut überprüft, ob die SIRT technisch durchführbar ist und die entsprechende Therapieaktivität wird berechnet. Beim zweiten Aufenthalt erfolgt nach abermaliger Gefäßdarstellung die Verabreichung der Therapiesubstanz. Nach beiden Interventionen soll die/der Patient*in im Anschluss ca. fünf bis sechs Stunden Bettruhe einhalten, um eventuellen Nachblutungen aus der Leiste vorzubeugen. Im weiteren Verlauf erfolgt eine Ganz- und Teilkörperbildgebung zur Therapiedokumentation.

Vor der eigentlichen Therapie erhält die/der Patient*in eine Prämedikation bestehend aus einem Glukokortikoid (meist Fortecortin) sowie einem Magenschutz. Des Weiteren ist auf eine ausreichende Hydrierung zu achten. Optional werden bei Bedarf Schmerzmittel und Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen verabreicht. Zusätzlich findet eine Infektionsprophylaxe mit Antibiotika statt.

In Deutschland erfolgt nach der Therapie ein stationärer Aufenthalt. Gemäß Empfehlung der SSK 2009 (SSK 2009) ist aufgrund möglicher Kontaminationen und möglicher aktiver Ausscheidungen (Drescher et al. 2020) eine Unterbringung von mindestens 48 Stunden auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation empfohlen. Sofern z. B. aus medizinischen Gründen eine

Verlegung/Unterbringung auf einer anderen Station erfolgt, müssen in den ersten 48 Stunden Strahlenschutzbeauftragte einer nuklearmedizinischen Fachabteilung in die Betreuung der Patient*innen und die Gewährleistung des Strahlenschutzes involviert bleiben. Dies betrifft Ausscheidungen und Materialien (z. B. Verbände), die potenziell mit Körperflüssigkeiten in Kontakt waren, die auf Kontaminationsfreiheit gemessen und ggf. als radioaktive Abfälle entsorgt werden müssen (SSK 2009). Weiterhin müssen der Patient*innen hinsichtlich medizinischer Komplikationen (Gefäßzugang, Schmerzen, Fehlapplikationen) überwacht werden. Eine Verteilungsszintigraphie zur Dokumentation der korrekten Applikation ist ebenfalls erforderlich. Zum Zeitpunkt der Entlassung muss sichergestellt sein, dass die von den Patient*innen ausgehende ionisierende Strahlung für Angehörige und Dritte nicht mehr als 1 mSv effektive Dosis verursacht (§ 80 Abs. 1 StrlSchG (StrlSchG 2017) § 122 Abs. 4 StrlSchV (StrlSchV 2018)). Dies wird realisiert, indem die zum Entlasszeitpunkt in 2 m Abstand zur Patientenoberfläche gemessene Dosisleistung eine Schwelle unterschreitet, die bei Anwendung des Dosisintegrals einen Wert kleiner 1 mSv gewährleistet (SSK 1996). Eine ambulante Durchführung der Therapie ist aufgrund der o.g. Einschränkungen nicht praktikabel.

6.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Insgesamt wird die Therapie bei entsprechender Vorbereitung gut vertragen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören kurzzeitige Oberbauchschmerzen (u. U. bereits während der Behandlung), Übelkeit und Fieber. Entsprechende Symptome sind in der Regel nach ein bis zwei Tagen abgeklungen. Sehr seltene, schwerwiegendere Nebenwirkungen können auftreten, wenn trotz adäquater Vorbereitung Mikrosphären in gesunde Organe (z. B. den Magen, die Bauchspeicheldrüse, die Lunge) gelangen. Das Abfließen von Mikrosphären in gesundes Lebergewebe kann zu einer temporären oder bleibenden Verschlechterung der Leberfunktion (Strahlenhepatitis) führen. Die Frequenz dieser Nebenwirkung kann durch zweizeitige Therapie und Cortisongabe, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, deutlich verringert werden.

Tabelle 6.1*: Radionuklidtherapie SIRT mit Yttrium-90*

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Kunstharz- und Glasmikrosphären	-	Protonenpumpenhemmer (z. B. Pantoprazol) Antiemetika (z. B. Ondansetron, Granisetron) Steroide (z. B. 20 mg Dexemethason i. v., dann 10 mg Prednison/d oral) Ggf. Retard-Opioid
Bekannte pharmakologische Wirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Bekannte Nebenwirkungen <u>unmarkierte</u> Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Typischerweise applizierte Menge	Glasmikrosphären: 1,2 Mio. – 8 Mio. Mikrosphären pro Vial in 0,6 ml Wasser (22 000-73 000 pro mg) Kunstharzmikrosphären: 40 Mio. – 80 Mio. Mikrosphären pro Vial in 5 ml Wasser	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen

Bezug/Herstellung genutzter Radiopharmaka	
Bezeichnung	^{90}Y-Therasphere ^{90}Y-SIR sphere
Radiopharmakon/Medizinprodukt kommerziell erhältlich	Ja (Medizinprodukt)
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	Keine, da Medizinprodukt
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	Entfällt	^{90}Y-Therasphere (Freudenberg et al. 2022, Metyko et al. 2012): ^{91}Y, ^{88}Y, ^{51}Cr ^{90}Y-SIR sphere (Freudenberg et al. 2022, Metyko et al. 2012): keine
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Entfällt	Siehe Tabelle A-1.1
Energiespektren (α, β, γ)	Entfällt	Siehe Tabelle A-1.1
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	Entfällt	Typischerweise gering (<5 %), größere Restmengen bei klinisch bedingter Teilentnahme
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Entfällt	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung Kritisch ist die Verunreinigung mit ^{88}Y. Diese liegt zum Kalibrierzeitpunkt ca. 3 Größenordnungen über dem Grenzwert der uneingeschränkten Freigabe bei einer Abfallmasse von 1 kg. Bei nahezu vollständiger Applikation der gelieferten Aktivität, unterschreitet die Aktivität im Abfall nach etwa 1 Jahr Abklingzeit den Grenzwert. Für unverbrauchte Präparate mit ^{88}Y-Verunreinigung wird eine Rücknahme durch den Hersteller oder eine Abgabe an die Landessammelstelle empfohlen.

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte pro Therapiezyklus	^{90}Y-Therasphere: 3 GBq - 20 GBq, Berechnung nach Formel oder gemäß Dosimetrie $A_{Therapie}=D_{PTV}*m_{PTV}/(50x(1-Shunt_{Lunge}))$ ^{90}Y-SIR Sphere: Berechnung nach Formel oder gemäß Dosimetrie $A_{Therapie}=(KOF-0,2) + m_{Tumor}/(m_{Leber}+m_{Tumor})$ Dosisreduktion bei Lungenshunt ≥10 % und <15 % um 20 %, und bei Lungenshunt ≥15 % und <20 % um 40 % (Weber et al. 2022)
Art der Applikation	i. a. via Katheter
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1 bis 2
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	4 bis 6 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Lungenshunt, technische Durchführbarkeit, REILD (Radioembolization Induced Liver Disease), extrahepatischer Abstrom

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	^{90}Y-Therasphere ^{90}Y-SIR sphere	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Destruktion von Lebertumor- oder Lebermetastasengewebe	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Im Bereich von hyperperfundierten Arealen, Abhängigkeit der Katheterlage	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Abflussgebiet, v. a. Lunge, Magen	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Fatigue, Krankheitsgefühl, Fieber (alle sehr häufig, >10 %) Übelkeit, Erbrechen, Postembolisationssyndrom (häufig, 1-10 %)	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	REILD	-

Dosis/Dosimetrie (Konijnenberg et al. 2021, Salem et al. 2019, Weber et al. 2022)	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	Variabel, vernachlässigbar im vgl. zur Leberdosis
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	Ziel Leber: 100 Gy - 120 Gy, abhängig von Berechnung nach single- oder multi-compartment model
Dosislimitierendes Organ	Lunge und Leber
Angestrebte Dosis Zielregion	Leber: 100 Gy - 120 Gy, ggf. 150 Gy; bei Segmenttherapie > 500 Gy
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Berechnung von Lungenshunt, Therapieplanung auf das Lebergewebe
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Intratherapeutische Dosimetrie nicht regelhaft möglich, posttherapeutisch SPECT(/CT) oder PET/CT zum Verteilungsnachweis

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	^{90}Y
Arten der Ausscheidung	Gering renal/Urin, (zwischen 0,01 % bis 0,20 %) auch gastrointestinal/Stuhl (sehr gering) (Drescher et al. 2020)
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal, weniger auch gastrointestinal. Potenziell auch kontaminierte Zugangswege/Verbandsmaterial.
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (Stationär)
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ (fast 100 %) (Bremsstrahlung)
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	γ (Bremsstrahlung)
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Leber
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	2 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Stationär: Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage)

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 1 mSv[5]
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv[6]
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	Ergibt sich aus der Strahlenschutzempfehlung: mindestens 2 Tage (SSK 2009)
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungs-dauer	Pflegebedürftigkeit, Begleit-erkrankungen, häusliche Umstände
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz, Überwachung
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Nein

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Behandlung von lebereigenen Tumoren (HCC) und Lebermetastasen
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Entfällt
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	In Kombination mit Immunotherapie
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja (z. B. S3 LL HCC)

Erstattung	
Stationär	DRG, ZE, NUB Einzelfall
Ambulant	Nein
Probleme mit fehlender Erstattung	MD

Tabelle 6.2: Radionuklidtherapie SIRT mit Holmium-166

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharma-kologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleit-substanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Sub-stanzen**
Bezeichnung	poly(L-lactic acid) - PLLA	-	-
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Embolisation	-	-
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	-	-	-
Typischerweise applizierte Menge	30 Mio. Partikel bei Therapie, 3 Mio. Partikel bei Diagnostik	-	-

[5] § 80 Abs. 1 StrlSchG

[6] § 81 StrlSchG

Bezug/Herstellung genutzter Radiopharmaka	
Bezeichnung	QuiremSpheres, QuiremScout
Radiopharmakon/Medizinprodukt kommerziell erhältlich	Ja (Medizinprodukt)
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	-
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	Keine, da Medizinprodukt
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	-	A: ^{166}Ho B: ^{166m}Ho
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	-	Siehe Tabelle A-1.4
Energiespektren (α, β, γ)	-	Siehe Tabelle A-1.4
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	-	≈ 200 MBq
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	-	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	≈ 5 GBq bis 7 GBq
Art der Applikation	intraarteriell
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	2 (linker und rechter Leberlappen getrennt)
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	4 bis 5 Wochen
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	**-**

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	PLLA	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Embolisation	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Kapillarbett des Tumors	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant	Lunge	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	-	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro Patient*innen (pro Anwendung)	k. A.
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	k. A.
Dosislimitierendes Organ	Leber
Angestrebte Dosis Zielregion	-
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Verteilungsszintigrafie mit [^{99m}Tc]Tc-MAA oder QuiremScout, Bestimmung Leber-Lungen-Shunt, Bestimmung Lebermasse
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Verteilungsszintigrafie

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	^{166}Ho
Arten der Ausscheidung	Gering renal/Urin, auch gastrointestinal/Stuhl (sehr gering) (Drescher et al. 2020)
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal, weniger auch gastrointestinal. Potenziell auch kontaminierte Zugangswege/Verbandsmaterial.
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (stationär)
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	γ
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch die/den Patient*in	γ
Anatomische Strahlungsschwer-punkte (falls vorhanden)	Leber
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	2 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Stationäre Aufnahme

Umgebung (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 1 mSv[7]
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv[8]
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	2 Tage
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungs-dauer	Pflegebedürftigkeit, Begleit-erkrankungen, häusliche Umstände
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz, Überwachung
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Entfällt, da nicht erlaubt
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Nein

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Analog SIRT mit ^{90}Y-Partikeln
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	-
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	-

Erstattung	
Stationär	DRG
Ambulant	Nein
Probleme mit fehlender Erstattung	MD

[7] § 81 StrlSchG

[8] § 81 StrlSchG

7 Radionuklidtherapie von hämatologischen/onkologischen Erkrankungen mit Lutetium-177 und Yttrium-90 (CXCR4-gerichtete Endoradionuklidtherapie)

Die CXCR4-gerichtete (CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4) Radiorezeptortherapie ist ein neues Verfahren, das derzeit nach Ausschöpfen der etablierten Therapieverfahren eingesetzt wird. Chemokinrezeptoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Migration von Zellen und stellen wichtige „homing"-Faktoren für hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark und für Absiedlungen von Tumorzellen in verschiedenen Geweben dar. Mit [^{68}Ga]Ga-CXCR4 ist ein PET-Tracer für die gezielte in vivo-Diagnostik verfügbar, mit [^{90}Y]Y-CXCR4 und [^{177}Lu]Lu-CXCR4 eine Radioligandentherapie (RLT) für CXCR4-exprimierende maligne Tumoren (Buck et al. 2017, Buck et al. 2022)

7.1 Indikationen und Therapieziele

1.) Multiples Myelom: Progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit konventionellen Chemotherapeutika, Immunmodulatoren und Glukokortikoiden. Die Therapie kann als Bestandteil von Konditionierungsregimen vor geplanter autologer oder allogener Stammzelltransplantation eingesetzt werden.

2.) Akute Leukosen (akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie): Die Therapie kann bei Frührezidiv nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation oder bei primär refraktärer Erkrankung nach Standardprotokollen eingesetzt werden.

3.) Maligne Lymphome: Progrediente Erkrankung nach Ausschöpfung der konventionellen, etablierten Therapieoptionen.

4.) Solide Tumoren: Progrediente Erkrankung nach Ausschöpfung der konventionellen, etablierten Therapieoptionen.

7.2 Durchführung

7.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Grundsätzlich wird die Indikation in enger Kooperation mit den Kolleg*innen der Hämatologie/ Onkologie gestellt. Für die Indikationsstellung muss eine gesicherte Histologie oder Zytologie der malignen Grunderkrankung vorliegen.

Eine ausreichende CXCR4-Expression von Tumormanifestationen wird im Rahmen einer prätherapeutischen Bildgebung mit [^{68}Ga]Ga-CXCR4 PET/CT sichergestellt. Vor Durchführung der Therapie ist aufgrund zahlreicher individueller Parameter der Kinetik des Radiopharmakons eine prätherapeutische Dosimetrie obligat. Diese erfolgt mit einer Standardaktivität [^{177}Lu]Lu-CXCR4 (200 MBq). Es folgen Ganzkörperszintigramme zu den Zeitpunkten fünf Minuten, eine Stunde, vier Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und ggf. 96 Stunden nach Verabreichung der Testdosis (Hanscheid et al. 2022).

Als Therapienuklid kommen Lutetium-177 und Yttrium-90 in Betracht. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit kann der Einsatz von Yttrium-90 eine Stammzelltransplantation bereits 14 Tage nach Durchführung der CXCR4-RLT ermöglichen. Bei Verwendung von Lutetium-177 als therapeutisches Radionuklid ist von einer längeren Aplasiephase von bis zu vier Wochen auszugehen. Eine höhere Komplikationsrate ist insbesondere aufgrund der hohen Infektneigung zu berücksichtigen.

Nüchternheit der Patient*innen ist für Dosimetrie und Therapie nicht erforderlich. Die Verabreichung des Radiopharmakons erfolgt über eine periphere Verweilkanüle, eine streng intravenöse Applikation ist sicherzustellen.

Vor Beginn der Therapie ist auf eine ausreichende Hydrierung zu achten. Am Therapietag wird eine Prämedikation mit Antiemetika (5-HT3-Antagonisten) empfohlen. Ein Nierenschutz erfolgt durch Verabreichung einer Aminosäurelösung (25 g Lysin und 25 g Arginin in 2 l NaCl). Die Infusion erfolgt zunächst über 30 Minuten bis 60 Minuten und wird dann während der RLT gestoppt. Nach Verabreichung des Therapeutikums wird die Arginin-Lysin-Lösung über weitere zwei bis zweieinhalb Stunden infundiert.

7.2.2 Allgemeiner Therapieverlauf

Vor und nach der RLT ist eine engmaschige Überwachung der Vitalparameter (Puls, Blutdruck) erforderlich.

Die Therapie wird stationär durchgeführt. Innerhalb von 48 Stunden wird ein großer Teil der freien Aktivität renal ausgeschieden. Eine Unterbringung für mindestens 48 Stunden in einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit adäquater Rückhalte- und Abwasseranlage (Abklinganlage) für radioaktive Abwässer ist daher obligat. Im Anschluss muss zum Zeitpunkt der Entlassung/Verlegung in eine weiterbehandelnde onkologische Fachabteilung sichergestellt sein, dass die von den Patient*innen ausgehende ionisierende Strahlung für Angehörige und Dritte nicht mehr als 1 mSv effektive Dosis verursacht (§ 80 Abs. 1 StrlSchG (StrlSchG 2017) § 122 Abs. 4 StrlSchV (StrlSchV 2018)). Dies wird sichergestellt, indem die zum Entlasszeitpunkt in 2 m Abstand zur Patientenoberfläche gemessene Dosisleistung eine Schwelle unterschreitet, die bei Anwendung des Dosisintegrals einen Wert kleiner 1 mSv gewährleistet (SSK 1996). Da es sich um teils schwerkranke Patient*innen handelt, sind regelmäßige körperliche Untersuchungen und Laborbestimmungen angezeigt.

Bei höherer Tumorlast ist das Auftreten eines Tumorlysesyndroms in Betracht zu ziehen und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten ($2\,l\,d^{-1}$ bis $3\,l\,d^{-1}$ in den ersten Tagen nach Therapie).

7.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die CXCR4-gerichtete RLT wird sehr gut toleriert (Maurer et al. 2019). Erste Erfahrungen haben keine wesentlichen Akutnebenwirkungen und -toxizitäten oder Unverträglichkeiten ergeben. Allergische Reaktionen sind bislang nicht beobachtet worden. Bei einer meist komplexen Vorgeschichte ist auf das Auftreten allgemein-internistischer Komplikationen wie Blutungen bei Thrombozytopenie und Infektionen zu achten.

Tabelle 7.1: Radionuklidtherapie mit Pentixather [^{90}Y]Y-CXCR4

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	Pentixather[9]	-	Arginin-Lysin-Präparation 2 l/2,5-4 h Protonenpumpenhemmer (z. B. Pantoprazol) Antiemetika (z. B. Ondansetron, Granisetron)
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Keine	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen
Typischerweise applizierte Menge	100 µg – 200 µg	-	Wirkung, Nebenwirkung sowie übliche Dosierungen bitte den Arzneimittelinformationen entnehmen

Bezug/Herstellung genutzter Radiopharmaka	
Bezeichnung	[^{90}Y]Y-CXCR4 [^{177}Lu]Lu-CXCR4
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Nein
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	[^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung [^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	2803 ([^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung) 2798 ([^{177}Lu]$LuCl_3$ zur Radiomarkierung)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassenen Komponenten	CXCR4

[9] Chemische Bezeichnung: Cyclo(D-3-iodo-Tyr[1]-[NMe]-D-Orn[2](AMBS-DOTA)-Arg[3]-2-Nal[4]-Gly[5]

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	^{90}Y ^{177}Lu	Entfällt
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Siehe Tabelle A-1.1 und A-1.6	
Energiespektren (α, β, γ)	Siehe Tabelle A-1.1 und A-1.6	
Typischerweise anfallende Aktivitätsmenge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	Typischerweise gering (<5 %), größere Restmengen bei klinisch bedingter Teilentnahme	
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung	

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	[^{90}Y]Y-CXCR4: 3-30 GBq, Berechnung nach individueller Dosimetrie Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Art der Applikation	i. v. via ZVK oder peripheren venösen Katheter (über 0,5 h bis 1 h)
Typische Anzahl an Applikationen/Therapiezyklen	1
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	Entfällt
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Knochenmarkfunktion, Verfügbarkeit hämatopoetischer Stammzellen

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	[^{90}Y]Y-CXCR4	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Myeloablation (Stammzellen) Irradiation CXCR4-exprimierender Tumorzellen Crossfire-Effekt	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Blutbildendes Knochenmark, CXCR4-exprimierendes Tumorzell-Kompartiment	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Renale und hepatische Exkretion	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Panzytopenie, Fatigue	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	^{90}Y ^{177}Lu
Arten der Ausscheidung	Renal/Urin, geringer gastrointestinal/Stuhl
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	2 Tage
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Abwasseranlage (Abklinganlage) (Stationär) Poststationär: Empfehlung an die Patienten zum Sammeln von Vorlagen oder ähnlichem für mehrere Tage; idealerweise Toilette nach Benutzung mehrfach spülen
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	Bremsstrahlung (fast 100 %)
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch Patient*innen	Bremsstrahlung (fast 100 %)
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Niere, Harnblase
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	2 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Stationär: Therapiestation mit Abwasseranlage (Abklinganlage); Im Anschluss Übernahme durch Hämatologie / Onkologie zur Durchführung der Stammzelltransplantation (auto/alloPBSCT)

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro **Patient*innen (pro Anwendung)**	2 Gy
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	2 Gy
Dosislimitierendes Organ	Niere und Harnblase
Angestrebte Dosis Zielregion	Knochenmark: 2 Gy Tumorkompartiment: > 30 Gy Hämatologische Erkrankungen: > 30 Gy Solide Tumoren: > 20 Gy
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	[^{68}Ga]Ga-CXCR4-PET/CT, [^{177}Lu]Lu-CXCR4-Szintigraphie, Berechnung der Knochenmark-Aktivität, Nieren-/Leberdosis
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Posttherapeutisch SPECT/CT zur Abschätzung der erzielten Knochenmark- bzw. Tumor-Dosis

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 1 mSv[10]
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv[11]
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

[10] § 81 StrlSchG

[11] § 81 StrlSchG

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Ja
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	48 h
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	Dosimetrie, Strahlenschutz im Hinblick auf die Ausscheidungen, Überwachung

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	Noch keine vorhanden
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Anwendung zur Myeloablation im Rahmen der Konditionierung vor auto/alloPBSCT (Multiples Myelom, akute myeloische Leukämie, aggressive Lymphome)
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Nein

Erstattung	
Stationär	NUB, Einzelfall
Ambulant	Entfällt
Probleme mit fehlender Erstattung	Nein

8 Radionuklidtherapie von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen mit [^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin)

Bei der Radioimmuntherapie kommt das Radiopharmakon [^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan zum Einsatz. CD20 ist ein Antigen, das an der Oberfläche von B-Lymphozyten exprimiert wird.

8.1 Indikationen und Therapieziele

Die Indikation zur Radioimmuntherapie wird gemeinsam mit den Kolleg*innen der Hämatologie/Onkologie gestellt. [^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) ist zugelassen für die Behandlung des CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms, das refraktär auf die Behandlung mit anderen CD20-spezifischen Immunkonjugaten (Rituximab) ist oder nach einer Induktionstherapie rezidiviert ist.

8.2 Durchführung

8.2.1 Vorbereitung und Therapieplanung

Eine prätherapeutische Dosimetrie ist nicht erforderlich, eine Ganzkörperszintigraphie mit Indium-111-markierten anti-CD20-Antikörpern kann Anhaltspunkte für erhöhte Komplikationsraten liefern. Empfehlenswert ist ferner eine prätherapeutische Ganzkörper-Bildgebung zur Erfassung sämtlicher Lymphom-Manifestationen. [^{18}F]FDG-PET/CT oder -PET-MRT erscheinen als besonders geeignete Methoden.

Innerhalb einer Woche vor Durchführung der Radioimmuntherapie ist eine Kontrolle des Blutbildes erforderlich. Da die Therapie mit Blutbildveränderungen einhergeht, sollten vor Therapie die Messwerte für Leukozyten über 1500 μl^{-1} und für Thrombozyten über 100 000 μl^{-1} betragen. Der Infiltrationsgrad des Knochenmarks soll weniger als 25 % betragen, die Lebenserwartung mehr als drei Monate.

8.2.2 Allgemeiner Therapie-Ablauf

Zur Absättigung unspezifischer CD20-Antigene erfolgt eine Woche vor der Radioimmuntherapie die Verabreichung des nicht-radioaktiven Antikörpers (Rituximab) in einer Dosierung von 250 mg m^{-2} Körperoberfläche (Tag 1). Diese Infusion wird eine Woche später (Tag 8) in derselben Dosierung wiederholt. Im Anschluss kann die Verabreichung des Radioimmunkonjugats erfolgen. Die Infusion erfolgt in der Regel als Kurzinfusion (z. B. zehn Minuten). Die Patient*innen müssen vor Durchführung der Therapie nicht nüchtern sein (Tennvall et al. 2007).

Bei Thrombozyten > 150 000 erfolgt an Tag 8 die Verabreichung von 15 MBq [^{90}Y]Y-CD20-mAK kg^{-1} Körpergewicht. Bei Thrombozytopenie (100 000-149 000) erfolgt eine Dosisreduktion auf 11 MBq kg^{-1} Körpergewicht. Die Maximaldosis beträgt 1,2 GBq.

8.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Akute Nebenwirkungen nach Applikation von Yttrium-90-Zevalin sind in der Regel nicht zu erwarten.

Eine stationäre Aufnahme der/des Patient*in ist nicht zwingend erforderlich.

Häufigste Nebenwirkung ist ein Absinken der Leukozyten und Thrombozyten um 30 % bis 70 %, bezogen auf den Ausgangswert. Der stärkste Abfall tritt in der Regel sieben bis neun Wochen nach Durchführung der Therapie auf. Daher werden regelmäßige Kontrollen des Blutbilds mindestens in wöchentlichen Abständen bis zur vollständigen Erholung der Knochenmarkfunktion empfohlen. Nach Radioimmuntherapie besteht ein erhöhtes Risiko für sekundäre myelodysplastische Syndrome (MDS) oder für das Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie.

Paravasate sind zwingend zu vermeiden, da diese zu lokalen Radionekrosen im Weichgewebe führen können.

Tabelle 8.1: Radionuklidtherapie mit Zevalin® ^{90}Y-Ibritumomab-Tiuxetan

Pharmakologische Wirkungen unmarkierter Träger-/ Begleitsubstanzen			
	Mit dem Radionuklid zu markierende pharmakologische Wirk- bzw. Trägersubstanz(en), falls vorhanden)	**Begleitsubstanz(en) im applizierten Präparat, falls vorhanden**	**Üblicherweise bei Therapie zusätzlich applizierte Substanzen**
Bezeichnung	anti-CD20 monoklonaler Antikörper (Ibritumomab-Tiuxetan)	-	HAMA-Test vor der Therapie erforderlich
Bekannte pharmakologische Wirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	B-Zelldepletion	-	-
Bekannte Nebenwirkungen unmarkierte Träger-/ Begleitsubstanzen in appl. Quantität	Infektneigung, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Kopfschmerzen, Husten, Schwindel	-	-
Typischerweise applizierte Menge	3 mg mAk 250 mg m^{-2} KOF unmarkierter Antikörper als Komedikation (Rituximab)	-	-

Bezug/Herstellung von Zevalin	
Bezeichnung	[^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin)
Radiopharmakon kommerziell erhältlich	Einzelkomponenten als zugelassene Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelrechts kommerziell erhältlich
Eigenherstellung mit welchen zugelassenen Komponenten	[^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung und Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin)
Existierende Monographien (Ph. Eur.)	2 803 ([^{90}Y]YCl_3 zur Radiomarkierung)
Eigenherstellung mit welchen nicht zugelassene Komponenten	-

Aktiver Abfall bei Herstellung/Lieferung		
	Bei der Eigenherstellung	**Bei geliefertem Präparat (Langlebige Begleitnuklide im Präparat)**
Bezeichnung	Entfällt	[^{90}Y]Y-CD20-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin)
Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Entfällt	Siehe Tabelle A-1.1
Energiespektren (α, β, γ)	Entfällt	Siehe Tabelle A-1.1
Typischerweise anfallende Aktivitäts-menge im Abfall pro Therapie (α, β, γ MBq)	Entfällt	Gering (< 5 %)
Entsorgung von Reststoffen und Abwasser	Entfällt	Lagerung bis zum Abklingen, anschließend Freigabe nach § 35 StrlSchV und konventionelle Entsorgung

Applikation des Radiopharmakons	
	Art und Menge der applizierten Therapie
Typischerweise applizierte Aktivität pro Therapiezyklus	^{90}Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin): Max. 1,2 GBq 15 MBq kg^{-1} KG (Thrombozyten > 150 000) 11 MBq kg^{-1} KG (Thrombozyten 100 000- 150 000)
Art der Applikation	langsame i. v. via ZVK oder peripher-venösen Katheter
Typische Anzahl an Applikationen/ Therapiezyklen	1
Typischer Zeitabstand zwischen Therapiezyklen	Entfällt
Limitierende Faktoren für Wiederholung (z. B. dosislimitierendes Organ)	Knochenmarkfunktion

Wirkung		
	Radiopharmakon	**Metaboliten**
Bezeichnung Radiopharmakon	^{90}Y	-
Wirkmechanismus des Radiopharmakons	Irradiation CD20-positiver maligner (aber auch benigner) B-Lymphozyten bzw. CD20-positiver Lymphome	-
Bioverteilung/Spezifische Anreicherung in	Knochenmark, CD20-positive Lymphome	-
Nicht-spezifische bzw. non-target Anreichung dominant in	Renale und hepatische Exkretion	-
Bekannte häufige Nebenwirkungen (> 10 %)	Leukopenie, Fatigue, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Husten, Schwindel, Atemnot	-
Seltene schwere Nebenwirkungen	-	-

Dosis/Dosimetrie	
Typische effektive Dosis pro Einzeltherapie pro **Patient*innen (pro Anwendung)**	2 Gy
Typische effektive Dosis (Summe aller Zyklen für Patient*innen)	2 Gy
Dosislimitierendes Organ	Niere, Harnblase und Knochenmark
Angestrebte Dosis Zielregion	Tumorkompartiment: > 30 Gy
Erforderliche prätherapeutische dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	Standardaktivitäten nach Knochenmarkfunktion
Posttherapeutisch erforderliche dosimetrische und bildgebende Maßnahmen	-

Strahlenexposition Umfeld/Mitarbeiter*innen/ Umwelt	
Radioaktive Ausscheidung durch Patient*innen	
Ausgeschiedene Nuklide	^{90}Y
Arten der Ausscheidung	Renal, geringer gastrointestinal/Stuhl
Strahlenschutzrelevantester Ausscheidungsweg	Renal
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Ausscheidung	Anteil ausgeschiedener Aktivität relativ gering, Großteil erfolgt innerhalb der ersten 48 h (ca. 4 %) (Geworski et al. 2006)
Umgang mit Ausscheidung stationär & poststationär	Ambulante Therapie (SSK 2005), wenn stationär Abwasseranlage (Abklinganlage)
Emittierte Strahlung durch therapierte Patient*innen selbst	
Art der abgegebenen Strahlung (%α, %β, %γ)	Bremsstrahlung (fast 100 %)
Strahlenschutzrelevanteste Art/en der Strahlung durch die/den Patient*in	Bremsstrahlung (fast 100 %)
Anatomische Strahlungsschwerpunkte (falls vorhanden)	Niere, Harnblase
Typische Dauer einer strahlenschutzrelevanten Strahlung durch Patient*innen	2 Tage
Erforderliche Strahlenschutzmaßnahmen stationär & poststationär	Ambulant möglich

Dosis für die Umgebung der Patient*innen (Person im Haushalt)	
Mögliche Dosis Person im Haushalt pro Einzeltherapie	< 1 mSv[12]
Mögliche Dosis Summe aller Zyklen für Person im Haushalt bei typischer Anzahl Zyklen (</> 1 mSv)	< 1 mSv[13]
Expositionsberechnung von Personen im Haushalt/Jahr über Summe aller Zyklen, ggfs. mit Anpassung stationärer Aufenthalt erforderlich	Nein

Hospitalisierungskonzept	
Stationäre Durchführung erforderlich	Nein
Typischerweise empfohlene Hospitalisierungsdauer	48 h
Mögliche Gründe für verlängerte Hospitalisierungsdauer	-
Gründe für Sicherheit der Therapie nur stationär gewährleistet	-
Ambulant möglich, aber stationäre Aufnahme ggfs. erforderlich, wenn	Schlechter allgemeiner Gesundheitszustand
Besondere Faktoren mit Einfluss auf Anzahl/Dauer der Hospitalisierung	Nein

[12] § 81 StrlSchG

[13] § 81 StrlSchG

Indikation(en) für die Therapie	
Zugelassene Indikationen	CD20-positives follikuläres Lymphom (Rituximab-refraktär)
Derzeitig gängige Indikationen für Therapie als indiv. Heilmaßnahme	Andere low-grade Lymphome; DLBCL
Neue Indikationen im Rahmen von Studien/Forschung	Entfällt
Therapie bereits in Leitlinien eingegangen	Ja (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einem follikulären Lymphom, Stand 07/2020)

Erstattung	
Stationär	DRG, Einzelfall
Ambulant	Kostenübernahme
Probleme mit fehlender Erstattung	Nein

Literatur

Bauman et al. 2005 — Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. Radiother Oncol. 2005 Jun;75(3):258-70, doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.003, Epub 2005/11/22

Beil und Ruther 2015 — Beil FT, Ruther W. [Indications and contraindications for radiosynoviorthesis]. Z Rheumatol. 2015 Nov;74(9):780-5, doi: 10.1007/s00393-015-1627-9, Epub 2015/11/12

Bodei et al. 2008 — Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Oct;35(10):1847-56, doi: 10.1007/s00259-008-0778-1, Epub 22. 04. 2008

Buck et al. 2017 — Buck AK, Stolzenburg A, Hanscheid H, Schirbel A, Luckerath K, Schottelius M, Wester HJ, Lapa C. Chemokine receptor - Directed imaging and therapy. Methods. 2017 Nov 1;130:63-71, doi: 10.1016/j.ymeth.2017.09.002, Epub 20170912

Buck et al. 2022 — Buck AK, Haug A, Dreher N, Lambertini A, Higuchi T, Lapa C, Weich A, Pomper MG, Wester HJ, Zehnder A, Schirbel A, Samnick S, Hacker M, Pichler V, Hahner S, Fassnacht M, Einsele H, Serfling S, Werner RA. Imaging of C-X-C Motif Chemokine Receptor 4 Expression in 690 Patients with Solid or Hematologic Neoplasms using (68)Ga-PentixaFor PET. J Nucl Med. 2022 Mar 3, doi: 10.2967/jnumed.121.263693, Epub 20220303

Chittenden et al. 2015 — Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, Flux GD. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of 223Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. J Nucl Med. 2015 Sep;56(9):1304-9, doi: 10.2967/jnumed.115.157123, Epub 20150716

Deutsch et al. 1993	Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. Eur J Nucl Med. 1993 Nov;20(11):1113-27, doi: 10.1007/BF00173494, Epub 1993/11/01
DGN 2015	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN). Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-003. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-003l_S1_Radioiodtherapie_benigne_Schilddruesenerkrankungen_2015-10-abgelaufen.pdf, zuletzt aufgerufen am 14.06.2022
DIN 6844-2 2020	Deutsches Institut für Normung (DIN). DIN 6844-2. Nuklearmedizinische Betriebe - Teil 2: Regeln für die Errichtung und Ausstattung von Einrichtungen zur therapeutischen Anwendung von offenen radioaktiven Stoffen.
Drescher et al. 2020	Drescher R, Kuhnel C, Seifert P, Guhne F, Freesmeyer M. Renal and Intestinal Excretion of (90)Y and (166)Ho After Transarterial Radioembolization of Liver Tumors. AJR Am J Roentgenol. 2020 May;214(5):1158-64, doi: 10.2214/AJR.19.22049, Epub 20200304
Esser et al. 2006	Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ, Kooij PP, van Gameren AL, Bakker WH, Kwekkeboom DJ. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Nov;33(11):1346-51, doi: 10.1007/s00259-006-0172-9, Epub 2006/07/19
Feuerecker et al. 2021	Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, Bruchertseifer F, Pickhard A, Gafita A, Kratochwil C, Retz M, Gschwend JE, Weber WA, D'Alessandria C, Morgenstern A, Eiber M. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. Eur Urol. 2021 Mar;79(3):343-50, doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.013, Epub 2020/12/10
Fischer 1999	Fischer M. Guidelines for radionuclide therapy in painful bone metastasi. Nuklearmedizin. 1999 1999;38(6A):270-2
Freudenberg et al. 2022	Freudenberg R, Hesse L, Kotzerke J. [Evaluation of radionuclide impurities in several radiopharmaceuticals]. Nuklearmedizin. 2022 Apr 14, doi: 10.1055/a-1759-1815, Epub 20220414
Gabriel et al. 2021	Gabriel M, Poppel TD, Freudenberg LS, Farahati J, Krause T, Buchmann I, Panholzer PJ, Modder G, Becherer A, Kampen WU, Kurth J, Krause BJ, Wissmeyer M, Kresnik E, Weitere B, Deutsche Gesellschaft fur Rheumatologie e V, Deutsche Schmerzgesellschaft e V. [Joint DGN, OGNMB and SGNM S1 guideline for radiosynoviorthesis]. Nuklearmedizin. 2021 Apr;60(2):78-89, doi: 10.1055/a-1324-4745, Epub 2021/04/10
Geworski et al. 2006	Geworski L, Zöphel K, Rimpler A, Barth I, Lassmann M, Sandrock D, Zander A, Halm T, Hänscheid H, Hofmann M, Reiners C. Radiation exposure in (90)Y-Zevalin therapy: results of a prospective multicentre trial. Nuklearmedizin. 2006;45(2):82-6

Handkiewicz-Junak et al. 2018 Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, Aktolun C, Ezziddin S, Giammarile F, Delgado-Bolton RC, Gabriel M. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May;45(5):846-59, doi: 10.1007/s00259-018-3947-x, Epub 2018/02/18

Hanscheid et al. 2022 Hanscheid H, Schirbel A, Hartrampf P, Kraus S, Werner RA, Einsele H, Wester HJ, Lassmann M, Kortum M, Buck AK. Biokinetics and Dosimetry of (177)Lu-Pentixather. J Nucl Med. 2022 May;63(5):754-60, doi: 10.2967/jnumed.121.262295, Epub 20210819

Hofman et al. 2021 Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee S-T, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID, Azad AA, Chua W, Davis ID, Dhiantravan N, Emmett L, Ford K, Hofman MS, Francis RJ, Gedye C, Goh JC, Guminski A, Hsiao E, Iravani A, Joshua AM, Kirkwood ID, Langford A, Lawrence N, Lee S-T, Lin P, Martin AJ, McDonald W, McJannett MM, Ng S, Pattison DA, Ramdave S, Rana N, Redfern AD, Rutherford NK, Sandhu S, Scott AM, Stockler MR, Subramaniam S, Tan TH, Violet JA, Weickhardt A, Williams SG, Yip S, Zhang AY. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet. 2021;397(10276):797-804, doi: 10.1016/s0140-6736(21)00237-3

Hope et al. 2019 Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, Lindsay S, Metz DC, Pryma DA, Stabin MG, Strosberg JR. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019 Jul;60(7):937-43, doi: 10.2967/jnumed.118.230607, Epub 2019/07/03

Hope et al. 2020 Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, Mailman J, Menda Y, Metz DC, Mittra ES, Pryma DA, Reidy-Lagunes DL, Singh S, Strosberg JR. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of (177)Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med. 2020 Feb;61(2):222-7, doi: 10.2967/jnumed.119.240911, Epub 2020/02/06

Jentzen et al. 2006 Jentzen W, Schneider E, Freudenberg L, Eising EG, Gorges R, Muller SP, Brandau W, Bockisch A. Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer. Nucl Med Commun. 2006 Aug;27(8):669-76, doi: 10.1097/00006231-200608000-00009, Epub 2006/07/11

Konig et al. 2020 Konig F, Strauss A, Johannsen M, Mommsen C, Fricke E, Klier J, Mehl S, Pfister D, Sahlmann CO, Werner A, Goebell PJ. [Radium-223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) : The androgen receptor-independent active agent in the therapeutic sequence]. Urologe A. 2020 Jan;59(1):53-64, doi: 10.1007/s00120-019-01052-4, Epub 2019/10/11

Konijnenberg et al. 2021 Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, Verburg F, Hindorf C, Hustinx R, Lassmann M. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jan;48(1):67-72, doi: 10.1007/s00259-020-05038-9, Epub 2020/10/16

Kratochwil et al. 2016 Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1170-6, doi: 10.2967/jnumed.115.171397, Epub 20160316

Kratochwil et al. 2017 Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, Haberkorn U, Giesel FL, Morgenstern A. Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with (225)Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. J Nucl Med. 2017 Oct;58(10):1624-31, doi: 10.2967/jnumed.117.191395, Epub 20170413

Kresnik et al. 2002 Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, Gasser J, Heinisch M, Unterweger O, Kumnig G, Gomez I, Lind P. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. Nucl Med Commun. 2002 Jul;23(7):683-8, doi: 10.1097/00006231-200207000-00013, Epub 2002/06/29

Kurth et al. 2018 Kurth J, Krause BJ, Schwarzenbock SM, Stegger L, Schafers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in (177)Lu-PSMA-targeted therapies. EJNMMI Res. 2018 Apr 12;8(1):32, doi: 10.1186/s13550-018-0386-4, Epub 2018/04/14

Linke et al. 2011 Linke R, Gelse K, Schuch F. [The indication for radiosynoviorthesis. From the perspective of the nuclear medicine expert, rheumatic orthopedist and internist]. Z Rheumatol. 2011 Jan;70(1):34-44, doi: 10.1007/s00393-010-0683-4, Epub 2011/01/27

Loebe et al. 2014 Loebe T, Hettwig B, Fischer HW. Detection of long-lived europium-152 in samarium-153-lexidronam. Appl Radiat Isot. 2014 Dec;94:40-3, doi: 10.1016/j.apradiso.2014.06.017, Epub 18. 07. 2014

Maurer et al. 2019 Maurer S, Herhaus P, Lippenmeyer R, Hanscheid H, Kircher M, Schirbel A, Maurer HC, Buck AK, Wester HJ, Einsele H, Grigoleit GU, Keller U, Lapa C. Side Effects of CXC-Chemokine Receptor 4-Directed Endoradiotherapy with Pentixather Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Nucl Med. 2019 Oct;60(10):1399-405, doi: 10.2967/jnumed.118.223420, Epub 2019/03/10

Metyko et al. 2012 Metyko J, Williford JM, Erwin W, Poston J, Jr., Jimenez S. Long-lived impurities of 90Y-labeled microspheres, TheraSphere and SIR-spheres, and the impact on patient dose and waste management. Health Phys. 2012 Nov;103(5 Suppl 3):S204-8, doi: 10.1097/HP.0b013e31826566f0

Mulcahy et al. 2021 Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG, 2nd, Herrmann K, Brown E, Zuckerman D, Wilson G, Kim TY, Weaver A, Ross P, Harris WP, Graham J, Mills J, Yubero Esteban A, Johnson MS, Sofocleous CT, Padia SA, Lewandowski RJ, Garin E, Sinclair P, Salem R, Investigators E. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Dec 10;39(35):3897-907, doi: 10.1200/JCO.21.01839, Epub 20210920

Pandit-Taskar et al. 2014 Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: alpha therapy with 223Ra-dichloride. J Nucl Med. 2014 Feb;55(2):268-74, doi: 10.2967/jnumed.112.112482, Epub 2013/12/18

Poppel et al. 2016 Poppel TD, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzel A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Scheidhauer K, Schenck M, Sonnenschein W, Gabriel M. [Therapy of bone metastases with radium-223. German guidelines]. Nuklearmedizin. 2016 Sep 26;55(5):177-86, doi: 10.3413/Nukmed-2016050001, Epub 2016/07/16

Rahbar et al. 2019 Rahbar K, Bodei L, Morris MJ. Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics. J Nucl Med. 2019 Nov;60(11):1504-6, doi: 10.2967/jnumed.119.234054, Epub 2019/08/28

Riachy et al. 2020 Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, Elamine A, Nasrallah MP. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors. Int J Endocrinol. 2020;2020:8649794, doi: 10.1155/2020/8649794, Epub 2020/11/10

Salem et al. 2019 Salem R, Padia SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, Hamilton B, Herman J, Kappadath SC, Leung T, Portelance L, Sze D, Garin E. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jul;46(8):1695-704, doi: 10.1007/s00259-019-04340-5, Epub 2019/05/18

Sartor et al. 2021 Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Perez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ, Investigators V. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-103, doi: 10.1056/NEJMoa2107322, Epub 20210623

Seidel und Kommission Pharmakotherapie der DGRh 2006 Seidel W, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. [Radiosynoviorthesis]. Z Rheumatol. 2006 May;65(3):239-44, doi: 10.1007/s00393-005-0011-6, Epub 2006/02/02

SSK 1996 Strahlenschutzkommission (SSK). Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiod-Therapie. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 142. Sitzung der SSK am 05./06.12.1996. Bekanntmachung im BAnz Nr. 68 vom 11.04.1997

SSK 2005 Strahlenschutzkommission (SSK). Radioimmuntherapie mit Y-90-Ibritumomab-Tiuxetan (Y-90-Zevalin®). Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 198. Sitzung der SSK am 17.02.2005. Bekanntmachung im BAnz Nr. 12 vom 18.01.2006

SSK 2009 Strahlenschutzkommission (SSK). Radionuklidtherapie mittels selektiver intraarterieller Radiotherapie (SIRT) und intravasale Bestrahlung mit offenen Radionukliden. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 236. Sitzung der SSK am 17./18.09.2009. http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2009/Radionuklidtherapie_SIRT.html

Stoll 2018 Stoll C. Landesinstitut für Arbeitsgestaltung des Landes Nordrhein-Westfalen. Entlassung von Patienten nach nuklearmedizinischer Therapie mit Lu-177. 2018

StrlSchG 2017 Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510) geändert worden ist

StrlSchV 2018 Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 29. November 2018. BGBl. I S. 2034, 2036, die durch Artikel 1 der Verordnung vom 27. März 2020 (BGBl. I S. 748) geändert worden ist

Strosberg et al. 2017 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Oberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E, Investigators N-T. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-35, doi: 10.1056/NEJMoa1607427, Epub 2017/01/12

Tennvall et al. 2007 Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, Bombardieri E, Bodei L, Giammarile F, Lassmann M, Oyen W, Brans B, Therapy Committee E, Oncology Committee E, Dosimetry Committee E. EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with 90Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Apr;34(4):616-22, doi: 10.1007/s00259-007-0372-y

Weber et al. 2022 Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, Gnesin S, Bodei L, Kracmerova T, Luster M, Garin E, Herrmann K. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Feb 11, doi: 10.1007/s00259-021-05600-z, Epub 11. 02. 2022

Anhänge

A-1 Radionuklid Tabellen

Die folgenden Tabellen geben eine kompakte Übersicht zu den wichtigsten kennzeichnenden Parametern der therapeutisch eingesetzten Radionuklide (Strahlungsarten, -energien und Halbwertszeiten), zu eventuell vorhandenen Begleitnukliden sowie zu den beim Zerfall entstehenden Zerfallsnukliden. Für ergänzende Informationen zum Strahlenschutz beim Umgang mit diesen Nukliden sei unter anderem auf einschlägige Hinweise und Berichte des BfS beim Umgang mit Betastrahlern (BfS 2013), der SSK zu Berechnungsgrundlagen für die Ermittlung von Körper-Äquivalentdosen bei äußerer Strahlenexposition (SSK 2018) und auf das ‚Radionuclide and Radiation Protection Data Handbook' (Delacroix et al. 2002) verwiesen.

A-1.1 Yttrium-90

Angewandte(s) Nuklid(e)	**Bezeichnung**	**Art der Strahlung (%α, %β, %γ)**	**Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)**	**Halbwertszeit(en)**
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Yttrium-90	β^- (100 %)	β^-: 2280,1 keV (99,98 %) ($^{90}Y \rightarrow {}^{90}Zr$) β^+: (0,0032 %)	64 h (2,7 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	Keine ^{90}Y-Therasphere: A: Yttrium-91 B: Yttrium-88 C: Chrom-51	A: β^- (100 %) B: EC β^+ (100 %) C: EC (100 %)	A: β^-: 1544,8 keV (100 %) ($^{91}Y \rightarrow {}^{91}Zr$) (stabil) B: γ: 898,0 keV (93,7 %) γ: 1836,1 keV (99,2 %) ($^{88}Y \rightarrow {}^{88}Sr$) (stabil) C: EC: 752,7 keV (90,02 %) γ: 320,1 keV (10 %) ($^{51}Cr \rightarrow {}^{51}V$) (stabil)	A: 58,5 d B: 106,7 d C: 27,7 d
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Zirkonium-90 (stabil)			

A-1.2 Iod-131

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Iod-131	β^- (100 %) γ (100 %)	β^-: 606,3 keV (89,9 %) β^-: 333,8 keV (7,3 %) β^-: 247,9 keV (2,1 %) : γ: 364 keV (81,7 %) γ: 637 keV (7,2 %)	192,6 h (8,0 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	Keine			
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	A: Xenon-131 (stabil) B: Xenon-131m	B: IT (100 %)	B: γ: 163,9 keV (1,9 %) (^{131m}Xe→ ^{131}Xe) (stabil)	B: 11,8 d

A-1.3 Samarium-153

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Samarium-153	β^- (100 %)	β^-: 808,2 keV (17,5 %) β^-: 705,0 keV (49,6 %) β^-: 635,4 keV (32,2 %) γ: 103,2 keV (30 %)	46,3 h (1,9 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	A Europium-152 B:Europium-154 C Europium-155 D Europium-156	A: EC (72,1 %) β^+ (< 1 %) β^- (27,9 %) B: β^- (99,98 %) EC β^+ (0,02 %) C: β^- (100 %) D: β^- (100 %)	A: EC: 344,5 keV (24,9 %) EC 640,5 keV (17,4 %) EC 788,4 keV (21,7 %) β^-: 695,6 keV (13,8 %) B: β^-: 570,9 keV (36,3 %) 840,6 keV (16,8 %) 1845,3 keV (10 %) C: β^-: 146,8 keV (47 %) β^- 165,6 keV (25 %) β^- 192,1 keV (8.1 %) β^- 252,1 keV (17.6 %) (^{154}Eu→ ^{154}Gd) (stabil) D: β^- 485,0 keV (29 %) β^- 2451,0 keV (32 %) β 264,2 keV (10,3 %)	A: 13,5 a B: 8,6 a C: 4,7 a D: 15,2 d
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Europium-153 (stabil)			

A-1.4 Holmium-166

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Holmium-166	β^- (100 %)	β^-: 1854,9 keV (50,0 %) β^-: 1774,3 keV (48,7 %) γ: 80,6 keV (6,7 %)	26,8 h (1,1 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	Holmium-166m	β^- (100 %)	β^-: 1315,4 keV (3,0 %) β^-: 73,9 keV (76,4 %) β^-: 33,3 keV (17,7 %) γ: 184,4 keV (72,6 %) 280,4 keV (29,7 %)	$4{,}38 \cdot 10^5$ d (1 200 a)
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Erbium-166 (stabil)			

A-1.5 Erbium-169

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Erbium-169	β^- (92,5 %) EC (7,5 %)	β^-: 351,1 keV (55,0 %) β^-: 342,69 keV (45,0 %)	225,4 h (9,4 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	Ytterbium-169 (1,4 %)	EC (100 %)	β^-: 592,8 keV (3,7 %) β^-: 529,7 keV (83,2 %) γ: 307,7 keV (10,05 %) 198,0 keV (35,8 %) 130,5 keV (11,3 %) 109,8 keV (17,5 %)	768,6 h (32,0 d)
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Thulium-169 (stabil)			

A-1.6 Lutetium-177

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Lutetium-177	β^- (100 %)	β^-: 498,3 keV (78,6 %) γ: 208,36 keV (11 %) 112,9 keV (6,4 %)	159,5 h (6,7 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %) Hinweis: entstehen nur bei Herstellung über folgenden Weg: ^{176}Lu(n, γ)^{177}Lu keine Entstehung bei indirekter Produktion: ^{176}Yb (n, γ)^{177}Yb → ^{177}Lu	Lutetium-177m (ca. 0,02 % bei nicht trägerfreiem ^{177}Lu)	β^- (78,3 %) IT (21,7 %)	β^-: 153,0 keV (61,3 %) γ: 208,4 keV (57,7 %) 228,5 keV (37,0 %) 113,0 keV (20,4 %) 378,5 keV (29,7 %) 418 keV (21,3 %)	160,4 d
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Hafnium-177 (stabil)			

A-1.7 Rhenium-186

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Rhenium-186	β^- (92,5 %) EC (7,5 %)	β^-: 1069,5 keV (71,0 %) β^-: 932,3 keV (21,5 %) β^-: 581,6 keV (5,8 %) γ: 137,2 keV (9,42 %)	89,2 h (3,7 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	A: Rhenium-184 B: Rhenium-188	A: EC β^+ (100 %) B: Siehe Tabelle A-1.8	EC: 579,7 keV (76,1 %) 477,0 keV (17,6 %) $^{184}Re \rightarrow {}^{184}W$ (stabil) B: Siehe Tabelle A-1.8	A: 38,2 d
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	A: Osmium-186 (nahezu stabil) B: Wolfram-186 (stabil)			A: 10^{15} a

A-1.8 Rhenium-188

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Rhenium-188	β^- (100 %)	β^-: 2120,4 keV (71,1 %) β^-: 1965,4 keV (25,6 %) γ: 155,0 keV (15,1 %)	17,005 h (0,7 d)
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	-[14]			
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	A: Osmium-188 (stabil)			

[14] Eine Verunreinigung mit Wolfram-188 ist möglich, da Gewinnung aus dem ^{188}W/^{188}Re-Generator; entsprechende Angaben in sind in der Literatur nicht verfügbar.

A-1.9 Radium-223

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Radium-223	α (100 %)	α: 5979,3 keV (100 %) $^{223}Ra \rightarrow {}^{219}Rn$ α: 6946,1 keV (100 %) $^{219}Rn \rightarrow {}^{215}Po$ α: 7526,4 keV (100 %) $^{215}Po \rightarrow {}^{211}Pb$ α: 6750,5 keV (99,7%) $^{211}Bi \rightarrow {}^{207}Tl$ β^-: 1 423,0 keV (100 %) $^{207}Tl \rightarrow {}^{207}Pb$ β^-: 1 370,0 keV (100 %) $^{211}Pb \rightarrow {}^{211}Bi$ γ: 154 keV (5,6 %) γ: 269 keV (13,7 %) Röntgen-Quanten 81,1 keV (15,2 %) 83,7 keV (25,6 %)	273,6 h (11,4 d) 4,0 s 1,8 ms 2,1 min 4,8 min 36,1 min
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	A: Thorium-227 B: Actinium-227	A: α (100 %) B: β^- (98,6 %) B: α (1,4 %)	A: α: 6446,4 keV (100 %) $^{227}Th \rightarrow {}^{223}Ra$ B: β^-: 44,8 keV (98,6 %) $^{227}Ac \rightarrow {}^{227}Th$ β^-: 44,8 keV (99,9 %) $^{223}Fr \rightarrow {}^{223}Ra$ α: 5042,2 keV (1,4 %) $^{227}Ac \rightarrow {}^{223}Fr$	A: 449,28 h (18,7 d) B: 21,7 a
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Blei-207 (stabil)			

A-1.10 Actinium-225

Angewandte(s) Nuklid(e)	Bezeichnung	Art der Strahlung (%α, %β, %γ)	Wichtige Umwandlungsenergien (α, β, γ)	Halbwertszeit(en)
Zur Markierung bzw. pur verwendetes (Wirk-)Nuklid	Actinium-225	α (100 %)	α: 5935,2 keV (100 %) $^{225}Ac \rightarrow {}^{221}Fr$ α: 6457,9 keV (100 %) $^{221}Fr \rightarrow {}^{217}At$ α: 7201,9 keV (99,9 %) $^{217}At \rightarrow {}^{213}Bi$ α: 5982,0 keV (2,1 %) $^{213}Bi \dashrightarrow {}^{209}Tl$ α: 8537,0 keV (100 %) $^{213}Po \rightarrow {}^{209}Pb$ β^-: 1427,0 keV (97,9 %) $^{213}Bi \rightarrow {}^{213}Po$ β^-: 3982,0 keV (100 %) $^{209}Tl \rightarrow {}^{209}Pb$ β^-: 644,2 keV (100 %) $^{209}Pb \rightarrow {}^{209}Bi$ γ: 440 keV (25,9 %) → ^{213}Bi 218 keV (11,4 %) → ^{221}Fr	237,6 h (9,9 d) 4,9 min 32,3 ms 45,6 min 4,3 µs 45,6 min 2,2 min 3,3 h
Begleitnuklide im applizierten Präparat (Anteil %)	-[15]			
Zerfallsnuklide im Körper (A/B/C..)	Bismut-209 (nahezu stabil)			$1{,}9 \cdot 10^{19}$ a

Alle Daten gemäß ‘The Lund/LBNL Nuclear Data Search’ (Table of Radioactive Isotopes) (http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/).

[15] Keine relevanten Angaben in Literatur; Thorium-229 möglich, aber bisher nicht nachgewiesen; siehe auch: Hesse L. Bestimmung der Radionuklidreinheit nuklearmedizinischer Präparate. [Masterarbeit]. Universität Dresden. 2020; Töchter im Gleichgewicht, da kurzlebig, Zeitpunkt bis zum Gleichgewicht: ^{221}Fr → 21min; 213Bi → 201 min

Literatur

BfS 2013 Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Strahlenschutz beim Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin. https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/fachinfo/strahlenschutz-umgang-mit-betastrahlern.pdf?__blob=publicationFile&v=8, zuletzt aufgerufen am 27.06.2021

Delacroix et al. 2002 Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P, Hickman C. Radionuclide and radiation protection data handbook 2nd edition (2002). Radiat Prot Dosimetry. 2002;98(1):9-168, doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006705, Epub 2002/03/28

SSK 2018 Strahlenschutzkommission (SSK). Grundlagen zur Begründung von Grenzwerten für beruflich strahlenexponierte Personen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet im Umlaufverfahren am 7. September 2018. Bekanntmachung im BAnz AT 14.11.2019 B5

A-2 Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
CT	Computertomografie
CUP	Cancer of unknown primary (unbekannter Primärtumor)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DOTATATE	DOTA-(Tyr^3)-octreotate
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotide, Edotreotid
DRG	Diagnosis Related Groups
DTC	Differentiated thyroid carcinoma (*differenziertes Schilddrüsenkarzinom*)
EANM	European Association of Nuclear Medicine (*Europäische Vereinigung für Nuklearmedizin*)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTMP	Ethylenediamine tetra(methylene phosphonic acid) (*Ethylendiamintetra(methylphosphorsäure)*)
FDG	Fluor-Desoxyglukose
GEP-NET	Gastro-Entero-Pankreatische Neuroendokrine Tumoren
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA-DOTATATE	DOTA-3-iodo-Tyr3-octreotate
HWZ	Halbwertszeit
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LSSt	Landessammelstelle
MAA	Markiertes makroaggregiertes Albumin
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer (*metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom*)
MD	Medizinischer Dienst der Krankenkassen

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MINEN	Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms
MRT	Magnetresonanztomografie
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society
NET	Neuroendokriner Tumor
NSz	Nierenszintigraphie
NYHA	New York Health Association
PDTC	Poorly differentiated thyroid carcinoma (*schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom*)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapy
PFS	progressionsfreien Überlebens
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-I&T	PSMA-Imaging & Therapie
RA	Rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand
REILD	Radioembolization Induced Liver Disease
rhTSH	Recombinant human Thyreoidea-stimulierendes Hormon
RI	Radioiod
RIT	Radioiodtherapie
RJT	Radiojodtherapie
RLT	Radioligandentherapie
RSO	Radiosynoviorthese
SIR-spheres	Selektive Interne radio-spheres
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz

StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
TARE	transarterielle Radioembolisation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon - Thyreotropin
Zevalin	Ibritumomab-Tiuxetan

A-3 Glossar

Abfall, radioaktiver	Radioaktive Stoffe, die beseitigt werden sollen oder aus Strahlenschutzgründen geordnet beseitigt werden müssen (Koelzer 2019**http://dx.doi.org/10.5445/KSP/1000088491)**.
Aktivität	Aktivität ist die Zahl der pro Zeit in einer radioaktiven Substanz zerfallenden Atomkerne. Die Einheit für die Aktivität ist die reziproke Sekunde mit dem besonderen Einheitennamen Becquerel, Kurzzeichen: Bq. 1 Becquerel entspricht dem Zerfall eines Atomkerns pro Sekunde. Die früher übliche Einheit der Aktivität war Curie, Kurzzeichen: Ci. 1 Ci entspricht $3{,}7 \cdot 10^{10}$ Bq. **Hinweis** „Aktivität“ benennt die physikalische Größe der Anzahl von Zerfällen pro Zeit, „Radioaktivität“ ist die Eigenschaft bestimmter Nuklide, sich umzuwandeln (nach: (Koelzer 2019)).
Becquerel	Becquerel (Bq) ist die SI-Einheit der Aktivität. Das Einheitenzeichen ist Bq. Definition: 1 Bq = $^{-1}$. Die alte Einheit der Aktivität ist das Curie (Ci). Für den Zusammenhang zwischen den Einheiten gilt: 1 Ci = $3{,}7 \cdot 10^{10}$ Bq.
CT	CT Computertomografie ist ein Verfahren, bei dem aus den Absorptionswerten von durch den Körper tretenden Röntgenstrahlen Schnittbilder berechnet werden. Durch Rekonstruktion einer Vielzahl aus verschiedenen Richtungen aufgenommenen Projektionsdaten eines Objektes werden digitale Querschnittsbilder des Körpers erzeugt. Durch schrittweise oder kontinuierliche Verschiebung des Körpers in Längsrichtung können dreidimensionale Bilddatensätze von Körperregionen erzeugt werden. Die CT ist das bildgebende Verfahren mit der höchsten kollektiven Strahlenexposition.
Dosimetrie	Als Dosimetrie bezeichnet man verschiedene Methoden, wie z. B. Mess- oder Berechnungsverfahren, Prozesse zur Bestimmung der durch ionisierende Strahlung erzeugten Dosis (Rühle et al. 2009).

Halbwertszeit, physikalische

Die Halbwertszeit t_R eines Radionuklids R ist diejenige Zeitspanne, in der dessen Aktivität auf die Hälfte abnimmt.

$$t_R = \frac{\ln 2}{\lambda_R}$$

Dabei ist λ_R die Zerfallskonstante des Radionuklids R. Nach Ablauf von drei Halbwertszeiten sind noch ca. 10 %, nach sieben Halbwertszeiten noch ca. 1 % und nach zehn Halbwertszeiten noch ca. 0,1 % einer Ausgangsaktivität vorhanden. Die Halbwertszeiten von Radionukliden reichen von weniger als 10^{-12} s bis zu mehr als 10^{12} a (Rühle et al. 2009).

In-House Herstellung

Als In-House Herstellung von Radiopharmaka bezeichnet man die Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln zur Anwendung innerhalb der eigenen Einrichtung. Diese kann z. B. in nuklearmedizinischen Abteilungen von Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen, niedergelassenen Praxen etc. stattfinden.

Eigenherstellung

Synonym zu In-House Herstellung.

Erlaubnisfreie Herstellung

Herstellung des Radiopharmakons durch den anwendenden Arzt oder unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung auf der Rechtsgrundlage des § 13 Absatz 2b des AMG.

Freigabe

Unter Freigabe versteht man den Verwaltungsakt, durch den geringfügig radioaktives Material sowie geringfügig radioaktive bewegliche Gegenstände, Gebäude, Bodenflächen, Anlagen oder Anlagenteile aus der atom- oder strahlenschutzrechtlichen Überwachung entlassen werden (BfS 2019).

Freimessen

Freimessen radioaktiver Klinikabfälle ist ein Messtechnischer Nachweis für die behördliche Freigabe. Radioaktive Abfälle werden freigemessen, wenn ihre Radioaktivität so gering ist, dass sie den sonstigen Klinikabfällen zugerechnet und dann entsprechend behandelt bzw. deponiert werden können. Die Freimessung kann unter Umständen eine vorangegangene Zwischenlagerzeit erfordern, damit Abfälle mit kurzen Halbwertszeiten während der Zwischenlagerung – in diesem Fall auch Abklingzeit genannt – ihre Aktivität verlieren (nach (BfS n.d.)).

Nuklearmedizin

Das Gebiet Nuklearmedizin umfasst die Anwendung radioaktiver Substanzen, sonographischer und kernphysikalischer Verfahren zur Funktions- und Lokalisationsdiagnostik von Organen, Geweben und Systemen, für die Erkennung und Verlaufsbeurteilung von Krankheiten sowie die Behandlung mit offenen Radionukliden sowie die Belange des Strahlenschutzes (Bundesärztekammer 2018).

Offene radioaktive Stoffe	Offene radioaktive Stoffe sind alle radioaktiven Stoffe mit Ausnahme der umschlossenen radioaktiven Stoffe (StrlSchG 2017).
Organ-Äquivalentdosis	Die Organ-Äquivalentdosis H_T ist das Produkt aus der mittleren Energiedosis in einem Organ, Gewebe oder Körperteil und dem Strahlungs-Wichtungsfaktor w_R nach ICRP. Die Werte des Strahlungs-Wichtungsfaktors w_R nach ICRP richten sich nach Art und Qualität der Strahlung (Photonen, Elektronen, Neutronen, Protonen, Alpha-Teilchen).
PET(-Studie)	Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, bei dem über die Verteilung schwach radioaktiver Substanzen biochemische und physiologische Funktionen abgebildet werden. Heute in der medizinischen Diagnostik fast ausschließlich als Kombination mit CT als PET-/CT im Einsatz.
Radioaktiver Stoff	Radioaktive Stoffe (Kernbrennstoffe und sonstige radioaktive Stoffe) im Sinne dieses Gesetzes sind alle Stoffe, die ein Radionuklid oder mehrere Radionuklide enthalten und deren Aktivität oder spezifische Aktivität nach den Regelungen dieses Gesetzes oder einer auf Grund dieses Gesetzes von der Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates erlassenen Rechtsverordnung nicht außer Acht gelassen werden kann (StrlSchG 2017, § 3 Abs. 1).
Radioligandentherapie	Ein Radioligand ist eine mit einem Radionuklid markierte Substanz, die als Ligand an ein Zielprotein, beispielsweise einen Rezeptor, der Zielzelle binden kann. Dies erlaubt in der Radioligandentherapie den gezielten Transport der Radioaktivität an den Zielort.
Radionuklid	Als Radionuklid bezeichnet man ein radioaktives Nuklid im Grundzustand oder metastabilen Zustand. Es wird durch die Angabe des Elementsymbols sowie der zugehörigen Massenzahl gekennzeichnet, z. B. ^{90}Sr, ^{99m}Tc (Rühle et al. 2009).
Radionuklidtherapie	Therapie unter Anwendung von offenen Radionukliden.
Radiopharmakon	Radiopharmakon ist ein synonymer Begriff für „radioaktives Arzneimittel“ (von griech. pharmakon Droge, Arznei). Radioaktive Arzneimittel sind Arzneimittel, die radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaften angewendet zu werden. Radiopharmaka sind von Gesetzes wegen Arzneimittel. In aller Regel haben sie keine pharmakologische Wirkung (nach (AMG 2005, § 4 Abs. 8 S. 1)).
Radiopharmazie	Unter Radiopharmazie versteht man die Entwicklung, Herstellung und Qualitätsprüfung von Radiopharmaka.

Sievert	Das Sievert ist die SI-Einheit der Äquivalentdosis, der Organ-Äquivalentdosis und der effektiven Dosis. Das Einheitenzeichen ist Sv. Definition: 1 Sv = 1 J kg^{-1} Die alte Einheit der Äquivalentdosis ist das Rem (rem). Für den Zusammenhang zwischen den Einheiten gilt: 1 Sv = 100 rem Ebenso gilt für die Äquivalentdosisleistung: 1 Sv s^{-1} = 100 rem s^{-1} (nach: Rühle et al. 2009)
Sponsor (medizinische Forschung)	Der Sponsor einer klinischen Studie ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und die Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt. Dies umfasst auch die strahlenschutzrechtlich korrekte Durchführung von Studien nach StrlSchG 2017 §§ 31 – 37.
Therapiezyklus	Eine nuklearmedizinische Therapie wird häufig in Intervallen, sogenannten Zyklen, durchgeführt, wobei Behandlungsphasen mit Behandlungspausen abwechseln. In einem Zyklus wird das Radiotherapeutikum verabreicht. Es schließt sich eine Behandlungspause von mehreren Tagen, Wochen oder Monaten an. In der Behandlungspause soll der Körper die Möglichkeit bekommen, angegriffenes normales Gewebe zu regenerieren, das sich meist schneller von einer nuklearmedizinischen Therapie erholen kann als Tumorgewebe (nach: Deutsche Krebsgesellschaft n.d.))
Theragnostik (auch: Theranostik, auch Radiotheranostik)	Das Konzept der Theragnostik beruht darauf, dass ein spezifischer Mechanismus der Anreicherung eines Wirkstoffes/ Radiopharmakons, für die Diagnostik und Therapieauswahl sowie gleichermaßen auch für die Therapie selbst zur Anwendung kommt. Für den jeweiligen diagnostischen Test wird derselbe Bindungsmechanismus und ggfs. Trägerstoff wie für die Therapie genutzt, teils aber mit jeweils anderer Radionuklid-Markierung. Vor der Gabe eines therapeutischen Radiopharmakons kann dabei die zu erwartende Verteilung und Anreichung mittels des diagnostischen Verfahrens überprüft werden.
Tumor	Tumoren sind unkontrollierte Gewebeneubildungen und können in vielen Körpergeweben auftreten. Es gibt genetische Faktoren, die eine Tumorbildung begünstigen können. Die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung kann durch ionisierende Strahlung erhöht sein. Im Falle einer Neoplasie (Neubildung von Körpergewebe) erfolgt die Einteilung nach dem biologischen Wachstumsverhalten und nach dem Ursprungsgewebe. In Abhängigkeit von der Fähigkeit Metastasen auszubilden, unterscheidet man zwischen benignen (gutartigen), malignen und semimalignen Tumoren. Maligne Tumoren werden häufig als Krebs bezeichnet.

Referenzen zum Glossar

AMG 2005 Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist

BfS 2019 Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Freigabe. Strahlenschutz-standpunkt. https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/freigabe.pdf, zuletzt aufgerufen am 25.10.2022

BfS n.d. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Glossar. https://www.bfs.de/DE/service/glossar/glossar_node.html, zuletzt aufgerufen am 25.10.2022

Bundesärztekammer 2018 Bundesärztekammer. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Aus-Fort-Weiterbildung/Weiterbildung/20220625_MWBO-2018.pdf, zuletzt aufgerufen am 25.10.2022

Deutsche Krebsgesellschaft n.d. Deutsche Krebsgesellschaft. ONKO-Internetportal. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/onko-internetportal.html, zuletzt aufgerufen am 25.10.2022

Koelzer 2019 Koelzer W. Lexikon zur Kernenergie. KIT Scientific Publishing, ISBN 978-3-7315-0881-6

Rühle et al. 2009 Rühle H, Kanisch H, Vogl K, Keller H, Bruchertseifer F, Schkade U-KW, H. Glossar zu den Messanleitungen für die Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer StrahIung. https://www.bmuv.de/fileadmin/Daten_BMU/Download_PDF/Strahlenschutz/strlsch_messungen_glossar.pdf, zuletzt aufgerufen am 25.10.2022

StrlSchG 2017 Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510) geändert worden ist