

Arbeitsanweisung – Radium-223-Dichlorid (Xofigo® Fa. Bayer)

Verwendetes Isotop: Radium-223-Dichlorid mit einer HWZ von 11,4 Tagen, Alphastrahler, knochenaffines Radiopharmakon, DNA-schädigende Wirkung.

Reichweite der Alphapartikel <100 µm.

Applizierte Aktivität: 50 kBq/kg Körpergewicht.

Anwendungsschema: 6 x aufeinander folgende i.v.-Applikationen alle 4 Wochen.

Bezugnahme auf die Zulassungsstudie von **Parker C. et al** „*Alpha-Emitter-Radium-223 N. survival in metastatic Prostate scans*“ Publikation erschienen im New England Journal of Medicine am 18. Juli 2013 (N Engl J Med 2013; 369:213-223).

In einer randomisierten Doppelblind-Placebo-kontrollierten Phase III – Studie wurden 921 Patienten eingeschlossen, welche in einem Verhältnis von 2 :1 der Verum- bzw. Placebogruppe zugeordnet wurden. Die Patienten erhielten nach Protokoll 6 Einzelgaben zu je 50 kBq/kg Körpergewicht alle 4 Wochen mit max. 6 Einzelgaben.

In einer aktualisierten Analyse von 921 Patienten zeigte sich ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben in der Verumgruppe (median 14,9 Monate gegenüber 11,3 Monaten in der Placebogruppe), weshalb nach Analyse die Randomisierung aufgehoben wurde und auch die Patienten in der Placebogruppe Radium-223 bekamen. Darüber hinaus kam es in der Radium-223-Gruppe zu einer Verbesserung der körperlichen Allgemeinsituation, sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Laborparameter (alkalische Phosphatase, PSA) und auch symptomatische Ereignisse in Bezug auf patholog. Knochenfrakturen konnten hintangehalten werden. Die Auswertung der Lebensqualität nicht zuletzt aufgrund der Abnahme der Knochenschmerzen zeigte ebenfalls eine deutliche Verbesserung.

In Bezug auf die Sicherheit der Substanz konnte gezeigt werden, dass weder in Bezug auf hämatologische wie auch nicht-hämatologische Veränderungen kein Unterschied in der Placebo- bzw. Verumgruppe beobachtet wurde. Schwerwiegende Ereignisse traten insgesamt bei ca. 5% der Patienten auf; dazu zählten Krankheitsprogression, Knochenschmerzen, Anämie und Rückenmarkskompression.

Einschlusskriterien:

1. Histologisch nachgewiesenes Npl. prostatae
2. Progressiver Verlauf, kastrationsresistent (Serum Testosteron ≤ 50 ng/dl oder $\leq 1,7$ nmol/l) nach bilateraler Orchiektomie bzw. unter medikamentöser Kastration
3. Zwei oder mehr nachgewiesene Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie)
4. Keine viszerale Metastasen, Lymphknotenmetastasen ≤ 3 cm
5. Nach Docetaxel-Therapie bzw. wenn keine Docetaxel-Therapie möglich oder gewünscht ist
6. Symptomatische Erkrankung mit Analgetika-Einnahme und/oder Bestrahlung wegen Knochenschmerzen innerhalb der letzten 12 Wochen

7. PSA ≥ 5 ng/ml, steigender Wert nachgewiesen durch 2 Bestimmungen in zeitlichem Abstand von 12 Wochen
8. Karnofsky-Index ≥ 70 (ECOG 0-2)
9. Geschätzte Lebenserwartung von mind. 6 Monaten bzw. länger
10. Ausreichende Knochenmarksreserve sowie ausreichende Leber- und Nierenfunktion (Kooperation und interdisziplinäre Betreuung der Patienten mit FA für Onkologie)

Ausschlusskriterien:

1. Chemotherapie innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. massive systemische Folgeerscheinungen hervorgerufen durch eine Chemotherapie ohne Zeichen einer Erholung (relative KI).
2. Innerhalb der letzten 4 Wochen zurückliegende großflächige Teilkörperbestrahlung
3. Systemische Radionuklidtherapie innerhalb der letzten 24 Wochen (relative KI)
4. Bluttransfusion oder Erythropoetin-ähnliche Mittel innerhalb der letzten 4 Wochen (relative KI)
5. Maligne Lymphadenopathie (Durchmesser >3 cm in Kurzachsendurchmesser)
6. Viszerale Metastasen
7. Zweitkarzinom mit schlechterer Prognose quoad vitam als das Prostata-Ca
8. Beginnende oder bereits bestehende Rückenmarkskompression

Welche Untersuchungen sind vor Therapiebeginn durchzuführen:

1. Skelettszintigraphie bzw. ^{18}F -Natriumfluorid-PET (Metastasennachweis)
2. CT Thorax/Abdomen, fakultativ ^{18}F -Cholin, ^{68}Ga -PSMA-PET/CT oder ^{11}C -Azetat-PET/CT (Ausschluss einer viszeralen Metastasierung)
3. Fakultativ MR der Wirbelsäule (bei Wirbelsäulenmetastasen zum Ausschluss einer Rückenmarkskompression)
4. Labor vor / während und nach Beendigung der Therapie: Blutbild, Differenzialblutbild, CRP, LFP, NFP, PSA, AP, Albumin, LDH

Untersuchungen nach Beendigung der Therapie:

1. Skelettszintigraphie und CT Thorax/Abdomen 3 Monate nach Beendigung
2. Fakultativ MR-Untersuchung spezieller Körperregionen, z.B. Wirbelsäule; PET/CT s. vorigen Absatz