

**Multizentrische, retrospektive Analyse
der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapie bei Patienten mit
metastasiertem, kastrationsresistentem
Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Carolin Gerke

aus Wickede (Ruhr)

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Hojjat Rahim Ahmadzadehfar
2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo G. H. Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.12.2021

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Prostatakarzinom	6
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
1.1.2 Diagnostik und Staging	6
1.1.3 Behandlungsmöglichkeiten	8
1.1.4 Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten PCa	9
1.2 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Therapie	12
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2 Systematischer Ablauf des Arbeitsprozesses	17
2.3 Datenerfassung	18
2.3.1 Überleben und prätherapeutische Parameter	18
2.3.2 Ansprechen auf die Behandlung	18
2.3.3 Toxizität	19
2.4 Prüfung der Studie	19
2.5 Statistische Methoden	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Überlebensanalyse	23
3.2.1 Einfluss von verschiedenen, prätherapeutischen Parametern auf das OS	24
3.2.2 Therapieansprechen	29

3.3	Toxizitätsanalyse	31
3.3.1	Laborparameter	31
3.3.2	Xerostomie	32
4.	Diskussion	33
4.1	Überleben	34
4.2	Toxizität	37
4.3	Limitierende Faktoren	39
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	40
5.	Zusammenfassung	41
6.	Abbildungsverzeichnis	42
7.	Tabellenverzeichnis	43
8.	Literaturverzeichnis	44
9.	Danksagung	55

Abkürzungsverzeichnis

¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALP	Alkalische Phosphatase
AR	Androgenrezeptor
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronischer Erhebungsbogen
ED	Erstdiagnose
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
mCRPC	metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Gesamtüberleben
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreie Überleben
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RLT	Radioligandentherapie
Tx	Therapiezyklus
WARMTM	World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy

1. Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland. Die Anzahl der Neuerkrankungen lag 2016 bei 58.780 Fällen und soll prognostisch für das Jahr 2020 auf 61.200 ansteigen (Robert Koch-Institut 2019). Weltweit ist das PCa die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Mortalitätsrate variiert stark je nach Land, in 46 Ländern ist das PCa die häufigste Krebstodesursache des Mannes (Bray et al. 2018). In Deutschland lag das PCa zuletzt mit 11,6 % (14.417 Todesfälle) an zweiter Stelle der krebsbedingten Sterbefälle (Robert Koch-Institut 2019). Die Inzidenzrate ist nach Einführung der prostataspezifischen Antigen-(PSA-)Wert Bestimmung in den 1990er Jahren deutlich angestiegen (Center et al. 2012). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (Hermann und Kraywinkel 2019).

Über die Ätiologie ist entgegen der Häufigkeit wenig bekannt. Zu den anerkannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCa zählen steigendes Alter, positive Familienanamnese, hormonelle Faktoren, ethnische Herkunft sowie exogene Faktoren wie Ernährung (Becker 2011, Bostwick et al. 2004).

1.1.2 Diagnostik und Staging

Beim PCa handelt es sich bei einer deutlichen Mehrzahl um Adenokarzinome und wird aufgrund der vorwiegenden Lokalisation in der peripheren Zone oft erst im lokal fortgeschrittenen Stadium symptomatisch (Hakenberg 2010). Zu den häufigen klinischen Symptomen zählen dann Miktionsbeschwerden wie Harnstrahlveränderungen, Pollakisurie, Nykturie und Dysurie; eine Hämaturie oder Hämospemie treten sehr selten auf (Kuefer 2004).

Für das Grading des Adenokarzinoms der Prostata wird der Gleason Score berechnet, der abhängig von der gewonnenen Probenart die Drüsenarchitektur des Gewebes beurteilt. Ein höherer Wert steht für einen schlechteren Grad der Entdifferenzierung (Hakenberg 2010, Mottet et al. 2020).

Metastasen treten am häufigsten in regionalen Lymphknoten und im Knochen auf, gefolgt von entfernt liegenden Lymphknoten und viszeralen Organen hier insbesondere Leber und Lunge (Gandaglia et al. 2014). In vielen Fällen kommt es erst beim Vorliegen von Fernmetastasen zu Krankheitssymptomen wie Knochenschmerzen, welche im Rahmen einer Skelettmetastasierung auftreten können (Kuefer 2004). Eingeteilt nach Altersgruppen zeigen deutsche Patienten ≥ 75 Jahre einen höheren Anteil primär metastasierter Tumore mit 12 % im Gegensatz zu 5 – 6 % bei den jüngeren Altersgruppen. Das relative 10-Jahresüberleben liegt im fortgeschrittenen Stadium ohne Fernmetastasen zwischen 68 – 79 %, mit Fernmetastasen nur bei etwa 15 %. Patienten im gleichen Erkrankungsstadium haben ähnliche relative Überlebensraten in den jeweiligen Altersgruppen (Hermann und Kraywinkel 2019).

In Anbetracht der späten Symptomatik des PCa werden jährliche Früherkennungsmaßnahmen ab 45 Jahren, oder ab 40 Jahren bei familiärer Disposition, empfohlen. Eine digital-rektale Untersuchung wird nach Aufklärung des Patienten um eine PSA-Wert Bestimmung ergänzt (Börgermann und Rübber 2006). PSA ist ein organspezifischer Marker, der neben dem Screening auch für die Verlaufskontrolle von PCa Patienten genutzt wird. Neben dem PCa kann der Wert durch viele weitere Ursachen (z.B. bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis) erhöht sein. Ab einem oberen Grenzwert von 4,0 ng/ml sollte eine weitere Abklärung erfolgen (Ohlendorf et al. 2017). Eine Biopsie wird zur Diagnosesicherung durchgeführt und erfolgt überwiegend transrektal. Für das weitere Staging kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) kann zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung genutzt werden. Eine Computertomographie (CT) hat eine geringe Sensitivität beim lokalen Staging und dient der Diagnostik von Fernmetastasen. Eine Skelettszintigraphie wird zur Detektion von Knochenmetastasen angewendet. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiv markierten Prostataspezifischen-Membranantigen(PSMA)-Liganden kann zur Metastasensuche in der Rezidivsituation bei therapeutischer Konsequenz erfolgen (Hakenberg 2010, Michel et al. 2016). Das PSMA-PET/CT ist die aktuell spezifischste Methode zum Nachweis eines PCa-Rezidivs. Es zeigt eine höhere Empfindlichkeit gegenüber der konventionellen Bildgebung und kann von entscheidender Bedeutung für die weitere Therapieplanung sein (Ahmadzadehfar et al. 2020, Hofman et al. 2020).

Das PCa hat einen hohen Kostenanteil in der Gruppe der Tumorerkrankungen in Deutschland und die Folgekosten unterscheiden sich deutlich je nach gewählter Behandlungsart (Reinhold et al. 2016, Schlender et al. 2018). Folglich ist es wichtig die optimale Position einer Behandlungsoption in der Therapierihenfolge zu finden.

1.1.3 Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung des PCa hat sich in den letzten Jahren aufgrund von technischen Fortschritten und Ergebnissen aus der molekularen Forschung zu einem interdisziplinären, individualisierten Behandlungsalgorithmus entwickelt (Dieffenbacher et al. 2018, Schwarzt et al. 2015). Für eine Therapieentscheidung werden tumorspezifische Faktoren wie PSA-Wert, Gleason Score, Staging und Grading sowie patientenspezifische Faktoren wie Alter bzw. Lebenserwartung, Komorbiditäten und Patientenwunsch betrachtet (Hakenberg 2010).

Zu den kurativen Therapieoptionen werden die „Active Surveillance“, radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie gezählt; die zugelassenen palliativen Ansätze umfassen Hormontherapie, „Watchful Waiting“, Chemotherapie und ergänzende Supportivmaßnahmen einschließlich einer Radium-223 Therapie zur Behandlung symptomatischer Knochenmetastasen (Michel et al. 2016).

Bei der „Active Surveillance“ handelt es sich um ein Vorgehen mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und einer zeitversetzten Intervention beim lokal begrenzten PCa mit geringem Risikoprofil, um eine Überbehandlung vermeiden zu können (Czeloth und Albers 2007). Die radikale Prostatektomie mit einer möglichen Lymphadenektomie beschreibt die Option einer chirurgischen Tumorentfernung des operablen, lokalisierten PCa mit guten onkologischen Langzeitergebnissen. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen Harninkontinenz und erektile Dysfunktion, welche die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können (Kranz et al. 2014). Die strahlentherapeutischen Verfahren des lokalen PCa umfassen eine Brachytherapie sowie eine perkutane Strahlentherapie in primärer und postoperativer Form. Die Behandlungen können nach Abwägung von patienten- und tumorbedingten Faktoren intensiviert und untereinander oder mit anderen Therapien kombiniert werden (Böhmer et al. 2010). Die therapeutische Effektivität der radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie wird als gleichwertig angenommen (Dieffenbacher et al. 2018). Palliative strahlentherapeutische

Verfahren werden häufig für eine Symptomkontrolle und lokale Remission eingesetzt (Michel et al. 2016).

Eine Hormontherapie im Sinne einer Androgendeprivation wird hauptsächlich im metastasierten Erkrankungsstadium eingesetzt. Zur Verfügung stehen eine chirurgische Kastration in Form einer beidseitigen Orchiektomie und medikamentöse Optionen mit luteinisierenden Hormon Releasing-Hormon-(LHRH-)Analoga und –Antagonisten, nichtsteroidale Antiandrogene sowie gegen den Androgenrezeptor(AR)-Signalweg gerichtete Medikamente. Neben hormonunabhängigen Toxizitäten kann es durch die antiandrogene Wirkung zu Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, metabolischen Störungen und kardiovaskulären Problemen kommen (Hoda et al. 2012). Eine weitere Möglichkeit ist das „Watchful Waiting“, eine langfristige Beobachtung mit abwartendem Vorgehen, wodurch behandlungsassoziierte Nachteile minimiert werden sollen und das bei einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren des Patienten zum Einsatz kommt (Boedefeld und Weißbach 2017).

Bei der Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens besteht neben den jeweiligen Optionen auch die Möglichkeit einer Kombination der Behandlungen (Hakenberg 2010).

1.1.4 Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten PCa

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC) ist durch einen steigenden PSA-Wert oder einen bildmorphologischen Progress unter antiandrogener Therapie bis auf Kastrationsniveau definiert (Von Amsberg et al. 2015). Spezifischer handelt es sich laut den Guidelines der European Association of Urology bei dem ersten Kriterium um ein gemessenes Serumtestosteron im Kastrationsbereich (< 50 ng/dl). Das zweite Kriterium sind drei konsekutiv steigende PSA-Werte, von denen zwei Werte > 50 % über dem Nadir liegen und im Abstand von einer Woche gemessen werden müssen, oder der radiologische Nachweis von ≤ 2 neuauftretenden Knochenmetastasen beziehungsweise einer Weichteilmetastase nach spezifischen Kriterien (Mottet et al. 2020). Zur Kastrationsresistenz kommt es bei der Mehrheit der Patienten durch eine Reaktivierung der Testosteron-Androgenrezeptor-Achse unter Therapie mit LHRH-Analoga oder -Antagonisten (Boegemann et al. 2017).

Die Veränderung vom hormonsensitiven zum kastrationsresistenten PCa im metastasierten Stadium kennzeichnet den Übergang in die letale Erkrankungsform (Heck

et al. 2017). Durch einen multimodalen Behandlungsalgorithmus ist jedoch bei vielen Patienten über Jahre eine Stabilisierung der Erkrankung bei zufriedenstellender Lebensqualität erreichbar (Dieffenbacher et al. 2018). Die Therapieansätze des metastasierten CRPC (mCRPC) sind palliativ und umfassen gegen den AR-Signalweg gerichtete Medikamente (Abirateron, Enzalutamid), taxanbasierte Chemotherapie (Docetaxel, Cabazitaxel), Radium-223 bei ossärer Metastasierung, sowie neuere Alternativen wie die PSMA-Radioligandentherapie (RLT), Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren und Immuntherapien (Knipper et al. 2019). Die optimale Therapiesequenz ist aufgrund einer unzureichenden Datenlage schwer zu bestimmen (Von Amsberg et al. 2015).

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) der neuen Generation (Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon, Enzalutamid) zeigt eine gute Wirksamkeit mit positivem Einfluss auf die Überlebenszeiten und einer insgesamt befriedigenden Verträglichkeit mit günstigem Nebenwirkungsspektrum (Michel et al. 2016). Laut Leitlinien sind die Hormontherapeutika als Erstlinientherapie bei asymptomatischen und gering symptomatischen Patienten oder im Anschluss an eine Chemotherapie mit Docetaxel indiziert. Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Abirateron zählen Herzerkrankungen, Bluthochdruck und Lebertoxizität (Ryan et al. 2015). Das Nebenwirkungsspektrum von Enzalutamid umfasst am häufigsten Fatigue, Rückenschmerzen, Arthralgien und Hitzewallungen (Beer et al. 2014).

Die Patienten entwickeln oft neben der Resistenz gegenüber der primären ADT (operativ/medikamentös), ebenfalls eine Resistenz gegenüber der ADT der neuen Generation aufgrund von AR-Modifikationen (Steinestel et al. 2019). Eine häufige Modifikation im Rezeptor ist die Splicevariante AR-V7, die zu einem Versagen der Therapie mit Enzalutamid und Abirateron führen kann (Antonarakis et al. 2014). Eine Resistenz gegenüber der ADT entwickelt sich im Schnitt nach 24 bis 36 Monaten (Knipper et al. 2019), andere Quellen geben kürzere Zeitspannen von 12 bis 18 Monaten an (Bouchelouche et al. 2010). In einer Studie lag das progressionsfreie Überleben unter ADT im metastasierten Stadium nur bei 11,2 Monaten (James et al. 2015).

Eine Chemotherapie wird taxanbasiert mit Docetaxel durchgeführt und bei deren Versagen auf Cabazitaxel umgestellt. Beide Chemolinien zeigen einen Überlebensvorteil sowie eine Schmerzreduktion bei den behandelten Patienten. Im Verlauf der Behandlung

können eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Neurotoxizität sowie allergische Reaktionen auftreten und die Therapie ist bei Knochenmarksinsuffizienz wie auch bei Leberfunktionsstörung kontraindiziert (Michel et al. 2016). Docetaxel wird beim mCRPC als Erstlinientherapie in den Leitlinien aufgeführt, da es in Studien einen signifikanten Überlebensvorteil und eine Verbesserung der Lebensqualität aufweisen konnte. Eine mediane Überlebenszeit von 19,2 Monaten im Vergleich zur bisherigen Therapie mit Mitoxantron mit einer Überlebenszeit von 16,3 Monaten wurde erreicht (Berthold et al. 2008). Nach einem Progress unter Docetaxel zeigte eine Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel eine mediane Lebensverlängerung von 2,4 Monaten im Vergleich zu Mitoxantron (De Bono et al. 2010). Aufgrund des hohen Toxizitätsprofils erfüllen PCa Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit eingeschränkter Organreserve die Therapievoraussetzungen oftmals nicht oder sie wird aufgrund der Nebenwirkungen abgelehnt (Boegemann et al. 2017). Die mCRPC Patienten durchlaufen verschiedene Sequenzen der Therapieansätze, allerdings sinkt die Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine AR-Signalweg gerichtete Medikation oder taxanbasierte Chemotherapie mit jeder weiteren Therapielinie (Knipper et al. 2019).

Eine weitere Möglichkeit ist die Radium-223 Therapie, die zur Behandlung von symptomatischen, ossären Metastasen eingesetzt wird. Radium-223 ist ein androgenrezeptorunabhängiger Alphastrahler, der sich als Calciummimetikum in Bereichen mit erhöhtem Umsatz, wie Knochenmetastasen, anreichert und überwiegend das Tumorgewebe durch die Strahlung zerstört. Aufgrund der Wirkungsweise kann es zu hämatotoxischen Nebenwirkungen kommen. Die Therapie konnte einen lebensverlängernden Effekt von 3,6 Monaten im Vergleich zum Placebo sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und Knochenschmerzen zeigen. Beim mCRPC findet die Radium-223 Therapie nach zwei vorausgehenden, systemischen Behandlungen Anwendung und ist bei Vorhandensein von Viszeralmetastasen sowie in Kombination mit Abirateron kontraindiziert (König et al. 2020).

Durch die genannten Einschränkungen der zugelassenen Therapieoptionen für mCRPC Patienten ist es erforderlich alternative Behandlungsmöglichkeiten zu finden.

Neue Therapeutika wie PARP-Inhibitoren oder Immuntherapien mit Vakzinen und Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben aktuell keine Zulassung in Deutschland für die Behandlung des PCa und werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt (Hofbauer et al. 2019).

Eine Therapie mit Lutetium-177-(¹⁷⁷Lu-)markierten PSMA-Radioliganden steht nach Ausschöpfen leitliniengerechter Therapieoptionen in Deutschland seit 2013 zur Verfügung und sollte nach Indikationsstellung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz angewendet werden (Fendler et al. 2016).

1.2 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapie

PSMA ist ein Transmembranprotein, das im PCa und dessen Metastasen stark überexprimiert wird (Perner et al. 2007). Das Protein wird neben dem Prostataepithel in weiteren benignen Geweben (u.a. Duodenalmukosa, eine Untergruppe der Nierentubuli, eine Teilpopulation von neuroendokrinen Zellen der Kolonkrypten) exprimiert, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß im Vergleich zu Prostatakarzinomzellen (Silver et al. 1997). Eine erhöhte PSMA-Expression korreliert mit der Tumoraggressivität, dem metastatischem Stadium und Krankheitsprogress (Ross et al. 2003). Aufgrund der Überexpression des PSMA-Proteins im Primärtumor sowie Metastasen wird es zu einem vielversprechenden Ziel in der Diagnostik und Therapie mit Radionukliden für mCRPC Patienten (Haberkorn et al. 2016).

Das PSMA wird in der RLT zur Zielstruktur, das mithilfe von α - bzw. β - Strahler markierten Liganden angesteuert wird. Nach Bindung an das PSMA-Protein werden die Liganden über Endozytose in die Zelle aufgenommen und führen zur Zerstörung der Tumorzellen (Heck et al. 2017, Rajasekaran et al. 2003). PSMA-617 ist der weltweit am meisten verwendete Ligand in der Therapie des PCa (Bögemann et al. 2020). ¹⁷⁷Lu ist das am häufigsten genutzte Radionuklid in der PSMA-RLT, das mit einer Maximalenergie von 0,5 MeV und einer mittleren Reichweite von 0,67 mm im Weichgewebe ideal für die Behandlung von Mikrometastasen geeignet ist (Ahmadzadehfar et al. 2020, Ruigrok et al. 2019). Die geringere Reichweite und Strahlendosis im Vergleich mit anderen Nukliden führt seltener zu einer Myelosuppression (Bouchelouche et al. 2016).

Tab. 1: Eigenschaften der häufig genutzten Radionuklide in der PSMA-RLT

Radionuklid	Emission ¹	Halbwertszeit	Maximalenergie	Reichweite ²
¹⁷⁷ Lu	β	6,7 Tage	0,5 MeV	max. 2,1 mm
⁹⁰ Y	β	2,7 Tage	2,3 MeV	max. 10 mm
¹³¹ I	β	8,0 Tage	1,0 MeV	max. 2,4 mm
²²⁵ Ac	α	9,9 Tage	5,9 MeV	max. 0,1 mm

¹ angegeben ist der, für die RLT genutzte, Hauptteil der Strahlung

² im Weichgewebe

Durch die gezielte Bestrahlung der Tumorherde wird das umgebende, gesunde Gewebe geschont (Lenzen-Schulte 2017). Folgende Voraussetzungen sollen vor dem Beginn einer RLT mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Regelfall vorliegen (Fendler et al. 2016):

1. histologisch nachgewiesenes PCa,
2. nicht resektable Metastasen,
3. Tumorprogress unter leitliniengerechter Therapie,
4. nachgewiesene PSMA-Expression des Tumors,
5. ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozytenzahl > 3 /nl, Thrombozytenzahl > 75 /nl),
6. normale bis gering eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin < 2 x oberer Referenzwert),
7. ausreichende Leberfunktion (AST oder ALT < 5 x oberer Referenzwert) &
8. > 6 Wochen Abstand zur letzten potenziell myelosuppressiven Therapie.

Eine hohe Aufnahme der Liganden durch eine unspezifische PSMA-Expression findet sich besonders in den Speicheldrüsen sowie der Niere, weshalb sie die dosislimitierenden Organe sind (Fendler et al. 2017). Begleitend zur RLT ist dementsprechend eine suffiziente Hydrierung zu beachten und es kann eine Kühlung der Speicheldrüsen mit konsekutiv vermindertem Blutfluss erfolgen, diesbezüglich ist die Datenlage jedoch noch unzureichend (Fendler et al. 2016). Die Nebenwirkungen der PSMA-RLT betreffen primär die Tränen- und Speicheldrüsen sowie das blutbildende Knochenmark, welche bis zu einem gewissen Grad reversibel sind, und umfassen das Auftreten von Übelkeit sowie Fatigue (Afshar-Oromieh et al. 2019, Heck et al. 2017). Die Verfahrensrichtlinie der

European Association of Nuclear Medicine (EANM) gibt eine Grad 3 – 4 Hämatotoxizität bei < 10 % und Grad 3 – 4 für die weiteren Kategorien (inklusive der Speicheldrüsenfunktion) bei < 5 % der Patienten in den retrospektiven Daten an (Kratochwil et al. 2019). In einzelnen Fällen zeigten Patienten mit niedrigen Ausgangswerten im Blutbild und diffuser Knochenmarkinfiltration schwerwiegende Grade der Hämatotoxizität, weshalb diese Patienten keine RLT mit ^{177}Lu erhalten sollten (Kratochwil et al. 2016).

Die aktuelle Evidenzlage zur PSMA-RLT basiert derzeit hauptsächlich auf retrospektiv erhobenen Daten. Bei den multimodal vorbehandelten Patienten zeigten sich verlängerte Überlebenszeiten sowie gute Ansprechraten bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Kreuzresistenzen zu den etablierten Vorbehandlungen sind nicht bekannt (Boegemann et al. 2017, Kratochwil et al. 2019). In einzelnen Phase-II-Studien bestätigten sich ähnliche Effekte mit etwas höherer Hämatotoxizität und es wurde ferner von einer Schmerzlinderung berichtet (Emmett et al. 2019, Hofman et al. 2018).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Das mCRPC ist ungeachtet wachsender Behandlungsmöglichkeiten mit einer schlechten Prognose assoziiert (Fendler et al. 2016). Frühere Studienergebnisse einer ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie bei mCRPC Patienten weisen auf eine effektive Behandlung mit günstigem Nebenwirkungsprofil hin. Die Ansprechraten sind entgegen dem fortgeschrittenen Stadium und der erheblichen Vorbehandlung der Patienten hoch (Baum et al. 2017). Die bisherigen Studien schlossen jedoch nur eine geringe Patientenzahl ein und der Einfluss vorangestellter Therapien ist aufgrund einer deutlichen Diversität nicht sicher zu bestimmen.

Diese Arbeit entstand in Kooperation mit der World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) und basiert auf den gesammelten Daten. Die Organisation plante eine multizentrische, retrospektive Analyse zur Bewertung einer ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie bei mehr als 300 Patienten („the 617 trial“). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Überlebenszeiten, der Ansprechraten und des Einflusses prätherapeutischer Parameter, insbesondere der vorangestellten Therapien, bei einem großen Patientenkollektiv. Neben den höhergradigen Nebenwirkungen einer Hämatotoxizität und Nephrotoxizität stellt sich die Frage nach den Häufigkeiten einer Mundtrockenheit, auch Xerostomie, die die Lebensqualität der Patienten beeinflussen kann.

Positive Ergebnisse können den Stellenwert einer RLT mit ^{177}Lu -PSMA bei mCRPC Patienten bekräftigen und einen unterstützenden Beitrag zur möglichen Abfolge der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten im Therapiealgorithmus leisten.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retrospektiven Analyse von 416 Patienten im Stadium des mCRPC, die in 11 verschiedenen Kliniken im Zeitraum von Februar 2014 bis August 2019 eine RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 erhalten haben. Das in dieser Studie zu untersuchende Patientenkollektiv erfüllte folgende Einschlusskriterien:

1. Alter > 18 Jahre,
2. dokumentierte, progrediente Erkrankung vor dem ersten Zyklus der PSMA-RLT, dargestellt durch PSA-Wert und/oder Bildgebung,
3. frühere Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid oder beiden Medikamenten, oder dokumentierter Krankheitsprozess unter laufender Therapie mit einem dieser Medikamente (vor der Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617),
4. PSMA-positive Metastasen (in PSMA-Diagnostik),
5. ECOG 0 – 2,
6. GFR > 40 mg/dl,
7. Verlaufsbeobachtung von mindestens 6 Monaten mit Beginn ab dem 1. Zyklus oder der Patient verstarb in diesem Zeitraum.

Die Ausschlusskriterien sahen im Detail wie folgt aus:

1. hormonsensitives PCa,
2. aktives Malignom neben dem PCa.

Eine ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie steht nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, gleichwohl war eine taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung nicht Teil der Einschlusskriterien. Im klinischen Alltag zeigte sich, dass es in den Zentren Patienten gab, die eine Chemotherapie ablehnten oder bei denen Kontraindikationen bestanden. Dementsprechend wurden die Patienten in Gruppen unterteilt: Patienten ohne taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung aufgrund einer Ablehnung, aufgrund von Kontraindikationen oder Patienten mit einer bzw. zwei taxanbasierten Chemolinien in der Vorbehandlung.

2.2 Systematischer Ablauf des Arbeitsprozesses

In der folgenden Übersicht sind die einzelnen Arbeitsschritte dargestellt.

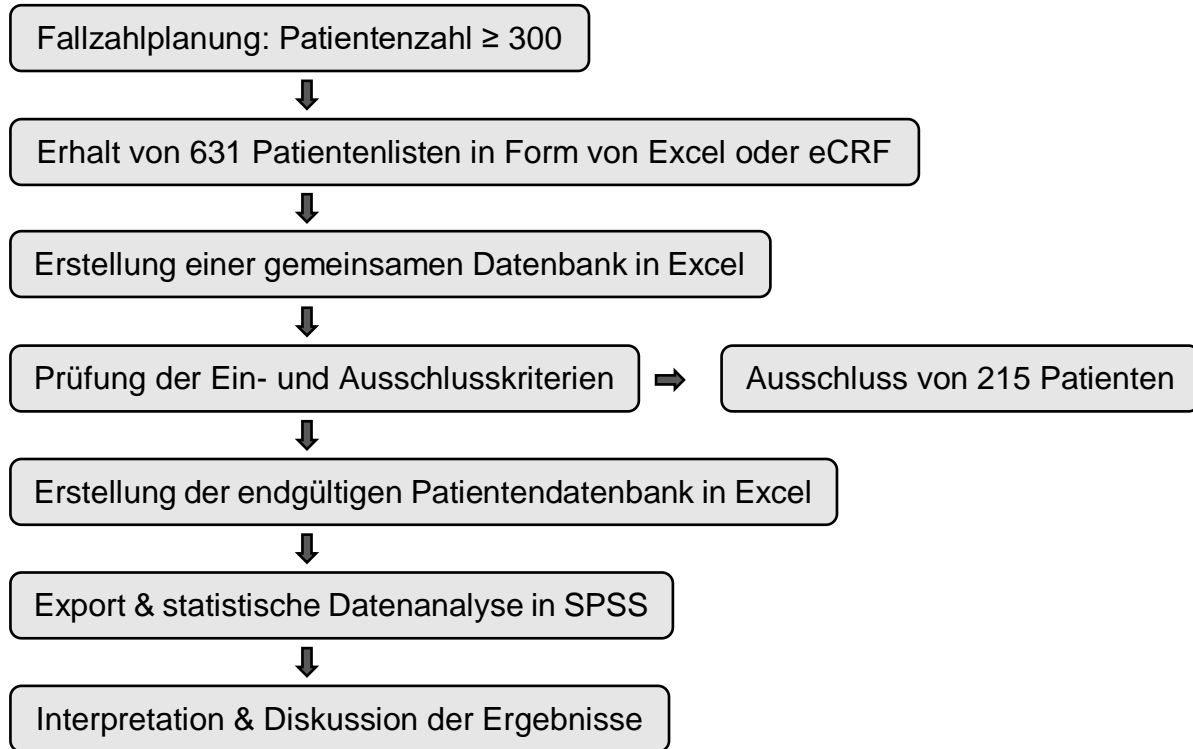


Abb. 1: Übersicht zum Ablauf des Arbeitsprozesses

Zu Beginn der Studie wurde eine Excel Tabelle sowie ein elektronischer Erhebungsbogen (eCRF) erstellt, welche an die verschiedenen Zentren geschickt und zur Erhebung der Daten genutzt wurden. Für die WARMTH Studie wurde die Mindestgröße des Patientenkollektivs auf 300 Patienten festgelegt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde am Standort Bonn anhand von bereitgestellten Patientenlisten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine eigene Liste erstellt und im Anschluss in Microsoft Excel übertragen und vervollständigt. Insgesamt konnten die Daten von 131 Patienten aus Bonn in die Studie eingeschlossen werden. In einer Studienreise im Zusammenhang mit dieser Dissertation an den Standort Heidelberg wurden ebenfalls Daten gesammelt; hieraus konnten zu späterem Zeitpunkt 17 Patienten mit in das Kollektiv aufgenommen werden. Zugesandte eCRF von 22 Patienten aus dem teilnehmenden Zentrum in Südafrika wurden eigens in die entsprechende Excel Tabelle übertragen.

Die weiteren anonymisierten Daten aus den anderen teilnehmenden Zentren wurden an die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn geschickt und

hier gebündelt. Aus den übermittelten Daten ergab sich nach erneuter Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Datenvollständigkeit das endgültige Patientenkollektiv. Die Datenbank wurde in das Programm IBM SPSS Statistics (Version 26) übertragen. Mit diesem Programm erfolgte im Anschluss die gesamte, eigenständige Analyse der Daten sowie nachfolgend die Interpretation der Ergebnisse.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Überleben und prätherapeutische Parameter

In dieser Arbeit wurden das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) betrachtet.

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ und dem Todeszeitpunkt, unabhängig davon ob es sich um eine tumorassoziierte Todesursache handelt. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Studie am Leben ist, wird sich auf den Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme bezogen. Die folgenden prätherapeutischen Parameter wurden als mögliche prognostische Faktoren für das OS ausgewertet: Alter, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status, Gleason Score, das Vorhandensein von Knochen-, Lymphknoten-, und Viszeralmetastasen (Leber-, Lunge- und Hirn) und die vorangestellten Therapien beim mCRPC: Abirateron und/oder Enzalutamid (vorbehandelt oder fortlaufend), taxanbasierte Chemotherapie und Radium 223-Therapie.

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten Zyklus mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ und dem Auftreten eines dokumentierten Progress oder dem Tod durch jedweden Grund. Ein Progress wurde durch einen steigenden PSA-Wert und/oder in der Bildgebung festgestellt.

2.3.2 Ansprechen auf die Behandlung

Wichtige Werte für einen Krankheitsprogress sind das PSA und die alkalische Phosphatase (ALP), welche vor einem jeweiligen Zyklus sowie im Rahmen der Nachsorge bestimmt wurden. Für ein Ansprechen auf die Behandlung wurde eine Abnahme des PSA-Wertes nach dem ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ angenommen. Es konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden, dass ein PSA-Abnahme im Sinne eines Ansprechens auf den ersten Zyklus mit einem signifikant längeren OS assoziiert ist (Ahmadzadehfar et

al. 2017b, Kessel et al. 2019, Rahbar et al. 2018b). Veränderungen im PSA-Wert wurden eingeteilt in eine Zunahme, sowie eine Abnahme $<$ und ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn. Ein steigender PSA-Wert wurde als Indikator für einen Krankheitsprogress angenommen. Zudem wurde für ein mögliches Therapieansprechen eine Abnahme des ALP-Wertes im Anschluss an den ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ betrachtet. Veränderungen des ALP-Wertes wurden unterteilt in Zunahme sowie Abnahme $<$ und ≥ 30 % im Vergleich zum Ausgangswert.

2.3.3 Toxizität

Die Toxizität wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 eingestuft.

Zur Erfassung einer möglichen Hämato- und Nephrotoxizität wurden vor jedem Zyklus sowie im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes und im Rahmen der Nachsorge das Blutbild, insbesondere Hämoglobin-(Hb-), Leukozyten-, sowie Thrombozytenwert, und der Kreatininwert kontrolliert. Der niedrigste gemessene Hb-, Leukozyten- und Thrombozytenwert und der höchste gemessene Kreatininwert in den Verlaufsuntersuchungen im Anschluss an den ersten Zyklus wurden erfasst. Anschließend wurden die pathologischen Werte mittels CTCAE in die entsprechenden Grade 3 – 4 eingestuft und betrachtet.

Des Weiteren wurden die Patienten hinsichtlich einer Xerostomie als mögliche Nebenwirkung einer PSMA-RLT nach jedem Zyklus befragt. Die Befunde wurden ebenfalls anhand der CTCAE in Grade eingeteilt und dokumentiert.

2.4 Prüfung der Studie

Im Rahmen des Behandlungsvertrages erfolgte die Erlaubnis zur Auswertung der Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck bewilligt. Die radioaktiv markierten Peptide wurden gemäß der aktualisierten Deklaration von Helsinki verwendet.

2.5 Statistische Methoden

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2013). Das Programm IBM SPSS Statistics (Version 26) wurde für die statistische Auswertung genutzt.

Es wurden die Mediane, die entsprechenden 95 % Konfidenzintervalle (KI) sowie Mittelwerte und Spannweite berechnet.

Der Referenzpunkt für die Analyse des OS und PFS war das Datum des ersten applizierten Zyklus der PSMA-RLT. Die Darstellung des OS, PFS und von Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Untergruppen des Patientenkollektivs erfolgte mit Kaplan-Meier-Kurven.

Zur Untersuchung des OS in Abhängigkeit von möglichen Einflussparametern wurde eine univariate Analyse mittels Log-Rank-Test durchgeführt und hieraus die p-Werte abgeleitet. Anschließend wurde eine multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression durchgeführt. In die Regression wurden alle Parameter eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen Signifikanzwert von $p < 0,1$ erzielten. Hazard Ratios (HR) wurden als Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Gruppen des Kollektivs erstellt.

Für ein signifikantes Ergebnis wurde ein p-Wert $< 0,05$ bei den statistischen Analysen festgelegt.

3. Ergebnisse

In 11 verschiedenen Zentren wurden Daten von 631 Patienten im Stadium des mCRPC erhoben, die eine RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 erhielten. Insgesamt wurden 416 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 215 Patienten mussten aufgrund von unvollständigen Datensätzen und nicht regelmäßig wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchungen ausgeschlossen werden. Der erste Therapiezyklus (Tx) fand im Zeitraum zwischen Februar 2014 und Dezember 2018 statt.

3.1 Patientenkollektiv

Der Altersmedian im Patientenkollektiv lag bei 71,9 Jahren (Spannweite: 43 bis 90 Jahre). Insgesamt wurden 1493 Zyklen (Spannweite: 1 bis 12 Zyklen, Median: 3 Zyklen) mit ^{177}Lu -PSMA-617 durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (77,4 %) wies einen normalen bzw. leicht eingeschränkten ECOG Performance Status (ECOG 0 oder 1) auf. Der mediane Gleason Score belief sich auf 8 (Spannweite: 4 bis 10). Der mediane PSA-Wert betrug 177 ng/ml (Mittelwert: 581 ng/ml). Der ALP-Wert war bei 335 Patienten verfügbar und lag im Median bei 125 U/l (Mittelwert: 224 U/l). Die mediane Zeitspanne vom Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) bis zum ersten Tx belief sich auf 7,0 Jahre (Spannweite: 1 bis 31 Jahre); bei 366 dokumentierten Daten für die ED. Der Großteil der Patienten hatte erwartungsgemäß Knochenmetastasen (92,8 %). Der Befall viszeraler Organe war deutlich seltener. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 87 Patienten (20,9 %) am Leben. Im Rahmen der Vorbehandlungen wurden 322 Patienten (77,4 %) mit Abirateron und 314 Patienten (75,5 %) mit Enzalutamid therapiert. Beide Medikamente, Abirateron und Enzalutamid, nahmen 223 Patienten (53,6 %). 314 Patienten (75,5 %) erhielten eine Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel. Von den Patienten ohne Docetaxel-Behandlung lehnten 81 Patienten eine Chemotherapie ab und bei 19 Patienten bestanden Kontraindikationen. 111 Patienten (26,7 %) erhielten eine Zweitlinienchemotherapie mit Cabazitaxel. Insgesamt 85 Patienten (20,4 %) wurden mit einer Radium-223 Therapie vorbehandelt. Die mediane Zeitspanne zwischen dem letzten Zyklus Radium-223 und dem ersten Zyklus ^{177}Lu -PSMA-617 betrug 3,9 Monate (Spannweite: 1 bis 36,4 Monate). Die mediane Zyklenanzahl lag bei 6 (Spannweite: 1 bis 6 Zyklen).

Tab. 2: Klinische Aspekte des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Parameter	Anzahl (prozentualer Anteil) oder Median (Spannweite/Mittelwert)
Alter	71,9 (43 – 90)
ECOG	
0	156 (39,6 %)
1	166 (42,1 %)
2	72 (18,3 %)
Gleason Score	
≤ 7	117 (33,1 %)
> 7	236 (66,9 %)
Laborwerte	
PSA	177 ng/ml (581 ng/ml)
ALP	125 U/l (224 U/l)
Metastasierung	
Knochen	386 (92,8 %)
Lymphknoten	329 (79,1 %)
Leber	87 (20,9 %)
Lunge	68 (16,3 %)
Gehirn	10 (2,4 %)
Vorbehandlungen	
Abirateron	
vorbehandelt	246 (59,1 %)
fortlaufend	76 (18,3 %)
Enzalutamid	
vorbehandelt	200 (48,1 %)
fortlaufend	114 (27,4 %)
Docetaxel	314 (75,5 %)
Cabazitaxel	111 (26,7 %)
Radium-223	85 (20,4 %)

3.2 Überlebensanalyse

Das mediane OS betrug 11,1 Monate (95 % KI 9,7 bis 12,5 Monate) ab dem ersten Zyklus mit ^{177}Lu -PSMA-617.

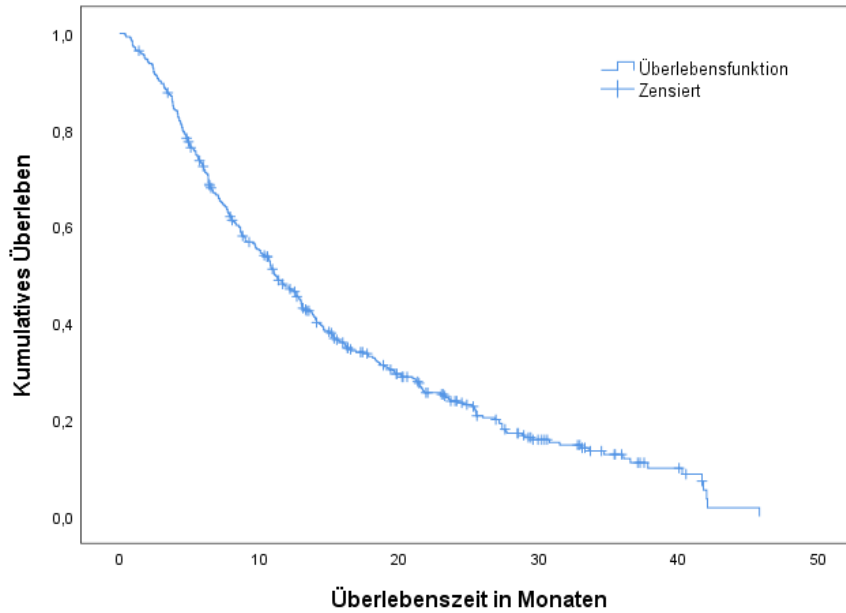


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve für das OS

Das mediane PFS ab dem ersten Behandlungszyklus lag bei 6,1 Monaten (95 % KI 5,1 bis 7,1 Monate).

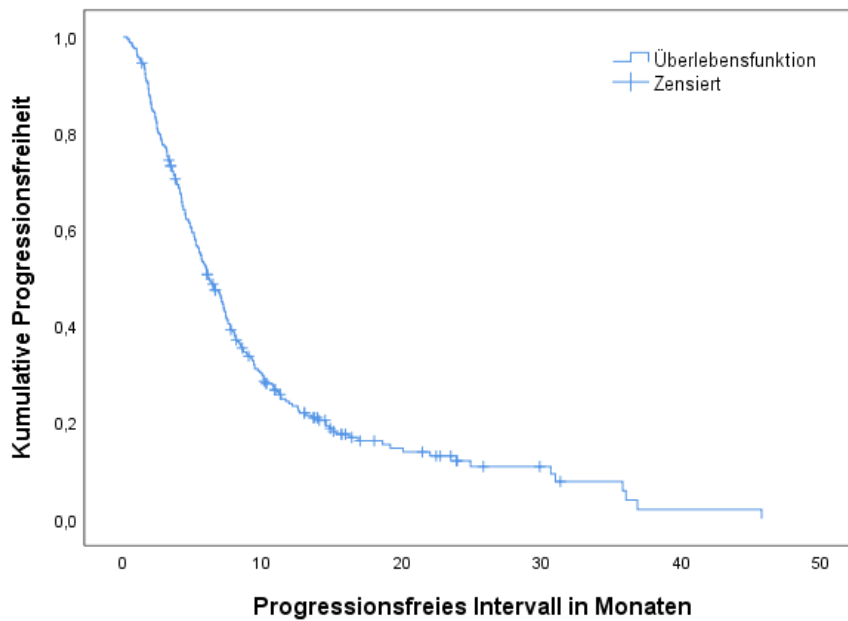


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS

3.2.1 Einfluss von verschiedenen, prätherapeutischen Parametern auf das OS

In der uni- und multivariaten Analyse waren folgende prätherapeutische Parameter signifikant für ein kürzeres OS: höherer ECOG Status, Vorhandensein von Knochen- und Lebermetastasen und taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung.

Patienten mit einem ECOG 0 zeigten ein signifikant längeres, medianes OS von 16,9 Monaten (95 % KI 13,9 bis 19,9 Monate) gegenüber Patienten mit ECOG 1 von 9,7 Monaten (95 % KI 7,5 bis 11,9 Monate) und bei ECOG 2 von 6,3 Monaten (95 % KI 3,4 bis 9,2 Monate), $p < 0,001$.

Es gab 30 Patienten ohne Knochenmetastasen, welche das längste, mediane OS (25,5 Monate) zeigten. Patienten mit Knochenmetastasen hatten ein medianes OS von 10,8 Monaten (95 % KI 9,2 bis 12,3 Monate), $p < 0,001$. Lebermetastasen waren ein weiterer Parameter für ein schlechteres OS. Patienten ohne Lebermetastasen zeigten ein medianes OS von 13,0 Monaten (95 % KI 11,3 bis 14,6 Monate) gegenüber Patienten mit Lebermetastasen von 6,0 Monaten (95 % KI 4,7 bis 7,3 Monate), $p < 0,001$.

Eine vorangestellte Therapie mit Abirateron und/oder Enzalutamid zeigte keine Signifikanz für ein längeres OS. Lediglich eine Vorbehandlung mit Enzalutamid (Median 12,3 Monate) gegenüber einer fortlaufenden Enzalutamidtherapie (Median 10,8 Monate) war signifikant ($p = 0,045$).

Patienten ohne taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung hatten ein signifikant längeres, medianes OS von 14,6 Monaten (95 % KI 10,3 bis 18,8 Monate). Patienten mit einer vorangestellten taxanbasierten Chemotherapie zeigten ein OS von 10,9 Monaten (95 % KI 9,1 bis 12,8 Monate) und mit zwei vorangestellten Chemotherapien, Docetaxel und Cabazitaxel, ein OS von 8,9 Monaten (95 % KI 6,9 bis 10,9 Monate). Bei den 100 Patienten ohne Erstlinienchemotherapie gab es keinen signifikanten Unterschied im OS. Bei einer Ablehnung lag der mediane OS bei 15,8 Monaten (95 % KI 11,5 bis 20,0 Monate) und mit bestehenden Kontraindikationen bei 14,0 Monaten (95 % KI 3,7 bis 24,4 Monate), $p = 0,313$.

Patienten mit einer vorangestellten Radium-223 Therapie hatten ein medianes OS von 10,8 Monaten (95 % KI 9,8 bis 11,9 Monate) gegenüber einem OS von 11,3 Monaten (95 % KI 9,5 bis 13,0 Monate) bei Patienten ohne Radium-223 Therapie, $p = 0,348$.

Tab. 3: Einfluss verschiedener, prätherapeutischer Parameter auf das OS in Monaten

Parameter	Anzahl (n)	OS	95 % KI
Alter			
≤ 70	185	11,3	9,2 – 13,4
> 70	231	11,1	9,2 – 13,0
ECOG			
0	156	16,9	13,9 – 19,9
1	166	9,7	7,5 – 11,9
2	72	6,3	3,4 – 9,2
Gleason Score			
≤ 7	117	11,8	9,9 – 13,6
> 7	236	10,2	8,6 – 11,9
Knochenmetastasen			
keine	30	25,5	25,5
vorhanden	386	10,8	9,2 – 12,3
Lymphknotenmetastasen			
keine	87	11,0	8,7 – 13,4
vorhanden	329	11,2	9,6 – 12,8
Lebermetastasen			
keine	329	13,0	11,3 – 14,6
vorhanden	87	6,0	4,7 – 7,3
Lungenmetastasen			
keine	348	11,3	9,6 – 12,9
vorhanden	68	11,0	9,3 – 12,7
Hirnmetastasen			
keine	406	11,1	9,6 – 12,6
vorhanden	10	11,6	7,2 – 16,0
Abirateron			
keine Behandlung	94	11,0	8,6 – 13,5
vorbehandelt	246	11,6	9,2 – 14,0
fortlaufend	76	10,9	9,1 – 12,7
Enzalutamid			
keine Behandlung	102	11,3	8,5 – 14,1
vorbehandelt	200	12,3	10,5 – 14,1
fortlaufend	114	10,8	8,6 – 13,0
Abirateron/Enzalutamid			
beide	223	11,3	9,1 – 13,4
eins	193	11,1	9,2 – 13,0
Chemotherapie			
keine	102	14,6	10,3 – 18,8
eine	204	10,9	9,1 – 12,8
beide	110	8,9	6,9 – 10,9
Chemotherapie			
abgelehnt	81	15,8	11,5 – 20,0
Kontraindikation	19	14,0	3,7 – 24,4
Radium-223			
nein	331	11,3	9,5 – 13,0
ja	85	10,8	9,8 – 11,9

Tab. 4: Einfluss verschiedener, prätherapeutischer Parameter auf das HR in der uni- und multivariaten Analyse

		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
Parameter	n	HR (95 % KI)	p-Wert	HR (95 % KI)	p-Wert
Alter					
≤ 70	185	1,01 (0,81 – 1,26)	= 0,931		
> 70	231	1 (Referenz)			
ECOG					
0	156	0,32 (0,24 – 0,44)	< 0,001	0,34 (0,25 – 0,47)	< 0,001
1	166	0,55 (0,41 – 0,74)			
2	72	1 (Referenz)			
Gleason Score					
≤ 7	117	1 (Referenz)	= 0,480		
>7	236	1,09 (0,85 – 1,40)			
Knochenmetastasen					
keine	30	1 (Referenz)	< 0,001	1 (Referenz)	< 0,001
vorhanden	386	2,97 (1,63 – 5,43)			
Lymphknotenmetastasen					
keine	87	1 (Referenz)	= 0,269		
vorhanden	329	0,86 (0,67 – 1,12)			
Lebermetastasen					
keine	329	1 (Referenz)	< 0,001	1 (Referenz)	< 0,001
vorhanden	87	2,51 (1,94 – 3,23)			
Lungenmetastasen					
keine	348	1 (Referenz)	= 0,743		
vorhanden	68	1,05 (0,79 – 1,39)			
Hirnmetastasen					
keine	406	1 (Referenz)	= 0,970		
vorhanden	10	0,99 (0,49 – 1,99)			
Abirateron					
keine Behandlung	94	0,87 (0,62 – 1,22)	= 0,707		
vorbehandelt	246	0,91 (0,67 – 1,21)			
fortlaufend	76	1 (Referenz)			
Enzalutamid					
keine Behandlung	102	0,86 (0,64 – 1,15)	= 0,139		
vorbehandelt	200	0,77 (0,60 – 1,0)			
fortlaufend	114	1 (Referenz)			
Abirateron/Enzalutamid					
beide	223	1,07 (0,86 – 1,32)	= 0,573		
eins	193	1 (Referenz)			
Chemotherapie					
keine	102	1 (Referenz)	= 0,005	1 (Referenz)	= 0,015
eine	204	1,42 (1,07 – 1,88)			
beide	110	1,65 (1,21 – 2,24)			
Chemotherapie					
abgelehnt	81	1 (Referenz)	= 0,315		
Kontraindikation	19	1,34 (0,76 – 2,39)			
Radium-223					
nein	331	1 (Referenz)	= 0,348		
ja	85	1,13 (0,87 – 1,47)			

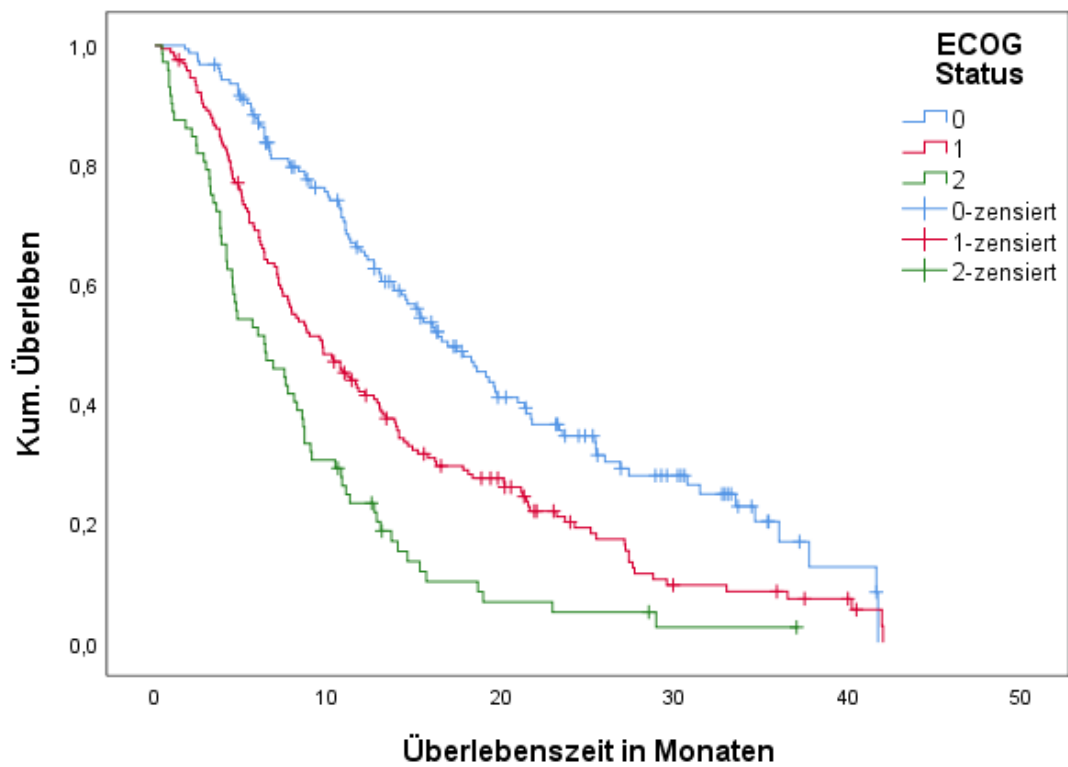


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: ECOG Status

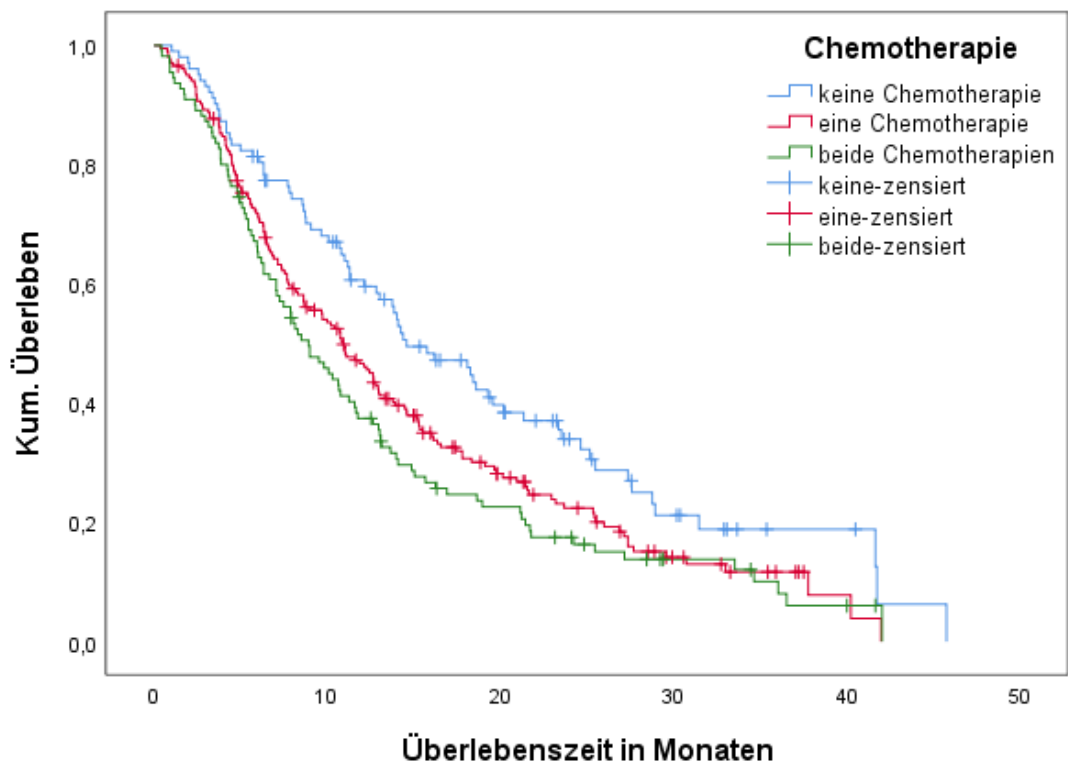


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: taxanbasierte Chemotherapie

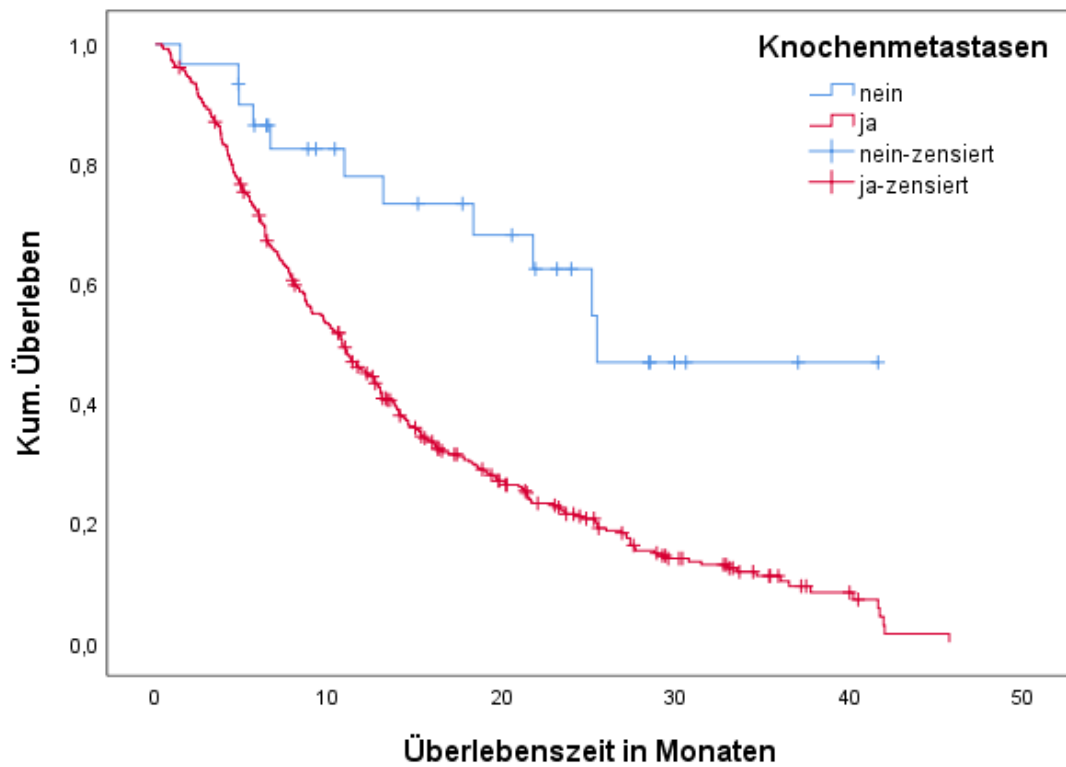


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: Knochenmetastasen

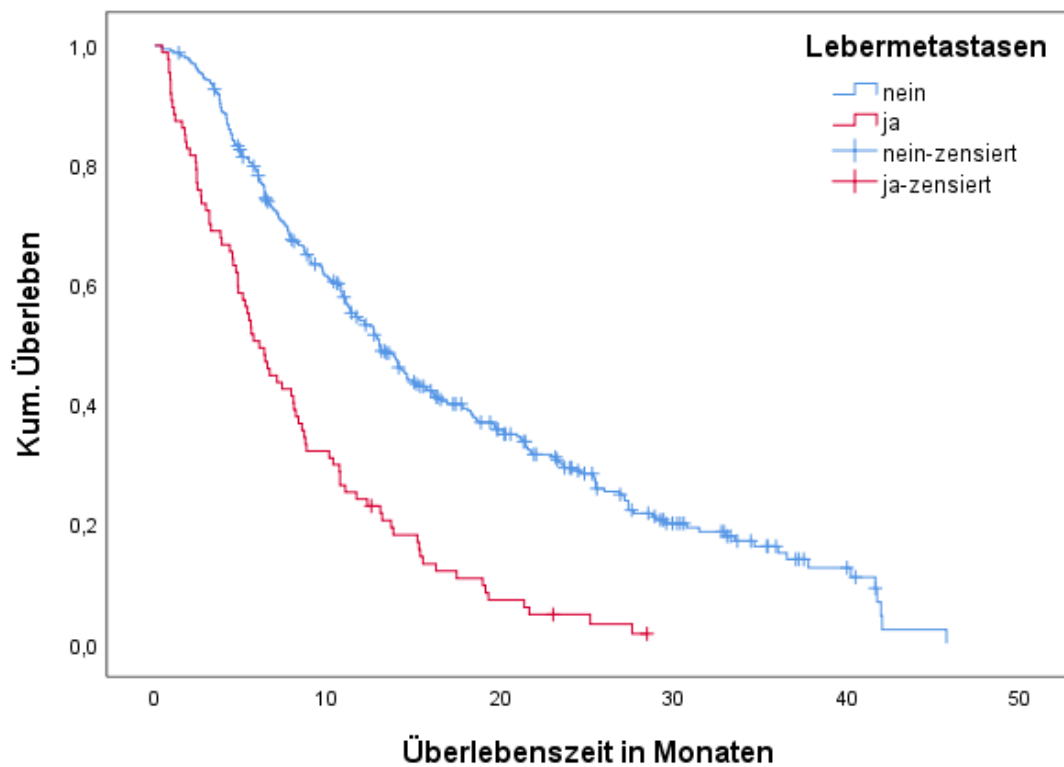


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: Lebermetastasen

3.2.2 Therapieansprechen

PSA-Kontrollwerte zwei Monate nach dem ersten Behandlungszyklus waren bei 393 Patienten vorhanden. Einen fallenden PSA-Wert zeigten 281 Patienten (71,5 %), davon 164 Patienten (insgesamt 41,7 %) einen Abfall ≥ 50 %. Bei 112 Patienten (28,5 %) wurde ein steigender PSA-Wert gemessen.

Das mediane OS bei Patienten mit fallenden PSA-Werten von < 50 % lag bei 13,9 Monaten (95 % KI 9,7 bis 18,1 Monate) und mit einer Abnahme ≥ 50 % bei 14,1 Monaten (95 % 12,5 Monate bis 15,7 Monate). Das mediane OS war signifikant länger gegenüber dem OS von Patienten mit steigenden PSA-Werten bei 7,5 Monaten (95 % KI 6,0 bis 9,0 Monate), $p < 0,001$. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit $<$ oder ≥ 50 % PSA-Abnahme, $p = 0,67$.

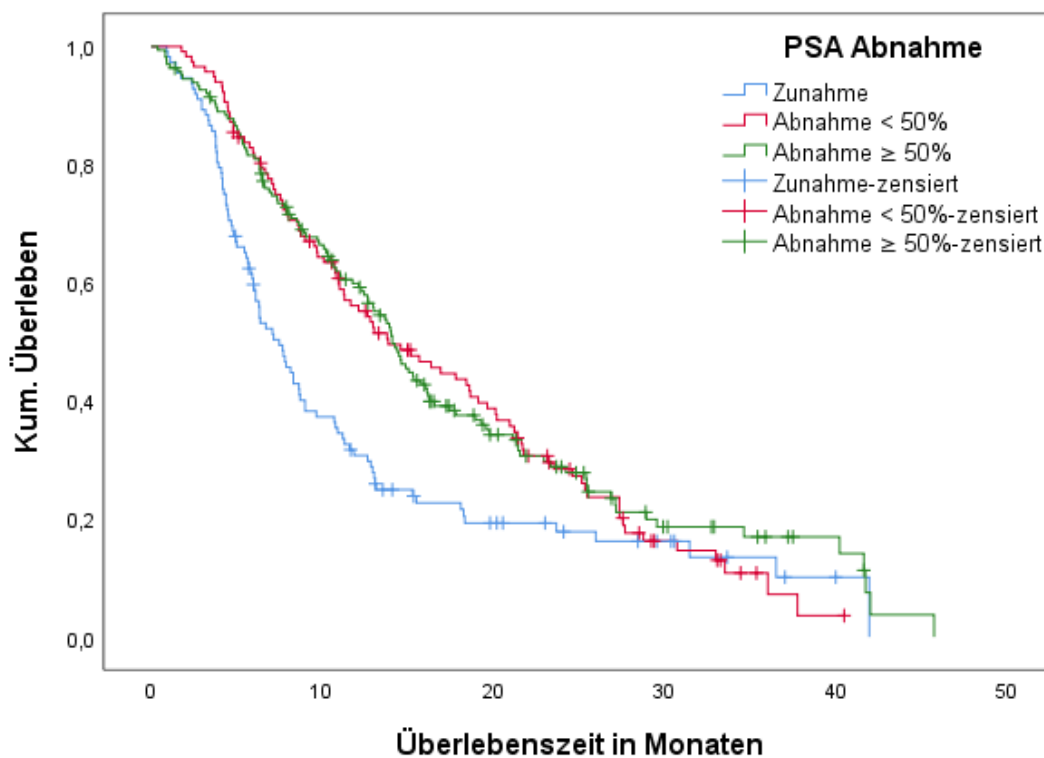


Abb. 8: OS der Patienten mit PSA-Wert Veränderung im Anschluss an den ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

ALP-Kontrollwerte zwei Monate nach dem ersten Behandlungszyklus waren bei 220 Patienten vorhanden. Hier zeigten 118 Patienten (53,6 %) einen fallenden ALP-Wert, davon 30 Patienten (insgesamt 13,6 %) eine Abnahme ≥ 30 %. Bei 102 Patienten (46,4 %) wurde ein steigender ALP-Wert gemessen.

Das mediane OS der Patienten mit sinkenden ALP-Werten von < 30 % lag bei 15,3 Monaten (95 % KI 10,3 bis 20,3 Monate) sowie mit einer Abnahme ≥ 30 % bei 14,0 Monaten (95 % KI 12,6 bis 15,5 Monate). Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit steigenden ALP-Werten ein signifikant kürzeres OS von 9,0 Monaten (95 % KI 6,1 bis 11,9 Monate), $p = 0,006$. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit $<$ oder ≥ 30 % ALP-Abnahme lag nicht vor, $p = 0,79$.

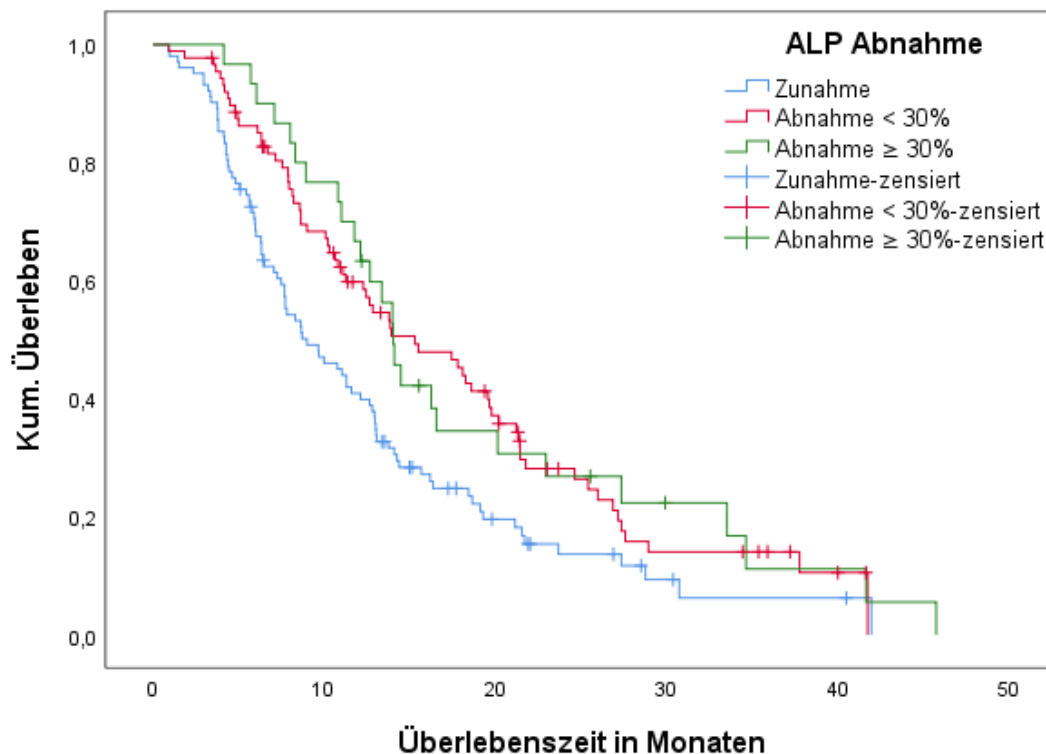


Abb. 9: OS der Patienten mit ALP-Wert Veränderung im Anschluss an den ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

3.3 Toxizitätsanalyse

3.3.1 Laborparameter

Eine Kontrolle der Hb-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte wurde vor Therapiebeginn und im weiteren Verlauf durchgeführt.

Bei 234 Patienten waren die niedrigsten Hb-Werte nach dem ersten Zyklus verfügbar. Im Median sank der Hb-Wert um 0,4 g/dl (Spannweite: Abnahme 4,10 g/dl bis Zunahme 1,9 g/dl). Von den 234 Patienten trat bei 14 Patienten (6 %) eine Anämie CTCAE Grad 3 – 4 auf.

Bei 239 Patienten war die niedrigste Leukozytenzahl im Anschluss an den ersten Zyklus vorhanden. Im Median sank der Leukozytenwert um 1,22 /nl (Spannweite: Abnahme 7,93 /nl bis Zunahme 2,79 /nl). Bei diesen 239 Patienten trat bei 3 Patienten (1,3 %) eine Leukopenie CTCAE Grad 3 – 4 auf.

Bei 218 Patienten waren die niedrigsten Thrombozytenwerte nach dem ersten Zyklus verfügbar. Im Median sank der Thrombozytenwert um 39 /nl (Spannweite: Abnahme 301 /nl bis Zunahme 111 /nl). Bei diesen 218 Patienten trat bei 3 Patienten (1,4 %) eine Thrombozytopenie CTCAE Grad 3 – 4 auf.

Zur Beurteilung der Nephrotoxizität wurde der Kreatininspiegel vor Therapiebeginn und in den Verlaufsuntersuchungen kontrolliert. Bei 226 Patienten waren die höchsten Kreatininkontrollwerte nach dem ersten Zyklus verfügbar. Im Median stieg das Kreatinin um 0,01 mg/dl (Spannweite: Abnahme von 0,4 mg/dl bis Zunahme von 2,79 mg/dl). Von diesen Patienten ergab sich bei 22 (9,7 %) eine Kreatininwerterhöhung von CTCAE Grad 1 – 2, eine Erhöhung CTCAE Grad 3 – 4 wurde nicht beobachtet.

Tab. 5: Veränderungen einzelner Laborparameter nach dem 1. Tx

Wert	n	Zeitpunkt	Median	Durchschnitt	Spannweite
Hämoglobin (g/dl)	234	vor 1. Tx	11,6	11,5	6,0 – 16,4
		nach 1. Tx	11,3	11,1	5,8 – 15,9
Leukozyten (/nl)	239	vor 1. Tx	6,3	6,5	2,7 – 15,8
		nach 1. Tx	5,0	5,2	1,7 – 11,8
Thrombozyten (/nl)	218	vor 1. Tx	240	254	73 – 604
		nach 1. Tx	196	206	32 – 518
Kreatinin (mg/dl)	226	vor 1. Tx	0,90	0,97	0,38 – 2,92
		nach 1. Tx	0,91	1,02	0,47 – 3,80

3.3.2 Xerostomie

Zur möglichen Nebenwirkung einer Xerostomie lagen Daten von 241 Patienten vor. Hier wurde bei insgesamt 44 Patienten (18,3 %) über eine Xerostomie berichtet. Im Median trat eine Xerostomie nach 2 Zyklen auf (Spannweite: 1 bis 5 Zyklen). Laut den Kriterien der CTCAE gaben 30 Patienten (12,4 %) einen Grad 1, 10 Patienten (4,1 %) einen Grad 2 und 4 Patienten (1,7 %) einen Grad 3 an.

Tab. 6: Patienten mit Xerostomie nach Anzahl der Tx

Zyklusanzahl	n
1	12
2	17
3	6
4	6
5	1

4. Diskussion

Das PCa ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes (Hakenberg 2010). Die Veränderung vom hormonsensitiven zum kastrationsresistenten Karzinom im metastasierten Stadium kennzeichnet den Übergang in die letale Erkrankungsform (Heck et al. 2017). Die Behandlung erfolgt stadienabhängig. Im Stadium des mCRPC steht eine Vielzahl palliativer Therapieoptionen und die Möglichkeit derer Kombination zur Verfügung. Die Optionen umfassen Antihormon-, Chemo-, Immunmodulatorentherapie und PSMA-RLT sowie eine knochengängige Radionuklidtherapie mit Radium-223 (Baum et al. 2017, Bögemann et al. 2020). Laut den Leitlinien sollen beim therapeutischen Vorgehen Faktoren wie Nebenwirkungsprofile der Therapien, Symptomlinderung, Verlängerung der Überlebenszeit und Patientenwunsch berücksichtigt werden.

Die Entwicklung von nuklearmedizinischen Therapieoptionen steigt in den letzten Jahren weiter an (Schaefer 2019). Die gezielte Radionuklidtherapie ist eine vielversprechende, sich schnell entwickelnde Therapieoption für die Behandlung von Krebspatienten (Rahbar et al. 2018a). Die ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie ist derzeit eine experimentelle Methode und steht nach Versagen leitliniengerechter Behandlungsmöglichkeiten bei mCRPC Patienten seit 2013 in Deutschland zur Verfügung (Boegemann et al. 2017, Fendler et al. 2016). Bei der PSMA-RLT handelt es sich um eine personalisierte, auf den Patienten optimierte Therapie, die tumor- und patientenabhängige Faktoren berücksichtigt (Baum et al. 2017). Eine Behandlung kann nach Prüfung der medizinischen Eignungskriterien sowie einer Indikationsstellung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz durchgeführt werden (Ahmadzadehfar et al. 2018). Das Wirkprinzip basiert auf einer gezielten Bestrahlung von Tumorherden unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes aufgrund einer geringen Reichweite der radioaktiven Liganden (Lenzen-Schulte 2017). Die PSMA-RLT hat in den letzten Jahren als vielversprechende Reserveoption bei günstigem Nebenwirkungsprofil zunehmend Beachtung gefunden (Bögemann et al. 2020).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 auf die Überlebenszeiten mit besonderer Betrachtung von verschiedenen, prätherapeutischen Parametern, ein Therapieansprechen sowie die Toxizität bei 416 Patienten untersucht. Im Rahmen der Kooperation mit der WARMTH („the 617 trial“) wurden Teile dieser Arbeit, mit besonderem Fokus bezüglich des Einflusses vorangestellter Therapien auf das OS, publiziert (Ahmadzadehfar et al. 2021).

4.1 Überleben

Das mediane OS in dieser Studie lag bei 11,1 Monaten und das mediane PFS bei 6,1 Monaten. Die Form der Auswertung in Überlebenszeiten mit medianem OS und PFS wurde gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erzielen. Dennoch stellte sich der Vergleich der Angaben für die Überlebenszeiten schwierig dar, weil die verschiedenen Patientenkollektive insbesondere in Bezug auf die Vorbehandlungen eine nicht unwesentliche Heterogenität aufzeigten.

In einer 2018 publizierten, retrospektiven Analyse zum OS nach ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie wurden 104 Patienten eingeschlossen. Insbesondere die vorangestellten Therapiemodalitäten, wie eine Chemotherapie und eine Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid aller eingeschlossenen Patienten, wiesen Ähnlichkeiten mit der vorliegenden Arbeit auf. Das mediane OS betrug 56 Wochen (~ 12,9 Monate) und ist mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichbar (Rahbar et al. 2018b).

In einer Studie von 2017 lag das mediane OS bei 32 Wochen (~ 7,4 Monate) und PFS bei 18 Wochen (~ 4,1 Monate) (Bräuer et al. 2017). Das Patientenkollektiv hatte einen höheren Anteil an Viszeralmetastasen und Vorbehandlungen, was eine mögliche Erklärung für die kürzeren Überlebenszeiten ist.

Prätherapeutische Parameter mit einem positiven Einfluss auf das OS sind im klinischen Einsatz von entscheidender Bedeutung für die Therapieplanung und Patientenaufklärung und waren aus diesem Grund in dieser Arbeit von bedeutendem Interesse. In dieser Analyse waren signifikante, prätherapeutische Parameter für ein kürzeres OS ein höherer ECOG Status, das Vorhandensein von Knochen- und Lebermetastasen sowie eine taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung.

In einer 2017 veröffentlichten Studie wurde von einem medianen OS von 60 Wochen (~ 13,8 Monate) bei 100 mCRPC Patienten berichtet. In der univariaten Analyse waren ein

höherer ECOG Status, sowie das Vorhandensein von Lebermetastasen signifikant für ein kürzeres OS (Ahmadzadehfar et al. 2017c). Lebermetastasen hatten nur 13 % der eingeschlossenen Patienten, was ein möglicher Grund für das längere OS darstellt.

In einer weiteren Studie waren das Vorhandensein von Viszeralmetastasen und eine taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung signifikante Faktoren für ein schlechteres OS (Kessel et al. 2019). Das ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit gut vereinbar.

In einer Analyse von 2019 lagen die Überlebenszeiten von Patienten mit taxanbasierter Chemotherapie in der Vorbehandlung für das OS bei 10,7 Monaten und das PFS bei 6,0 Monaten (Barber et al. 2019). Diese Ergebnisse sind gut mit den Überlebenszeiten dieser Studie vergleichbar.

Patienten ohne taxanbasierte Chemotherapie zeigten ein signifikant längeres OS (27,1 Monate) in derselben Analyse und könnte dadurch erklärt werden, dass 60 % der Patienten die PSMA-RLT als Erstlinientherapie erhalten haben. Weiterhin zeigten die Patienten mit vorangestellter Taxanchemotherapie einen höheren Anteil an Metastasen und schlechtere Ausgangswerte der Laborparameter (Barber et al. 2019). Ebendies liefert gute Ansatzpunkte für die Erklärung des signifikant längeren OS bei Patienten ohne taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung in der vorliegenden Studie.

Es sollte zusätzlich in Betracht gezogen werden, dass einige Patienten unseres Kollektivs, die eine Chemotherapie initial ablehnten, nach einem Progress in der PSMA-RLT eine Chemotherapie im Anschluss erhielten und sich daraus das längere OS erklärt.

Eine taxanbasierte Chemotherapie wird häufig von den Patienten angesichts des hohen Nebenwirkungsprofils abgelehnt oder kommt aufgrund von Kontraindikationen nicht in Frage (Boegemann et al. 2017). Hinsichtlich der verhältnismäßig geringeren Nebenwirkungen kann die PSMA-RLT für mCRPC Patienten ansprechender sein (Yadav et al. 2019). Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit wäre eine Chemotherapie im Anschluss an die PSMA-RLT in Betracht zu ziehen und dieser Aspekt sollte in zukünftigen prospektiven Studien untersucht werden.

Weiterhin zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen dem OS bei Patienten mit einer vorangestellten (12,3 Monate) gegenüber dem OS bei fortlaufender (10,8 Monate) Enzalutamidtherapie. Der Grund für eine fortlaufende Einnahme von Abirateron oder Enzalutamid trotz eines Krankheitsprozesses unter dieser

Medikation ist, dass laut den behandelnden Urologen bzw. Onkologen weiterhin von einem klinischen Nutzen auszugehen ist. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid die PSMA-Expression signifikant erhöht und demnach die Effekte einer PSMA-RLT steigern könnte (Kranzbühler et al. 2018, Rosar et al. 2020). Diese mögliche synergistische Wirkung und der beste Zeitpunkt für eine Antihormontherapie im Zusammenhang mit einer PSMA-RLT sollte gleichermaßen in prospektiven Studien untersucht werden.

Für ein Therapieansprechen wurde eine PSA-Abnahme im Anschluss an den ersten Zyklus ^{177}Lu -PSMA-617 angenommen. Einen fallenden Wert zeigten 71,5 % der Patienten. Das mediane OS bei Patienten mit einer PSA-Abnahme von < 50 % (13,9 Monate) sowie ≥ 50 % (14,1 Monate) war deutlich länger gegenüber Patienten mit steigendem PSA-Wert (7,5 Monate), $p < 0,001$. Dementsprechend wurde eine initiale PSA-Abnahme als signifikanter Faktor im Sinne eines Therapieansprechens gewertet. In einer Analyse von 2018 wurde eine initiale PSA-Abnahme bei insgesamt 67 % der Patienten beobachtet und war ein signifikanter Faktor für ein längeres OS (Rahbar et al. 2018b). Das Ergebnis aus dieser Arbeit ist gut mit den Resultaten aus dieser Analyse vereinbar. Ähnlichen Tendenzen sind in weiteren Publikationen zu finden (Ahmadzadehfar et al. 2017b, Bräuer et al. 2017, Kessel et al. 2019).

Ein weiterer betrachteter Faktor bezüglich eines Therapieansprechens war der ALP-Wert. Das mediane OS der Patienten mit fallendem ALP-Wert < 30 % (15,3 Monate) und ≥ 30 % (14,0 Monate) zum Ausgangswert war ebenfalls signifikant länger im Vergleich zu Patienten mit einer Zunahme (9,0 Monate), $p = 0,006$. Patienten mit einem konstantem bzw. fallendem ALP-Wert zeigten bereits in einer früheren Studie ein längeres OS (Yordanova et al. 2020). Es bedarf einer weiteren Abklärung in zukünftigen Studien, ob der ALP-Wert für ein Therapieansprechen einer PSMA-RLT gewertet werden kann.

Im Rahmen der Beurteilung dieser Überlebensanalyse muss berücksichtigt werden, dass die Erkrankung des eingeschlossenen Patientenkollektivs in dieser Studie deutlich fortgeschritten war. Ein großer Anteil wies Metastasen auf (92,8 % Knochen-, 20,9 % Leber- und 16,3 % Lungenbeteiligung) und die Patienten waren deutlich vorbehandelt (100 % Abirateron und/oder Enzalutamid, 75,5 % mindestens eine taxanbasierte Chemolinie). Demzufolge sind das mediane OS von 11,1 Monaten und die hohen

Ansprechraten der ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie im Sinne einer Reserveoption besonders bemerkenswert.

Insgesamt zeigte eine Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617 in dieser Studie einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeiten. Patienten mit spezifischen, prätherapeutischen Parametern und einem Therapieansprechen im Anschluss an den ersten Zyklus profitieren in besonderem Maße.

4.2 Toxizität

In dieser Arbeit wurde aufgrund einer besseren Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus anderen Studien nur CTCAE Grade 3 – 4 der Blutbildparameter dokumentiert und verglichen. Im Anschluss an den ersten Behandlungszyklus wurden entsprechende Grade einer Anämie bei 6 %, einer Leukopenie bei 1,3 % und einer Thrombozytopenie bei 1,4 % des jeweiligen Patientenkollektivs dokumentiert. Nach dem ersten Tx trat eine Kreatininwerterhöhung von CTCAE Grad 1 – 2 bei 9,7 % der Patienten auf, ein Grad 3 – 4 kam nicht vor.

In einer multizentrischen Studie von 2017 wurde über 145 Patienten berichtet. Hier traten CTCAE Grade 3 – 4 einer Anämie in 10 %, eine Leukopenie bei 3 % und eine Thrombozytopenie in 4 % der Fälle auf (Rahbar et al. 2017).

Eine weitere Studie gab CTCAE Grad 3 – 4 für eine Anämie mit 18 %, Leukopenie mit 3 % und Thrombozytopenie mit 3 % an. Eine Kreatininwerterhöhung fand sich bei 25 % des Kollektivs, ein Grad 3 – 4 wurde nicht dokumentiert (Bräuer et al. 2017).

Hinsichtlich einer Hämatotoxizität nach einer ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie verglich eine Studie den Einfluss einer Vorbehandlung mit Radium-223 mit einer Kontrollgruppe ohne knochengerichtete Radionuklidtherapien. Im gesamten Kollektiv traten bei 8,2 % eine Anämie, keine Leukopenie und bei 6,1% eine Thrombozytopenie je CTCAE Grad 3 im Kollektiv auf. Eine Hämatotoxizität Grad 4 wurde nicht dokumentiert (Ahmadzadehfar et al. 2017a).

Zum Einfluss einer ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie auf die Nierenfunktion zeigte eine Studie mit 55 Patienten keinen CTCAE Grad 3 – 4 für die Nephrotoxizität. Bei 25 % wurde ein erhöhter Kreatininwert von CTCAE Grad 1 – 2 gemessen (Yordanova et al. 2017).

Insgesamt unterliegen die Angaben für die Hämato- und Nephrotoxizität in den Studien erkennbaren Schwankungen, dessen ungeachtet liegen die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich hierunter. In der Analyse wurden lediglich die CTCAE Grade im Anschluss an den ersten Behandlungszyklus ausgewertet, da bei den folgenden Zyklen immer weniger Kontrollwerte aus den teilnehmenden Zentren zur Verfügung standen. Das Auftreten von Nebenwirkungen unter einer PSMA-RLT steigt mit zunehmender Anzahl der Behandlungszyklen an (Afshar-Oromieh et al. 2019). In den Vergleichsstudien wurden dazu Patienten mit höherer Zyklenanzahl eingeschlossen. Demzufolge ist eine mögliche Erklärung für das geringere Ergebnis in dieser Arbeit die unzureichende Zyklenanzahl. Zudem wurden aufgrund des multizentrischen Designs nicht alle Laborwerte allerorts routinemäßig kontrolliert, wodurch nicht dokumentierte CTCAE Grade vorstellbar sind. Eine weitere Möglichkeit für die unterschiedlichen Angaben im Vergleich mit den anderen Studienergebnissen sind die nicht einheitlichen Normwerte in den jeweiligen Laboren.

Zu den weiteren häufigen Nebenwirkungen im Anschluss an eine PSMA-RLT zählt eine Xerostomie, welche im Laufe der Therapie bei 18,3 % des untersuchten Patientenkollektivs auftrat. Bei 1,7 % wurde ein Grad 3 CTCAE dokumentiert.

In einer Studie von 2017 wurde über 59 Patienten berichtet. Eine vorübergehende Xerostomie trat bei 25 % der Patienten auf, ein CTCAE Grad 3 – 4 wurde nicht beobachtet (Bräuer et al. 2017).

In einer weiteren Arbeit wurde über eine milde bis moderate Xerostomie bei 8 % der Patienten berichtet, ein CTCAE Grad 3 – 4 trat nicht auf (Rahbar et al. 2017).

Im Vergleich mit den anderen Studien ergeben sich ebenfalls starke Schwankungen der Ergebnisse. Die auftretende Xerostomie nach einer PSMA-RLT ist vorübergehend und komplett reversibel (Heck et al. 2017). Es besteht die Möglichkeit einer Kühlung der Speicheldrüsen, womit die Aufnahme der absorbierten Strahlendosis reduziert werden soll. Die Evidenz ist noch nicht abschließend geklärt (Fendler et al. 2016, Kratochwil et al. 2019). Weiterhin gilt bei den Angaben zu bedenken, dass eine Xerostomie auch durch andere Medikamente (z.B. Docetaxel, Cabazitaxel) verursacht werden und folglich zu unterschiedlichen Häufigkeiten führen kann.

Insgesamt wird deutlich, dass eine ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie ein Ansatz mit geringem und transientem Toxizitätsprofil ist. Die Verfahrensrichtlinie der EANM gibt in den

retrospektiven Daten einen Grad 3 – 4 Hämatotoxizität bei < 10 % und Grad 3 – 4 für die weiteren Kategorien bei < 5 % der Patienten an (Kratochwil et al. 2019, Yadav et al. 2019). Mithilfe von personalisierten Behandlungsprotokollen, einer Dosisoptimierung im Verlauf und einer Ausdehnung des Zeitintervalls zwischen den Zyklen sollen therapieassoziierte Nebenwirkungen reduziert werden (Baum et al. 2017).

4.3 Limitierende Faktoren

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

Das retrospektive Design ist eine wichtige Einschränkung. Patienten mit fehlender Nachsorge oder unvollständigem Datenmaterial wurden von der Analyse ausgeschlossen. Aus diesem Grund kam es zu einer hohen Anzahl ausgeschlossener Patienten, was durch die Dokumentationsstandards in den verschiedenen Zentren zu erklären ist. Weitere Faktoren wie Nebendiagnosen, die mit Laborwerten und Überlebenszeiten zusammenhängen können, wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden die untersuchten Laborparameter nicht unter standardisierten Bedingungen und Zeitpunkten erhoben.

Die große Anzahl teilnehmender Zentren aus verschiedenen Ländern wurde gewählt, um ein größeres Patientenkollektiv und eine bessere Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Im Vergleich zu einer Vielzahl der bisher veröffentlichten Studien, die häufig nur in einem klinischen Zentrum durchgeführt wurden, ist ein Kollektiv von 416 Patienten in dieser multizentrischen Studie eine relativ große Zahl und eine besondere Stärke dieser Studie. Es ermöglichte die Bestätigung der Ergebnisse vorangegangener Studien mit einem kleineren Patientenkollektiv.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei der ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie handelt es sich um ein experimentelles Verfahren, das in der aktuellen Leitlinie nach Versagen der weiteren Behandlungsmöglichkeiten des mCRPC zur Verfügung steht. Ungeachtet fehlender prospektiver Studien hat sich die PSMA-RLT schnell in deutschen Kliniken verbreitet und ist in den klinischen Alltag eingezogen (Heck et al. 2017, Knipper et al. 2019). Von Interesse in dieser Arbeit waren Überlebenszeiten, Therapieansprechen und Toxizität im Anschluss an eine ^{177}Lu -PSMA-617 Behandlung. Eine weitere zentrale Fragestellung betraf einen möglichen Zusammenhang zwischen prätherapeutischen Parametern, insbesondere die vorangestellten Therapien, und deren Einfluss auf das OS.

Die Evidenz der ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie basiert hauptsächlich auf einer begrenzten Anzahl retrospektiv erhobener Daten. Analog zu früher publizierten Studien zeigten sich in dieser Arbeit eine gute Wirksamkeit sowie ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeiten bei vergleichsweise geringer Toxizität. Patienten mit spezifischen, prätherapeutischen Parametern und einem Therapieansprechen in Anschluss an den ersten Zyklus scheinen in besonderem Maße zu profitieren.

Es bedarf weiterer prospektiver Studien hinsichtlich Überlebenszeiten, Effektivität sowie umfassender Toxizitäten der Behandlung. Gleichmaßen sollte die optimale Position der PSMA-RLT im Therapiealgorithmus und die Effekte einer Mono- gegenüber einer Kombinationstherapie betrachtet werden. Eine Neubewertung des Therapiealgorithmus bei der Behandlung des mCRPC könnte durch aussagekräftige prospektive Studien unterstrichen werden. Eine prospektive Phase-II-Studie zeigte bereits vielversprechende Resultate hinsichtlich der Ansprechraten und Toxizitäten (Hofman et al. 2018). Die Ergebnisse einer aktuell laufenden Phase-III-Studie „VISION“ werden erwartet und könnten zu einer Empfehlung in den Leitlinien und Zulassung der Therapie in Deutschland beitragen (Rahbar et al. 2019).

Insgesamt stellt die ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von mCRPC Patienten in den retrospektiven Daten dar. Die vorhandene Evidenzlage wird durch die vorliegende Arbeit sinnvoll ergänzt.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Der Großteil der Betroffenen verstirbt im Stadium des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), folglich stellt dessen Behandlung eine große Herausforderung dar. Die Therapie erfolgt palliativ und soll Faktoren wie Verlängerung der Überlebenszeiten und Toxizitäten berücksichtigen. Die in den Leitlinien empfohlenen Modalitäten zeigen einen limitierten Effekt mit teils breitem Nebenwirkungsprofil. Nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Behandlungsoptionen steht seit 2013 eine Prostataspezifische-Membranantigen(PSMA)-gerichtete Radioligandentherapie (RLT) in Deutschland zur Verfügung.

Das PSMA ist eine interessante Zielstruktur im Rahmen der Diagnostik (z.B. PSMA-PET/CT) und Therapie (z.B. PSMA-RLT) des mCRPC. Die PSMA-RLT erfüllt die Kriterien einer gezielten und individuellen Behandlungsmöglichkeit. Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Analyse von Überlebenszeiten, Therapieansprechen und Toxizitäten im Anschluss an eine ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie bei einem großen Patientenkollektiv. Zusätzlich sollten prätherapeutische Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) identifiziert werden.

In die Analyse konnten 416 mCRPC Patienten aus 11 Zentren, die im Zeitraum von Februar 2014 bis August 2019 eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 erhielten, eingeschlossen werden. Analog zu früheren Studienergebnissen zeigte sich in dieser Arbeit ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeiten und ein gutes Therapieansprechen bei geringem Nebenwirkungsprofil. Zu den Faktoren, die mit einem kürzeren OS assoziiert waren, zählten ein höherer ECOG Status, das Vorhandensein von Knochen- und Lebermetastasen sowie eine taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung.

Insgesamt bestätigten sich die vielversprechenden Ergebnisse aus früheren Studien bei dem großen Patientenkollektiv dieser Arbeit. Eine gezielte Selektion geeigneter Patienten in Bezug auf prätherapeutische Parameter erscheint von besonderer Relevanz. Für die aktuelle Evidenzlage zur ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie konnte diese Arbeit einen wichtigen ergänzenden Beitrag leisten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht zum Ablauf des Arbeitsprozesses	17
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Kurve für das OS	23
Abbildung 3:	Kaplan-Meier-Kurve für das PFS	23
Abbildung 4:	Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: ECOG Status	27
Abbildung 5:	Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: taxanbasierte Chemotherapie	27
Abbildung 6:	Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: Knochenmetastasen	28
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Kurve für die signifikanten, prätherapeutischen Parameter: Lebermetastasen	28
Abbildung 8:	OS der Patienten mit PSA-Wert Veränderung im Anschluss an den ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$	29
Abbildung 9:	OS der Patienten mit ALP-Wert Veränderung im Anschluss an den ersten Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$	30

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Eigenschaften der häufig genutzten Radionuklide in der PSMA-RLT	13
Tabelle 2:	Klinische Aspekte des eingeschlossenen Patientenkollektivs	22
Tabelle 3:	Einfluss verschiedener, prätherapeutischer Parameter auf das OS in Monaten	25
Tabelle 4:	Einfluss verschiedener, prätherapeutischer Parameter auf das HR in der uni- und multivariaten Analyse	26
Tabelle 5:	Veränderungen einzelner Laborparameter nach dem 1. Tx	31
Tabelle 6:	Patienten mit Xerostomie nach Anzahl der Tx	32

8. Literaturverzeichnis

Afshar-Oromieh A, Alberts I, Sachpekidis C, Rominger A. Prostataspezifische Membranantigen(PSMA)-basierte Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2019; 58: 1429–1434. DOI: 10.1007/s00120-019-01067-x

Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Böhme C, Burchert W, Dietlein M, Drzezga A, Fabry U, Feldmann G, Heidenreich A, Heinzl A, Herrmann K, Heyll A, Höhling C, Kreuzer C, Laufer D, Mengel R, Mottaghy FM, Müller HW, Müller SC, Ost E, Rahbar K, Reifenhäuser W, Schäfers M, Schlenkhoff C, Schmidt M, Schmidt-Wolf I, Wildenhain C, Zimmer B, Essler M. Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie: Konsensus im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung zwischen den Hochschulkliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen und Köln und dem MDK Nordrhein. *Urologe A* 2018; 57: 709–713. DOI: 10.1007/s00120-018-0642-2

Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Seifert R, Kessel K, Bögemann M, Kulkarni HR, Zhang J, Gerke C, Fimmers R, Kratochwil C, Rathke H, Ilhan H, Maffey-Steffan J, Sathekge M, Kabasakal L, Garcia-Perez FO, Kairemo K, Maharaj M, Paez D, Virgolini I. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [177Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 113–122. DOI: 10.1007/s00259-020-04797-9

Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Essler M, Biersack HJ. PSMA-Based Theranostics: A Step-by-Step Practical Approach to Diagnosis and Therapy for mCRPC Patients. *Semin Nucl Med* 2020; 50: 98–109. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.07.003

Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, Yordanova A, Hirzebruch S, Schlenkhoff C, Gaertner FC, Awang ZH, Hauser S, Essler M. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget* 2017 c; 8: 103108–103116. DOI: 10.18632/oncotarget.21600

Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, Wei X, Schlenkhoff C, Hauser S, Essler M. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 b; 44: 1448–1454. DOI: 10.1007/s00259-017-3716-2

Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, Gaertner FC, Wei X, Hauser S, Essler M. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using 177Lu-PSMA-617 after radiation exposure to 223Ra-dichloride. *Oncotarget* 2017 a; 8: 55567–55574. DOI: 10.18632/oncotarget.15698

Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, de Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028–1038. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815

Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of 177Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med* 2019; 60: 955–962. DOI: 10.2967/jnumed.118.216820

Baum RP, Kulkarni HR, Albers P. Theranostik: PSMA-Liganden für die molekulare Bildgebung und Radionuklidtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2017; 23: 597–608. DOI: 10.1007/s00761-017-0246-2

Becker N. Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 2011; 51: 922–929. DOI: 10.1007/s00117-011-2183-1

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide

in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095

Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008

Boedefeld EA, Weißbach L. Watchful Waiting - eine Zukunftsstrategie beim Prostatakarzinom. *Uro-News* 2017; 21: 54–59. DOI: 10.1007/s00092-017-1290-3

Bögemann M, Herrmann K, Radtke JP, Rahbar K. Radionuklidtherapie mit PSMA-Liganden bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Urologe* 2020; 59: 680–686. DOI: 10.1007/s00120-020-01205-w

Boegemann M, Schrader AJ, Rahbar K. 177Lu-PSMA-Therapie: Aktuelle Evidenzlage beim Einsatz in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. *Urologe A* 2017; 56: 1440–1444. DOI: 10.1007/s00120-017-0510-5

Böhmer D, Wenz F, Martin T, Sedlmayr F, Hinkelbein W, Wiegel T. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in der neuen S3-Leitlinie: Teil 1: Lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. *Urologe A* 2010; 49: 211–215. DOI: 10.1007/s00120-010-2241-8

Börgermann C, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 2399–2406

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer* 2004; 101: 2371–2490. DOI: 10.1002/cncr.20408

Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate Specific Membrane Antigen - A Target for Imaging and Therapy with Radionuclides. *Discov Med* 2010; 9: 55–61

Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 522–535. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.006

Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, Rahbar K. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 1663–1670. DOI: 10.1007/s00259-017-3751-z

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492

Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079–1092. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.054

Czeloth K, Albers P. „Active surveillance“ des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Onkologie* 2007; 13: 2007: 691–700. DOI: 10.1007/s00761-007-1229-5

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X

Dieffenbacher S, Georgi B, Duensing S, Hohenfellner M. Multimodale Therapie des Prostatakarzinoms. In Kesch C, Hohenfellner M, Hrsg. *Aktuelles aus Klinik und Praxis der Urologie*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2018: 11–30. DOI: 10.1007/978-3-662-55473-9_2

Emmett L, Crumbaker M., Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, Epstein R, Blanksby A, Horvath L, Guminski A, Mahon K, Gedye C, Yin C, Stricker P, Joshua AM. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-

Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17: 15–22. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.09.014

Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Schmidt M, Pfestroff A, Lützen U, Prasad V, Heinzl A, Heuschkel M, Ruf J, Bartenstein P, Krause BJ. Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Nuklearmedizin* 2016; 55: 123–128

Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 1196–1200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023

Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, Perrotte P, Montorsi F, Briganti A, Trinh QD, Karakiewicz PI, Sun M. Distribution of Metastatic Sites in Patients With Prostate Cancer: A Population-Based Analysis. *Prostate* 2014; 74: 210–216. DOI: 10.1002/pros.22742

Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 9–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0820

Hakenberg OW. Prostatakarzinom. In Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Hrsg. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2010: 313–375

Heck MM, Retz M, Tauber R, Knorr K, Kratochwil C, Eiber M. Radionuklidtherapie des Prostatakarzinoms mittels PSMA-Lutetium. *Urologe A* 2017; 56: 32–39. DOI: 10.1007/s00120-016-0274-3

Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Onkologe* 2019; 25: 294–303. DOI: 10.1007/s00761-019-0545-x

Hoda MR, Schumann A, Fornara P. Aktuelle Aspekte der Hormontherapie beim Prostatakarzinom. *Onkologe* 2012; 18: 1039–1048. DOI: 10.1007/s00761-012-2353-4

Hofbauer S, Krause H, Schlomm T, de Santis M. Neue Systemtherapien und Studien beim Prostatakarzinom. *Uro-News* 2019; 23: 50–57. DOI: 10.1007/s00092-019-2061-0

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395: 1208-1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7

Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S. [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 825–833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0

James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Gale J, Hetherington J, Hoskin PJ, Jones RJ, Laing R, Lester JF, McLaren D, Parker CC, Parmar MKB, Ritchie AWS, Russell JM, Strebil RT, Thalmann GN, Mason MD, Sydes MR. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67: 1028–1038. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.032

Kessel K, Seifert R, Schäfers M, Weckesser M, Schlack K, Boegemann M, Rahbar K. Second line chemotherapy and visceral metastases are associated with poor survival in patients with mCRPC receiving 177Lu-PSMA-617. *Theranostics* 2019; 9: 4841–4848. DOI: 10.7150/thno.35759

Knipper S, de Santis M, Grimm MO, Steuber T. Aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte des metastasierten Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2019; 25: 343–351. DOI: 10.1007/s00761-019-0538-9

König F, Strauß A, Johannsen M, Mommsen C, Fricke E, Klier J, Mehl S, Pfister D, Sahlmann CO, Werner A, Goebell PJ. Radium-223 zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC): Der androgenrezeptorunabhängige Wirkstoff in der therapeutischen Sequenz. *Urologe A* 2020; 59: 53–64. DOI: 10.1007/s00120-019-01052-4

Kranz J, Deserno O, Fischer K, Anheuser P, Reisch B, Steffens J. Radikale Prostatektomie in einem zertifizierten Prostatakarzinom-Zentrum: Medizinische Behandlungs- und Ergebnisqualität. *Urologe A* 2014; 53: 1350–1357. DOI: 10.1007/s00120-014-3604-3

Kranzbühler B, Salemi S, Umbricht CA, Müller C, Burger IA, Sulser T, Eberli D. Pharmacological upregulation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells. *Prostate* 2018; 78: 758–765. DOI: 10.1002/pros.23522

Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virgolini I, Wester HJ, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2536–2544. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3

Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová 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; 57: 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397

Kuefer R. Rationale Diagnostik beim Prostatakarzinom: Tastuntersuchung, PSA und transrektaler Ultraschall. *Der Klinikarzt* 2004; 33: 127–132. DOI: 10.1055/s-2004-828635

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 15.09.2020)

Lenzen-Schulte M. Radioligandentherapie: Die Ultima Ratio beim Prostatakrebs. Dtsch Arztebl 2017; 114: 2036–2039

Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP. Die Urologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2016. DOI: 10.1007/978-3-642-39940-4

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, de Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, van den Broeck T, Cumberbatch M, Fossati N, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Moris L, Oprea-Lager DE, Willemse PPM. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology Guidelines Office, 2020

Ohlendorf D, Wanke EM, Braun M, Oremek GM, Groneberg DA. Prostataspezifisches Antigen (PSA): Ein Tumormarker in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Zbl Arbeitsmed 2017; 67: 221–223. DOI: 10.1007/s40664-017-0195-z

Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Möller P, Hautmann RE, Gschwend JE, Kuefer R, Rubin MA. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. Hum Pathol 2007; 38: 696–701. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.012

Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, Ahmadzadehfar H. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018 b; 45: 12–19. DOI: 10.1007/s00259-017-3848-4

Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging* 2018 a; 17. DOI: 10.1177/1536012118776068

Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzl A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017; 58: 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194

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; 60: 1504–1506. DOI: 10.2967/jnumed.119.234054

Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, Bowie JU, Liu H, Heston W, Bander NH, Rajasekaran AK. A Novel Cytoplasmic Tail MXXXL Motif Mediates the Internalization of Prostate-specific Membrane Antigen. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 4835–4845. DOI: 10.1091/mbc.e02-11-0731

Reinhold T, Dornquast C, Bürgermann C, Weißbach L. Behandlungskosten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Deutschland: Ökonomische Ergebnisse der HAROW-Beobachtungsstudie. *Urologe A* 2016; 55: 1573–1585. DOI: 10.1007/s00120-016-0258-3

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin, 2019. DOI: 10.25646/5977.2

Rosar F, Dewes S, Ries M, Schaefer A, Khreish F, Maus S, Bohnenberger H, Linxweiler J, Bartholomä M, Ohlmann C, Ezziddin S. New insights in the paradigm of upregulation of tumoral PSMA expression by androgen receptor blockade: Enzalutamide induces PSMA upregulation in castration-resistant prostate cancer even in patients having previously

progressed on enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 687–694. DOI: 10.1007/s00259-019-04674-0

Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Kaur P, Gray K, Webb I, Gray GS, Mosher R, Kallakury BVS. Correlation of Primary Tumor Prostate-Specific Membrane Antigen Expression with Disease Recurrence in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6357–6362

Ruigrok EAM, van Weerden WM, Nonnekens J, de Jong M. The Future of PSMA-Targeted Radionuclide Therapy: An Overview of Recent Preclinical Research. *Pharmaceutics* 2019; 11. DOI: 10.3390/pharmaceutics11110560

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, de Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–160. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7

Schaefer N. Von Diagnostik zur Therapie zur Theranostik am Beispiel der Lutetium-177-PSMA-Therapie. *Swiss Med Forum* 2019; 19: 32–34. DOI: 10.4414/smf.2019.03445

Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Thielscher C. Kosten der Onkologie in Deutschland. *Forum* 2018; 33: 330–337. DOI: 10.1007/s12312-018-0481-5

Schwardt M, Debus J, Feick G, Hadaschik B, Hohenfellner M, Schüle R, Zacharias JP, Combs SE. Interdisziplinäre und individualisierte Therapie des Prostatakarzinoms: Internationales Prostatakrebsymposium Bonn 2013 - Herausforderungen und Ziele. *Urologe A* 2015; 54: 1584–1590. DOI: 10.1007/s00120-014-3580-7

Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo C. Prostate-specific Membrane Antigen Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 81–85

Steinestel J, Luedeke M, Arndt A, Schnoeller TJ, Lennerz JK, Wurm C, Maier C, Cronauer MV, Steinestel K, Schrader AJ. Detecting predictive androgen receptor modifications in circulating prostate cancer cells. *Oncotarget* 2019; 10: 4213–4223. DOI: 10.18632/oncotarget.3925

Von Amsberg G, Steuber T, Bokemeyer C. Kastrationsresistentes fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Viele innovative Substanzen. *Dtsch Arztebl* 2015; 112: 8–11. DOI: 10.3238/PersOnko.2015.05.15.02

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 275–285. DOI: 10.2214/AJR.18.20845

Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S, Fisang C, Feldmann G, Essler M, Ahmadzadehfar H. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 1473–1479. DOI: 10.1007/s00259-017-3681-9

Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldmann G, Brossart P, Fimmers R, Essler M, Holdenrieder S, Ahmadzadehfar H. The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy. *Prostate* 2020; 80: 17–27. DOI: 10.1002/pros.23912

9. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ahmadzadehfar für die Überlassung des Themas und fortwährende Betreuung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich für die Kooperation mit der WARMTH bedanken. Die Reise nach Heidelberg wurde mir durch eine finanzielle Unterstützung der Universität Bonn ermöglicht. Mein Dank für die Betreuung und Unterstützung an der Universität Heidelberg gilt Herrn Dr. med. Kratochwil und Herrn Dr. med. Rathke.

Bedanken möchte ich mich bei Konstantin Pape für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meiner Familie und Manuel möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch während des Promotionsvorhabens danken.