



**^{90}Y -Dota-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid
(^{90}Y -DOTATOC, ^{90}Y -SMT487)**

bei

**Neuroendokrinen Tumoren
(Pankreas, Magen-Darm-Trakt, Lunge)**

**Fachreferat Arzneimittel /
Neue und unkonventionelle Heilmethoden
im MDK Westfalen-Lippe**

Dezember 2002

Inhalt

Abbildungen.....	2
Tabellen.....	2
Abkürzungen	3
Strukturierte Zusammenfassung.....	5
1 Fragestellung	6
2 Erfahrungen im MDK.....	6
3 Methodisches Vorgehen	7
4 Neuroendokrine Tumoren	10
4.1 Klassifikation	10
4.2 Somatostatinrezeptoren und -analoga	14
4.3 Symptomatik, Verlauf und Prognose.....	15
4.4 Diagnostik	17
4.5 Therapie.....	18
5 Radiopeptidrezeptortherapie.....	24
5.1 Grundlagen der Radionuklidtherapie.....	24
5.2 ⁹⁰ Y-Dota-D-Phe ¹ -Tyr ³ -Octreotid	25
5.3 Studienauswertung	28
5.4 Zusammenfassende Studienauswertung	45
5.5 Studiendiskussion	48
5.6 Kosten.....	51
6 Arzneimittelrechtliche und sozialmedizinische Aspekte	52
7 Zusammenfassende sozialmedizinische Bewertung.....	55
Literatur	59
Anhang: Literaturrecherchen	66
Auswertung der Literaturrecherche bei DIMDI am 25.07.2002.....	66
Auswertung der Literaturrecherche bei STN am 25.07.2002.....	71

Abbildungen

Abbildung 1: Strukturformeln Somatostatin und Analoga [aus 46].....	14
Abbildung 2: Strukturformeln DTPA und DOTATOC [aus 10, 46].....	26

Tabellen

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der häufigsten NET	12
Tabelle 2: Behandlungsergebnisse bei metastasierten NET	23
Tabelle 3: Übersicht Studienergebnisse ⁹⁰ Y-DOTATOC/ ⁹⁰ Y-SMT487	46

Abkürzungen

AMG:	Arzneimittelgesetz
AMIS:	Arzneimittelinformationssystem des BfArM
ASCO:	American Society of Clinical Oncology (amerikanische Gesellschaft für Onkologie)
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ:	Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
BfArM:	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CPMP:	Committee for Proprietary Medicinal Products
DIMDI:	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Köln)
DKG:	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA:	desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOTA:	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
DOTALAN:	DOTA-Lanreotid
DOTAOC:	Dota-Octreotid
DOTATOC:	DOTA-Tyr ³ -Octreotid
DOTATATE:	DOTA-Tyr ³ -Octreotat
DOTAVAP:	DOTA-Vapreotid
DOX:	Doxorubicin
DTPA:	Diethylene Triamin Pentaacetic Acid
DTPAOC:	DTPA-Octreotid (= Pentetreotid)
DTPATATE:	DTPA-Tyr ³ -Octreotat
D-Phe:	D-Phenylalanin (rechtsdrehend)
EMA:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA:	Food and Drug Administration, USA
5-FU:	5-Fluorouracil
⁶⁷ Ga:	⁶⁷ Gallium
GEP:	Gastroenteropankreatisch
HIES:	Hydroxyindolessigsäure
¹¹¹ In:	¹¹¹ Indium
¹¹¹ In-Pentetreotid:	¹¹¹ In-DTPA-D-Phe ¹ -Octreotid
¹³¹ J:	¹³¹ Jod
¹⁷⁷ Lu:	¹⁷⁷ Lutetium
MEN-1:	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
MIBG:	Metaiodobenzylguanidin
MSAC:	Medicare Services Advisory Committee
NCI:	National Cancer Institute, USA
NGC:	National Guideline Clearinghouse, USA
NET:	Neuroendokriner Tumor
NSE:	Neuronenspezifische Enolase

^{153}Sm :	$^{153}\text{Samarium}$
SST:	Somatostatin
SSTR:	Somatostatin seven-transmembrane-domaine Rezeptor
STN:	Scientific & Technical Information Network (Karlsruhe)
STZ:	Streptozotocin
$^{99\text{m}}\text{Tc}$:	$^{99\text{m}}\text{Technetium}$
Tyr:	Tyrosin
WHO:	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
$^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$:	$^{86}\text{Yttrium}/^{90}\text{Yttrium}$
^{90}Y -DOTATOC:	^{90}Y -DOTA-D-Phe ¹ -Tyr ³ -Octreotid

Strukturierte Zusammenfassung

<u>Titel</u>	⁹⁰ Y-Dota-D-Phe ¹ -Tyr ³ -Octreotid (⁹⁰ Y-DOTATOC, ⁹⁰ Y-SMT487) bei Neuroendokrinen Tumoren
<u>Autor</u>	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Westfalen-Lippe, Fachreferat Arzneimittel/Neue und unkonventionelle Heilmethoden
<u>Auftraggeber</u>	BKK Hoesch Dortmund
<u>Fragestellung</u>	Grundsätzliche Bewertung von ⁹⁰ Y-DOTATOC
<u>Vorgehen</u>	Recherche in Datenbanken und bei Zulassungsbehörden, Anschreiben an Hersteller von Radiopharmaka, Review
<u>Auswahlkriterien</u>	Klinische Behandlungsstudien unabhängig vom Studiendesign mit Einchluss von NET und mit zehn und mehr Patienten
<u>Datenlage</u>	Gefunden wurden 9 Fallserien und unkontrollierte Studien, 2 in Abstractform. Für ⁹⁰ Y-SMT487 liegen bislang nur Zwischenergebnisse einer Phase-I-Studie in Abstractform vor. Die Studien sind heterogen hinsichtlich der eingeschlossenen Tumorentitäten und weiterer prognostischer Parameter, der Behandlungsdurchführung, der Auswertparameter und -instrumente, Beobachtungsdauern und der Ergebnisse.
<u>Ergebnisse</u>	Ein pharmazeutischer Standard hinsichtlich Behandlungsdurchführung und Nierenprotektion ergibt sich für ⁹⁰ Y-DOTATOC nicht. Die anhand von Ansprechraten angegebenen Tumorrückbildungen und -stabilisierungen liegen im Bereich dessen, was in der Literatur für etablierte Therapien berichtet wird; direkte Vergleichsdaten liegen nicht vor. Erkenntnisse zu klinisch relevanten Endpunkten wie Symptomatik, Schmerzen oder Lebensqualität und Überlebenszeit wurden nicht mit standardisierten Erfassungsinstrumenten bzw. gar nicht erhoben und sind, soweit berichtet, nicht ausreichend nachvollziehbar. Ausgeprägtere Nebenwirkungen wurden insbesondere am Blutbild und der Niere beobachtet, meist - aber nicht ausschließlich - bei höheren gegebenen Gesamtaktivitäten und Verzicht auf Nierenprotektion. Die Beobachtungszeiträume erlauben keine abschließende Beurteilung der langfristigen, insbesondere renalen Toxizität. Eine vor allem renal maximal tolerable bzw. sicher applizierbare Strahlengesamtdosis bei gleichzeitiger Erhebung und unter Berücksichtigung dosimetrischer Daten (nur in 2 Studien angegeben) wurde bislang nicht prospektiv etabliert.
<u>Kosten</u>	Eine nachvollziehbare, vergleichende Kostenkalkulationen ist derzeit mangels nachgewiesenem therapeutischen Nutzen nicht zielführend
<u>Schlussfolgerung</u>	Die Anwendung von ⁹⁰ Y-DOTATOC/ ⁹⁰ Y-SMT487 entspricht derzeit nicht dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse zur Behandlung von NET und befindet sich international noch in der Phase der klinischen Prüfung. Eine günstige Nutzen-Risiko-Abwägung ist derzeit mangels wissenschaftlich aussagekräftiger Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bisher nicht ausschließbaren und abschließend beurteilbaren Langzeittoxizitäten nicht möglich. So lange prospektiv kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten einschließlich einer standardisierten Erhebung von Daten zur Symptomkontrolle und Lebensqualität, die einen eindeutigen Nutzen belegen, nicht vorliegen, ist die Behandlung nicht als zweckmäßig und wirtschaftlich im Sinne der gesetzlichen Krankenversicherung anzusehen.
<u>Berichtsdatum</u>	12/2002

1 Fragestellung

Die BKK Hoesch Dortmund stellt mit Schreiben vom 25.04.2002 eine Anfrage zur Radioimmuntherapie im Kantonsspital Basel.

Für einen Versicherten, der an einem malignen neuroendokrinen Tumor des Pankreas (als Pankreaskarzinoid bezeichnet) leidet, wurde nach einer operativen Tumorreduktion von einer chirurgischen Klinik die Kostenübernahme für eine Radioimmuntherapie im Kantonsspital Basel/Schweiz beantragt.

Die Krankenkasse bittet anhand dieses Falles um eine grundsätzliche Stellungnahme zu dieser Therapieform.

Beigefügt sind ein Behandlungsbericht der antragstellenden chirurgischen Klinik sowie weitere Kassenunterlagen.

2 Erfahrungen im MDK

In Einzelfallgutachten überwiegend zur Auslandsbehandlung in der Universitätsklinik für Nuklearmedizin des Kantonsspitals Basel, Abteilung für Medizinische Radiologie, und auch einige zur Behandlung in der Klinik für Nuklearmedizin der Zentralklinik Bad Berka, hat sich der MDK sowie die Arbeitsgruppe M5 „Arzneimittel“ mit der Frage der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren mit ^{90}Y -DOTATOC beschäftigt.

Mit Datum vom 21.06.2002 wurde von Frau Dr. Reiner-Theisen vom MDK Berlin-Brandenburg ein Gutachten mit dem Titel „Somatostatin-Rezeptorgesteuerte Radiotherapie, Peptidrezeptor-Radiotherapie, PRRT“ erstellt und als konsentierende Stellungnahme der MDK-Gemeinschaft gemäß Begutachtungsanleitung „NUB“ in die Wissensdatenbank beim MDS eingestellt. Wir erhielten hiervon am 09.08.2002 Kenntnis, als unser Gutachten schon vorangeschritten war. Neu publiziert und bislang nicht berücksichtigt war zu diesem Zeitpunkt die von Waldherr et al. im Mai 2002 publizierte Phase-II-Studie [129]. Während sich das Gutachten des MDK Berlin-Brandenburg mit verschiedenen Verfahren dieser Radiorezeptortherapie auseinandersetzt, wird in diesem Gutachten vorrangig die indikationsbezogene Behandlung neuroendokriner Tumore, insbesondere des Bronchial- und Gastrointestinaltraktes, mit dem Arzneimittel ^{90}Y -Dota-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid abgehandelt.

Vor allem als Ansprechpartner für Patienten und Angehörige, unterstützt durch einen wissenschaftlichen Beirat, arbeiten das Netzwerk „Neuroendokrine Tumoren“¹, sowie weitere (regionale) NET-Selbsthilfegruppen. In der jährlich ein- bis zweimal erscheinenden Patientenzeitschrift „Glandula NeT“ (z. B. Ausgabe 2/2001, 3/2002) wird u.a. über eine geplante Studie mit OctreoTher, in der Rubrik „therapeutische Möglichkeiten“ über die Radionuklidtherapie von NET mit ^{90}Y -DOTATOC (Autor: Ch. Waldherr, Basel) oder in Patientenerfahrungsberichten über diese Behandlung berichtet. Dem MDK Westfalen-Lippe ist ein Anschreiben der NET-Selbsthilfegruppe Berlin an eine Krankenkasse bekannt, in dem generell die Möglichkeit der Kostenübernahme für eine Behandlung mit ^{90}Y -DOTATOC im Kantonsspital Basel erfragt wird.

¹ <http://www.glandula-online.de/karzinoid.html>, Recherchen in 08/2002 und 11/2002.

Einzelne Hinweise auf mögliche therapeutische Anwendungen von mit ^{90}Y markierten Somatostatinanaloga bei SSTR-positiven Tumoren in Deutschland finden sich im Internet². Nach Auskunft von Prof. Baum, Zentralklinikum Bad Berka, Prof. Arnold, Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel der Phillips-Universität Marburg, und der Firma Novartis wurden bislang keine Studien in Deutschland durchgeführt.

3 Methodisches Vorgehen

Wir haben bei DIMDI in der Datenbank Medline und bei STN in den Datenbanken Medline und Embase unter den Schlagwörtern „octreotide“ oder „somatostatin“, verknüpft mit „radiopharmaceutical“ recherchiert, die Suche wurde eingeschränkt mit den Begriffen „neoplasm“ oder „tumor“. Durch Verknüpfung mit dem Begriff „yttrium“ ergaben sich bei STN 26 Treffer; durch Verknüpfung mit dem Titelbegriff „DOTA“ fanden wir bei DIMDI 40 Treffer (Recherche siehe Anhang).

Die Recherche wurde anhand der in den elektronischen Datenbanken verfügbaren Kurzfassungen und in Zweifelsfällen unter Hinzuziehung der Originalpublikation im Hinblick auf klinische Behandlungsstudien mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 durchgeführt. In den Abstracts der ASCO³-Kongresse 1995-2002 suchten wir unter den Schlagwörtern „90Y-SMT487“, „90Y-DOTATOC“, „neuroendocrine“. Die Literaturverzeichnisse verschiedener Übersichtsarbeiten wurden nach den gleichen Kriterien geprüft.

Bereits in der Begutachtung von Einzelfällen benötigte und in unserem Dienst gesammelte Informationen wie Kostenvoranschläge, ein standardisiertes Informationsblatt der Baseler Klinik (Stand: 04/2002) für eine stationäre Behandlung mit dem Radiotherapeutikum ^{90}Y -DOTATOC und Übersichtsarbeiten wurden gleichfalls herangezogen.

Am 12.07.2002 recherchierten wir in der pharmazeutischen Datenbank DRUGUPDATES unter den Suchbegriffen „octreotide“, „somatostatin“, „neuroendocrine“, „neoplasm“, „carcinoid“, „radiopharmaceutical“, „therapeutic use“ und „human“.

Leitlinien zur Therapie suchten wir im Juli/August 2002 unter den deutschen und englischen Begriffen für Karzinoid, neuroendokrin, Octreotid bei der AWMF⁴, der ÄZQ⁵, der DKG⁶, bei NCI⁷ und NGC⁸.

² Klinik für Strahlenheilkunde, Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Charité, Berlin (<http://www.charite.de/rv/str/abteilungen/radionuklidtherapie.html>); Klinik für Nuklearmedizin der Zentralklinikum Bad Berka (<http://www.zentralklinik-bad-berka.de>); Recherche bei „google“ am 05.08.2002

³ <http://www.asco.org>

⁴ <http://www.uni-duesseldorf.de>

⁵ <http://www.leitlinien.de>

⁶ DKG: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002

⁷ <http://www.nci.nih.gov>

⁸ <http://www.guideline.gov>

Im Arzneimittelinformationssystem (AMIS⁹) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) recherchierten wir nach Fertigarzneimitteln mit den Inhaltsstoffen Octreotid, Lanreotid, Vapreotid und ⁹⁰Y sowie das zugelassene Anwendungsgebiet verschiedener Zytostatika (Streptozotocin, Chlorozotocin, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Dacarbacin, Cisplatin, Etoposid) unter dem kombinierten Suchbegriff „Karzinoid“ oder „neuroendokrin“ oder „solider Tumor“. Den Zulassungsstatus von ⁹⁰Y-DOTATOC beziehungsweise OctreoTherTM recherchierten wir bei AMIS und den zuständigen Zulassungsbehörden der USA¹⁰ und der Schweiz¹¹.

Die Firma Novartis Pharma GmbH in Nürnberg als Hersteller des Radiopharmazeutikums OctreoTherTM wurde mit Bitte um nähere Informationen am 27.05.2002 und 16.10.2002 angeschrieben. Auskünfte wurden telefonisch am 17.07.2002 sowie mit Schreiben vom 04.12.2002 erteilt. Auf den Internetseiten der Firma Novartis sowie der Suchmaschine „Google“ wurde zum Thema OctreoTherTM beziehungsweise ⁹⁰Y-DOTATOC recherchiert.

Auf unsere Anfrage vom 05.06.2002 antwortet das Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 28.06.2002.

Auf unsere Anfragen vom 06.08.2002 beziehungsweise 16.10.2002 erteilte das Bundesamt für Strahlenschutz telefonisch Auskunft am 25.11.2002.

Prof. Dr. med. R. P. Baum, Chefarzt der Klinik für Nuklearmedizin der Zentralklinik Bad Berka GmbH, überließ auf unsere Anfrage vom 27.05.2002 mit Schreiben vom 07.06.2002 folgende Unterlagen:

- Waldherr, C.; Pless, M.; Maecke, H.R. et al.: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr2-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study, Abstract, publiziert in Pub-Med, Recherche am 20.06.2002.
- Waldherr, C.; Pless, M.; Maecke, H.R. et al.: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ⁹⁰Y-DOTATOC, in: J. Nucl. Med. 43 (2002), S. 610-616.
- Signore, A.; Annovazzi, A.; Chianelli, M. et al.: Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy, in: Eur. J. Nucl. Med. 28 (2001), S. 1555-1565.
- Zentralklinik Bad Berka: Partner auf dem Weg zu Ihrer Gesundheit, Information der Zentralklinik Bad Berka, Stand: November 2000.

Prof. Dr. R. Arnold, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel der Phillips-Universität Marburg, Studienzentrale Neuroendokrine Tumoren, antwortete auf unsere Anfrage vom 13.09.2002 mit Schreiben vom 26.09.2002.

⁹ <http://gripsdb.dimdi.de/session/>

¹⁰ Food and Drug Administration (FDA), <http://www.fda.gov>

¹¹ Schweizerisches Heilmittelinstitut, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, www.compendium.ch/

Drei am 06.08.2002 von uns angeschriebene Hersteller von Radiopharmaka überließen freundlicherweise folgende Unterlagen:

- Firma Schering Deutschland GmbH, Berlin, mit Schreiben vom 12.08.2002:
 - Gebrauchs- und Fachinformationen zu MIBG-131-T, Iobenguan [¹³¹J], Injektionslösung zur Therapie, Stand: 03/2001.
 - J.C. Harbert: Therapy of neuroendocrine tumors; in: Harbert, J.C.; Eckelman, W.C.; Neumann, R.D. (Hrsg.): Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapy, New York [u.a.]: Thieme, 1996, S. 1027-1041.

- Fa. Amersham-Buchler, Ismaning bei München, mit Schreiben vom 27.08.2002:
 - Gebrauchs- und Fachinformationen zu Amersham MIBG-131 zur Therapie beziehungsweise Diagnose, Amersham [¹²³J]-MIBG Injection, zu Yttrium-Silicat (⁹⁰Y), ohne nähere Angaben.
 - 21 Literaturzitate (Abstracts) zum Einsatz von MIBG bei neuroendokrinen Tumoren.

- tyco Healthcare Deutschland GmbH/Mallinckrodt Medical GmbH mit Schreiben vom 27.08.2002:
 - Gebrauchs- und Fachinformationen der radioaktiven Arzneimittel MIBG (J123) Injection DRN 5379, MIBG (J131) Therapeutic DRN 5395, MIBG (J1131) Diagnostic DRN 5309; Indium oxinate (In111) zur Markierung von zellulären Blutbestandteilen und OctreoScan® (Stand: 17. März 2000).
 - S. Ezziddin et al.: Combined octreotide and MIBG scintigraphy for evaluation of therapeutic options in metastatic neuroendocrine tumors; Europäischer Kongress f. Nuklearmedizin, Wien, August 2002, Abstract 256.
 - M.O. Meyers et al.: High-dose Indium ¹¹¹In Pentetreotide radiotherapy for metastatic atypical carcinoid tumor, in: Southern Medical Journal 93 (2000), S. 809-811.
 - E.P. Krenning et al.: Somatostatin receptor scintigraphy, in: Freeman, L.M. (Hrsg.): Nuclear Medicine Annual 1995, New York: Raven Press.
 - C.A. Hoefnagel: Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours; Review-Article, in: Eur. J. Nucl. Med. 21 (1994), S. 561-581.

Das Kompetenz Centrum Onkologie des MDK Nordrhein wurde um ein Review gebeten, die Zusage erfolgte mit Schreiben vom 17.07.2002.

4 Neuroendokrine Tumoren

4.1 Klassifikation

Neuroendokrine Tumoren (NET) bilden eine durch ähnliche histopathologische Merkmale charakterisierte Gruppe von Tumoren, die sich aber hinsichtlich weiterer zelltypischer und biochemischer Eigenschaften und vor allem ihres biologischen und klinischen Erscheinungsbildes sowie ihrer Prognose heterogen verhalten.

Nach derzeitigen Vorstellungen leiten sich diese Tumore von Zellen des so genannten neuroendokrinen Systems ab, die im gesamten Gastrointestinaltrakt, aber auch in anderen Organen als umschrieben abgrenzbare Zellformationen (z. B. Pankreas) oder mehr diffus verteilt (z. B. bestimmte Schleimhautabschnitte) vorkommen oder deren Phänotyp ein Tumor gegebenenfalls während seiner Entstehung entwickelt [103]. Der Begriff „neuroendokrin“ beschreibt funktionelle Eigenschaften dieser Zellen zur Produktion und gegebenenfalls Sekretion biologisch aktiver Wirkstoffe sowie ihre Verbindung mit und Ähnlichkeiten zu neuronalen Strukturen. Typische mikroskopische Befunde, ein charakteristisches Färbeverhalten und der immunhistologische Nachweis von Markermolekülen der neuroendokrinen Differenzierung (z. B. Chromogranine, Synaptophysin, NSE) werden zur pathologischen Differentialdiagnostik eingesetzt.

Die potenzielle, aber variable endokrine Fähigkeit von NET, Hormone (z. B. Insulin, Gastrin), so genannte biogene Amine¹² (z. B. Serotonin, Histamin) und zahlreiche andere biologisch aktive Wirkstoffe (z. B. Prostaglandine, Kallikreine) zu bilden, ist nur zum Teil zelltypisch und nach Lokalisation unterschiedlich ausgeprägt. Nur ein Teil der Tumore weist auch bei intrazellulär immunhistochemischem Nachweis gegebenenfalls verschiedener solcher Produkte eine manifeste Hypersekretion und gleichzeitig hierzu assoziierte, typische klinische Symptome auf und wird dann als funktionell aktiv bezeichnet, ansonsten als funktionell inaktiv (Tabelle 1).

Zu den NET werden insbesondere bestimmte Tumore des Gastrointestinaltraktes (so genannte neuroendokrine GEP-Tumore) im Bereich von Pankreas, Magen und Darm (vor allem im Bereich Darm, Magen in der Literatur oft als Karzinoide bezeichnet) und bestimmte Tumore im Bereich der Luftwege und Lunge und seltener in anderen Organen (auch meist als Karzinoide bezeichnet), gezählt, die überwiegend nach ähnlichen Strategien diagnostiziert und behandelt werden. Diese Tumorgruppe (so genannter epithelialer Typ) wird in diesem Gutachten unter den Begriff der NET gefasst. Ihnen stehen Tumorentitäten, wie z. B. Phäochromozytome und Paragangliome, neuroblastische Tumore und andere, gleichfalls durch Expression neuroendokriner Merkmale nahe und werden nach neueren Konzepten einem so genannten neuronalen NET-Typ zugeordnet [41, 103]. Diese werden hier auch unter Berücksichtigung ihrer überwiegend distinkten klinischen Charakteristika und Behandlungsansätze im Weiteren nicht unter der Diagnose NET berücksichtigt.

In der internationalen Klassifikation der Krankheiten [31] findet sich der Begriff des NET nicht; als verschlüsselbare Erkrankungen sind Karzinoid, Insulinom, Gastrinom, Glukagonom und Neubildungen des endokrinen Pankreas aufgeführt.

¹² biogene Amine: aus Aminosäuren durch Abspaltung von CO₂ entstehende Verbindungen mit vielfältigen physiologischen Funktionen

Die Erscheinungsvielfalt von NET hat zu unterschiedlichen pathologischen Klassifikationsversuchen geführt, die den jeweiligen Stand der Kenntnisse und methodischen Differenzierungsmöglichkeiten reflektieren. Neuere Klassifikationsvorschläge [14, 109] berücksichtigen auf Basis der Organlokalisierung zytologisch-histopathologische Differenzierungskriterien und weitere biologische Merkmale wie beispielsweise lokales Wachstumsverhalten (Umgebungsinfiltration, Gefäßinvasion) und Tumorgöße, Metastasierungsverhalten und die hormonelle Funktionalität zur Einordnung und zur Abgrenzung gutartiger Tumore von gut differenzierten Karzinomen, was allein histologisch oft nicht möglich ist. Man erwartet, dass sie die Biologie dieser Tumore besser abbilden und eine validere Einschätzung des klinischen Verhaltens erlauben, als z. B. die entwicklungs geschichtlich begründete Einteilung in Vorder-, Mittel- und Hinterdarntumore¹³ mit ihrer heterogenitätsbedingt eingeschränkten prognostischen Aussagekraft [14, 28]. Die im Jahr 2000 publizierte Konsensus-Klassifikation der WHO [109] zu einer umfassenden histologischen Typisierung endokriner Tumoren, die u.a. endokrine Tumore des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes einschließt, berücksichtigt fünf generelle histologische Kategorien:

WHO-Klassifikation endokriner Tumore

1. Gut differenzierter endokriner Tumor
2. Gut differenziertes endokrines Karzinom
3. Gering differenziertes endokrines (kleinzelliges) Karzinom
4. Gemischt exokrin-endokriner Tumor
5. Tumorähnliche Läsionen

Diagnosen wie Insulinom oder Gastrinom werden funktionell aktiven Tumoren mit entsprechender klinischer Symptomatik zugeordnet. Es wird vorgeschlagen, zugunsten der übergeordneten Bezeichnung des NET den historisch teils sehr umfassend angewandten Begriff „Karzinoid“ beziehungsweise „malignes Karzinoid“ auf gutartige beziehungsweise gut differenzierte maligne neuroendokrine Tumoren mit bestimmten zell- und immunhistopathologischen Befunden einzugrenzen beziehungsweise im Zusammenhang mit funktionell aktiven Tumoren auf solche mit der Karzinoidsymptomatik zu beschränken [14, 109, 41].

Nach publizierten Statistiken zu Karzinoidtumoren und endokrinen Pankreastumoren sind zirka 70 bis 85 % der NET gastrointestinal (vor allem Dünndarm, Appendix, Rektum, Pankreas), zirka 10 bis 32 % bronchopulmonal und unter 3 % sonstig (z. B. urogenital, ösophagopharyngeal, Haut) lokalisiert. Einen orientierenden Überblick zur Lokalisationsverteilung und andere klinische Charakteristika nach Angaben in der Literatur gibt Tabelle 1.

¹³ Vorderdarm: Lunge, Magen, Bauchspeicheldrüse, Zwölffingerdarm; Mitteldarm: Jejunum bis proximales Zweidrittel des Colon transversum; Hinterdarm: distales Drittel Colon transversum bis Rektum

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der häufigsten NET

Tumor	Häufige Lokalisation	Anteil maligner Tumore	5-Jahres-Überlebensraten	Charakteristisches Hormon, biogenes Amin	Typische Symptome durch sezernierte Tumorprodukte (beispielhaft)	Spezifisch Symptomatische Therapiemöglichkeiten
Insulinom	Pankreas	5-15%	≥ 90%	Insulin	Unterzuckerung mit vegetativen, zentralnervösen Symptomen bis zu Synkopen	Diazoxid
Glukagonom	Pankreas	40-80%	Ca. 50%	Glukagon	Diabetes mellitus, nekrotisierende Dermatitis, Thromboembolien	Ggfs. Antidiabetika
Vipom	Pankreas 90%	50-80%		Vasoaktives Intestinales Polypeptid	Wässrige Durchfälle, ausgeprägte Elektrolytstörungen (Verner-Morrison Syndrom)	Loperamid, Lithiumkarbonat
Gastrinom	Pankreas 30-60%, Duodenum 20-40%, andere -20%	60-90%	Ca. 40- >90%	Gastrin	Rezidivierende Magen-Darmgeschwüre (Zollinger-Ellison Syndrom), Durchfälle	Protonenpumpenhemmer
Somatostatynom	Pankreas, oberer Dünndarm	50-90%	< 20%	Somatostatin	(Fett-)Durchfälle, Diabetes mellitus, Gallensteine	Ggfs. Antidiabetika
PPom	Pankreas	45-65%		Pankreatisches Polypeptid	Keine typische, Verdrängungssymptome durch Tumorwachstum	keine
Afunktionelle Tumore	Pankreas	>60%	< 50%	Unterschiedliche	Keine typische, Verdrängungssymptome durch Tumorwachstum	keine
Karzinoid	Bronchopul. 10-25(-32%) Dünndarm (bis ca. 25%) App. (ca. 7-18.9(-40%)) Rektum (ca.5-15%).	Ca.15-27(-50) % >70% 5-35% ca. 15%	76,6/85,0/70,1/13,7% ¹⁴ 55,4/64,9/65,5/35,9% 85,9/94,0/84,6/33,7% 72,2/81,0/46,7/18,3%	Serotonin ¹⁵ , HTP, Histamin, andere Serotonin, andere Selten andere	Seltener typisches oder atypisches Karzinoidsyndrom Karzinoidsyndrom: Flush, Durchfälle, Bauchschmerz, Bronchospasmus, Endokardfibrose Selten typische Symptomatik; Darmbluten	Histaminrezeptorblocker, Serotoninantagonisten, Kortison, Prostaglandin-hemmer, α-Blocker (Flush), Loperamid (Durchfall), Bronchospasmolytika

¹⁴ Alle Stadien/lokalisiert/regional metastasiert/fernmetastasiert (71)

¹⁵ seltener Serotonin (5-Hydroxytryptamin); HTP: 5-Hydroxytryptophan; andere: z.B. Tachykinine, Krallikreine, Prostaglandine

In den letzten 20 bis 30 Jahren wurde an manchen Lokalisationen eine Zunahme (z. B. bronchial, Dünndarm) beziehungsweise Abnahme (z. B. Appendix) beobachtet. Nicht abschließend geklärt ist, inwieweit diese Verschiebungen absolute Änderungen der Häufigkeit oder beispielsweise Änderungen im diagnostischen Vorgehen, gegebenenfalls auch Unterschiede der Nomenklatur widerspiegeln [71, 59, 28, 104, 125, 41, 40].

Die Inzidenzrate für NET wird in zumeist angloamerikanischen und skandinavischen epidemiologischen Untersuchungen mit etwa 1 bis 2 pro 100.000 Menschen angegeben, die Karzinoidinzidenzrate höher als die aller pankreatischer NET geschätzt. Angaben zur Inzidenz und Prävalenz dieser Tumore in Deutschland fanden sich in der Dachdokumentation Krebs¹⁶ der Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister Deutschlands und beim Tumorregister München¹⁷ nicht. Aus den Literaturdaten lassen sich bei einer Bevölkerungszahl von etwa 82 Millionen Einwohner in Deutschland [6] jährliche Neuerkrankungsfälle von zirka 820 (bis 1640) schätzen. In systematischen Untersuchungen an chirurgisch und autopsisch gewonnenem Gewebematerial wurden Inzidenzen von 8,4 und mehr berechnet und zum Beispiel Prävalenzen von 0,5 bis 1,5 % für pankreatische, überwiegend afunktionelle Tumore berichtet. Nur eine Minderzahl entstehender NET wird danach klinisch manifest und diagnostiziert als Hinweis auf einen nicht selten indolenten, wenig progredienten Verlauf dieser Tumore [71, 50, 104, 28, 90, 59].

NET werden ab der 2. Lebensdekade in jedem Lebensalter (vor allem ab der 6. Lebensdekade), einige Pankreas- und Appendixtumore häufiger in der 4. und 5. Lebensdekade diagnostiziert. Lokalisationsabhängig treten metachron oder synchron weitere NET und gehäuft andere Tumoren auf [71, 104, 28, 41]. NET sind in der Regel sporadische Tumore, eine Ätiologie oder genetische Risikofaktoren sind bislang nicht bekannt und eine familiäre Häufung außer bei MEN-1¹⁸ sowie der Neurofibromatose Recklinghausen nicht gesichert [104, 103].

¹⁶ <http://www.rki.de/GBE/KREBS/DACHDOK/DATANBASIS.HTM>, Recherche am 26.08.2002

¹⁷ <http://www.krebsinfo.de/ki/epidaten/uebersicht.html>, Recherche am 26.08.2002

¹⁸ MEN-1: multiples Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hirnanhangsdrüse und von NET im Vorderdarmbereich (vor allem Pankreas) auf dem Boden eines genetischen Defektes (MEN-1-Gen)

4.2 Somatostatinrezeptoren und -analoga

Auf der Zelloberfläche von NET finden sich in einem hohen Prozentsatz Rezeptoren für das in zahlreichen Geweben (vor allem ZNS, Magen-Darm-Trakt, Pankreas) gebildete Peptidhormon¹⁹ Somatostatin (SST; Abbildung 1). SST wirkt als Neurotransmitter²⁰, hemmt die Ausschüttung vieler Botenstoffe im ZNS, faktisch aller gastrointestinaler Hormone sowie zahlreiche gastrointestinale Funktionen. Bei raschem enzymatischen Abbau (Plasmahalbwertszeit 1 bis 3 Minuten) kann es therapeutisch nur als kontinuierliche Infusion genutzt werden. Durch Molekülmodifikationen unter Erhalt wirkungsrelevanter Aminosäuren und der biologischen Aktivität wurden über 100 stabilere²¹, durch längere Gewebeexposition biologisch länger wirksame SST-Analoga synthetisiert wie die Octapeptide²² Octreotid, Lanreotid und Vapreotid (Abb. 1) [101, 65, 91, 10, 56].

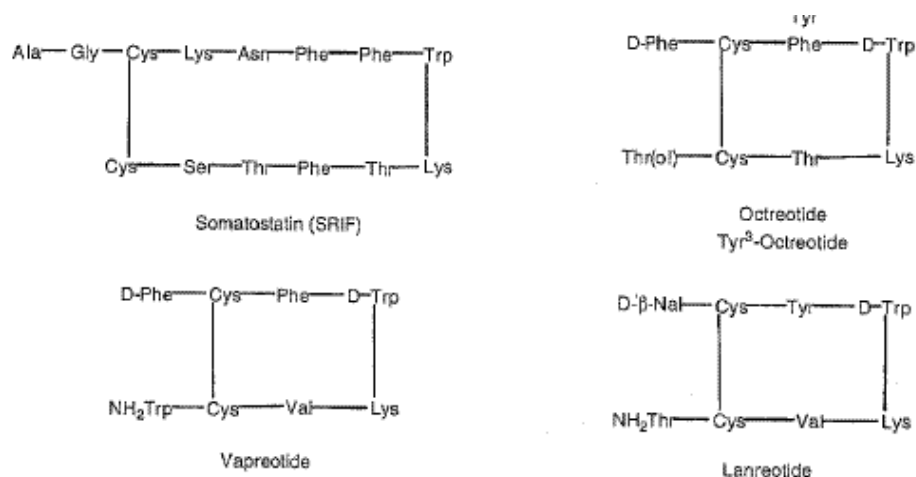


Abbildung 1: Strukturformeln Somatostatin und Analoga [aus 46]

Die Wirkung von SST und seinen Analoga wird über fünf genetisch unterschiedlich kodierte Somatostatinrezeptoren (SSTR 1-5) über bislang nicht abschließend geklärte intrazelluläre Mechanismen vermittelt. SST bindet mit ähnlicher Affinität an alle SSTR-Subtypen, die Analoga, insbesondere Octreotid, vornehmlich an SSTR-2, geringer an SSTR-3 und SSTR-5, nicht an SSTR-1 und SSTR-4. Neben der therapeutisch nutzbaren Hemmung der Hormonsekretion wird den SST-Analoga auch eine tumorabtötende oder -hemmende Wirkung über abschließend nicht geklärte Mechanismen direkt (z. B. Apoptoseinduktion²³) oder indirekt (z. B. Sekretionshemmung von IGF-1²⁴, Antiangiogenese²⁵, Immunstimulation) zugeschrieben.

¹⁹ Peptid: ein aus weniger als 100 Aminosäuren aufgebautes Eiweiß; Hormon: von spezialisierten Zellen (endokrine Organe, Drüsengewebe) gebildeter Botenstoff, der über Hormonrezeptoren an den Zielzellen zu spezifischen Wirkungen führt

²⁰ Neurotransmitter: kleine Botenstoffe, die zwischen zwei Nervenzellen aus speziellen Speicherstrukturen (Vesikel) freigesetzt werden und eine Erregungsweiterleitung bewirken

²¹ Octreotid-Eliminationshalbwertszeit zirka 2 Stunden nach subkutaner Gabe

²² Octapeptid: kleines Eiweiß aus acht Aminosäuren

²³ Apoptose: programmierter Zelltod

²⁴ IGF-1: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (potenziell tumorfördernd)

²⁵ Angiogenese: Neubildung von Gefäßen

Die an Normal- und Tumorgewebe mit verschiedenen Methoden teils unterschiedlich gefundene, zum Teil gewebetypische SSTR-Verteilung mit oft relativer Dominanz eines Subtyps bei Koexpression mehrerer und die genetisch getrennte Regulation werden als Hinweis auf unterschiedliche organbezogene Funktionen, aber auch ein kooperatives Zusammenwirken in den verschiedenen Geweben bewertet.

SSTR-2 werden zum Teil in hoher Dichte und Zahl häufig auf NET von Bronchien und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen (zirka 65 bis 100 %; [10]), aber auch auf Tumoren wie Neuroblastom, Paragangliom, verschiedenen Karzinomen (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Hepatozelluläres Karzinom), Lymphomen sowie bestimmten Hirntumoren. Der häufige Nachweis von SSTR-2 bei entzündlichen, granulomatösen Prozessen und Autoimmunerkrankungen durch Expression auf aktivierten Zellen des Immunsystems kann z.B. im Hinblick auf eine Tumordiagnose Ursache „falsch positiver“ Befunde in der ¹¹¹In-Pentetreotid-Szintigraphie sein. Interindividuelle und intratumorale Heterogenitäten der Rezeptorsubtypenexpression und -verteilung, eine hohe Variabilität von Zahl, Dichte und Verteilung von SSTR-2 bei Tumoren gleicher Histologie, bei demselben Tumor zwischen verschiedenen Körperlokalisationen und zwischen Tumorzellen einer Lokalisation oder die fehlende Expression auf wenig differenzierten Tumoren können wesentlich für eine individuell variable Bindung und damit klinisch therapeutische Wirkung von SST-Analoga sein [62, 56, 101, 91, 94, 10].

4.3 Symptomatik, Verlauf und Prognose

Die Symptomatik endokrin aktiver Tumore wird wesentlich durch die von ihnen übermäßig gebildeten und unreguliert sezernierten Peptidhormone und anderen bioaktiven Substanzen bestimmt (Tabelle 1). Unterschiedlich ausgeprägte und intensive Symptome können der Diagnose bei oftmals nicht oder nur langsam progredientem Tumor gegebenenfalls um Jahre vorausgehen. Fortgeschrittene, vor allem nicht funktionelle Tumore fallen meist durch eine Lokalsymptomatik oder Organmetastasierung (am häufigsten Leber), selten früh oder zufällig im Rahmen anders begründeter Eingriffe (z. B. Endoskopie, Operation) auf. Die Lokalisation von Primärtumor und Metastasen bestimmen das klinische Bild (z. B. Verlegung von Bronchial- oder Darmlumen, Umgebungsinfiltration). Symptome sind häufig unspezifisch und vage (abdominelle Schmerzen, Stuhlgangsunregelmäßigkeiten, bronchiale Symptome). Auch bei fortgeschrittener Erkrankung (z. B. großer Tumor, Lebermetastasierung) können Patienten bei Diagnosestellung zum Teil noch aktiv und wenig beeinträchtigt sein [28]. Vor allem NET des Darms entwickeln meist erst dann Symptome durch sezernierte, biologisch aktive Substanzen mit ausreichend hohen Blutspiegeln, wenn diese nach Transport über das Portalvenensystem bei ausgedehnter Lebermetastasierung dort nicht mehr inaktiviert werden oder durch Infiltration von Nachbarorganen unter Umgehung der Lebermetabolisierung direkt in die systemische Gefäßzirkulation gelangen [125, 59, 41, 104].

Das klassische Karzinoidsyndrom tritt eher selten (< 5 % bis zirka 18 %) auf und deutet in der Regel auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium hin. Häufigere Teilsymptome, die im Krankheitsverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt in unterschiedlicher Häufigkeit und Kombination berichtet werden, sind ein minutenlang, gegebenenfalls über Stunden anhaltender Flush²⁶ (63 bis 78 %), Durchfälle (67 bis 84 %), asthmatische Beschwerden (8 bis 25 %), pellagraähnliche Hautveränderungen (2 bis 5 %). Eine Fibrose des Endokards (11 bis 66 %) mit Veränderungen an den Klappen der rechten Herzkammer, gegebenenfalls nachfolgender Klappeninsuffizienz und progredienter Rechtsherzinsuffizienz mit Indikation zur Operation kann auftreten. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Serotonin und Flush, der eher anderen gefäßaktiven Substanzen (z. B. Kallikrein) zugeschrieben wird, beziehungsweise Herzfibrose wird als unsicher, für Durchfall und andere gastrointestinale Beschwerden als wahrscheinlich angesehen [104, 28, 59].

Innerhalb des weiten Spektrums gutartiger Tumore, hochdifferenzierter, wenig progredienter Karzinome bis hin zu wenig differenzierten, schnell progressiven Karzinomen bestehen auch bei gleicher pathologischer Klassifizierung zum Teil deutliche Unterschiede in Krankheitsdynamik und Prognose, sodass der individuelle Verlauf variabel und kaum vorhersagbar ist. Längere, spontan stationäre Phasen auch in metastasierten Stadien können mit unterschiedlich ausgeprägter Progression abwechseln, was von unmittelbarer Bedeutung für die Evaluation therapeutischer Behandlungsstrategien ist. Die hierfür maßgeblichen Faktoren sind im Wesentlichen unbekannt; bestimmte histopathologische Kriterien, Lokalisation und Größe des Primärtumors, der Befall lokaler Lymphknoten oder der Nachweis von Fernmetastasen und andere klinische Parameter können zur Abschätzung der Prognose bei Diagnosestellung herangezogen werden. Zuverlässige, prospektiv validierte Prognosefaktoren oder Scores stehen derzeit nicht zur Verfügung [104, 14, 103, 90, 59].

Der Anteil maligner NET des Pankreas wird mit 5 bis 15 % (Insulinome) bis zu zirka 90 % angegeben; abhängig von der Organlokalisierung wurden in einer großen epidemiologischen Studie (8305 Fälle) bereits bei Diagnosestellung 45,3 % der Karzinoide als nicht mehr lokalisiert beschrieben [71] (Tabelle 1). Das Metastasierungsrisiko von NET ist lokalisationsabhängig bei einer Größe unter 1 cm relativ gering (<5 bis 30 %), steigt über 2 cm deutlich an (zirka 30 bis > 90 %) [59, 41, 28, 103].

Die in der Literatur angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten weisen dementsprechend eine große Streubreite auf und spiegeln das unterschiedliche Progressionspotenzial dieser Tumore wider. So werden für pankreatische NET Raten von unter 20 % bis über 90 % berichtet, für Gastrinome mit Lebermetastasierung beispielsweise 53 % beziehungsweise 30 % nach 5 und 10 Jahren [28, 54, 104]. Für alle Karzinoide werden, abhängig von der Tumorausdehnung und Lokalisation, $50,4 \pm 6,4$ % (11 bis 86 %) mitgeteilt (siehe Tabelle 1), mediane Überlebenszeiten von unter zwei Jahren bis zu über acht Jahren angegeben [71, 28, 104].

²⁶ Flush: plötzlich auftretende rötlich-fleckige Verfärbung der Haut im oberen Brust- und Gesichtsbereich, einhergehend mit Wärmegefühl und gegebenenfalls anderen unangenehmen Empfindungen; bei bronchopulmonalen Karzinoiden häufig atypisch auf den gesamten Körper ausgedehnt, anhaltend

Bei weniger ausgedehnter Lebermetastasierung (1-4 Herde) wurde bei Karzinoidtumoren eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate (79 %) wie bei nicht fernmetastasierten Tumoren und günstiger als bei ausgedehntem Befund (= 5 Herde; 47 %) beschrieben [28, 50].

4.4 Diagnostik

Bei klinisch begründetem Verdacht auf ein aktives endokrines Hypersekretionssyndrom oder ein Karzinoidsyndrom und gegebenenfalls im posttherapeutischen Verlauf können als Laboruntersuchungen gezielt Peptidhormonwerte beziehungsweise das Serotoninabbauprodukt HIES im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden; ein funktionsunabhängiger, aber nicht absolut spezifischer Marker ist Chromogranin A. Die bildgebende Diagnostik (Röntgen, CT [Thorax, Abdomen], Kernspintomographie, Sonographie, Endoskopie) erbringt - mit Ausnahme der Endosonographie in der Diagnostik kleiner Tumoren im Bereich von Pankreas und Zwölffingerdarm - teils unbefriedigende diagnostische Ergebnisse vor allem im Bauchraum bei kleinem Primärtumor oder Metastasen [5, 104, 90, 41, 125]. Die Angiographie wird bei speziellen Fragestellungen erwogen.

Als zentrale diagnostische Methode wird die SSTR-Szintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid (^{111}In -Pentetreotid) angesehen, für die in Deutschland das Radiopharmakon Octreoscan® zugelassen ist. Das Anwendungsgebiet umfasst nach der Fachinformation (Stand: 03/2000) die Lokalisation SSTR-tragender gastroenteropankreatischer neuroendokriner und karzinoider Tumoren für Diagnose und Therapieplanung. Nach der Literatur können Tumore mit ausreichend dichten SSTR-2-Größen- und lokalisationsabhängig verglichen mit der oben genannten Diagnostik mit größerer Sensitivität (bis zirka 90 %) dargestellt werden. In einer 1999 publizierten umfassenden Methodenbewertung von Octreoscan® zur Diagnostik gastrointestinaler und pankreatischer NET aus Australien [69] wird aber darauf hingewiesen, dass die tatsächliche Sensitivität und Spezifität des Testes mangels Daten aus methodisch guten Studien einschließlich histologischer Befundssicherung als akzeptablem Goldstandard nicht ausreichend sicher anzugeben sind. Nach der Literatur werden Insulinome (geringere SSTR-2-Expression; Sensitivität = 50 %), kleine Tumoren (= 1 cm; Sensitivität < 30 %) schlechter, Metastasen besser als Primärtumore dargestellt; in der Diagnostik hepatischer Metastasen sei die SSTR-Szintigraphie CT und Kernspintomographie nicht, in der Knochenmetastasendarstellung der Knochenszintigraphie überlegen. Falsch positive Befunde durch Speicherung in anderen SSTR-positiven Organen oder Prozessen (z. B. entzündlich) sind möglich [95, 41, 56, 101, 28, 90, 17, 62, 39].

Zur Vereinheitlichung divergierender diagnostischer Strategien bei limitierten Erkenntnissen aus kontrollierten Studien wurden im Rahmen eines europaweiten Konsensus unter europäischen Experten (ENET²⁷) Empfehlungen für ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen bei NET in unterschiedlichen Fallkonstellationen unter Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen publiziert [95].

²⁷ ENET: European Network of Neuroendocrine Tumors; Delphiverfahren

Betont wird die meist zentrale Rolle der SSTR-Szintigraphie insbesondere in der Erstdiagnostik; abhängig von ihrem Ergebnis dient danach die sonstige bildgebende Diagnostik vor allem der Evaluation unklarer und der präoperativ anatomischen Abgrenzung SSTR-positiver Befunde sowie gegebenenfalls der (quantitativen) Verlaufskontrolle unter einer Behandlung. Der MSAC-Report weist auf eine gewisse Evidenz zur Änderung des therapeutischen Vorgehens bei einigen Patienten ohne Anhaltspunkte für höhere Heilungsraten oder verlängerte Überlebenszeiten hin und empfiehlt eine öffentliche Kostendeckung für das Verfahren in Australien bei begründetem Verdacht auf einen NET nach negativen oder fraglichen Ergebnissen konventioneller Diagnostik und zum Ausschluss einer Metastasierung bei vermuteter solitärer Läsion vor geplanter Operation (Vermeidung unnötiger Operationen).

Weiter ist in Deutschland ^{123}J -Metaiodobenzylguanidin (MIBG) als Radiopharmakon mehrerer Hersteller (z. B. Amersham [^{123}J]-mIBG) zur szintigraphischen Funktions- und Lokalisationsdiagnostik von Tumoren mit erhöhtem Katecholaminstoffwechsel einschließlich Karzinoiden zugelassen und als ^{131}J -MIBG zur Szintigraphie und Dosimetrie vor einer ^{131}J -MIBG-Radiotherapie in geeigneten Fällen. Das Noradrenalin strukturell ähnliche MIBG wird von Zellen, die zur Synthese biogener Amine fähig sind, aufgenommen. In der Literatur wird die diagnostische Sensitivität für NET verglichen mit ^{111}In -Pentretotid meist als geringer angegeben (Karzinoide bis zirka 70 %) und für dieses Verfahren eine gegebenenfalls komplementäre diagnostische Aussage in bestimmten Fallkonstellationen (z. B. SSTR-Negativität) angenommen [52, 43, 48, 9, 37].

4.5 Therapie

Die Behandlung hat bei lokalisiertem Tumorgeschehen einen potenziell kurativen Anspruch, insbesondere bei metastasiertem, malignem Krankheitsgeschehen zielt sie vorrangig auf die Symptomreduktion funktionell aktiver Tumoren oder eines voranschreitenden Tumorleidens durch direkt antitumoröse und andere symptomorientierte Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. eine effektive Magensäurehemmung durch Protonenpumpenhemmer beim Gastrinom (Tabelle 1). Trotz der zu Karzinomen gleicher Organlokalisation oft vergleichsweise günstigeren Prognose bedarf ein nicht unbeträchtlicher Teil der Patienten wegen progredienter Symptomatik im Krankheitsverlauf therapeutischer Maßnahmen.

Konsentiierte Leitlinien deutscher Fachgesellschaften zur Behandlung von NET konnten wir nicht finden. Das Tumorzentrum München hat in seinem Manual „Gastrointestinale Tumoren“ Empfehlungen zur Behandlung von NET beziehungsweise Dünndarmtumoren (inklusive Karzinoide) publiziert [41, 40]. Das NCI nennt in seinen Empfehlungen zur Therapie endokriner Pankreastumoren und gastrointestinaler Karzinoidtumoren das operative Vorgehen, Chemotherapie, Chemoembolisation, Strahlentherapie, ^{131}J -MIBG, α -Interferon low dose und Octreotid als mögliche Behandlungsformen von begrenzter Wirksamkeit [77, 78].

Vergleichbare Hinweise sind in Lehrbüchern der Onkologie [104, 28] publiziert unter Verweis auf die Notwendigkeit, Behandlungsstrategie und -intensität dem wechselhaften, kaum prognostizierbaren klinischen Verlauf anzupassen. Die Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC wird meist nicht benannt oder als experimentelles Verfahren bei Versagen anderer Optionen bezeichnet [104].

Operation

Bei lokalisiertem Krankheitsgeschehen wird als einzig potenziell kurative Maßnahme in aller Regel eine operative Entfernung des Tumors unter Berücksichtigung von Art, Funktionalität, Lokalisation, Tumorgöße und lokoregionaler Ausdehnung angestrebt; gegebenenfalls werden erst intraoperativ durch Tasten oder Sonographie entdeckte Metastasen mitentfernt. Bei lokoregional ausgedehnten, irresektablen oder metastasierten NET kann ein nicht kurativ operatives Vorgehen im Einzelfall beispielsweise durch Behebung lokaler Komplikationen (z. B. Darmstenosen) oder Verringerung der Tumormasse mit Reduktion eines hormonellen Überschusssyndroms bei ausgeprägt symptomatischen, langsam wachsenden Tumoren zu einer vorübergehenden klinischen Besserung führen. Bei bestimmten Patienten mit wenigen Lebermetastasen wird eine selektive Metastasenresektion von umstrittener prognostischer Bedeutung empfohlen. Die orthotope Lebertransplantation wurde bislang nur bei wenigen Patienten durchgeführt und ist als experimentelles Vorgehen anzusehen [5, 125, 41, 59, 54, 90, 104, 28].

Strahlentherapie

Bei symptomatischer Metastasierung im Bereich von Knochen, Gehirn und Haut hat die externe Strahlentherapie eine palliative Zielsetzung.

Tumorembolisation

Bei klinisch dominierender, nicht operabler Lebermetastasierung wird in Einzelfällen eine intraarterielle Embolisation mit oder ohne Chemotherapie über die Arteria hepatica diskutiert. Aus überwiegend unkontrollierten Studien mit begrenzten Patientenzahlen werden objektive Ansprechraten von zirka 33 bis über 80 % und symptomatische Besserungen in zirka 50 bis 100 % berichtet mit Remissionsdauern von wenigen Monaten bis zu über zwei Jahren (Tabelle 2). Die Invasivität und nicht unerhebliche Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Selektion geeigneter Patienten, die gegebenenfalls zeitlich begrenzt von einer Tumormassenreduktion profitieren [33]. Ein Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert, systematische Untersuchungen zur Lebensqualität liegen nicht vor, eine abschließende Bewertung ist nicht möglich [104, 28, 90].

Medikamentöse Behandlung

Octreotid

In Deutschland ist das SST-Analogon Octreotid als Fertigarzneimittel Sandostatin® zugelassen. Zum für alle Formulierungen gleichen Anwendungsgebiet heißt es in der Fachinformation (Stand: 04/2001):

„1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokrin aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes:

- metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoidsyndroms wie Flush und schwere Durchfälle
- VIPome mit starken wässrigen Durchfällen
- Glukagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem

Ein Einfluss des Arzneimittels auf das Tumor- oder Metastasenwachstum ist nicht nachgewiesen.“

Sandostatin® wird üblicherweise 2-3 x täglich subkutan injiziert (Einzeldosis 50 bis 200 µg, maximal 500 µg) oder in retardierter Form als Monatsdepot i.m. ohne Begrenzung der Behandlungsdauer beziehungsweise bis zum Wirkverlust nach Ausschöpfung der empfohlenen Dosierungsspielräume. Die SST-Analoga Lanreotid (Somatuline®) und Vapreotid (Octastatin®, Sanvar™) sind in Deutschland nicht, Somatuline® LA in England und Frankreich zur Behandlung symptomatischer NET zugelassen.

In der Literatur werden für Octreotid (vergleichbare Angaben für Lanreotid) ein biochemisches Ansprechen mit zirka 50 bis 80 %, objektive Tumorrückbildungen selten (0 bis maximal 15 %, meist unter 10 %), Tumorstabilisierungen mit zirka 45 bis 60 % und symptomatische Verbesserungen bis zirka 80 % angegeben [104, 125, 90, 59, 28, 32, 97, 79, 130] (Tabelle 2). Die Dauer von Symptomkontrolle und Krankheitsstabilisierung als vorrangige Therapieziele - nicht Tumorremission - wird mit wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren (im Median 5 bis 12 Monate) berichtet. Bei anhand prospektiv kontrollierter Studien nicht sicher belegtem Einfluss auf die Lebenszeit (zirka ein bis über fünf Jahre) und insgesamt mäßiger Evidenz wird die Indikation bei beeinträchtigender Symptomatik oder objektiv nachgewiesener relevanter Tumorprogression gesehen [104, 28, 45].

Als Nebenwirkungen werden in der Regel beherrschbare Nebenwirkungen wie Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Krämpfe, Durchfälle, Reaktionen an der Injektionsstelle, reversible Leberenzymveränderungen, vereinzelt Blutzuckerschwankungen und häufige (20 bis 50 %), aber selten therapiebedürftige Gallensteine angegeben [101, 65, 118].

Interferon

In Deutschland ist Interferon α -2b unter dem Handelsnamen Intron® A zur „Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und ‚Karzinoidsyndrom‘“ bis zur Progression oder Unverträglichkeit zugelassen (Fachinformation, Stand: 07/2000). Üblicherweise werden 5 Mio. I.E. (3-9) 3x/Woche subkutan verabreicht, im Einzelfall höhere Dosen (5 Mio. I.E. täglich), ohne dass eine Wirkungsdosisbeziehung gesichert ist.

In der Literatur werden eine Symptomkontrolle in zirka 30 bis 70 %, ein objektives Ansprechen mit zirka 10 bis 25 % und weitere Krankheitsstabilisierungen bis zirka 40 %, Remissionsdauern von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren (Median 12 bis 20 Monate) angegeben (Tabelle 2).

Mögliche Nebenwirkungen umfassen anfänglich grippeähnliche Symptome (in der Regel mit Paracetamol beherrschbar), allgemeine Müdigkeit und Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, Stimmungsveränderungen bis hin zu depressiven Störungen sowie längerfristig die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, Blutbildveränderungen u.a. und werden in der Literatur als potenziell beeinträchtigender als beispielsweise unter Octreotid bewertet; Therapieabbrüche werden mit zirka 15 bis 20 % angegeben.

Interferon α -2b wird derzeit nach Angaben in der Literatur in der Regel als Zweitlinientherapie nach Versagen einer Octreotidbehandlung zur Symptomkontrolle angesehen; ein Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert, ein klinisch relevanter Vorteil durch Kombinationen bisher nicht ausreichend belegt [104, 90, 41, 125, 28].

Chemotherapie

Bei Versagen vorbenannter Behandlungen oder rasch progredienter Erkrankung wird eine Chemotherapie diskutiert. In der Literatur werden aus meist unkontrollierten Studien für verschiedene Zytostatika²⁸ monotherapeutische Ansprechraten von 0 bis 30 % bei Karzinoiden, bis über 50 % bei pankreatischen NET sowie Tumorstabilisierungen berichtet (Tabelle 2). Als wirksamste Substanzen gelten STZ und DOX; für undifferenzierte NET wird die Kombination Cisplatin/Etoposid vorgeschlagen [70, 104]. Für Kombinationstherapien werden zum Teil höhere Ansprechraten (5 bis zirka 80 %; Karzinoide bis zirka 40 %) ohne gesicherten größeren therapeutischen Nutzen oder Einfluss auf die Lebenszeit berichtet. Für NET des Pankreas wurde in einer randomisierten Studie [72] ein überlegenes Ansprechen, eine Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression und des Überlebens für DOX/STZ gegenüber STZ/5-FU gefunden bei erhöhter Toxizität unter DOX. Mediane Remissionsdauern werden mit 3 bis zirka 12 Monaten angegeben, für pankreatische Tumore auch länger. Die Indikation zur Chemotherapie wird in der Regel nur beim fortgeschrittenen, progredienten NET unter individueller Abwägung von begrenzter Wirksamkeit bei größerem Nebenwirkungsrisiko diskutiert [59, 104, 125, 41, 90, 28].

In unserer Recherche bei AMIS konnten wir kein für diese Indikation spezifisch in Deutschland zugelassenes Fertigarzneimittel mit diesen Zytostatika finden. STZ (Antrag auf Zulassung wurde 1991 vom Hersteller zurückgenommen) und Chlorozotocin sind in Deutschland nicht zugelassen.

²⁸ Streptozotocin, Chlorozotocin, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Dacarbacin, Cisplatin, Etoposid

Radionuklidtherapie

In Deutschland sind ^{131}J -MIBG-haltige Radiopharmaka zur Radionuklidtherapie szintigraphisch J-MIBG positiver Karzinoide unter stationären Bedingungen zugelassen. Das Anwendungsgebiet der Fertigarzneimittel MIBG-131-T (Schering Deutschland GmbH), Amersham MIBG-131 zur Therapie (Amersham Buchler GmbH), MIBG (J131) Therapeutic DRN 5395 (Mallinckrodt/tyco Healthcare Deutschland GmbH) und Iobenguane (J-131) Therapy (Bristol-Myers Squibb Pharma Belgium S.A.) umfasst u.a. diese Indikation unter individueller Abwägung von therapeutischem Nutzen und strahlenbedingtem Risiko.

Für metastasierte NET (vor allem Karzinoide) werden in der Literatur auf Basis kleiner, heterogener Fallserien objektive Ansprechraten von 0 bis zirka 20 % [114, 75], Tumorstabilisierungen von zirka 60 bis 65 % und symptomatische Besserungen in zirka 60 bis 70 % von unterschiedlicher Dauer angegeben (Tabelle 2) bei beherrschbaren Nebenwirkungen. ^{131}J -MIBG wird zur vorübergehenden Symptomkontrolle und Tumorstabilisierung bei bestimmten Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung diskutiert [48, 43, 52, 104, 28].

Tabelle 2: Behandlungsergebnisse bei metastasierten NET

Medikament	CR/PR	SD	Biochemisches Ansprechen	Symptomatische Besserung	Dauer der Remission
Octreotid	0-max.15% (meist <10%)	ca. 45-60%	ca. 50-80%	ca. 60-80%	Median ca. 5-12 Monate; 2 Monate bis zu mehreren Jahren
Interferon α -2b	ca. 10-25%	ca. 40%	ca. 25-60% (Median ca. 40%)	ca. 30-70%,	Median 12-20 Monate; Monate bis zu mehreren Jahren
Chemotherapie Karzinoide	0-ca. 40%				Median 3 bis ca. 12 Monate
Pankreat. NET	5-ca. 80%				Median ca. 4-24 Monate
¹³¹ J-MIBG	0-ca.20%	ca. 60-65%	ca. 60-70%	ca. 60-70%	Median ca. 8 Monate; bis 2 Jahre
Chemoembolisation	Ca. 30->80%		ca. 40-100%,	ca.50-100%	Median ca. 4-18 Monate bis zu > 2 Jahren
⁹⁰ Y-DOTATOC	7-27%	44-90%		bis ca. 63%	Median 15- >26 Mo
¹¹¹ In-DTPAOC	0-5%	ca. 45-66%	ca. 50%	> 30%	0,5-4,5 Jahre
⁹⁰ Y- DOTALAN	14%	41%		10% (Schmerz VAS ²⁹)	

²⁹ Messung mit Visueller Analogskala (VAS)

5 Radiopeptidrezeptorthherapie

5.1 Grundlagen der Radionuklidtherapie

Bei der Radionuklidtherapie als „innere“ Strahlenbehandlung wird eine Strahlungsquelle beispielsweise als Arzneimittel intravenös nahe an eine oder mehrere Zielstrukturen im Körper herangebracht, um bei möglichst geringer Umgebungsbelastung hohe, von außen aufgrund ihres Schädigungspotenzials nicht anwendbare Strahlendosen sicher und selektiv zu applizieren. Voraussetzungen sind ein strahlenphysikalisch geeignetes Radionuklid³⁰ als Strahlenquelle, geeignete Träger und Applikationsformen.

β -Strahlung (z. B. aus ^{90}Y , ^{153}Sm), deren Elektronen³¹ ihre unterschiedlich große Energie entlang des „Flugweges“ abgegeben, hat eine begrenzte Reichweite (einige 100 μm bis wenige mm) in Abhängigkeit von durchstrahltem Gewebe und Energiegehalt bei hoher lokaler Wirkung³² und wird derzeit bevorzugt zur Radionuklidtherapie eingesetzt. γ -Strahlung³³ (z. B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) eignet sich aufgrund ihres größeren Durchdringungsvermögens vor allem zur nuklearmedizinischen Diagnostik (Szintigraphie). Herstellung,³⁴ Aufwand, Kosten und logistische Probleme sind je nach eingesetztem Radionuklid unterschiedlich [102].

Sukzessive Energieabgabe durch unterschiedliche physikochemische Wechselwirkungen zwischen radioaktiver Strahlung und durchstrahltem Gewebe führt ohne adäquate Reparatur zu einer Zerstörung funktions- und strukturtragender Moleküle (vor allem der DNA) mit progressiver Störung der Zellfunktion bis hin zum Zelltod als gewünschtem therapeutischen Effekt am Tumor, aber unerwünschtem Ereignis im gesunden Gewebe. Das Ausmaß des strahleninduzierten Schadens beziehungsweise der biologischen Wirksamkeit hängt von unterschiedlichen Gewebeempfindlichkeiten und der gewebespezifisch aufgenommenen Energiedosis³⁵ und damit u. a. von Strahlenart, -energie und -reichweite, bestrahltem Volumen und der Einwirkdauer ab. Letztere wird vor allem von der für ein Radionuklid charakteristischen physikalischen³⁶ und der biologischen³⁷ Halbwertszeit, somit auch von

³⁰ Radionuklid: instabile Atomkerne (natürlich oder künstlich hergestellt), die unter Aussendung einer für das jeweilige Radionuklid charakteristischen energiereichen Strahlung als Teilchenstrahlung (β - oder α -Strahlung) und/oder γ -Strahlung spontan radioaktiv zerfallen (Radioaktivität)

³¹ Energieeinheit: Kilo-Elektronenvolt (keV)

³² Hohe Energieabgabe durch Partikelstrahlung auf kurzer Strecke führt in kleinen Strukturen zu erheblichen molekularen Schäden;

linearer Energietransfer (LET): abgegebene Energie pro Strecke (keV/ μm)

³³ γ -Strahlung: mit Lichtgeschwindigkeit fortschreitende, energiereiche elektromagnetische, gewebeabhängig kontinuierlich abgeschwächte Strahlung mit hoher Durchdringungsfähigkeit und Reichweite (Luft: km; Gewebe: cm)

³⁴ Zyklotron: Beschuss von Ausgangsatomen mit hochenergetischen Teilchen (z.B. ^{111}In , ^{123}Jod)

Kernreaktor: Neutronenbeschuss oder als Urankernspaltungsprodukt (z.B. ^{131}Jod)

Radionuklidgenerator: kurzlebige Tochternuklid (z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{90}Y) wird physikochemisch vom langlebigen, im Generator fixierten Mutternuklid ($^{99}\text{Molybdän}$, $^{90}\text{Strontium}$) quantitativ abgetrennt und aufbereitet

³⁵ Energiedosis: absorbierte Strahlungsenergie pro Gewebemasse; Einheit: Gray; 1 Gy = 1Joule/1kg

³⁶ Zeitraum (Sekundenbruchteile bis hin zu Jahrmillionen), in dem die Hälfte der radioaktiven Kerne zerfallen und damit die Radioaktivität auf 50 % abgesunken ist (^{90}Y : 64 h, ^{111}In : 2,8 Tage, $^{99\text{m}}\text{Tc}$: 6 Stunden)

³⁷ Zeitraum, in dem die Hälfte der aufgenommenen Substanz über verschiedene Organsysteme (Leber, Niere etc.) ausgeschieden beziehungsweise verstoffwechselt ist

pharmakologisch beeinflussbaren Eigenschaften des Radionuklids und seines Trägermoleküls bestimmt.

Ein geeignetes Radiopharmakon erreicht seine Zielstruktur selektiv durch Kopplung des Radionuklids an Trägermoleküle mit spezifischer Affinität zu bestimmten Organzellen. Es gewährleistet möglichst hohe Unterschiede zwischen Tumor- und Umgebungsstrahlenexposition und ist sehr stabil, um in ausreichender Wirkstärke an den Zielort zu gelangen und eine unspezifische, nicht kalkulierbare Abgabe von Radioaktivität im Körper mit vermehrter Toxizität zu vermeiden (z. B. Blutbild durch freigesetzte, knochenmarkgängige Nuklide wie ^{90}Y).

Physiologisch selektiv an zellwandständige Rezeptoren bindende Peptide, z. B. SST-Analoga, sind für eine Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRRT) geeignet; sie sind leichter synthetisierbar, pharmakologisch modifizierbar, stabilisierbar und weniger immunogen als größere Eiweiße (z. B. Antikörper), werden rascher aus der Zirkulation entfernt und haben häufig eine hohe Rezeptorbindungsfähigkeit in niedrigen Dosen (nmol) [105, 107]. Die spezifische Wirkung hängt von der Menge des Radionuklidpeptidkomplexes ab, die bei ausreichend hoher und gleichmäßiger Expression hochaffiner Zellrezeptoren (vorübergehend) an beziehungsweise in der Zielstruktur (Tumor) konzentriert wird. Eine Zellaufnahme (Internalisation) ermöglicht eine längere Retention und intrazelluläre Anreicherung gegenüber anderem Gewebe mit längerer, potenziell biologisch stärkerer radiogener Wirkung nahe kritischen Strukturen wie dem Zellkern [62, 10, 46, 68].

5.2 ^{90}Y -Dota-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid

Metallische Radionuklide binden über einen Chelator³⁸ an Peptide. DTPA bildet mit ^{111}In einen stabilen Komplex in Pentetretoid (Octreoscan®) [56]), nicht aber mit β -Strahlern wie ^{90}Y . Makrozyklische, bifunktionelle Chelatoren wie DOTA bilden in vivo stabile Komplexe mit verschiedenen Metallionen [44, 73, 47]. Der hochenergetische β -Strahler $^{90}\text{Y}^{39}$ wird aufgrund seiner strahlenphysikalischen Eigenschaften als geeignet für die Radionuklidtherapie betrachtet; durch die größere Reichweite können auch rezeptorärmere oder -negative Umgebungszellen durch „Kreuzfeuer“ erreicht werden mit theoretisch homogenerer Tumorbestrahlung auch bei inhomogener SSTR-Verteilung [55, 23, 10].

Von der Arbeitsgruppe am Kantonsspital Basel/Schweiz wurde in den 90er Jahren über die Kopplung von DOTA an Tyr³-Octreotid mit einem speziellen Reaktionsverfahren berichtet.⁴⁰ Das Produkt DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid (DOTATOC) (Abb. 2) komplexiert mit hoher Markierungsausbeute (> 99.5 %) und kinetischer Stabilität unter verschiedenen definierten Bedingungen u.a. ^{90}Y , ^{67}Ga , ^{111}In [67, 47, 46] und den β/γ -Strahler ^{177}Lu [10].

³⁸ Chelator: Moleküle, die über mehrere Bindungen mit einem Zentralatom, wie z.B. einem mehrwertigen Metallion, eine Komplexverbindung eingehen

³⁹ ^{90}Y : Energie im Mittel 935 keV, max. 2270 keV; Reichweite im Mittel 4 mm, max. bis zirka 12 mm; R_{95} : Abgabe von 95 % der Energie über 5,94 mm

⁴⁰ An drei Carboxylgruppen butylverestert geschütztes DOTA als Prochelator; Ausbeute 65 ± 3 %, > 97%ige Aufreinigung mit HPLC (High Performance Liquid Chromatography) und Deprotektion

Autoren der Firma Novartis Pharma, Basel/Schweiz, beschreiben unter modifizierten Reaktionsbedingungen durch Kopplung von ungeschütztem DOTA an Tyr³-Octreotid [1] die Synthese von DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid (Entwicklungsname SMT487) (Ausbeute 40 %, Reinheit > 97 %). Mit ⁹⁰Y markiertes SMT487 wurde auf Basis von In-vitro-Daten unter dem Produktnamen Octreother™ klinisch weiterentwickelt [1, 112, 107]. In der Literatur sind weitere Verbindungen von DOTA mit SST-Analoga wie Tyr³-Octreotat (C-terminale Aminosäure Treonin), Lanreotid und Vapreotid⁴¹ und Komplexbildung mit diversen Radionukliden beschrieben [105, 10, 46, 108, 124].

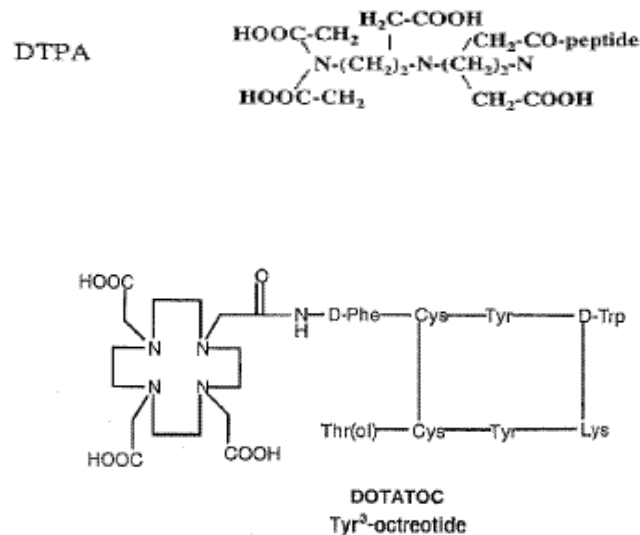


Abbildung 2: Strukturformeln DTPA und DOTATOC [aus 10, 46]

An SSTR-Zellmodellen wurden abhängig von kombiniertem, teils gering amino-säuremodifiziertem SST-Analogen, Chelator und Radionuklid, was bei kleinen Peptiden zu funktionell relevanten Änderungen der räumlichen Molekülstruktur führen kann, erhebliche Unterschiede der Bindungsaffinität für SSTR-Subtypen (speziell SSTR-2) gezeigt [10, 46, 64, 93, 23, 108] mit potenziellem Einfluss auf wesentliche biologische und pharmakologische Eigenschaften. Tierexperimentell wurden antitumoröse Wirkungen für ¹¹¹In- und ⁹⁰Y- DOTATOC [25, 112] und andere Verbindungen⁴², teils abhängig von Tumolvolumen und strahlenphysikalischen Charakteristika der Radionuklide gefunden [62, 24, 27, 10, 8].

⁴¹DOTATATE, DOTALAN, DOTAVAP

⁴²¹¹¹In-DTPAOC (106), ¹⁷⁷Lu-DOTATATE und ¹⁷⁷Lu-DOTATOC (24, 34)

Die zeitabhängige Verteilung des Radiopharmakons im Organismus und Abschätzung der notwendigen (erreichbare Tumordosis) und sicher applizierbaren (andere Organdosen) Strahlenaktivität erfolgt mit standardisierter Methodik zur Biokinetik und Dosimetrie⁴³ vor und unter Therapie. Während reine β -Strahler (z. B. ^{90}Y) mit üblichen Methoden nicht direkt szintigraphisch messbar sind, erlaubt die Therapie mit β/γ -Strahlern wie beispielsweise dem niedrigerenergetischen ^{177}Lu eine simultane Dosimetrie. Unter bestimmten Annahmen (z. B. ähnliche Biokinetik) werden dosimetrische Daten eines an dasselbe Trägermolekül gekoppelten γ -Strahlers für den β -Strahler (z. B. ^{111}In -DOTATOC für ^{90}Y -DOTATOC) extrapoliert [64]. Untersucht wird, ob angesichts der Abhängigkeit biologischer Eigenschaften von der Molekülstruktur das chemisch identische ^{86}Y -DOTATOC⁴⁴ zur Dosimetrie geeigneter ist [96, 38, 26].

In einer Dosimetriestudie mit ^{111}In -DOTATOC wurden für ^{90}Y -DOTATOC Strahlenverweilzeiten⁴⁵ und daraus kalkulierte absorbierte Organdosen (in mGy/MBq⁴⁶; Milz $7,62 \pm 6,3$, Nieren $3,31 \pm 2,2$, Leber $0,72 \pm 0,6$, Blase $2,21 \pm 0,3$, rotes Knochenmark $0,03 \pm 0,01$, Tumor $10,1 [1,4 - 31]$) mit erheblicher Variation zwischen den 18 Patienten berichtet, sodass die Strahlendosisbelastung verschiedener Organe für jeden einzelnen Patienten bei gleicher applizierter Strahlenaktivität sehr unterschiedlich ist, maximal für Milz und Nieren [20]. Die Knochenmarkbelastung wurde aufgrund dieser Daten für ^{90}Y -DOTATOC nicht als dosislimitierend eingeschätzt unter der Voraussetzung einer stabilen, qualitativ guten Markierung. Die intravenös applizierte Aktivität im Blut fällt rasch ab ($< 1\%$ nach 10 bis 24 Stunden) und wird vorwiegend renal ($> 50\%$ nach 4 Stunden) eliminiert [20, 64, 107].

Durch Retention filtrierter, reabsorbierter Radionuklidpeptide in den Tubuluszellen und bei der höheren Gewebereichweite von β -Strahlen wie ^{90}Y , die umliegende tubuläre und insbesondere weniger regenerationsfähige glomeruläre und vaskuläre Strukturen schädigen können, werden aufgrund der Dosimetriedaten die Nieren als kritisches, dosislimitierendes Organ angesehen [26, 10, 55, 20]. Bei perkutaner Strahlentherapie wird die maximal tolerable Strahlendosis bei beidseitiger Nierenbelastung mit zirka 20 bis 25 Gy angegeben; innerhalb von fünf Jahren ist bei bis zu 5 % der Patienten mit klinisch relevanten Nierenschäden zu rechnen mit einer deutlichen Risikozunahme (bis über 30%) bei Dosen oberhalb dieses Dosisbereiches. Funktionell relevante Nierenschäden treten meist erst nach Monaten beziehungsweise Jahren durch fortschreitende Schädigungsprozesse auf, sodass zur realistischen Abschätzung dosis- und zeitabhängiger chronischer Strahlenschäden mehrjährige Beobachtungszeiten (länger als fünf Jahre) notwendig sind. Unklar ist, wie weit diese Toleranzgrenzen angesichts von methodischen und strahlenphysikalischen Unterschieden zwischen externer und interner Bestrahlung für die Radionuklidpeptidtherapie gelten [15, 119, 115, 26, 10, 7]. Durch vorherige Infusion

⁴³ Biokinetik: Bestimmung von Verweilzeiten, Kompartimentmodell; Dosimetrie: standardisierte Berechnung an mit CT oder MRT kalkulierbaren Tumorumfängen nach dem MIRD-Konzept (Medical Internal Radiation Dose)

⁴⁴ ^{86}Y : Positronen emittierendes Isotop, das mit quantitativer Ganzkörper-Positronenemissionstomographie gemessen wird

⁴⁵ Milz $2,1 \pm 1,73$ h, Nieren $1,65 \pm 1,5$ h, Leber $2,28 \pm 1,87$ h, Blase $1,45 \pm 0,26$ h, Körper $9,1 \pm 5,38$ h, Tumor $0,45$ h ($0,03 - 6,2$ h) (20)

⁴⁶ Bq (Becquerel): Einheit der Radioaktivität (= mittlere Radionuklidkernzerfallrate pro Zeiteinheit); 1 Bq = 1 Zerfall pro Sekunde; diagnostisch angewandte Aktivitäten liegen im MBq- (Mega = 10^6), therapeutische im GBq- (Giga = 10^9) Bereich; alte Einheit Curie: 1 Ci = 37 GBq

positiv geladener, die tubuläre Peptidreabsorption blockierender Aminosäuren (L-Lysin, L-Arginin) wurde in präklinischen Studien an Patienten eine infusionszeitabhängig geringere Reabsorption (bis zirka 50 %) des verabreichten Nuklidpeptidkomplexes und der Strahlenbelastung nach Gabe von ^{111}In -DTPAOC oder ^{86}Y -SMT487 als möglicher Schutzmechanismus ohne Beeinflussung der renalen Filtrationsleistung berichtet [55, 42, 4, 3].

Aufgrund der präklinischen Daten und strahlenphysikalischen Eigenschaften wurden mit ^{90}Y -DOTATOC und ^{90}Y -SMT487 aber auch anderen Somatostatinanaloga-radionuklidkonjugaten klinische Studien zur Behandlung maligner SSTR-positiver Tumoren unter Einschluss neuroendokriner Tumoren vor allem von Arbeitsgruppen in Basel, Mailand und Wien sowie von Gruppen in Rotterdam, Brüssel und den USA in Kooperation mit der Firma Novartis durchgeführt.

5.3 Studienauswertung

Methodisches Vorgehen

Am 25.07.2002 haben wir bei DIMDI in der Datenbank Medline und bei STN in den Datenbanken Medline und Embase unter den Schlagwörtern „octreotide“ oder „somatostatin“, verknüpft mit „radiopharmaceutical“ recherchiert. Die Suche wurde eingeschränkt mit den Begriffen „neoplasm“ oder „tumor“. Durch Verknüpfung mit dem Begriff „yttrium“ ergaben sich bei STN 26 Treffer; durch Verknüpfung mit dem Titelbegriff „DOTA“ fanden wir bei DIMDI 40 Treffer (Recherche siehe Anhang). Die Recherche wurde anhand der in den elektronischen Datenbanken verfügbaren Kurzfassungen und in Zweifelsfällen unter Hinzuziehung der Originalpublikation im Hinblick auf klinische Behandlungsstudien mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 durchgesehen. In den Abstracts der ASCO-Kongresse 1995-2002 suchten wir unter den Schlagwörtern „ ^{90}Y -SMT487“, „ ^{90}Y -DOTATOC“, „neuroendocrine“. Die Literaturverzeichnisse verschiedener Übersichtsarbeiten wurden nach den gleichen Kriterien geprüft.

Eine Nachrecherche bei DIMDI am 26.11.2002 ergab keine zwischenzeitlich neu publizierten klinischen Behandlungsstudien.

Ausgewertet wurden unabhängig vom Studiendesign klinische Studien zur Behandlung mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487. Tierexperimentelle Studien und In-vitro-Studien wurden ausgeschlossen. Berücksichtigt wurden Studien, in die Patienten mit der Diagnose eines NET eingeschlossen waren. Ausgewertet wurden Studien mit zehn und mehr Patienten.

Nur die zuletzt publizierte Veröffentlichung einer Studie wurde ausführlich besprochen. Doppelpublikationen und Follow-up-Berichte von Studien wurden nicht einzeln im Detail bewertet; diese sind im Anhang aufgeführt.

Aus dem Ergebnis der Recherche bei DIMDI und STN ergaben sich nach den benannten Auswahlkriterien sechs Publikationen mit sieben Studien [16, 82, 88, 89, 128, 129] für die weitere ausführliche Auswertung. Aus der ergänzenden Suche ergaben sich zusätzlich zwei Studien in Abstractform [117, 61].

Die Studien wurden mit einem Datenextraktionsbogen ausgewertet. Die Bewertung der Evidenz erfolgt analog den Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.

Bei der Angabe objektiver Remissionsraten werden üblicherweise die international anerkannten und z. B. auch von den Zulassungsbehörden [35] bei der Evaluation antineoplastischer Mittel geforderten Kriterien der WHO⁴⁷, für Toxizitäten die des NCI⁴⁸ oder der WHO zugrundegelegt [104]. Von einigen Autoren wird zusätzlich die Kategorie der „Minor Response“ (MR, Ansprechen > 25 % und < 50 %) angegeben. Diese Fälle werden in der Auswertung der Kategorie NC zugeordnet, da MR kein Bestandteil dieser Remissionskriterien ist.

⁴⁷ WHO-Remissionskriterien für solide Tumore (zweidimensional messbare Tumorlokalisationen, nach mindestens 4 Wochen bestätigt): CR: komplette Rückbildung aller Manifestationen; PR (partielle Rückbildung): = 50 %; NC (no change (keine Änderung) oder SD: stable disease): keine CR, PR oder PD; PD (progressive disease): Zunahme = 25 % oder neue Manifestation

⁴⁸ NCI-CTC: Common Toxicity Criteria; Bewertungskriterien für Nebenwirkungen (Grad 0-4)
WHO-Empfehlungen zur Graduierung der Toxizität (Grad 0-4)

Ergebnisse

Titel: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study.	
Autoren: Waldherr C; Pless M; Maecke HR; Haldemann A; Mueller-Brand J	
Quelle: Annals of Oncology; 12; 7; 941-5; 2001	
Fragestellung	Rate des Tumoransprechen und palliative Effekte unter ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Neuroendokriner Tumor (NET)
Studienart	Längsschnittuntersuchung
Studientyp (nach Autor)	Phase II
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 41
Beobachtungsdauer	Median 15 Mo (2-26 Mo) (im Summary sind 1-36 Mo benannt)
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC in 4 eskalierenden Einzeldosen (925, 1295, 1665, 2035 MBq/m ²) alle 6 Wo, Gesamtdosis 6000 MBq/m ² Nierenprotektion: 500 ml Hartmann-HEPA 8% Aminosäurelösung 30 min vor Intervention
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Keine Angabe
Kontrolle Radionuklidbindung	¹¹¹ In-DOTATOC Szintigraphie (nach 1, 24 und 48 h)
Relevante Einschlusskriterien	Histologisch gesicherter NET, positive Szintigraphie mit ¹¹¹ In-Pentetreotid oder ¹¹¹ In-DOTATOC, Lebenserwartung > 6 Mo, adäquate Organfunktionen, keine zeitgleiche andere Tumorbehandlung
Relevante Ausschlusskriterien	< 18 Jahre, lebensgefährliche Atopie, schwere Begleiterkrankung oder psychiatrische Störung, Schwangerschaft
Primärer Auswertparameter	Tumoransprechen gemessen mit CT oder Sonographie oder MRT, bewertet nach WHO-Kriterien
Sekundäre Auswertparameter	Karzinoidsymptomatik und Schmerzen, nicht standardisiert erfasst (Berichte anderer Behandler) Nebenwirkungen nach NCI-CTC Überlebenszeit
Patientencharakterisierung	
Alter	50,6 Jahre im Mittel (19-76)
Eingeschlossene Tumorentitäten	14 endokrin pankreatische Tumore, 8 intestinale NET, 7 bronchiale NET, 8 NET unklaren Ursprungs, 4 andere (Paragangliom, Karotisglomustumor, Phäochromozytom, Primitiver neuroektodermaler Tumor)
Tumorstatus	34 (83%) PD; 7 (17%) SD
Tumor-/Metastasenlokalisation	u.a. Knochen-, Lebermetastasen ohne genauere Angaben
Vorbehandlung	7 Pat. (SD) ohne Vortherapie \geq 2 Jahre vor Intervention; 63 unterschiedliche Therapien (davon 27 Operationen, 7 externe Bestrahlungen) für 41 Patienten sind angegeben ohne eindeutig mögliche Zuordnung
Intention-to-treat-Auswertung	Keine

Statistische Auswertung	Überlebenszeit nach Kaplan-Meier Methode
Ergebnisse⁴⁹	
Primärer Auswertparameter Tumoransprechen	OR: 10 (24%) Patienten, die vorher progredient waren; CR: 1 (2%) PR: 9 (22%) SD: 25 (61%) PD: 6 (15%) Mediane Remissionsdauer ist bei 26 Mo nicht erreicht; 6/9 Pat. sind in anhaltender Remission
Sekundäre Auswertparameter Überlebenszeit (errechnet)	2 Jahre 76% (60 - 92%); 8 Pat. verstarben: 5 in PD und 1 mit gastrointestinaler Tumorblutung; 1 mit Pneumonie, 1 nach Herz- OP (nach 6 Mo)
Karzinoid Symptomatik	vorher bei 6/41 Pat. (14,6%); nach Intervention bei 2 komplette, bei 4 teilweise Rückbildung
Schmerzen	5 morphinpflichtige von 22 Schmerzpatienten sind nachher mor- phinfrei
Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	BB: Ly: 14 Pat., davon 2 (5%) Gr 3; Hb/Thr: Gr 3: 2 Pat. (vor Intervention bereits Gr 2); Niere: keine Toxizität GI: Übelkeit/ Erbrechen: 11 (27%) unter Injektion
Fazit der Verfasser	Gut tolerable Therapie für NET mit bemerkenswerter OR, Überlebenszeit und symptomatischem An- sprechen. Die Schmerzintensität wurde nicht prospektiv, standardisiert gemessen. Kumulative Dosen unter 7400 MBq/m ² scheinen renal gut tolerabel bei allerdings kurzem follow up.
Kommentar	Es handelt sich um eine prospektive Längsschnittuntersuchung ohne Kontrollgruppe mit definierter Dosisescalation. Ansprechraten werden prospektiv erhoben. Es fehlen prognostisch relevante, detai- lierte Angaben zur Tumorausdehnung. Das Kollektiv ist heterogen hinsichtlich Tumorstatus, Vorthera- pien (7 Pat. (SD) ohne Vortherapie \geq 2 Jahre). Es finden sich diskrepante Angaben zur max. Beo- bachtungsdauer. Angaben bezüglich anhaltender Remission fehlen zu 1 Pat.. Symptomatik und Schmerzen sind nicht mit standardisierten Erhebungsinstrumenten evaluiert. Nur für 6 Pat. (15%) wird eine Karzinoidsymptomatik (Sekundärer Auswertparameter) angegeben. Studiendesign und bisherige Beobachtungsdauer lassen eine abschließende Bewertung von Remissi- onsdauer, Überlebenszeit, der langfristigen Toxizität und des therapeutischen Nutzen nicht zu.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

⁴⁹ Abkürzungen: GI: Gastrointestinal; BB (Blutbild): L (Leukozyten), Ly (Lymphozyten), Hb (Hämoglobin), Thr (Thrombozyten); Niere: i.d.R. Kreatininwert; OR: Objektive Response (CR/PR)

Titel: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC.	
Autoren: Waldherr C; Pless M; Maecke HR; Schumacher T; Crazzolaro A; Nitzsche EU; Haldemann A; Mueller-Brand J	
Quelle: Journal of Nuclear Medicine; 43; 5; 610-6; 2002	
Fragestellung	Rate des Tumoransprechen und klinischer Nutzen unter ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Neuroendokriner Tumor (NET)
Studienart	Längsschnittuntersuchung
Studientyp (nach Autor)	Phase II
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 39
Beobachtungsdauer	Median 6 Mo (2 -12)
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC Gesamtdosis 7,4 GBq/m ² in 4 gleichen Einzeldosen alle 6 Wo Nierenprotektion: 500 ml Hartmann-HEPA 8% Aminosäurelösung 30 min vor, 2000 ml über 2,5 h nach ⁹⁰ Y-DOTATOC
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Keine Angabe
Kontrolle Radionuklidbindung	¹¹¹ In-DOTATOC Szintigraphie nach 1, 24 und 48 h
Relevante Einschlusskriterien	Histologisch gesicherter NET, progressive Erkrankung, stark positive Szintigraphie mit ¹¹¹ In-Pentetreotid oder ¹¹¹ In-DOTATOC, Lebenserwartung > 6 Mo, adäquate Organfunktionen, keine zeitgleiche andere Tumorbehandlung
Relevante Ausschlusskriterien	< 18 Jahre, lebensgefährliche Atopie, schwere Begleiterkrankung oder psychiatrische Störung, Schwangerschaft
Primärer Auswertparameter	Tumoransprechen gemessen mit CT oder Sonographie oder MRT, bewertet nach WHO-Kriterien
Sekundäre Auswertparameter	Karzinoidsymptomatik und Schmerzen, gemessen mit einem modifizierten NCI-CTC bei den letzten 21 Pat. Nebenwirkungen nach NCI-CTC
Patientencharakterisierung	
Alter	55 Jahre im Mittel
Erstdiagnosestellung	152 - 1 Monat vor Intervention
Eingeschlossene Tumorentitäten	13 endokrin pankreatische Tumore, 12 intestinale NET, 3 bronchiale NET, 9 NET unklaren Ursprungs, 2 andere
Tumorstatus	39 PD (radiologisch oder szintigraphisch)
Tumor-/Metastasenlokalisation	vorrangig hepatische, meist ausgedehnte Metastasen (34 Pat.; 6x < 5 Metastasen) sowie weitere Metastasenlokalisationen
Vorbehandlung	8 Pat. hatten keine und 8 ausschließlich eine Operation; 18 Pat. erhielten Octreotid (14 bis ⁹⁰ Y-DOTATOC); weitere verschiedene Behandlungen für die einzelnen Pat. sind angegeben
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine

Ergebnisse Primärer Auswertparameter Tumoransprechen Sekundäre Auswertparameter Karzinoid Symptomatik Schmerzen	OR: 9 (23%); CR: 2 (5%) PR: 7 (18%) SD: 27 (69%) PD: 3 (8%) 32/39 Pat. ohne PD, eine Remissionsdauer ist nicht angegeben; 3 Pat. sind verstorben; 2 innerhalb 3 Monaten in PD (Leberversagen), 1 nach 3. Therapie mit bakterieller Cholangitis 14/21 (67%) Pat. unter Octreotid vor Intervention nachher komplette Rückbildung von Durchfall bei 3/6, Flush bei 3/14, Bronchospastik/Luftnot bei 2/8, Pellagra 3/4 sowie Teilbesserungen der Einzelsymptome bei weiteren Pat. von 9/21 Pat. sind 5 gebessert, 2/2 Pat. morphinfrei
Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Niere: Gr 2: 1 Pat. 5 Mo nach Therapieabschluss, persistierend BB: Ly: 24 Pat., davon 9 (23%) Gr 3/4; Hb: 20 Pat., davon Gr 3: 3%; Thr: Gr 1: 15% GI: Übelkeit/ Erbrechen: 48%/29%, Gr 3: einmal
Fazit der Verfasser Gut tolerable Therapie für NET mit bemerkenswertem klinischen Nutzen und OR. Die Behandlung hat profunde palliative Effekte, ist eine effektive Alternative zu bekannten Therapien. Die dosislimitierende Nierentoxizität beginnt bei 7,4 GBq/m ² , zukünftiges Ziel ist die weitere Reduktion der Nierentoxizität.	
Kommentar Es handelt sich um eine Längsschnittstudie ohne Kontrollgruppe. Prospektiv werden Ansprechraten erhoben. Das Kollektiv ist prognostisch heterogen mit breiter Streuung von Krankheitsdauer und unterschiedlicher Vortherapie (16 Pat. (41%) ohne systemische medikamentöse Vortherapie). Nur für 14 Pat. (36%) wird eine Karzinoidsymptomatik (sekundärer Auswertparameter) angegeben. Nur bei 21/39 (54%) der Pat. werden Symptomatik und Schmerzen mit einem modifizierten Toxizitätsbogen erhoben, dessen Validierung nicht nachvollziehbar ist, und nicht mit standardisierten Erhebungsinstrumenten. Die Angabe eines klinischen Gesamtnutzen von 63% ist nicht nachvollziehbar. Studienaufbau und kurze Beobachtungsdauer lassen eine fundierte Bewertung von Remissionsdauer, Überlebenszeit, der langfristigen Toxizität und des therapeutischen Nutzen nicht zu.	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

Titel: Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results.	
Autoren: Otte A; Herrmann R; Heppeler A; Behe M; Jermann E; Powell P; Maecke HR; Muller J	
Quelle: European Journal of Nuclear Medicine; 26; 11; 1439-47; November 1999	
JID: 7606882 ISSN: 0340-6997	
Fragestellung	Untersuchung des therapeutischen Potentials von ⁹⁰ Y-DOTATOC unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen
Indikation	Somatostatinrezeptorpositiver Tumor
Studienart	Fallserie
Studientyp (nach Autor)	Dosiseskalationsstudie
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 29
Beobachtungsdauer	Keine dezidierten Angaben
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC 4 eskalierende Einzeldosen (925 - 4400 MBq) ca. alle 6 Wo je nach Kr-Clearance, Blutbild, Zustand des Pat.; 7 Pat. erhielten 5, einer 8 Zyklen. Gesamtdosis 3971 - 8924 MBq/m ² (6120±1347); Körperoberfläche 1,4 - 2,9 m ² Nierenprotektion: 500 ml Hartmann-HEPA 8% Aminosäurelösung 30 min vor und 1530 ml nach ⁹⁰ Y-DOTATOC über 2-3 h bei 15 Pat. (2 alle Zyklen, 13 einige Zyklen)
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Keine Angabe
Kontrolle Radionuklidbindung	¹¹¹ In-DOTATOC Szintigraphie (nach 1, 24 und 48 h)
Relevante Einschlusskriterien	positive ¹¹¹ In- DOTATOC- Szintigraphie, Lebenserwartung > 3 Mo, Performance Status WHO 0-2, > 18 Jahre, effektive Kontrazeption, adäquate Nieren- und Leberfunktion, keine lebensgefährliche Atopie
Relevante Ausschlusskriterien	Keine zusätzlichen Angaben
Primärer Auswertparameter	Tumoransprechen gemessen mit CT, Bewertungskriterien nicht benannt
Sekundäre Auswertparameter	Nebenwirkungen nach NCI-Kriterien
Patientencharakterisierung	29 mit ≥ 4 Zyklen von 44 behandelten Patienten wurden eingeschlossen; 15 ausgeschlossene Pat.: 6 tumorbedingt verstorben, 6 mit rascher PD, 3 mit Performanceverschlechterung WHO ≥ 3
Alter	Aus Geburtsjahren (1914-1980) und einzelnen Behandlungsdaten ergeben sich ca. 18-83 Jahre
Eingeschlossene Tumorentitäten	1 Thymom, 2 medulläre Schilddrüsen-Ca, 13 Karzinoide, 1 Aesthesioneuroblastom, 3 Meningeome, 3 Pankreas-NET, 4 NET ohne Ursprung, 1 Phäochromozytom, 1 Adenom der Hirnanhangsdrüse
Tumor-/Metastasenlokalisation	21 Tumore sind metastasiert, z.T. hepatisch oder multipel, keine genaueren Angaben
Tumorstatus/Vorbehandlung	Keine verfügbare Behandlungsoption ohne nähere Angaben
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine
Ergebnisse	
Primärer Auswertparameter	OR: 2 PR (7%); 24 SD (83%) (4 MR), 3 PD (10%)
Tumoransprechen	Keine Angabe zur Remissionsdauer
Sekundäre Auswertparameter	Angegeben wird die Rückbildung von Schmerzen bei 10 morphinpflchtigen Pat.

Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Niere: Kreatininanstieg bei 4 Pat. 2-4 Mo nach Therapieende Gr 2: 1, Gr 3: 1, Gr 4: 2 (dialysepflichtig) nach Gesamtdosen von 8903, 7611, 8788 und 8924 MBq/m ² ohne Nephroprotektion BB: Hb: Gr 3: 2 Pat., Thr: Gr 2: 1, Gr 4: 1 Pat. (nach 7472 und 8903 MBq/m ²), transfusionsbedürftig GI: Übelkeit/ Erbrechen bei einigen Pat. unter Nephroprotektion Bei 24 Pat. (23 mit Gesamtdosen unter 7400 MBq/m ²) liegen die Toxizitäten = Gr 2
Fazit der Verfasser Renal und hämatologisch dosislimitierende Nebenwirkungen wurden bei Gesamtdosen > 7400 MBq/m ² bei 5 Pat. beobachtet. Die subjektive Verträglichkeit ist gut. Ein bemerkenswertes Ansprechen und Stabilisierung wurde beobachtet. Studien zur Reduktion der Nierentoxizität laufen.	
Kommentar Die Fallserie ohne Kontrollgruppe ist von eingeschränkter Aussagekraft für die Beurteilung der Wirksamkeit . Retrospektiv werden 29 Pat. aus einer ursprünglich größeren Zahl Behandelter analysiert, 15 sind hiervon ausgeschlossen. Das Kollektiv ist heterogen hinsichtlich der Diagnosen, prognostisch relevante Angaben sind wenig aussagefähig (z.B. zur Vortherapie, Tumorausdehnung). Ein einheitliches Dosisescalationsprotokoll ist auch körperoberflächenkorrigiert nicht ersichtlich. Remissionskriterien zur Beurteilung des primären Auswertparameter sind nicht angegeben. Die Mitteilungen zur Schmerzsymptomatik sind nicht nachvollziehbar. Es wurde keine standardisierte Erfassung angegeben. Bei applizierten Gesamtdosen >7400 MBq/m ² ohne Nephroprotektion werden schwerwiegende Toxizitäten beobachtet. Studiendesign und fehlende Langzeitbeobachtung lassen eine sichere Bewertung der langfristigen Toxizität, von Remissionsdauer, Überlebenszeit und des therapeutischen Nutzen nicht zu.	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

Titel: Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide: preliminary report in cancer patients.	
Autoren: Paganelli G; Zoboli S; Cremonesi M; Mäcke HR; Chinol M	
Quelle: Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals; 14; 6; 477-83; 1999	
Fragestellung	Evaluation von akuten und späten Nebenwirkungen und des Tumoransprechen unter ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Somatostatinrezeptorpositiver Tumor
Studienart	Längsschnittuntersuchung
Studientyp (nach Autor)	Pilotstudie
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 20
Beobachtungsdauer	2-6 Monate follow up
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC; stufenweise Dosiseskalation (1,1 GBq, 1,5 GBq, 1,8GBq, 2,2 GBq) in Kohorten à 5 Pat., 3 gleiche Dosen in 6 Mo pro Pat.. Nierenprotektion: Keine
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung); Bezug DOTATOC aus dem Institut für Radiochemie, Universität Basel; ⁹⁰ Y kommerziell
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Standardisiertes Auswerteprotokoll bei Pat. mit genau bestimm- barem Tumolvolumen nach ¹¹¹ In-DOTATOC-Szintigraphie (0,5, 3-4, 24 und 48 h); Organ- und Tumordosen werden mitgeteilt
Relevante Einschlusskriterien	Histologisch gesicherter Tumor, positive Szintigraphie mit ¹¹¹ In- DOTATOC, adäquate Organfunktionen nach Blutbild, Leber- werten, Kreatinin
Relevante Ausschlusskriterien	< 21 Jahre, Karnofsky-Index < 60, Lebenserwartung < 6 Mo, be- kannter Zweitumor, Schwangerschaft oder Stillperiode
Primärer Auswertparameter	Nebenwirkungen bewertet nach WHO-Kriterien
Sekundäre Auswertparameter	Tumoransprechen gemessen mit CT oder MRT, bewertet nach WHO-Kriterien
Patientencharakterisierung	
Alter	39-72 Jahre
Eingeschlossene Tumorentitäten	17 Karzinoide, 1 Mamma-Ca, 1 Medulläres Schilddrüsen-CA, 1 Meningeom Grad III
Tumorstatus	Keine Angabe
Tumor-/Metastasenlokalisation	Keine Angaben
Vorbehandlung	konventionell vorbehandelt ohne nähere Angaben
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine
Ergebnisse	
Primärer Auswertparameter	OR: CR/PR 4 (20%), SD (+MR) 11 (55%), PD 5 (25%)
Tumoransprechen	PR/SD mindestens 3 Mo stabil Subjektive Besserungen werden angegeben
Sekundäre Auswertparameter	
Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Niere: Gr 1: 2 Pat. nach 5,5-6,6 GBq Gesamtdosis; Gr 2: 1 Pat. nach 3,3 GBq, verzögert auftretend BB: nach 3,3-4,4 GBq: Gr 1: 5 Pat., Gr 2: 2 Pat. nach 5,5-6,6 GBq: Gr 1: 2 Pat., Gr 2: 5 Pat. GI: Übelkeit/Erbrechen:3 Pat. Gr 1/2
Fazit der Verfasser	Die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigen die Anwendbarkeit von ⁹⁰ Y-DOTATOC, objektives Anspre- chen wurde beobachtet. Weitere Studien sind notwendig zur Bestimmung der maximal tolerablen Do- sis und zur vergleichenden Evaluation verschiedener Behandlungsschemata.

Kommentar

Es handelt sich um eine Längsschnittuntersuchung ohne Kontrollgruppe mit einer geplanten Dosisescalation. Prognostisch relevante Angaben z.B. zu Tumorstatus und -ausdehnung, Vortherapie bei der kleinen Patientengruppe fehlen. Die Symptomatik wurde nicht standardisiert erhoben; die Angaben zu Besserungen sind nicht nachvollziehbar. Eine maximal tolerable Dosis wurde in dieser frühen Dosisfindung nicht erreicht.

Aufbau dieser Studie und der kurze Beobachtungszeitraum lassen eine ausreichend sichere Bewertung der Langzeitnebenwirkungen sowie der Dauer der mitgeteilten Remissionen, der Überlebenszeit und des therapeutischen Nutzen nicht zu.

Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III
---------------------------------------	------------------

Titel: Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide.	
Autoren: Paganelli G; Zoboli S; Cremonesi M; Bodei L; Ferrari M; Grana C; Bartolomei M; Orsi F; De Cicco C; Mäcke HR; Chinol M; de Braud F	
Quelle: European Journal of Nuclear Medicine; 28; 4; 426-34; 2001	
Fragestellung	Ermittlung von Dosierung, Sicherheitsprofil und therapeutischer Effektivität von ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Somatostatinrezeptorpositiver Tumor
Studienart	Längsschnittuntersuchung
Studientyp (nach Autor)	Dosisfindungsstudie
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 30
Beobachtungsdauer	Median 14,5 Mo (3-25);
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC, stufenweise Dosisescalation (1,1 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq, 2,22 GBq, 2,59 GBq) in Kohorten à 6 Pat., 3 gleichdosierte Behandlungen alle 8 Wo Nierenprotektion: Keine
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung; Bezug DOTATOC Institut für Radiochemie, Universität Basel; ⁹⁰ Y kommerziell
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Standardisiertes Auswerteprotokoll bei Pat. mit genau bestimmtem Tumolvolumen (N = 10) nach ¹¹¹ In-DOTATOC (0,5, 3-4, 24 und 48 h); Organ- und Tumordosen werden mitgeteilt
Relevante Einschlusskriterien	Histologisch gesicherter Tumor, positive Szintigraphie mit ¹¹¹ In-DOTATOC
Relevante Ausschlusskriterien	< 21 Jahre, Karnofsky-Index < 60, Lebenserwartung < 6 Mo, Zweittumor, Schwangerschaft oder Stillperiode, inadäquate Organfunktionen anhand Blutbild, Leberwerte, Kreatinin
Primärer Auswertparameter	Nebenwirkungen bewertet nach WHO-Kriterien
Sekundäre Auswertparameter	Tumorsprechen gemessen mit CT, MRT, bewertet nach WHO-Kriterien; tumorbezogene Symptome
Patientencharakterisierung	
Alter	35-73 Jahre
Eingeschlossene Tumorentitäten	23 NET/Karzinome (9x Darm, 6x Pankreas, 3x bronchial, 5x sonstige), 1 Mamma-Ca, 3 Medulläre Schilddrüsen-CA, 2 Meningeome, 1 kleinzelliges Bronchial-Ca
Tumor-/Metastasenlokalisation	v.a. hepatisch (21 Pat.), Knochen (7 Pat.), weitere Lokalisationen sind angegeben
Tumorstatus	Residueller Tumor oder Rezidiv nach konventioneller Therapie
Vorbehandlung	1 Pat. hat keine, 9 nur eine Operation, 5 nur Operation und Strahlentherapie; weitere Behandlungen für einzelne Pat. sind angegeben
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine
Ergebnisse	
Primärer Auswertparameter	OR: CR/PR 7 (23,3%), SD (+MR) 19 (63,3%), PD 4 (13,3%)
Tumorsprechen	Mediane Remissionsdauer 18 Monate (6-25) 1 Pat. ist in PD verstorben; 1 Pat. an Herzinfarkt, 1 Pat. im follow up ausgeschieden mit unklarem Remissionsstatus
Sekundäre Auswertparameter	
Symptomatik	Subjektive Besserungen

Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Niere: Gr 1: 3 Pat. nach 6,6-7,77 GBq Gesamtdosis; Gr 2: 1 Pat. nach 3,3 GBq (absorbierte Nierendosis 12 Gy), verzögert auftretend bis 6 Monate BB: Ly Gr 3/4 transient bei fast allen Pat. dosisunabhängig Gesamtdosis = 5,5 GBq: Gr 1: 5, Gr 2: 2 (1 HB, 1 Thr) Gesamtdosis 6,6-7,77 GBq: Gr 1: 2, Gr 2 (Hb): 5 (= 41,7%) GI: Übelkeit: 4 Pat. Gr 2, Erbrechen: 1 Pat. Gr 1
Fazit der Verfasser OR und subjektive Besserungen wurden beobachtet. Die max. Einzeldosis für Myelotoxizität wird mit 5,5-6,7 GBq geschätzt. Erwartet werden durch längere Beobachtung des Kollektives nützliche Daten zu renalen Späteffekten, die im Hinblick auf die Wirkung bisher angewandter Dosen unklar sind. Studien zur Nierentoxizität und Bestimmung der max. tolerablen Dosis unter Nierenprotektion sind nötig. Die präliminären Daten rechtfertigen die Anwendung bei Pat. mit minimal residueller Erkrankung.	
Kommentar Es handelt sich um eine Längsschnittuntersuchung ohne Kontrollgruppe mit einer geplanten Dosisescalation. Das Kollektiv ist heterogen hinsichtlich der Tumorentitäten. Prognostisch relevante Angaben sind im Detail nicht transparent dargestellt (z.B. Metastasierungsausmaß, Tumorstatus). 15 Pat. (50%) sind nicht medikamentös systemisch vorhertherapiert. Zu 2 Pat. fehlt der Remissionsstatus im letzten follow up. Daten zur Symptomatik wurden nicht mit standardisierten Instrumenten erhoben, die globalen Angaben sind nicht nachvollziehbar. Die Erkenntnisgrundlage für das Fazit der Autoren zur Anwendung bei geringer Tumorausdehnung wird aus den Ergebnissen nicht transparent. Eine renal max. tolerable Dosis wurde in dieser frühen Dosisfindung nicht erreicht. Studiendesign und die nicht ausreichende Beobachtungsdauer ermöglichen keine abschließende Beurteilung der langfristigen Toxizität, von Remissionsdauer, Überlebenszeit und des therapeutischen Nutzen.	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

Titel: Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group.	
Autoren: Chinol M; Bodei L; Cremonesi M; Paganelli G	
Quelle: Seminars in Nuclear Medicine; 32; 2; 141-7; 2002	
Fragestellung	Erfahrungen aus mehreren Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen und zum klinischen Einsatz von ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Somatostatinrezeptorpositiver Tumor
Benannte Einzelstudien	Part I: Dosimetriestudie; keine Auswertung [20] Part I: Trial A: bereits ausgewertet [88] Part I: Trial B Part I-II: MCA \geq 7,4GBq (kumulative Gesamtdosis)
Studienart	Part IB: Längsschnittuntersuchung Part I-II: Fallserie
Studientyp (nach Autor)	Part IB: Dosisfindungsstudie
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angaben
Patientenzahl	Part IB: N = 40 Part I-II: N = 111 (davon 21 Pat. aus Part IA und 32 aus IB sowie 58 sonstig Behandelte Angewiesen wird ein Gesamtkollektiv seit 1997 Behandelte von 256 Pat. in- und außerhalb von Studien
Beobachtungsdauer	Keine Angaben
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC; Part IB: stufenweise (+ 0,37 GBq) Dosiseskala- tion (2,96 GBq - 5,55 GBq) in Kohorten à 5 Pat., 2 gleiche Do- sen alle 6-8 Wo Part I-II: Gesamtdosen pro Pat. von 7,4-21,3 GBq; median 5 Zyklen mit Einzeldosen von 0,9-5,5 GBq Nierenprotektion: Part IB: Aminosäurelösung (Lysin \pm Arginin) direkt vor ⁹⁰ Y-DOTATOC; Part I-II: keine Angabe
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	In-House Herstellung; Bezug DOTATOC Institut für Radioche- mie, Universität Basel; ⁹⁰ Y kommerziell
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	Zur Studie Part IB werden Daten angegeben, zu Part I-II keine
Relevante Einschlusskriterien	Histologisch gesicherter Tumor, positive ¹¹¹ In-DOTATOC Szinti- graphie; Part I-II zudem: \geq 2 Zyklen mit \geq 7,4 GBq Gesamtdosis
Relevante Ausschlusskriterien	< 21 Jahre, Karnofsky-Index < 60, Lebenserwartung < 6 Mo, Zweitumor, Schwangerschaft oder Stillperiode, inadäquate Or- ganfunktionen anhand Blutbild, Leberwerte, Kreatinin
Primärer Auswertparameter	Part IB: Nebenwirkungen, bewertet nach WHO-Kriterien; Part I-II: Tumoransprechen gemessen mit CT oder MRT, be- wertet nach den SWOG-Kriterien ⁵⁰
Sekundäre Auswertparameter	Part IB: Tumoransprechen gemessen mit CT oder MRT, bewer- tet nach den SWOG-Kriterien
Patientencharakterisierung	
Alter	Part IB: 26-75 Jahre, Part I-II: 19-79 Jahre
Eingeschlossene Tumorentitäten	Part IB: Keine Angaben; Part I-II: 19 Hirntumore, 23 Pankreas NET, 46 Karzinoide, 17 Schilddrüsentumoren, 6 andere
Tumorstatus	Part IB: Keine Angabe; Part I-II: 80% PD, 19% SD, 1% nicht e- valuierbar
Tumor-/Metastasenlokalisation	Residuelle Erkrankung oder Rezidiv nach konventioneller Vor- therapie
Vorbehandlung	
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine

⁵⁰ SWOG: South West Oncology Group; modifizierte WHO-Kriterien

Ergebnisse Primärer Auswertparameter Tumoransprechen Sekundäre Auswertparameter	Part IB: s. Nebenwirkungen Part I-II: CR 5%, PR 22% (OR: 27%), SD 49%, PD 20%; 4% nicht evaluierbar Vor Intervention PD: CR 4%, PR 20%, SD 51%, PD 22% Vor Intervention SD: CR 5%, PR 29%, SD 51%, PD 10% Remissionsdauer Median 15 Mo (2-47) Part IB: CR/PR: 21%, SD 44% Remissionsdauer nicht angegeben
Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Part IB: Niere: Gr 1: 2 Pat. BB: Gr 3 (L, Thr): 3/7 Pat. (43%) bei 5,18 GBq Einzeldosis Ly: Gr 3/4: 31/40 Pat. (77,5%) GI: Gr 1/2 bei 48% der Pat. unter Aminosäureinfusion
Fazit der Verfasser Eine Einzeldosis von 5,18 GBq wird als limitierend für das Knochenmark definiert. Die max. applizierbare Gesamtaktivität wird auf 12-18 GBq unter Nephroprotektion geschätzt. Fragen zur richtigen Anwendung und zum Nutzen von Aminosäuren als Nierenschutz sind ungeklärt. Objektives Ansprechen wurde dokumentiert. Anstrengungen zur Suche nach dem bestem SSTR-Analogen mit zweckmäßigem Radionuklid und begrenzten Nebenwirkungen wird die weitere Anwendung befördern.	
Kommentar Part IB: Längsschnittstudie ohne Kontrollgruppe mit Dosisescalation in Kohorten. Prognostisch relevante Angaben zum Pat.-Kollektiv (Tumorart, -Ausdehnung, Vortherapie) fehlen oder sind nicht nachvollziehbar dargestellt. Eine renal max. tolerable Dosis wird nicht erreicht. Das unzureichend charakterisierte Patientenkollektiv, fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer lassen eine fundierte Bewertung von Remissionsdauer, der langfristigen Nebenwirkungen und des therapeutischen Nutzen nicht zu. Part I-II: Fallserie ohne Kontrollgruppe mit retrospektiver Analyse von Ansprechraten. Das Pat.-Kollektiv ist sehr heterogen hinsichtlich der Tumorentitäten. Genauere prognostisch relevante Angaben (z.B. Tumorausdehnung, Vortherapie) fehlen. 19% der Pat. sind vor Intervention in einer stabilen Krankheitssituation. Medizinische Kriterien für die (Nicht-)Aufnahme von 53 Pat. aus den Studien Part I A+B sowie der 58 anderen Pat. aus dem Gesamtkollektiv der Behandelten sind nicht nachvollziehbar dargestellt. Eine einheitliche Behandlungsdurchführung ist nicht erkennbar. Studiendesign und fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer lassen keine abschließende Bewertung des Tumoransprechens, der angegebenen Remissionsdauer und der Überlebenszeit zu. Da Nebenwirkungen und Symptomatik nicht als Auswertparameter mitgeteilt werden, sind Aussagen zur akuten und langfristigen Toxizität und zum therapeutischen Nutzen nicht möglich.	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

Titel: Experimental Y-90-DOTA-TYR3-DPHE1-Octreotide Therapy In Patients With Metastatic Tumor Disease	
Autoren: T. Traub, F. Andreae, P. Angelberger, M. Raderer, S. Ofluoglu, A. Kurtaran, E. Halvadjeva, R. Dudczak, L. Virgolini	
Quelle: European Journal of Nuclear Medicine 27; 975; OS_324; 2000	
Fragestellung	Rate des Tumoransprechen und Nebenwirkungen unter ⁹⁰ Y-DOTATOC
Indikation	Somatostatinrezeptorpositiver Tumor
Studienart	Fallserie
Studientyp (nach Autor)	Keine Angabe
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 10
Beobachtungsdauer	Keine Angabe
Intervention Verum	⁹⁰ Y-DOTATOC 50-100 mCi alle 4-8 Wo; Gesamtdosen in mCi/Zyklen: 1x 382/6, 1x 250/5, 1x 290/4, 3x 150-200/3, 4x 100-200/2 Nierenprotektion: Keine Angaben
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	Keine Angabe
Zahl der Zentren	Monozentrisch
Dosimetrie	mit ¹¹¹ In-DOTATOC
Relevante Einschlusskriterien	Progredienter metastasierter Tumor Absorbierte Tumordosis > 15 Gy/GBq in der Dosimetrie
Relevante Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Primärer Auswertparameter	Tumoransprechen; Bewertungskriterien und Messverfahren sind nicht angegeben
Sekundäre Auswertparameter	Nebenwirkungen; Bewertungskriterien sind nicht angegeben
Patientencharakterisierung Eingeschlossene Tumorentitäten Tumorstatus	4 Karzinoide, 2 jodnegative Schilddrüsentumoren, je 1 Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, Paragangliom Progredient
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine
Ergebnisse Primärer Auswertparameter Tumoransprechen Sekundäre Auswertparameter	Erste Evaluation nach 100 mCi: 9 Pat. mit SD Zweite Evaluation nach weiteren Dosen bis zu 382 mCi: 3 Regressionen, 1 PD werden angegeben
Nebenwirkungen	Niere: 2 Pat. mit reduzierter Kreatininclearance nach 190 bzw. 382 mCi bei Nierendosen von 18 bzw. 64 Gy. Akkumulierte Nierendosen aller Pat.: 5-64 Gy BB: 6 Pat. mit transienter Lymphozytopenie nach 100 mCi
Fazit der Verfasser	Experimentelle Behandlung, die möglicherweise eine alternative therapeutische Option für Patienten mit somatostatinrezeptorpositiven Tumoren darstellt.
Kommentar	Kleine Fallserie ohne Kontrollgruppe. In der Abstractdarstellung fehlen wesentliche prognostisch relevante Angaben. Standardisierte Evaluationskriterien für die Auswertparameter sind hier nicht angegeben. Die Tumorregressionen in der 2. Evaluation und angegebenen Nebenwirkungen sind daher nicht bewertbar. Ein einheitlicher Behandlungsplan mit nachvollziehbarer Dosisescalation und Gesamtdosen ist nicht erkennbar. In der 1. Auswertung fehlt 1 Pat., in der 2. 6 Pat. ohne Begründung. Valide Erkenntnisse zu Wirksamkeit, langfristigen Nebenwirkungen und zum klinischen Nutzen sind dem Abstract nicht zu entnehmen.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III

Titel: Phase I study of a radiolabeled somatostatin analog, 90Y-SMT487 (Octreother) in patients (pt) with somatostatin receptor (SS-R) positive neuroendocrine tumors (NET)	
Autoren: Larry K Kvols, Roelf Valkema, Eric P Krenning, Francois Jamar, W H Bakker, Stanilas Pauwels, H Lee	
ASCO 2002. Abstract No 89	
Fragestellung	Feststellung der maximal tolerablen Einzel- und Gesamtdosis unter ⁹⁰ Y-SMT487
Indikation	Somatostatinrezeptorpositive NET
Studienart	Längsschnittuntersuchung
Studientyp (nach Autor)	Phase I
Kontrollgruppe	Keine
Randomisation	Keine
Fallzahlschätzung	Keine Angabe
Patientenzahl	N = 47
Beobachtungsdauer	Median 19 Mo
Intervention Verum	⁹⁰ Y-SMT487 in eskalierenden Dosen von 25, 50, 75, 100 mCi/m ² 2-4 mal (31 Pat.) alle 6 Wo; Einzeldosen bis 200mCi/m ² (16 Pat.); geplante max. kumulative Nierendosis: 27 Gy Nierenprotektion: Aminosäureinfusion ohnenähere Angaben
Intervention Kontrolle	Keine
Hersteller	Fa. Novartis
Zahl der Zentren	Multizentrisch
Dosimetrie	PET mit ⁸⁶ Y- SMT487, keine Daten angegeben
Relevante Einschlusskriterien	SSR-positiver NET, keine weiteren Angaben
Relevante Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Primärer Auswertparameter	Nebenwirkungen, Bewertungskriterien sind nicht angegeben
Sekundäre Auswertparameter	Tumoransprechen, Bewertungskriterien und Messverfahren sind nicht angegeben
Patientencharakterisierung	
Eingeschlossene Tumorentitäten	NET
Tumorstatus/ Vorbehandlung	32 Pat. sprechen auf Octreotid nicht mehr an, keine weiteren Angaben
Tumor-/Metastasenlokalisation	Keine Angaben
Intention-to-treat-Auswertung	Keine
Statistische Auswertung	Keine
Ergebnisse	
Primärer Auswertparameter	s. Nebenwirkungen
Sekundäre Auswertparameter	
Tumoransprechen	PR: 3, SD: 26 (7 MR) von 38 Pat., behandelt mit der max. möglichen Dosis 18 Pat. mit symptomatischer Besserung
Nebenwirkungen (Gr: Grad 1-4)	Niere: Gr 2 bei 3 Pat.; Leber: Gr 3 bei 1 Pat. BB: L: Gr 3 bei 6 Pat.; Thr: Gr 3/4 bei 6 Pat.; 5/6 waren chemotherapeutisch vorbehandelt
Fazit der Verfasser	Weitere Dosisescalationen zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis werden durchgeführt. Symptomatische Besserung und Antitumoreffekte sind vielversprechend.

Kommentar

Es handelt sich um die Zwischenauswertung einer Längsschnittstudie ohne Kontrollgruppe mit Dosis-
eskalationsprotokoll zur Ermittlung der maximal tolerablen Dosis (MTD). In dieser Kurzfassung fehlen
prognostisch relevante Angaben wie zu Tumorausdehnung, Vortherapie im Detail. Standardisierte E-
valuationskriterien für die Auswertparameter sind hier nicht angegeben. Das Vorgehen zur Nieren-
protektion ist nicht beschrieben.

Ansprechdaten werden für 38 Pat. (81%) mitgeteilt. Eine standardisierte Erfassung der Symptomatik
ist nicht beschrieben; die globalen Angaben zur symptomatischen Besserung sind nicht nachvollzieh-
bar dargestellt.

Die Studie ist nicht abgeschlossen, die MTD wurde bislang nicht erreicht. Eine abschließende Beur-
teilung von Nebenwirkungen, insbesondere langfristig, des Tumoransprechens und der Remissions-
dauer sowie des therapeutischen Nutzen ist anhand des Abstract nicht möglich.

Vorschlag zur Evidenzbewertung	Evidenzstufe III
---------------------------------------	------------------

5.4 Zusammenfassende Studienauswertung

Erkenntnisse aus multizentrischen, prospektiv vergleichenden, randomisierten, verblindeten Studien (Phase III) zur Wirksamkeit von ^{90}Y -DOTATOC bei NET mit einer Standardbehandlung oder Placebogruppe als Interventionskontrollarm und einer statistisch aussagekräftigen, vorab festgelegten Patientenzahl konnten nicht gefunden werden. Neben Einzelfallberichten [84, 126] sind Ergebnisse aus Fallserien und unkontrollierten Studien mit begrenzter Patientenzahl publiziert. Lediglich in Abstractform liegen Ergebnisse einer kleinen Fallserie zu ^{90}Y -DOTATOC [117] sowie die Zwischenergebnisse einer Phase-I-Studie zu ^{90}Y -SMT487 (OctreotherTM der Firma Novartis) vor [61]. Unter Berücksichtigung von Follow-up-Berichten und Doppelpublikationen sowie der von Chinol [16] berichteten Zusammensetzung der Patientenkollektive wurden bislang nach unseren Erkenntnissen Ergebnisse für zirka 314 Patienten, 57 aus Abstractdarstellungen, in neun Studien veröffentlicht (Tabelle 3). Bei Fehlen einer internen oder definierten externen Kontrollgruppe in allen Studien sowie unter Berücksichtigung weiterer methodischer Einschränkungen im Einzelfall sind nach den zuvor benannten Kriterien alle derzeit publizierten Studien einem Evidenzlevel III zuzuordnen.

^{90}Y -DOTATOC wurde in den Zentren Basel und Mailand als Inhouse-Produkt nach einem einheitlichen Verfahren der Baseler Arbeitsgruppe hergestellt und intern qualitätsgeprüft. Vergleichende Untersuchungen zwischen ^{90}Y -SMT487 und dem chemisch identischen ^{90}Y -DOTATOC [107, 53] hinsichtlich pharmakologischer Unterschiede sind nach unserer Kenntnis nicht publiziert.

Die untersuchten Patientenkollektive sind unter verschiedenen Aspekten heterogen. In drei Studien war die Diagnose NET Bestandteil der Einschlusskriterien. In zwei dieser Studien [128, 129] liegt der Anteil angegebener anderer Tumorentitäten bei 9,7 % und 5,1 %; in der dritten wird für alle 47 Patienten die Diagnose NET angegeben [61]. In den übrigen Studien sind, soweit detailliert berichtet, in sehr unterschiedlichem Ausmaß (zirka 15 bis 38 %) auch andere SSTR-positive Tumorentitäten eingeschlossen. Meist fehlen prognostisch relevante Angaben zur Tumorausdehnung oder sind wenig detailliert und aussagekräftig (sieben Studien). Ein unterschiedlicher Teil der Patienten war prätherapeutisch nicht progredient (bis 19 %), zum Teil fehlen entsprechende Angaben oder sind unbestimmt (sechs Studien). Angaben zur Vorbehandlung fehlen oder sind nicht im Detail nachvollziehbar (sechs Studien); bei genauerer Darstellung (zwei Studien) zeigt sich, dass 41 bis 50 % dieser Patienten beziehungsweise nicht mit einer medikamentösen, systemisch wirkenden Behandlung vortherapiert sind.

Die intravenöse Behandlung wurde mit unterschiedlichen Strahlenaktivitäten als Einzel- und Gesamtdosis, Dosisescalationen, Zyklenzahl- und Intervallen usw. durchgeführt (Tabelle 3); die teils unterschiedliche Angabe der verabreichten Strahlenaktivität (GBq oder GBq/m^2) erschwert die Vergleichbarkeit der Daten. Ergebnisse einer Dosimetrie mit Angabe kalkulierter absorbierter Tumor- und Organ Dosen werden nur von Paganelli (1999/2001) mitgeteilt.

Tabelle 3: Übersicht Studienergebnisse ⁹⁰Y-DOTATOC/⁹⁰Y-SMT487

Übersicht Studienergebnisse ⁹⁰ Y-DOTATOC/ ⁹⁰ Y-SMT487								
Autor Patientenzahl	Einzel-dosis	Zyklen/ Inter- vall	Gesamt- dosis	CR/PR	Stable Di- sease	Progres- sion	Beobach- tungs/Remis- sionsdauer	Nie- renpro- tektion
Waldherr 2001 n = 41	925,1295, 1665, 2035 MBq/ m ² eskalierend	4 6 Wo	6 GBq/ m ²	24%	61%	15%	Median 15 Mo/ Median > 26 Mo	ja
Waldherr 2002 n = 39	1850 MBq/ m ²	4 6 Wo	7,4 GBq/m ²	23%	69%	8%	Median 6 Mo/ ∅ Angabe	ja
Otte 1999 n = 29	925 - 4400 MBq eskalierend ∅ Standard	4-5 ca. 6	3,97 - 8,92 GBq/m ² (6,12±1,34)	7%	83%	10%	∅ Angabe	Überwie- gend keine
Paganelli 1999 n = 20	1,1, 1,5, 1,8, 2,2 GBq in 4 Kohorten n=5	3 ca. 2 Mo	3,3 - 6,6 GBq	20%	55%	25%	2 - 6 Mo/ ∅ An- gabe	nein
Paganelli 2001 n = 30	1,1, 1,48, 1,85, 2,22, 2,59 GBq in 5 Kohorten n=6	3 8 Wo	3,3 - 7,77 GBq	23%	63%	13%	Median 14,5 Mo/Median 18 Mo	nein
Chinol 2002 Part I B n = 40	2,96 - 5,55 GBq Eskaliert +0,37 8 Kohorten n=5	2 6-8 Wo	5,92 - 11,1 GBq	21%	44%	∅ Angabe	∅ Angabe	ja
Chinol 2002 Part I-II n = 111	0,9 - 5,5 GBq	Median 5 ca. 6-8 Wo	7,4 -21,3 GBq	27%	49%	20%	∅ Angabe/ Medi- an 15 Mo	∅ Angabe
Kvols 2002 n = 47	25, 50, 75, 100, (200) mCi/ m ² (0,93, 1,85, 2,78, 3,7, (7,4) GBq/ m ²) eskalierend	2-4 6 Wo	∅ Angabe	8%	68%	∅ Angabe	Median 19 Mo/ ∅ Angabe	ja
Traub 2000 n = 10	50-100 mCi (1,85-3,7 GBq) ∅ Standard	2-6 4-8 Wo	100-382 mCi (3,7-14,13 GBq)	∅ Angabe	n = 9	∅ Angabe	∅ Angabe	nein

Primärer Studienendpunkt ist die Rate des Tumoransprechens beziehungsweise die Nebenwirkungsrate. Objektive Remissionen werden aus den Studien mit 7 bis 27 % (sechsmal = 20 %), Tumorstabilisierungen (SD) mit 44 bis 83 % berichtet. Die medianen Beobachtungsdauern liegen, soweit angegeben (fünf Studien), bei 6 bis 19 Monaten; 15 Monate werden von den Autoren einer Studie als kurz bezeichnet [128]. Mediane Remissionsdauern liegen, soweit berichtet (drei Studien), bei 15, 18 und über 26 Monaten; in letzterer Studie [128] sind die Angaben zur maximalen Beobachtungsdauer uneinheitlich. Eine Überlebenszeitschätzung findet sich nur in dieser Studie (zwei Jahre 76 % [60 bis 92 %]).

Das symptomatische Ansprechen ist in drei Studien als sekundärer Auswertparameter benannt. In diesen und drei weiteren Studien mit Angaben zur Beeinflussung von Symptomen und Schmerzen ist eine standardisierte Erhebungsmethodik nicht angegeben. Soweit transparent dargestellt liegt eine entsprechende Symptomatik nur bei einem (geringeren) Teil der eingeschlossenen Patienten vor. Die Angaben zur symptomatischen Besserung sind überwiegend global, deskriptiv und nicht nachvollziehbar. In einer Studie [129] wird das symptomatische Ansprechen für ein Teilkollektiv (54 %) mit einem modifizierten Toxizitätsbogen erhoben, zu dessen klinischer Validierung keine Angaben gemacht werden; ein standardisiertes Erfassungsinstrument wurde nicht eingesetzt. Lebensqualität, erhoben mit standardisierter Methodik, wurde in keiner Studie als Endpunkt untersucht. Ein Bezug zwischen symptomatischer Besserung und objektiver Remission ist nicht ersichtlich.

Angaben zu Nebenwirkungen fehlen in einer Studie (Part I-II, 16); in den beiden Abstractdarstellungen sind die Bewertungskriterien nicht aufgeführt und die Angaben zur Toxizität in einer dieser Studien [117] nicht beurteilbar. Die subjektive Verträglichkeit mit gegebenenfalls medikamentös behandelbarer Übelkeit oder Erbrechen (meist = Grad 2), vor allem unter protektiver Aminosäureinfusion (bis zu 50 %), wird als relativ gut angegeben. Eine Lebertoxizität Grad 3 wird berichtet, sonstige allgemeine oder allergische Reaktionen und eine Beeinflussung hormonaler Achsen durch Wirkung auf SSTR-tragende hormonproduzierende Zellen nicht.

Die hämatologische Toxizität umfasst im bisherigen Beobachtungszeitraum reversible Lymphozytopenien (unterschiedlich häufig bis Grad 3/4) ohne vermehrt auftretende Infekte. Bei einigen Patienten wird, teils bei vorbestehender Zytopenie, eine höhergradige (> Grad 2), zum Teil reversible Verminderung von Hb und Thrombozyten berichtet. Vor allem bei höheren Strahlengesamtdosen und chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten werden auch Transfusionsbedürftigkeit und höhergradige, persistierende Zytopenien (vor allem Thrombozyten und ein Myelodysplastisches Syndrom [120]) berichtet. Die hämatologisch dosislimitierende Einzeldosis wird mit 5,18 GBq geschätzt [16].

Für den Beobachtungszeitraum werden aus sieben Studien, meist verzögert auftretende, renale Toxizitäten Grad 2⁵¹ und Grad 3 (7 und 1) ab einer applizierten Gesamtdosis von 3,3 GBq (absorbierte Nierendosis 12 Gy) und zweimalig Grad 4 (mit Dialysepflichtigkeit) bei Gesamtdosen über 7400 MBq/m² ohne Nierenprotektion angegeben (keine Angabe von Nierendosen). Eine renal maximal tolerable Dosisaktivität wurde in den Studien mit systematischer Dosisescalation bislang nicht erreicht. Aus den Mailänder Dosimetriedaten mit breit streuenden absorbierten Nierendosen ($3,3 \pm 2,2$ mGy/MBq; 11 bis 25 Gy bei 3,3-7,7 GBq Gesamtaktivität) wird die maximal applizierbare Gesamtaktivität mit zirka 12 bis 18 GBq unter Nierenprotektion kalkuliert. In den Baseler Studien wird eine Gesamtaktivität unter 7400 MBq/m² bei Nierenprotektion als ausreichend sicher eingeschätzt. Unter einer nierenprotektiven Aminosäurelösung, deren Anwendung in drei von fünf Studien genauer angegeben ist, werden Toxizitäten bis Grad 2 (4/7) berichtet.

5.5 Studiendiskussion

Aufgrund der Inhomogenitäten hinsichtlich der eingeschlossenen Tumorentitäten, des Tumorprogressionsstatus vor Intervention, der Tumorausdehnung und Vorbehandlung, soweit ausreichend und transparent dargestellt, ist eine ungleiche Verteilung prognostisch relevanter Faktoren zwischen und innerhalb der Studien anzunehmen. Eine zusammenfassende Bewertung der Daten im Sinne einer Metaanalyse ist nicht möglich. Aufgrund des grundsätzlich eingeschränkten Informationsgehaltes von Abstractdarstellungen haben die mitgeteilten Zwischenergebnisse zu ⁹⁰Y-SMT487 präliminären Charakter und können nur mit Vorbehalt bewertet werden. Anhand der in den Publikationen gemachten Angaben, soweit detailliert genug mitgeteilt, ist zumindest teilweise nicht nachvollziehbar, dass vornehmlich sehr umfassend, insbesondere auch systemisch medikamentös weitgehend vortherapierte Patienten eingeschlossen wurden.

Die Mailänder Gruppe hat angabegemäß bislang mindestens 256 Patienten mit SSTR-positiven Tumoren [16], viele außerhalb von Studien behandelt; in den von uns gefundenen Studien sind jedoch nur Erkenntnisse zu zirka 148 Patienten veröffentlicht. In einer Publikation aus dem Institut für Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel [76], wird von Erfahrungen mit ⁹⁰Y-DOTATOC bei annähernd 400 Patienten mit progredienten NET in den letzten fünf Jahren gesprochen; wir fanden publizierte Erkenntnisse zu zirka 109 Patienten. Unklar bleibt, nach welchen medizinischen Kriterien Patienten gegebenenfalls innerhalb oder außerhalb von Studien behandelt wurden. Die Erkenntnisse aus der Behandlung Letztgenannter sind bislang nicht öffentlich zugänglich. Nicht ausreichend transparente Selektionsmechanismen bei der Patientenrekrutierung sowie die Heterogenitäten in den Studien können unabhängig von der durchgeführten Behandlung zu Verzerrungen und Beeinflussung der Ergebnisse führen. Dies schränkt die Validität und Aussagekraft der Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der Behandlung von NET ein.

⁵¹ Unterschiedliche Graduierungen der Nierentoxizität (Serumkreatinin) sind je nach in den Studien eingesetzten Bewertungskriterien zu berücksichtigen (104) (o)N = (oberer) Normalwert
NCI-CTC: Gr0: N, Gr1: >oN-1,5x oN, Gr2: >1,5-3x oN, Gr3: >3-6x oN, Gr4: >6x oN
WHO: Gr0: <1,25N, Gr1: 1,25-2,5xN, Gr2: 2,6-5xN, Gr3: 5,1-10xN, Gr4: >10xN

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen (CR/PR, vorrangig SD) sowie die Angaben zur symptomatischen Beeinflussung, zu der letztlich keine standardisiert erhobenen, nachvollziehbaren Daten vorliegen, unter ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 sind vergleichbar mit anderen Behandlungsoptionen für NET nach Angaben aus der Literatur (Tabelle 2). Für diese liegen jedoch seit vielen Jahren Erfahrungen vor, sodass eine relativ sichere Risikoabschätzung vorgenommen werden kann. Die publizierten Ergebnisse geben Hinweise auf eine klinische Antitumorwirkung des neuen Radiopharmakons. Da eine direkte Vergleichsgruppe oder ein prospektiv geplanter statistischer Vergleich z. B. mit einer definierten historischen Kontrollgruppe fehlen, ist die Annahme einer therapeutischen Überlegenheit oder eine erkenntnisgestützt nachvollziehbare Einordnung in eine Behandlungssequenz derzeit nicht ausreichend begründbar. Eine Dosiswirkungsbeziehung zwischen applizierten Strahlenaktivitäten oder absorbierten Tumordosen und den mitgeteilten Remissionsraten ist nicht ersichtlich. Ein standardisiertes Vorgehen in der Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 ist bislang nicht etabliert.

Angesichts der kurzen Beobachtungsdauern sind statistisch aussagekräftige Aussagen zur Lebenszeit auf Basis der mitgeteilten Daten, insbesondere auch vor dem Hintergrund der in der Literatur mitgeteilten, stark variierenden Überlebensraten für metastasierte NET, zurzeit nicht möglich. Begründbare Anhaltspunkte für eine Prognoseveränderung ergeben sich aus den Ansprechraten nicht. Nachvollziehbare Aussagen zum therapeutischen Nutzen anhand klinisch relevanter Endpunkte, für die mithilfe validierter Standarderhebungsinstrumente systematisch Daten zu Symptomatik, Schmerzen und zur Lebensqualität auch im Vergleich zu etablierten Behandlungsverfahren erfasst wurden, liegen publiziert nicht vor.

Die bislang mitgeteilten Nebenwirkungsdaten lassen angesichts der begrenzten Beobachtungsdauern und unter Berücksichtigung der jahrelangen Latenz von Strahlenschäden vor allem hämatologische und renale Langzeitfolgen bisher nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilen. Langzeitdaten, die bei hoher Milzstrahlenbelastung das mögliche Risiko einer funktionellen Asplenie mit einem längerfristig erhöhten Risiko für bestimmte schwer verlaufende Infektionen ausschließen, liegen bisher nicht vor [88, 16]. In der Studie zu ^{90}Y -SMT487 wurden mit längerer Beobachtungsdauer zunehmend, bisher drei renale Toxizitäten Grad 2 berichtet [122, 120, 61]. Gravierendere Knochenmarksschädigungen und renale Toxizitäten wurden bislang nach den publizierten Daten zwar vor allem - aber nicht ausschließlich - unter gewissen Voraussetzungen (z. B. zytostatische Vorbehandlung, keine Nephroprotektion, hohe applizierte Strahlengesamtdosen $> 7,4 \text{ GBq/m}^2$) bei einer begrenzten Patientenzahl festgestellt. Aus der Literatur ergeben sich aber weitere Hinweise zu klinisch relevanter Nierentoxizität [19, 18, 21, 111] nach ^{90}Y -DOTATOC. Im Jahr 2001 wird berichtet, dass im weiteren Verlauf insgesamt fünf der in einer Studie behandelten 29 Patienten [82] eine Niereninsuffizienz 0,5 bis 6 Monate nach Therapieende entwickelten (Gesamtdosis über 7400 MBq/m^2); dialysepflichtig wurden drei Patienten nach 2 bis 11 Monaten (bei Erstpublikation 1999 zwei). Die bei drei biopsierten Patienten gefundenen histologischen Nierenveränderungen werden als identisch zu den nach externer Strahlentherapie nachzuweisenden Nierenschäden angegeben [74]. Von einer weiteren Patientin aus dieser Studie [82] wird gleichfalls 2001 berichtet, die nach einer niedrigeren kumulativen Gesamtdosis (5659 MBq/m^2 , Nephroprotektion im vierten Zyklus) innerhalb von 15 Monaten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz erleidet [21]. Für einen nicht unbeträchtlichen Anteil bisher innerhalb (Part I-II 16) und außerhalb von

Studien mit ^{90}Y -DOTATOC behandelter Patienten sind keine Toxizitätsdaten publiziert.

Eine insbesondere renal maximal tolerable Strahlendosis beziehungsweise eindeutig sichere Gesamtdosis wurde in den Studien bislang nicht prospektiv etabliert; die Schätzung einer limitierenden therapeutischen Gesamtaktivität ($> 7,4 \text{ GBq/m}^2$) auf der Basis der vorgelegten Daten [129] ohne Nennung dosimetrisch kalkulierter Nierendosen wird kritisch beurteilt [26]. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass unter Berücksichtigung strahlenphysikalischer Unterschiede die derzeit analog zur externen Strahlentherapie angenommenen, möglicherweise konservativen und sicheren, Nierentoleranzdosen nicht auf der Basis valider klinischer Erkenntnisdaten begründbar sind und bislang keine Analysen vorliegender oder prospektiv vergleichend erhobener Daten zur Nierendosimetrie unter Berücksichtigung unterschiedlich auftretender Nierentoxizität publiziert sind. Die aufgrund der bisher erhobenen, interindividuell breit streuenden Dosimetriedaten geschätzten, maximal applizierbaren Gesamtaktivitäten bedürfen danach der Überprüfung in prospektiv angelegten Studien mit ausreichender Patientenzahl und Beobachtungsdauer, möglichst unter standardisierter Nephroprotektion und mit einer patientenbezogenen Risikokalkulation durch individuelle Dosimetrie mit einem geeigneten Verfahren [26, 16, 20, 21, 22, 7, 18, 38]. Eine hinsichtlich der geeigneten Zusammensetzung, Dosierung, Infusionsdauer usw. standardisierte und ihrer nephroprotektiven Wirksamkeit und Sicherheit (subjektive Verträglichkeit, Elektrolytverschiebungen) ausreichend prospektiv untersuchte Anwendung positiv geladener Aminosäuren wurde bislang nicht publiziert. Darüber hinaus werden in der Literatur andere Möglichkeiten der Nephroprotektion diskutiert [7, 22, 19].

Die Anwendung von hochdosiertem ^{111}In -DTPA-Octreotid⁵² [121, 2, 68], ^{177}Lu -DOTA-TYR³-Octreotat [27] und ^{90}Y -DOTA-Lanreotid [123] wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen SSTR-positiven Tumoren (inklusive NET) in aus methodischen Gründen gleichfalls eingeschränkt aussagefähigen, nicht vergleichenden Studien untersucht. Berichtet werden niedrige objektive Ansprechraten, vorrangig Krankheits- und Symptomstabilisierung und ein zum Teil differentes Nebenwirkungsprofil (Tabelle 2). Anhand der präliminären Daten ist der therapeutische Stellenwert der verschiedenen radionuklidtherapeutischen Verfahren untereinander nicht abschätzbar und muss gegebenenfalls unter differentialtherapeutischen oder -toxischen Aspekten in kontrollierten, prospektiv vergleichenden Studien mit relevanten Zielparametern evaluiert werden.

Eine positive Nutzen-Risiko-Beurteilung ist angesichts fehlender valider Erkenntnisse zur Wirksamkeit außer Ansprechraten und ungeklärter Fragen zur Langzeittoxizität für ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 in der Behandlung von NET derzeit nicht möglich. In der Literatur wird übereinstimmend festgestellt, dass die frühen Ergebnisse der SSTR-Radionuklidtherapien vielversprechend, aber viele Fragen zum richtigen Radiopharmakon unter tumorbiologischen Aspekten offen sind, standardisierte Behandlungsvorgaben mit evaluierten Dosierungen fehlen, ausreichende Langzeitdaten zu organspezifischen Toxizitäten, zur Wirksamkeit, zur Lebensqualität und zur Lebenszeit bisher nicht erhoben und publiziert wurden und

⁵² ¹¹¹In: therapeutisch genutzt werden die aufgrund ihrer kurzen Reichweite (0,02-10 μm) faktisch nur intrazellulär, möglichst in DNA-Nähe, wirksamen sog. Auger-Elektronen (hoher LET)

diese Daten vorrangig in methodisch guten, aussagekräftigen Studien als Basis einer wissenschaftlich evidenzgestützten Bewertung des tatsächlichen therapeutischen Nutzen zu erheben sind [26, 123, 121, 16, 13]. Nach anerkanntem wissenschaftlichem Standard erfordert dies prospektiv kontrollierte, randomisierte Studien mit Placebo (beziehungsweise bester symptomatischer Therapie) oder einer etablierten Behandlung (z.B. Octreotid) zur Interventionskontrolle (Phase-III-Studien) als Grundlage einer vergleichenden Beurteilung von Nutzen und Risiken der Behandlung mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 bei NET [35]. Diese sollten auf Basis vollständig publizierter Phase-I und Phase II-Studien mit ausreichender Patientenzahl und Beobachtungsdauer konzipiert werden, wobei die bislang veröffentlichten Erkenntnisse aus diesen Studien vermutlich nicht genügend aussagekräftig sind, um weiterführende vergleichende Studien unter Berücksichtigung dosimetrischer Daten und Toleranzdosen und im Hinblick auf ein standardisiertes Vorgehen zur Behandlung und Nephroprotektion zu planen. Auch wenn die Heterogenität des Krankheitsbildes und die großen prognostischen Unterschiede die Konzeption und Durchführung erschweren, erscheinen angesichts einer Neuerkrankungsrate für NET von zirka 800 Patienten in Deutschland prospektiv vergleichende Therapiestudien auf einer soliden Datenbasis grundsätzlich möglich. Entsprechende Studien wurden international (z. B. [97]) und werden nach unseren Erkenntnissen derzeit auch in Deutschland durchgeführt.⁵³ Die Behandlung von NET mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 und anderen SSTR-Radionukliden befindet sich derzeit im Stadium der klinischen Erprobung.

5.6 Kosten

^{90}Y -DOTATOC wurde bislang an wenigen Zentren zur Eigenanwendung und von der Firma Novartis ^{90}Y -SMT487 (OctreoTher™) für Studienzwecke hergestellt. In Einzelfallanträgen (Stand: April 2002) für eine stationäre Therapie im Kantonsspital Basel wurden Sfr 7000 (zirka 4800 €) für eine dreitägige Behandlung einschließlich Kosten der Radionuklidbeschaffung und Radiopeptidherstellung in Rechnung gestellt.

Die Firma Schering teilt mit, dass die Kosten für das Radiopharmakon J-131-MIBG-T sich abhängig von der eingesetzten Aktivitätsmenge auf zirka 1510 € bis 3020 € pro Therapie belaufen. Da die Behandlung aus strahlenschutzrechtlichen Gründen stationär durchgeführt wird, werden die Kosten über die Krankenhausentgelte abgegolten (zirka fünf bis sieben Tage in der Regel), sofern keine Sondervereinbarungen getroffen werden.

Eine Behandlung mit Sandostatin® kostet in üblicher Dosierung (3 x 100 bis 200 µg [bis 500 µg] pro Tag) zirka 1643 € bis 2286 € (bis 7100 €) im Monat. Die reinen Medikamentenkosten für 20 beziehungsweise 30 mg Sandostatin LAR®-Monatsdepot liegen bei 1950 € bis 2450 €/Monat. Bei üblicher Dosierung von 3 x 5 Mio. IE Intron® A pro Woche (Intron® A 60 Mio. E Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-PEN N2 8 Pens) sind Medikamentenkosten von 781,10 € pro Monat anzusetzen (Preise Rote Liste 2002 ohne Apothekenrabatt und Zuzahlung).

⁵³ z.B. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikums Charité, Berlin: prospektiv randomisierte, offene Multizenterstudie (Phase III) zum Vergleich von Biotherapie mit Chemotherapie bei malignen, nicht funktionellen NET von Pankreas und Bronchialtrakt (geplante Patientenzahl 160, Rekrutierung 4 Jahre, 1 Jahr Therapiedauer); <http://www.neuroendokrine-tumore.de>, Recherche am 05.08.2002

Da die zweckmäßige Dosierung und Zahl notwendiger Zyklen (Gesamtkosten davon abhängig), die tatsächliche Dauer der Remissionen beziehungsweise Krankheitsstabilisierung nach ^{90}Y -DOTATOC und damit die Notwendigkeit gegebenenfalls wiederholter Anwendungen oder anderer kostenverursachender Behandlungen sowie insbesondere die wesentliche Frage der zeit- und sachgerechten Indikationsstellung im Krankheitsverlauf weitgehend ungeklärt sind, ist zurzeit eine vergleichende Berechnung der momentan bekannten Kosten verschiedener Verfahren nicht zielführend. Bei korrekter Indikationsstellung für die etablierten Verfahren ist beim jetzigen Erkenntnisstand eher von additiven Kosten als von Kosteneinsparungen auszugehen. Ob sich zukünftig gegebenenfalls Möglichkeiten zur Kostenreduktion z.B. durch Vermeidung von kostenintensiven Dauertherapien eröffnen, erfordert zunächst den aussagekräftigen Nachweis der Wirksamkeit der neuen Behandlung und danach vergleichende Untersuchungen zu den etablierten Behandlungsformen gegebenenfalls unter Einschluss gesundheitsökonomischer Analysen.

6 Arzneimittelrechtliche und sozialmedizinische Aspekte

^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 und andere Radiopeptidverbindungen, zur Radiomarkierung vorab hergestellte Radionuklide sowie zu ihrer Herstellung bestimmte Systeme mit einem fixierten Mutterradionuklid (Generatoren) sind zulassungspflichtige radioaktive Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes (§§ 2, 4 AMG) und dürfen nur gemäß den in einer Rechtsverordnung nach § 7 Abs. 2 AMG festgelegten Voraussetzungen in den Verkehr gebracht werden. Auf Arzneimittel, die nach § 73 Abs. 2 und Abs. 3 Satz 1 und 2 AMG importiert werden, findet die Vorschrift des § 7 AMG gemäß § 73 Abs. 4 keine Anwendung unter Beachtung von Vorgaben aus anderen Rechtsvorschriften wie beispielsweise Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung⁵⁴.

Für ^{90}Y -DOTATOC beziehungsweise OctreoTherTM liegt nach unserer Recherche in Deutschland, Schweiz und USA und nach Angabe der Firma Novartis weltweit keine Zulassung für ein Fertigarzneimittel vor. Ein Import nach § 73 Abs. 3 AMG scheidet danach aus. Eine Kostenübernahme durch eine gesetzliche Krankenkasse für die Anwendung innerhalb von durch die Strahlenaufsicht⁵⁵ genehmigten Studien (§§ 40, 41 AMG) mit kostenloser Abgabe des Arzneimittels (§ 47 Abs. 1.2 g AMG) ist nicht möglich.

Grundlegende Anforderungen der Strahlenschutzverordnung (§§ 4, 80 StrlSchV) zum „hinreichenden Nutzen“⁵⁶ und zur „rechtfertigenden Indikation“⁵⁷ für eine me-

⁵⁴ Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 28.06.2002

⁵⁵ Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung bedarf der Erteilung einer Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (§ 23 StrSchV).

⁵⁶ StrlSchV § 4 Rechtfertigung: „Medizinische Strahlenexpositionen im Rahmen der Heilkunde, Zahnheilkunde oder der medizinischen Forschung müssen einen hinreichenden Nutzen erbringen, wobei ihr Gesamtpotenzial an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft abzuwägen ist gegenüber der von der Strahlenexposition möglicherweise verursachten Schädigung des Einzelnen.“

⁵⁷ StrlSchV § 80: „Die rechtfertigende Indikation wird gestellt, wenn ein gesundheitlicher Nutzen einer Anwendung am Menschen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Andere Verfahren mit

dizinische Strahlenexposition durch eine berechnete Person (§ 82 StrlSchV) sind zu beachten. Nach der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ (Ziffer 6.6.2) sind Patienten, die offene radioaktive Stoffe zur Behandlung erhalten, mindestens 48 Stunden in einer geeigneten nuklearmedizinischen Abteilung stationär aufzunehmen und bis zum Erreichen definierter Grenzwerte (Ziffer 10) dort zu behandeln. Die Behandlung mit ^{90}Y -DOTATOC (und anderen oben genannten Radionuklidkonjugaten) gehört nicht zu den in dieser Richtlinie festgelegten Ausnahmen, bei denen (bei geringer Strahlenaktivität) eine Behandlung unter ambulanten Bedingungen möglich ist. Eine stationäre Behandlung erfolgt daher vorrangig aus strahlenschutzrechtlichen Gründen und häufig nicht, weil der Krankheitszustand des Patienten eine Behandlung mit den Mitteln des Krankenhauses erforderlich macht; dies entspricht auch den Erfahrungen aus der Begutachtungspraxis und ergibt sich ebenso aus den Aufnahmekriterien in den publizierten Studien (z. B. Allgemeinzustand). Vor der Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen ist nach dieser Richtlinie eine Dosimetrie zur Abschätzung von Dosis und Dosisverteilung am Zielorgan und anderen (sensiblen) Organen und zur individuellen Bemessung der minimal notwendigen Behandlungsaktivität unter Berücksichtigung patientenspezifischer Parameter durchzuführen.

Die Anwendung offener Nuklide ist im vertragsärztlichen Bereich mit definierten Behandlungsmethoden abrechenbaren Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM Kapitel T, V) zugeordnet. ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 als zulassungspflichtiges Arzneimittel können aber aufgrund strahlenschutzrechtlicher Vorgaben ausschließlich stationär angewandt werden. Während der stringente Erlaubnisvorbehalt nach § 135 Abs. 1 SGB V die Erbringung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen ohne Empfehlungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V ausschließt, ist nach dem Verbotsvorbehalt in § 137 c SGB V die Erbringung einer stationären, durch den Ausschuss Krankenhaus nicht geprüften Leistung nicht ausgeschlossen. Dies ist bisher nicht erfolgt. Für die leistungsrechtliche Beurteilung der Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 ergeben sich daraus derzeit keine anderen Konsequenzen, da die Übernahme stationärer Behandlungskosten ausscheidet, wenn die stationäre Aufnahme allein durch die Anwendung der neuen Radionuklidmethode begründet ist. Die Übernahme des Versorgungsanteils mit den vereinbarten Entgelten ohne methodenbedingte Mehrkosten kommt nur dann in Betracht, wenn individuelle Art und konkrete Ausprägung der Erkrankung die stationäre Behandlung erfordern.

^{90}Y -SMT487 wird von der Firma Novartis international Prüfzentren für klinische Studien zur Verfügung gestellt; nach unserer Kenntnis wurden in Deutschland bislang keine Studien durchgeführt. Die Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC erfolgt in den Zentren Basel und Mailand mit In-House-Produkten⁵⁸ unter Berücksichtigung der in den jeweiligen Ländern gültigen rechtlichen Vorgaben.

vergleichbarem Nutzen, die mit keiner oder einer geringeren Strahlenexposition verbunden sind, sind bei der Abwägung zu berücksichtigen.“

⁵⁸ Markierung von synthetisiertem DOTATOC mit als Radiochemikalie kommerziell beziehbarem ^{90}Y -Cl (benannte Bezugsquellen sind die Firmen AEA-Technology, Harwell, UK [16] und Batelle, Pacific North West Lab, USA [47])

Der Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen zur Behandlung sowie wesentliche Änderungen oder Neuaufnahmen von Verfahren sind gemäß strahlenschutzrechtlicher Bestimmungen genehmigungspflichtig und unterliegen einer Qualitätssicherung durch die zuständigen Behörden. Im Rahmen des Arztprivilegs kann synthetisiertes DOTATOC bei entsprechender Umgangsgenehmigung mit ^{90}Y in einem Radionuklidlabor markiert werden zur Anwendung an einem einzelnen Patienten. Nach Angaben bei AMIS sowie der Firma Schering ist zurzeit kein Radiopharmakon mit trägerfreiem ^{90}Y zur Markierung von Peptiden zur nuklearmedizinischen Therapie in Europa und den USA zugelassen. Am 19.09.2002 publizierte das CPMP der europäischen Zulassungsbehörde EMEA eine positive Meinung hinsichtlich einer Zulassung des ^{90}Y -Cl-haltigen Präparates Theryttrex 5.22 GBq/ml der Firma MDS Nordion S.A. [36]; die vorgesehene Indikation bezieht sich ausschließlich auf die radioaktive Markierung für das Präparat spezifisch entwickelter und behördlich autorisierter Trägermoleküle zur Radionuklidtherapie. Ein aufgrund seiner Fachkunde Berechtigter hat bei der Anwendung offener radioaktiver Arzneimittel Qualitätssicherungsmaßnahmen (Richtlinie Strahlenschutz Ziffer 6.4) durchzuführen. Das erforderliche Ausmaß richtet sich danach, ob es sich um ein gebrauchsfertiges, ein mit einem arzneimittelrechtlich zugelassenen Markierungskit oder um ein sonstig vom Anwender selbst hergestelltes radioaktives Arzneimittel handelt. Im letzteren Fall ist der Anwender für die gesamte Qualität (z. B. Prüfung auf Radionuklidreinheit, radiochemische Reinheit, Sterilität, Pyrogenfreiheit, Isotonie, Partikelgröße) verantwortlich. Es ist nicht auszuschließen, dass von verschiedenen Anwendern hergestelltes ^{90}Y -DOTATOC unterschiedliche physikochemische, pharmakologisch relevante Eigenschaften aufweist. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung ist eine behördliche Prüfung von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität wie bei Fertigarzneimitteln nicht in jedem Fall gewährleistet. Da ^{90}Y -DOTATOC als Fertigarzneimittel nicht verkehrsfähig ist und keine behördliche Prüfung im oben genannten Sinne erfolgt, kann schon aus Gründen der Wahrung der Arzneimittelsicherheit eine Kostenübernahme - siehe auch Begutachtungsanleitung „Unkonventionelle und unkonventionell eingesetzte Arzneimittel“⁵⁹ - nicht befürwortet werden.

In einem zurzeit nicht rechtskräftigen Urteil des Sozialgerichts Regensburg vom 31. Januar 2002 (Az.: S 2 KR 121/01) wurde die Klage, ob die Krankenkasse verpflichtet sei, die dem Kläger durch seine ^{90}Y -DOTATOC-Behandlung im Kantonsspital Basel entstandenen Kosten zu erstatten, abgewiesen. Das Gericht sah keinen Anspruch nach § 18 Abs. 1 SGB V (Auslandsbehandlung), da sich das Behandlungsverfahren auch im europäischen Ausland noch in der experimentellen Phase befinde und damit nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entspreche. Des Weiteren sei DOTATOC als neue Behandlungsmethode im Sinne von § 135 SGB V zu werten und mangels einer Empfehlung in den Richtlinien nach Beurteilung durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen grundsätzlich keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

⁵⁹ Begutachtungsanleitung „Unkonventionelle und unkonventionell eingesetzte Arzneimittel“, beschlossen auf Empfehlung des Vorstandes des MDS vom Beschlussgremium nach § 213 SGB V am 26.05.1997 als Richtlinie nach § 282 Satz 3 SGB V.

7 Zusammenfassende sozialmedizinische Bewertung

Neuroendokrine Tumoren sind relativ seltene (Inzidenz 1 bis 2/100.000 Einwohner), insbesondere im Bereich von Pankreas, Magen-Darm-Trakt und Lunge, seltener an anderen Lokalisationen, auftretende Erkrankungen. Trotz gemeinsamer pathomorphologischer Charakteristika stellen sie hinsichtlich des tumorbiologischen Verhaltens und der klinischen Verlaufsformen eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe dar. Auch im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium weisen bösartige NET unterschiedliche Verläufe von teils langer Stabilität über intermittierende Progressionsschübe bis hin zu stetiger (rascher) Progredienz auf. Die Patienten können asymptomatisch oder durch hormonelle Exzesssymptomatik oder direktes Tumorwachstum schwer erkrankt sein. Eine individuelle Prognosestellung ist mangels prospektiv evaluierter Prognosefaktoren nur bedingt möglich.

Die einzige kurative Behandlungsmaßnahme lokalisierter NET ist die operative Entfernung. Zur Therapie inoperabler (auch palliativ), rezidivierender oder metastasierter bösartiger NET stehen einige medikamentöse Behandlungsoptionen einschließlich eines Radionuklidverfahrens bei klinisch geeigneter Konstellation sowie weitere komplexe Maßnahmen zur Verfügung. Zur Minderung typischer hormoneller Exzesssymptome ist Octreotid Therapeutikum der ersten Wahl. Ziele der Behandlung sind derzeit vorrangig Symptomkontrolle und meist zeitlich limitierte Krankheitsstabilisierungen. Die Bedeutung objektiver Remissionen für Prognose und Symptomkontrolle ist bislang nicht abschließend geklärt. Zur Beeinflussung von Lebenszeit oder tumorspezifischer Mortalität liegen bisher keine ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

Bei begrenzter publizierter wissenschaftlicher Evidenz aus kontrollierten Studien sind vor allem langjährige klinische Erfahrungen für Behandlungen mit beispielsweise Octreotid oder Interferon Grundlage ihrer gegebenenfalls sequenziellen Anwendung nach individueller Abschätzung von möglichem therapeutischen Nutzen und Risiken sowie von Empfehlungen in der Literatur. Die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten machen die Entwicklung von Therapiestrategien mit anderen Wirkmechanismen und besserer Wirksamkeit wünschenswert und notwendig.

Die Behandlung von NET mit ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 ist ein pathophysiologisch und aus präklinischen Experimenten begründbares Therapiekonzept, das potenzielle Vorteile einer hochdosierten internen Strahlentherapie mit der spezifisch SSTR-vermittelten, relativ tumorselektiven Lokalisation der Strahlenquelle im rezeptortragenden Tumor kombiniert. Zur klinischen Anwendung fanden wir in unserer Datenbankrecherche und Literaturlauswertung Fallserien sowie Studien ohne einen Interventionskontrollarm oder eine sonstig definierte Kontrollgruppe, in die Patienten mit NET eingeschlossen waren. Für ^{90}Y -SMT487 liegen bislang nur Zwischenergebnisse in Abstractform vor. Primäre Auswertparameter in den Studien waren Ansprechraten oder Nebenwirkungen. Ein pharmazeutischer Standard lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten. Die bisher vorliegenden Daten sind aufgrund nicht ausschließbarer methodischer Verzerrungen und sonstiger Einflüsse grundsätzlich nicht geeignet für eine statistisch aussagekräftige, wissenschaftliche Beurteilung von therapeutischer Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und therapeutischem Nutzen und zur erkenntnisgestützten Indikationsstellung (Zeitpunkt, Fallkonstellation) oder Einordnung des Arzneimittels in eine Sequenz etablierter Behandlungsmöglichkeiten für NET.

Hierfür sind prospektiv kontrollierte Studien auf methodisch hohem Niveau einschließlich einer standardisierten Erhebung von Daten zur Symptomkontrolle, Lebensqualität und Lebenszeit im Vergleich mit dem derzeit anerkannten Stand der Behandlung fortgeschrittener NET notwendig, die nicht gefunden wurden. Trotz der relativ geringen Häufigkeit und der Heterogenität der Erkrankungen können und sollten entsprechende Fragestellungen grundsätzlich in Phase-III-Studien geprüft werden, wie sie für andere Behandlungskonzepte in dieser Indikation nach unseren Erkenntnissen auch durchgeführt und in der Literatur gefordert werden. Da die bislang vorliegenden Erkenntnisse nur bedingt für die Konzeption weiterführender Studien geeignet erscheinen, erfordert dies gegebenenfalls zuvor die Durchführung weiterer Phase II-Studien zur Ermittlung geeigneter, einheitlicher Behandlungsprotokolle und standardisierter Schutzmassnahmen. Auch der Stellenwert von ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 gegenüber radionuklidkonjugierten SST-Analoga mit anderen spezifischen Eigenschaften, für die vergleichbare präliminäre Daten publiziert wurden, muss in prospektiven Studien geklärt werden.

Das Kompetenz Centrum Onkologie wies in seinem Review freundlicherweise daraufhin, dass nach telefonischer Auskunft von Prof. Braun, Chefarzt der Klinik für Nuklearmedizin der Zentralklinik Bad Berka, innerhalb der deutschen NET Arbeitsgruppe ein Konzept für eine klinische Studie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen NET entwickelt wird. Ein abschliessendes Studienprotokoll ist bislang nicht publiziert, sodass konkrete Angaben z.B. bei Patientenfragen derzeit nicht gemacht werden können.

Auch längerfristige Nebenwirkungen, vor allem am Blutbild und als Nierenstrahlenspätchäden sind nicht abschließend geklärt. Die in der Literatur analog zur externen Strahlentherapie angegebenen Nierentoleranzdosen und derzeit geschätzten maximal applizierbaren Gesamtaktivitäten müssen in Studien mit standardisierter Dosimetrie und ausreichender Beobachtungsdauer prospektiv evaluiert werden, zumal auch unterhalb der angenommenen Grenzdosen und bei längerer Beobachtungsdauer weitere Nierentoxizitäten in der Literatur berichtet werden. Ein standardisiertes Vorgehen zur nephroprotektiven Anwendung von Aminosäuregemischen ist bislang nicht publiziert. Auch wenn die Mehrzahl der für dieses neue Radiopharmakon in Frage kommenden Patienten an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit eingeschränkter Lebenserwartung leidet, relativiert dies angesichts einer individuell nicht sicher abschätzbaren Prognose bei ausgeprägter Verlaufsvariabilität auch im metastasierten Stadium die Notwendigkeit einer sorgfältigen Evaluation nicht. Dies gilt bei meist besserer Langzeitprognose umso mehr, wenn bei erwartet günstigerem Ansprechverhalten diese Therapie für Patienten mit kleinen Tumoren und geringer Tumormasse, wenig progredienter Erkrankung oder als mögliche Erstlinientherapie metastasierter NET [88, 128] diskutiert wird.

Die Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 entspricht derzeit nicht dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse zur Behandlung von NET und befindet sich international noch in der Phase der klinischen Prüfung. Trotz erster Hinweise auf ein Tumoransprechen kann mangels wissenschaftlich aussagekräftiger Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bisher nicht ausschließbaren Langzeittoxizitäten, somit Fehlen einer günstigen Nutzen/Risikoabwägung,

derzeit die Anwendung dieses neuen, durchaus interessanten medikamentösen Verfahren außerhalb methodisch adäquater, möglichst prospektiv kontrollierter Studien von ausreichender Dauer mit klinisch relevanten Endpunkten nicht empfohlen werden. Dem steht auch nicht die begrenzte publizierte Evidenz und Verfügbarkeit sonstiger Behandlungsmaßnahmen entgegen. Dies unterstreicht vielmehr die Notwendigkeit, möglichst viele Patienten innerhalb kontrollierter Studien zu behandeln [104], bevor das Verfahren Eingang in die Krankenversorgung findet. Anscheinend werden aber nicht wenige Patienten ohne eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung und ohne zusätzlichen Erkenntnisgewinn von einigen Anwendern mit ^{90}Y -DOTATOC außerhalb der Bedingungen kontrollierter Studien behandelt. Die zum Teil an vorläufige Bewertungen in publizistischer Form geknüpften Erwartungen und Hoffnungen wie auch der teils früh propagierte Einsatz neuer Behandlungsverfahren stehen oft in einem umgekehrten Verhältnis zur nachgewiesenen Wirksamkeit.

^{90}Y -DOTATOC/ ^{90}Y -SMT487 sind zulassungspflichtige Radiopharmaka. Eine Zulassung existiert bisher in keinem Land. Das Arzneimittel ist nicht verkehrsfähig und kann auch aus arzneimittelrechtlichen Gründen außerhalb kontrollierter Studien, in denen eine Kostenübernahme durch eine gesetzliche Krankenkasse ausscheidet, nicht eingesetzt werden. Die Firma Novartis führt derzeit weltweit Studien möglicherweise mit dem Ziel der Zulassung des Präparates OctreoTher™ für die Indikation NET durch. Die Zwischenergebnisse einer Phase-I-Studie zu ^{90}Y -SMT487 liegen als Abstract vor, die einer laufenden Phase-II-Studie sind nicht veröffentlicht [61, 27]. Von anderen Behandlern wird ^{90}Y -DOTATOC selbst hergestellt. Nach Literaturangaben werden auch Studien zu anderen SSTR-positiven Tumoren (z. B. Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom) und zur lokalen Applikation bei niedrig malignen Hirntumoren geplant oder durchgeführt [10, 53, 49]. Das Verfahren ist international auf wenige Kliniken begrenzt und nicht verbreitet.

Die stationäre Behandlung erfolgt häufig allein aus strahlenschutzrechtlichen Gründen und nicht aufgrund der individuellen Krankheitssituation, die eine Behandlung mit den Mitteln des Krankenhauses zwingend notwendig macht. Bei einer Behandlung mit ^{90}Y -DOTATOC aus In-House-Herstellung ist eine behördliche Prüfung der pharmazeutischen Qualität in gleicher Weise wie bei Fertigarzneimitteln nicht vorgeschrieben. Aus Qualitätsgründen ist eine Kostenübernahme durch eine gesetzliche Krankenkasse nicht zu empfehlen.

Eine Beurteilung der Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu anderen Verfahren ist mangels nachvollziehbarer Kostenkalkulationen und nachgewiesenem therapeutischen Nutzen derzeit nicht möglich.

Eine Leistungsmöglichkeit der gesetzlichen Krankenversicherung für eine stationäre Behandlung im Ausland nach § 18 SGB V oder in Deutschland mit ^{90}Y -DOTATOC bei NET kann beim derzeitigen Erkenntnisstand in Übereinstimmung mit dem Gutachten des MDK Berlin-Brandenburg vom 21.06.2002 aus sozialmedizinischer Sicht nicht begründet werden, da die Therapie nicht dem allgemein anerkannten Stand in Deutschland entspricht.

Stand: Dezember 2002

Dr. med. U. Heine
Ärztlicher Direktor

Dr. med. L. Grell
Leiterin des Fachreferats Arzneimittel / Neue und unkonventionelle Heilmethoden

Dr. med. P. Nauen
Arzt für Innere Medizin,
Hämatologie und Internistische Onkologie, Sozialmedizin

Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Heyll, Leiter des Kompetenz Centrums Onkologie, MDK Nordrhein, für sein freundliches Review und die dort gemachten Anregungen.

Literatur

1. Albert, R.; Smith-Jones, P.; Stolz, B. et al.: Direct synthesis of [DOTA-DPhe¹]-octreotide and [DOTA-DPhe¹,Tyr³]-octreotide (SMT487): two conjugates for systemic delivery of radiotherapeutic nuclides to somatostatin receptor positive tumors in man, in: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998), S. 1207-1210.
2. Anthony, L.B.; Woltering, E.A.; Espenan, G.D. et al.: Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies, in: *Sem. Nucl. Med.* 32 (2002), S. 123-132
3. Barone, R.; De Camps, J.; Smith, C. et al.: Metabolic effects of amino acids (AA) solutions infused for renal radioprotection, in: *J. Nucl. Med.* 41 (2000) Suppl., S. 94P, Abstract No. 370.
4. Barone, R.; Jamar, F.; Walrand, S. et al.: Amino acids infusion for renal protection during radiolabeled peptide therapy: comparison between different infusion regimens, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 27 (2000) Suppl., S. 976, Abstract OS_325.
5. Bechstein, W.O.; Pape, U.-F.; Wiedenmann, B. et al.: Maligne neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, in: *Onkologie* 5 (1998), S. 138-143.
6. Becker, N.; Wahrendorf, J.: *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland: 1981-1990*, 3., völlig neu bearb. Aufl., Berlin [u.a.]: Springer, 1998; und Online im Internet: <http://www.dkfz-heidelberg.de>, Recherche am 26.08.2002.
7. Behr, T.M.; Béhé, M.; Kluge, G. et al.: Nephrotoxicity versus anti-tumour efficacy in radiopeptide therapy: facts and myths about Scylla and Charybdis, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 29 (2002), S. 277-279.
8. Bernhardt, P.; Benjegard, S.A.; Kölby, L. et al.: Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors, in: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 51 (2001), S. 514-524.
9. Bomanji, J.; Ur, E.; Mather, S. et al.: A scintigraphic comparison of iodine-123-metaiodobenzylguanidine and an iodine-labeled somatostatin analog (Tyr-3-octreotide) in metastatic carcinoid tumors, in: *J. Nucl. Med.* 33 (1992), S. 1121-1124.
10. Breeman, W.A.; De Jong, M.; Kwekkeboom, D.J. et al.: Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 1421-1429.
11. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg.): *Strahlenschutz in der Medizin: Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV)*, vom 24. Juni 2002, in: *Bundesanzeiger* 54 (2002) Nr. 207a (Beilage), ausgegeben am 07.11.2002.
12. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg.): *Bekanntmachung zur Durchführung der Strahlenschutzverordnung: Strahlenschutz in der Medizin: Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV)*, vom 24. Juni 2002, in: *Bundesanzeiger* 54 (2002) Nr. 207a, S. 3, ausgegeben am 07.11.2002.
13. Buscombe, J.R.; Caplin, M.E.; Mielcarek, W.: Radiolabelled somatostatins: towards the magic bullet?, in: *Nuclear Medicine Communications* 20 (1999), S. 299-301.
14. Capella, C.; Heitz, P.H.; Höfler, H. et al.: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut, in: *Virchows Arch.* 425 (1995), S. 547-560.
15. Cassady, J.R.: Clinical radiation nephropathy, in: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 31 (1995), S. 1249-1256.
16. Chinol, M.; Bodei, L.; Cremonesi, M. et al.: Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-DPhe¹-Tyr³-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group, in: *Sem. Nucl. Med.* 32 (2002), S. 141-147.
17. Chiti, A.; Fanti, S.; Savelli, G. et al.: Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 25 (1998), S. 1396-1403.

18. Cohen, E.P.; Moulder, J.E.: Is radiation nephropathy caused by yttrium-90?: author's reply, in: *Lancet* 359 (2002), S. 979.
19. Cohen, E.P.; Moulder, J.E.; Robbins, M.E.: Radiation nephropathy caused by yttrium 90, in: *Lancet* 358 (2001), S. 1102-1103.
20. Cremonesi, M.; Ferrari, M.; Zoboli, S. et al.: Biokinetics and dosimetry in patients administered with ^{111}In -DOTA-Tyr³-octreotide: implications for internal radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 26 (1999), S. 877-886.
21. Cybulla, M.; Weiner, S.M.; Otte, A.: End-stage renal disease after treatment with ^{90}Y -DOTATOC, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 1552-1554.
22. Cybulla, M.; Weiner, S.M.; Otte, A.: Is ^{90}Y -DOTATOC treatment for neuroendocrine tumours safe?, <http://www.medscimonit.com>, Received: 25.03.2002, LE7.
23. De Jong, M.; Bakker, W.H.; Krenning, E.P. et al.: Yttrium-90 and indium-111 labeling, receptor binding and biodistribution of [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 24 (1997), S. 368-371.
24. De Jong, M.; Breeman, W.A.; Bernard, B.F. et al.: [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy, in: *Int. J. Cancer* 92 (2001), S. 628-633.
25. De Jong, M.; Breeman, W.A.; Bernard, H.F. et al.: Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin-analogues, in: *Q. J. Nucl. Med.* 43 (1999), S. 356-366.
26. De Jong, M.; Krenning, E.: New Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy, in: *J. Nucl. Med.* 43 (2002), S. 617-623.
27. De Jong, M.; Valkema, R.; Jamar, F. et al.: Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings, in: *Sem. Nucl. Med.* 32 (2002), S. 133-140.
28. De Vita, V. et al. (Hrsg.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6. Aufl., Philadelphia: Lippincott, 2001.
29. Deshpande, S.V.; DeNardo, S.J.; Kukis, D.L. et al.: Yttrium-90-labeled monoclonal antibody for therapy: labeling by an new macrocyclic bifunctional chelating agent, in: *J. Nucl. Med.* 31 (1990), S. 473-479.
30. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) (Hrsg.): *Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002: Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen*, 3. Aufl., München [u.a.]: Zuckschwerdt, 2002.
31. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI (Hrsg.): *ICD-10-SGB V: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, 1. Aufl., Stand Juli 1999*, Bern [u.a.]: H. Huber, 2000.
32. Di Bartolomeo, M.; Bajetta, E.; Buzzoni, R. et al.: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a study by the Italian Trials in Medical Oncology group, in: *Cancer* 77 (1996), S. 402-408.
33. Eriksson, B.K., Larsson, E.G., Skogseid, B.M. et al.: Liver Embolizations of Patients with Malignant Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, in: *Cancer* 83 (1998), S. 2293-2301.
34. Erion, J.L.; Bugaj, J.E.; Schmidt, M.A. et al.: High radiotherapeutic efficacy of [Lu-177]-DOTA-Y³-octreotate in a rat tumor model, in: *J. Nucl. Med.* 40 (1999) Suppl., S. 223P, Abstract No. 993.
35. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): *Note for Guidance on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man*, London, 31. Mai 2001, CPMP/EWP/205/95 rev.1, <http://www.emea.eu.int>.
36. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): *Summary of Opinion for Theryttrex (INN: Yttrium(^{90}Y)Chloride)*, London, 19. September 2002, EMEA/CPMP/4713/02, <http://www.emea.eu.int>.

37. Ezziddin, S.; Pamedo, H.; Reinhardt, M. et al.: Combined octreotide and MIBG scintigraphy for evaluation of therapeutic options in metastatic neuroendocrine tumors, in: Europäischer Kongress für Nuklearmedizin, Wien 31.8.2002, Abstract 256.
38. Förster, G.J.; Brockmann, J.; Engelbach, M. et al.: Vergleich der Biodistribution und Dosimetrie von ^{86}Y -DOTATOC und ^{111}In -Octreotide zur individuellen Therapieplanung neuroendokriner Tumoren, http://www.kernchemie.uni-mainz.de/iakpet/stat2000/a33_e-8_Foerster-Y2.pdf, Recherche am 16.05.2002.
39. Gibril, F.; Doppmann, J.L.; Reynolds, J.C. et al.: Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management, in: *J. Clin. Oncol.* 16 (1998), S. 1040-1053.
40. Gross, M.; Brücher, B.L.; Jung, C. et al.: Dünndarmtumoren, in: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 6. Aufl., München: Zuckschwerdt, 2001, S. 197-202.
41. Gross, M.; Engelhardt, D.; Höfler, H. et al.: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, in: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 6. Aufl., München: Zuckschwerdt, 2001, S. 197-202.
42. Hammond, P.J.; Wade, A.F.; Gwilliam, M.E. et al.: Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue, in: *Br. J. Cancer* 67 (1993) 6, S. 1437-1439.
43. Harbert, J.C.: Therapy of neuroendocrine tumors, in: Harbert, J.C.; Eckelman, W.C.; Neumann, R.D. (Hrsg.): *Nuclear medicine: diagnosis and therapy*, New York: Thieme, 1996, S. 1027-1041.
44. Harrison, A.; Walker, C.A.; Parker, D. et al.: The in vivo release of ^{90}Y from cyclic and acyclic ligand-antibody conjugates, in: *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. B* 18 (1991), S. 469-476.
45. Hejna, M.; Schmidinger, M.; Raderer, M.: The clinical role of somatostatin analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing?, in: *Ann. Oncol.* 13 (2002), S. 653-668.
46. Heppeler, A.; Froidevaux, S.; Eberle, A.N. et al.: Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides, in: *Curr. Med. Chem.* 7 (2000), S. 971-994.
47. Heppeler, A.; Froidevaux, S.; Mäcke, H.R. et al.: Radiometal-labelled macrocyclic chelator-derivatised somatostatin analogue with superb tumour-targeting properties and potential for receptor-mediated internal radiotherapy, in: *Chem. Eur. J.* 5 (1999), S. 1974-1981.
48. Hoefnagel, C.A.: Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 21 (1994), S. 561-581.
49. Hofer, S.; Eichhorn, K.; Freitag, P. et al.: Successful diffusible brachytherapy (dBT) of a progressive low-grade astrocytoma using the locally injected peptidic vector and somatostatin analogue [^{90}Y]-DOTA⁰-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (DOTATOC), in: *Swiss Med. Wkly.* 131 (2001), S. 640-644.
50. Janson, E.T.; Holmberg, L.; Stridsberg, M. et al.: Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center, in: *Ann. Oncol.* 8 (1997), S. 685-690.
51. Johanson, V.; Tisell, L.E.; Olbe, L. et al.: Comparison of survival between malignant neuroendocrine tumours of midgut and pancreatic origin, in: *Br. J. Cancer.* 80 (1999), S. 1259-1261.
52. Kaltsas, G.A.; Mukherjee, J.J.; Grossman, A.B.: The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours, in: *Ann. Oncol.* 12 (2001) Suppl. 2, S. S47-S50.
53. Kaltsas, G.A.; Stefanidou, Z.; Papadogias, D. et al.: Treatment of advanced neuroendocrine tumours with the radiolabelled somatostatin analogue octreotide, in: *Hormones* 1 (2002), S. 149-156.

54. Klempnauer, J.; Musholt, T.J.; Schrem, H. et al.: Chirurgische Therapie der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren, in: *Onkologe* 6 (2000), S. 634-641.
55. Krenning, E.P.; De Jong, M.; Kooij, P.P. et al.: Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy, in: *Ann. Oncol.* 10 (1999) Suppl. 2, S. S23-S29.
56. Krenning, E.P.; Kwekkeboom, D.J.; Bakker, W.H. et al.: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹] and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 20 (1993), S. 716-731.
57. Krenning, E.P.; Valkema, R.; Kooij, P.P. et al.: Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe¹]-octreotide, in: *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 31 (1999) Suppl. 2, S. S219-S223.
58. Krenning, E.P.; Valkema, R.; Kooij, P.P. et al.: The role of radioactive somatostatin and its analogues in the control of tumor growth, in: *Recent Results in Cancer Research* 153 (2000), S. 1-13.
59. Kulke, M.H.; Mayer, R.J.: Carcinoid tumors, in: *N. Engl. J. Med.* 340 (1999), S. 858-868.
60. Kvols, L.K.; Krenning, E.P.; Pauwels, S. et al.: Phase I study of 90Y-SMT487 (Octreother) in patients with somatostatin receptor (SS-R) positive neuroendocrine (NE) tumors, *ASCO Proceedings*, May 2000, Abstract No 805.
61. Kvols, L.K.; Valkema, R.; Krenning, E.P. et al.: Phase I study of a radiolabeled somatostatin analog, 90Y-SMT487, (Octreother) in patients (pt) with somatostatin receptor (SS-R) positive neuroendocrine tumors (NET), *ASCO Proceedings*, Orlando, 18. bis 21.5.2002, Abstract No 89, <http://www.asco.org/asco/publications/>.
62. Kwekkeboom, D.; Krenning, E.P.; De Jong, M.: Peptide receptor imaging and therapy, in: *J. Nucl. Med.* 41 (2000), S. 1704-1713.
63. Kwekkeboom, D.J.; Kam, B.L.; Bakker, W.H. et al.: Treatment with Lu-177-DOTA-Tyr³-octreotate in patients with somatostatin receptor positive tumors: preliminary results, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 1027, Abstract OS_254.
64. Kwekkeboom, D.J.; Kooij, P.P.; Bakker, W.H. et al.: Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr³-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake, in: *J. Nucl. Med.* 40 (1999) 5, S. 762-767.
65. Lamberts, S.W.; Van der Lely, A.-J.; De Herder, W.W. et al.: Octreotide, in: *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), S. 246-254.
66. Loh, K.-C.; Fitzgerald, P.A.; Matthay, K.K. et al.: The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients, in: *J. Endocrinol. Invest.* 20 (1997), S. 648-658.
67. Mäcke, H.R.; Béhé, M.; Froidevaux, S. et al.: DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide (DOTATOC): a unique somatostatin receptor ligand for labeling with a variety of metallic radionuclides, in: *J. Nucl. Med.* 38 (1997), S. 18P.
68. McCarthy, K.E.; Woltering, E.A.; Anthony, L.B.: In situ radiotherapy with ¹¹¹In-pentetreotide: state of the art and perspectives, in: *Q. J. Nucl. Med.* 44 (2000), S. 88-95.
69. Medicare Service Advisory Committee: OctreoScan® scintigraphy for gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours: final assessment report, August 1999, <http://www.health.gov.au/haf/msac>, MSAC application 1003.
70. Mitry, E.; Baudin, E.; Ducreux, M. et al.: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin, in: *Br. J. Cancer* 81 (1999), S. 1351-1355.
71. Modlin, I.M.; Sandor, A.: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors, in: *Cancer* 79 (1997), S. 813-829.
72. Moertel, C.G.; Lefkopoulo, M.; Lipsitz, S. et al.: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma, in: *N. Engl. J. Med.* 326 (1992), S. 519-523.

73. Moi, M.K.; Meares, C.F.; DeNardo, S.: The peptide way to macrocyclic bifunctional chelating agents: synthesis of 2-(p-Nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid and study of its yttrium(III) complex, in: J. Am. Chem. Soc. 110 (1988), S. 6266-6267.
74. Moll, S.; Nickleit, V.; Mueller-Brand, J. et al.: A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC international radiotherapy, in: American Journal of Kidney Diseases 37 (2001), S. 847-851.
75. Mukherjee, J.J.; Kaltsas, G.A.; Islam, N. et al.: Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG), in: Clinical Endocrinology 55 (2001), S. 47-60.
76. Müller, J.: Nuklearmedizin 2001: 90 Y-DOTATOC – Erfolgreiche Therapie maligner neuroendokriner Tumore, in: Schweiz. Med. Forum Nr. 1/2 vom 09.01.2002, S. 5-6.
77. National Cancer Institute: Gastrointestinal Carcinoid Tumors (PDQ®): Treatment Health Professional Version, Date last modified: 01/2002, <http://www.nci.nih.gov>, Recherche am 01.08.2002.
78. National Cancer Institute: Islet Cell Carcinoma (Endocrine Pancreas) (PDQ®): Treatment Health Professional Version, Date last modified: 07/2002, <http://www.nci.nih.gov>, Recherche am 01.08.2002.
79. O'Toole, D.; Ducreux, M.; Bommelaer, G. et al.: Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance, in: Cancer 88 (2000), S. 770-776.
80. Octreoscan®: Fachinformation der Firma Mallinckrodt/tyco Healthcare, Stand: März 2000.
81. Otte A., Götze M., Herrmann R. et al.: Effektivität und Toxizität der Y-90-Doctatoc-Therapie bei Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren, in: Nuklearmedizin 38 (1999), S. A36, Abstract V73.
82. Otte, A.; Herrmann, R.; Heppeler, A. et al.: Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results, in: Eur. J. Nucl. Med. 26 (1999), S. 1439-1447.
83. Otte, A.; Herrmann, R.; Mäcke, H.R. et al.: Yttrium-90-DOTATOC: ein neues Somatostatinanalogon zur Krebstherapie von neuroendokrinen Tumoren, in: Praxis 88 (1999), S. 1263-1268.
84. Otte, A.; Jermann, E.; Behe, M. et al.: DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy, in: Eur. J. Nucl. Med. 24 (1997), S. 792-795.
85. Otte, A.; Mueller-Brand, J.; Dellas, S. et al.: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment, in: Lancet 351 (1998), S. 417-418.
86. Otte, A.; Weiner, S.M.; Cybulla, M.: Is radiation nephropathy caused by yttrium-90?, in: Lancet 359 (2002), S. 979.
87. Paganelli, G.; Zoboli, S.; Chinol, M. et al.: Receptor mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTATOC: a dose finding study, in: Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000), S. 975, Abstract OS_321.
88. Paganelli, G.; Zoboli, S.; Cremonesi, M. et al.: Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide, in: Eur. J. Nucl. Med. 28 (2001), S. 426-434.
89. Paganelli, G.; Zoboli, S.; Cremonesi, M. et al.: Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide: preliminary report in cancer patients, in: Cancer Biother. Radiopharm 14 (1999), S. 477-483.
90. Pape, U.-F.; Böhmig, M.; Tiling, N. et al.: Diagnostik und Therapie gastroentero-pankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht, in: Onkologie 6 (2000), S. 624-633.
91. Patel, Y.C.: Somatostatin and its receptor family, in: Frontiers in Neuroendocrinology 20 (1999), S. 157-198.
92. Perico, M.E.; Chinol, M.; Nacca, A. et al.: The humoral immune response to macrocyclic chelating agent DOTA depends on the carrier molecule, in: J. Nucl. Med. 42 (2001), S. 1697-1703.

93. Reubi, J.C.; Schär, J.-C.; Waser, B. et al.: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 27 (2000), S. 273-282.
94. Reubi, J.C.; Waser, B.; Schaer, J.-C. et al.: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 836-846.
95. Ricke, J.; Klose, K.J.; Mignon, M. et al.: Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process, in: *Eur. J. Radiol.* 37 (2001), S. 8-17.
96. Rösch, F.; Herzog, H.; Stolz, B. et al.: Uptake kinetics of the somatostatin receptor ligand [⁸⁶Y]DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide ([⁸⁶Y]SMT487) using positron emission tomography in non-human primates and calculation of radiation doses of the ⁹⁰Y-labelled analogue, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 26 (1999), S. 358-366.
97. Rubin, J.; Ajani, J.; Schirmer, W. et al.: Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome, in: *J. Clin. Oncol.* 17 (1999), S. 600-606.
98. Sandostatin® 1500µg/3ml für Pen: Fachinformation der Firma Novartis Pharma, Stand: Januar 2000
99. Sandostatin® 50µg/100µg/500µg/1000µg: Fachinformation der Firma Novartis Pharma, Stand: April 2001.
100. Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10mg/-20mg/-30mg: Fachinformation der Firma Novartis Pharma, Stand: Oktober 2001.
101. Scarpignato, C.; Pelosini, I.: Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview, in: *Chemotherapy* 47 (2001) Suppl. 2, S. 1-29.
102. Schicha, H.; Schober, O. (Hrsg.): *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*, 4., vollkommen überarb. und erw. Aufl., Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 2000.
103. Schmitt-Gräff, A.; Hezel, J.; Wiedenmann, B.: Pathologisch-diagnostische Aspekte neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes, in: *Onkologie* 6 (2000), S. 613-623.
104. Schmoll, H.-J.; Höffken, K.; Possinger, K. (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*, 3., völlig überarb. und erw. Aufl., Berlin: Springer, 1999.
105. Signore, A.; Annovazzi, A.; Chianelli, M. et al.: Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 1555-1565.
106. Slooter, G.D.; Breeman, W.A.; Marquet, R.L. et al.: Anti-proliferative effect of radio-labelled octreotide in a metastases model in rat liver, in: *Int. J. Cancer* 81 (1999), S. 767-771.
107. Smith, M.C.; Liu, J.; Chen, T. et al.: OctreoTher™: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy, in: *Digestion* 62 (2000) Suppl. 1, S. 69-72.
108. Smith-Jones, P.M.; Bischof, C.; Leimer, M. et al.: DOTA-Lanreotide: a novel somatostatin analog for tumor diagnosis and therapy, in: *Endocrinology* 140 (1999), S. 5136-5148.
109. Solcia, E.; Klöppel, G.; Sobin, L.H.: *Histological Typing of Endocrine Tumours*, 2. Aufl., Berlin [u.a.]: Springer, 2000.
110. Somatuline® LA: Fachinformation der Firma Ipsen Biotech, Stand: 1/1998, <http://www.beaufour-ipsen.com>, Recherche am 24.10.2002.
111. Stoffel, M.P.; Pollok, M.; Fries, J. et al.: Radiation nephropathy after radiotherapy in metastatic medullary thyroid carcinoma, in: *Nephrol. Dial. Transplant.* 16 (2001), S. 1082-1083.
112. Stolz, B.; Weckbecker, G.; Smith-Jones, P.M. et al.: The somatostatin receptor-targeted radiotherapeutic [⁹⁰Y-DOTA-D-Phe¹,Tyr³]octreotide (⁹⁰Y-SMT487) eradicates experimental rat pancreatic CA 20948 tumours, in: *Eur. J. Nucl. Med.* 25 (1998), S. 668-674.

113. Strahlenschutzverordnung (StrlSchV): Verordnung für die Umsetzung von EURATOM-Richtlinien zum Strahlenschutz vom 20.07.2001, in: Bundesgesetzblatt Teil I, Bonn 26. Juli 2001, Nr. 38, S. 1714-1847.
114. Taal, B.G.; Hoefnagel, C.A.; Valdes, R.A. et al.: Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors, in: J. Clin. Oncol. 14 (1996), S. 1829-1838.
115. Tarbell, N.J.; Guinan, E.C.; Niemeier, C. et al.: Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation, in: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 15 (1988), S. 99-104.
116. Thomas, R.M.; Baybick, J.H.; Elsayed, A.M. et al.: Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients, in: Cancer 73 (1994), S. 2053-2058.
117. Traub, T.; Andrae, F.; Angelberger, P. et al.: Experimental Y-90-DOTA-Tyr³-DPHE¹-octreotide therapy in patients with metastatic tumor disease, in: Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000), S. 975, Abstract OS_324.
118. Trendle, M.C.; Moertel, C.G.; Kvols, L.K.: Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors, in: Cancer 79 (1997), S. 830-834.
119. Turesson, I.: The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships, in: Radiother. Oncol. 15 (1989), S. 217-226.
120. Valkema, R.; Jamar, F.; Bakker, W.H. et al.: Safety and efficacy of [Y-90-DOTA,Tyr(3)]-octreotide (Y-90-SMT487; OCTREOTHER) peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): preliminary results of a phase-1 study, in: Eur. J. Nucl. Med. 28 (2001) Suppl., S. 1025, Abstract OS_248.
121. Valkema, R.; De Jong, M.; Bakker, W.H. et al.: Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA⁰]octreotide: the Rotterdam experience, in: Sem. Nucl. Med. 32 (2002), S. 110-122.
122. Valkema, R.; Jamar, F.; Jonard, P. et al.: Targeted radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-TYR³-octreotide (⁹⁰Y-SMT487; OctreoTher): a phase I study, in: J. Nucl. Med. 41 (2000) Suppl., S. 111P, Abstract No. 438.
123. Virgolini, I.; Britton, K.; Buscombe, J. et al.: ¹¹¹In- and ⁹⁰Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial, in: Sem. Nucl. Med. 32 (2002), S. 148-155.
124. Virgolini, I.; Traub, T.; Leimer, M. et al.: New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy, in: Q. J. Nucl. Med. 44 (2000), S. 50-58.
125. Von Bubnoff, A.C.; Martin, W.R.; Adamek, H.E. et al.: Karzinoide des Gastrointestinaltraktes, in: Dtsch. med. Wschr. 122 (1997), S. 901-907.
126. Waldherr, C.; Haldemann, A.; Maecke, H.R. et al.: Exceptional results in neuroendocrine-metastases-caused paraplegia treated with [⁹⁰Y-DOTA]-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC), a radiolabelled somatostatin analogue, in: Clin. Oncol. 12 (2000), S. 121-123.
127. Waldherr, C.; Maecke, H.R.; Haldemann, A. et al.: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumors, in: Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000), S. 1180, Abstract PS_679.
128. Waldherr, C.; Pless, M.; Maecke, H.R. et al.: The clinical value of [⁹⁰Y-DOTA]-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study, in: Ann. Oncol. 12 (2001), S. 941-945.
129. Waldherr, C.; Pless, M.; Maecke, H.R. et al.: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ⁹⁰Y-DOTATOC, in: J. Nucl. Med. 43 (2002), S. 610-616.
130. Wymenga, A.N.; Eriksson, B.; Salmela, P.I. et al.: Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms, in: J. Clin. Oncol. 17 (1999), S. 1111-1117.

Anhang: Literaturrecherchen**Auswertung der Literaturrecherche bei DIMDI am 25.07.2002****1. Recherchestrategie**

Ergebnisse		
	Suchschritt	Treffer
20	check duplicates: unique in s=19	40
19	S=18 OR S=16	40
18	S=17 AND S=14	25
17	?DOTA?/TI	710
16	S=15 AND S=14	29
15	CT DOWN "yt- trium"?	2069
14	S=13 AND S=10	312
13	S=12 OR S=11	1669389
12	CT DOWN "neo- plasm"?	1448098
11	CT DOWN "tumor"?	1636404
10	S=9 AND S=8	364
9	CT DOWN "radio- pharmaceutical"?	33219
8	S=7 OR S=4	16822
7	S=6 OR S=5	16822
6	CT DOWN "somato- statin"?	16822
5	CT DOWN "octreo- tide"?	3510
4	S=3 OR S=2	16108
3	CT DOWN "somato- statin"	16108
2	CT DOWN "octreo- tide"	3510
1	ML66	11652532

2. Ergebnis der Recherche

Treffer in der Recherche	Bewertung
<p>20/1 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. Autoren: Ugur O; Kothari PJ; Finn RD; Zanzonico P; Ruan S; Guenther I; Maecke HR; Larson SM Quelle: Nuclear medicine and biology; 29; 2; 147-57; 2002 JID: 9304420 ISSN: 0969-8051</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC
<p>20/2 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: New advances in peptide receptor radionuclide therapy. Autoren: de Jong M; Krenning E Quelle: Journal of nuclear medicine; 43; 5; 617-20; 2002 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht
<p>20/3 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. Autoren: Waldherr C; Pless M; Maecke HR; Schumacher T; Crazzolara A; Nitzsche EU; Haldemann A; Mueller-Brand J Quelle: Journal of nuclear medicine; 43; 5; 610-6; 2002 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505</p>	Ausgewertet
<p>20/4 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. Autoren: Virgolini I; Britton K; Buscombe J; Moncayo R; Paganelli G; Riva P Quelle: Seminars in nuclear medicine; 32; 2; 148-55; 200204 JID: 1264464 ISSN: 0001-2998</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC, sondern zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTA-Lanreotide
<p>20/5 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. Autoren: Chinol M; Bodei L; Cremonesi M; Paganelli G Quelle: Seminars in nuclear medicine; 32; 2; 141-7; 2002 JID: 1264464 ISSN: 0001-2998</p>	Ausgewertet
<p>20/6 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. Autoren: De Jong M; Valkema R; Jamar F; Kvols LK; Kwekkeboom DJ; Breeman WA; Bakker WH; Smith C; Pauwels S; Krenning EP Quelle: Seminars in nuclear medicine; 32; 2; 133-40; 2002 JID: 1264464 ISSN: 0001-2998</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht
<p>20/7 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model. Autoren: Froidevaux S; Eberle AN; Christe M; Sumanovski L; Heppeler A; Schmitt JS; Eisenwiener K; Beglinger C; Mäcke HR Quelle: International journal of cancer; 98; 6; 930-7; 2002 JID: 0042124 ISSN: 0020-7136</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit
<p>20/8 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. Autoren: Kaltsas GA; Mukherjee JJ; Grossman AB Quelle: Annals of oncology; 12 Suppl 2; S47-50; 2001 JID: 9007735 ISSN: 0923-7534</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht zur Therapie mit MIBG
<p>20/9 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Comparative somatostatin receptor scintigraphy using in-111-DOTA-lanreotide and in-111-DOTA-Tyr3-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. Autoren: Virgolini I; Patri P; Novotny C; Traub T; Leimer M; Föger B; Li SR; Angelberger P; Raderer M; Wogritsch S; Kurtaran A; Kletter K; Dudczak R Quelle: Annals of oncology; 12 Suppl 2; S41-5; 2001 JID: 9007735 ISSN: 0923-7534</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Diagnostikstudie
<p>20/10 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. Autoren: Breeman WA; de Jong M; Kwekkeboom DJ; Valkema R; Bakker WH; Kooij PP; Visser TJ; Krenning EP Quelle: European journal of nuclear medicine; 28; 9; 1421-9; 2001 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht

<p>20/11 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: 177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPA]octreotide in patients. Autoren: Kwekkeboom DJ; Bakker WH; Kooij PP; Konijnenberg MW; Srinivasan A; Erion JL; Schmidt MA; Bugaj JL; de Jong M; Krenning EP Quelle: European journal of nuclear medicine; 28; 9; 1319-25; 200109 JID:7606882 ISSN: 0340-6997</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; Studie zur Biokinetik und Dosimetrie</p>
<p>20/12 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. Autoren: Waldherr C; Pless M; Maecke HR; Haldemann A; Mueller-Brand J Quelle: Annals of oncology; 12; 7; 941-5; 2001 JID: 9007735 ISSN: 0923-7534</p>	<p>Ausgewertet</p>
<p>20/13 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68Ga-DOTATOC): preliminary data. Autoren: Hofmann M; Maecke H; Börner R; Weckesser E; Schöffski P; Oei L; Schumacher J; Henze M; Heppeler A; Meyer J; Knapp H Quelle: European journal of nuclear medicine; 28; 12; 1751-7; 2001 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; Studie zur Biokinetik</p>
<p>20/14 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of (86)Y-DOTATOC and (111)In-DTPA-octreotide. Autoren: Förster GJ; Engelbach MJ; Brockmann JJ; Reber HJ; Buchholz HG; Mäcke HR; Rösch FR; Herzog HR; Bartenstein PR Quelle: European journal of nuclear medicine; 28; 12; 1743-50; 2001 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; Studie zur Biokinetik und Dosimetrie</p>
<p>20/15 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Tumor response after [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. Autoren: de Jong M; Breeman WA; Bernard BF; Bakker WH; Visser TJ; Kooij PP; van Gameren A; Krenning EP Quelle: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine; 42; 12; 1841-6; 2001 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit</p>
<p>20/16 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Toxicity and dosimetry of (177)Lu-DOTA-Y3-octreotate in a rat model. Autoren: Lewis JS; Wang M; Laforest R; Wang F; Erion JL; Bugaj JE; Srinivasan A; Anderson CJ Quelle: International journal of cancer. Journal international du cancer; 94; 6; 873-7; 2001 JID: 0042124 ISSN: 0020-7136</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit</p>
<p>20/17 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. Autoren: Görges R; Kahaly G; Müller-Brand J; Mäcke H; Roser HW; Bockisch A Quelle: Thyroid : official journal of the American Thyroid Association; 11; 7; 647-59; 2001 JID: 9104317 ISSN: 1050-7256</p>	<p>Publikation von drei Kasuistiken zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC bei nonmedullary thyroid cancer; Diagnostikstudie, keine Auswertung</p>
<p>20/18 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. Autoren: Paganelli G; Zoboli S; Cremonesi M; Bodei L; Ferrari M; Grana C; Bartolomei M; Orsi F; De Cicco C; Mäcke HR; Chinol M; de Braud F Quelle: European journal of nuclear medicine; 28; 4; 426-34; 2001 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997</p>	<p>Ausgewertet</p>
<p>20/19 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: 111In-DOTA-Ianreotide scintigraphy in patients with tumors of the lung. Autoren: Traub T; Petkov V; Ofluoglu S; Pangerl T; Raderer M; Fueger BJ; Schima W; Kurtaran A; Dudczak R; Virgolini I Quelle: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine; 42; 9; 1309-15; 2001 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; Diagnostikstudie mit 111In-DOTA-Ianreotide bei Lungentumoren</p>
<p>20/20 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Dosimetry in radionuclide therapies with 90Y-conjugates: the IEO experience. Autoren: Cremonesi M; Ferrari M; Chinol M; Bartolomei M; Stabin MG; Sacco E; Fiorenza M; Tosi G; Paganelli G Quelle: The quarterly journal of nuclear medicine; 44; 4; 325-32; 2000 JID: 9512274 ISSN: 1125-0135</p>	<p>Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰Y-DOTATOC; Dosimetriestudie</p>

Fachreferat Arzneimittel/Neue und unkonventionelle Heilmethoden

20/21 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Peptide receptor imaging and therapy. Autoren: Kwekkeboom D; Krenning EP; de Jong M Quelle: Journal of nuclear medicine; 41; 10; 1704-13; 2000 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht
20/22 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Preclinical comparison in AR4-2J tumor-bearing mice of four radiolabeled 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-somatostatin analogs for tumor diagnosis and internal radiotherapy. Autoren: Froidevaux S; Heppeler A; Eberle AN; Meier AM; Häusler M; Beglinger C; Béhé M; Powell P; Mäcke HR Quelle: Endocrinology; 141; 9; 3304-12; 200009 JID: 0375040 ISSN: 0013-7227	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit
20/23 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. Autoren: Smith MC; Liu J; Chen T; Schran H; Yeh CM; Jamar F; Valkema R; Bakker W; Kvoles L; Krenning E; Pauwels S Quelle: Digestion; 62 Suppl 1; 69-72; 2000 JID: 0150472 ISSN: 0012-2823	Übersicht zu durchgeführten und geplanten Studien mit OctreoTher™, keine Auswertung
20/24 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy. Autoren: Virgolini I; Traub T; Leimer M; Novotny C; Pangerl T; Ofluoglu S; Halvadjeva E; Smith-Jones P; Flores J; Li SR; Angelberger P; Havlik E; Andreae F; Raderer M; Kurtaran A; Niederle B; Dudczak R Quelle: The quarterly journal of nuclear medicine; 44; 1; 50-8; 2000 JID: 9512274 ISSN: 1125-0135	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht
20/25 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Exceptional results in neuroendocrine-metastases-caused paraplegia treated with [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC), a radiolabelled somatostatin analogue. Autoren: Waldherr C; Haldemann A; Maecke HR; Crazzolaro A; Mueller-Brand J Quelle: Clinical oncology; 12; 2; 121-3; 2000 JID: 9002902 ISSN: 0936-6555	Einzelfallkasuistik, keine Auswertung
20/26 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide: preliminary report in cancer patients. Autoren: Paganelli G; Zoboli S; Cremonesi M; Mäcke HR; Chinol M Quelle: Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals; 14; 6; 477-83; 1999 JID: 9605408 ISSN: 1084-9785	Ausgewertet
20/27 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. Autoren: Otte A; Herrmann R; Heppeler A; Behe M; Jermann E; Powell P; Maecke HR; Muller J Quelle: European journal of nuclear medicine; 26; 11; 1439-47; 1999 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997	Ausgewertet
20/28 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Tumour uptake of the radiolabelled somatostatin analogue [DOTA0, TYR3]octreotide is dependent on the peptide amount. Autoren: de Jong M; Breeman WA; Bernard BF; van Gameren A; de Bruin E; Bakker WH; van der Pluijm ME; Visser TJ; Mäcke HR; Krenning EP Quelle: European journal of nuclear medicine; 26; 7; 693-8; 1999 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit zur Dosimetrie
20/29 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Locoregional regulatory peptide receptor targeting with the diffusible somatostatin analogue 90Y-labeled DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC): a pilot study in human gliomas. Autoren: Merlo A; Hausmann O; Wasner M; Steiner P; Otte A; Jermann E; Freitag P; Reubi JC; Müller-Brand J; Gratzl O; Mäcke HR Quelle: Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research; 5; 5; 1025-33; 1999 JID: 9502500 ISSN: 1078-0432	Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC bei 11 Gliompatienten; keine Auswertung
20/30 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Radiolabelled somatostatins: towards the magic bullet? Autoren: Buscombe JR; Caplin ME; Mielcarek W Quelle: Nuclear medicine communications; 20; 4; 299-301; 1999 JID: 8201017 ISSN: 0143-3636	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Literaturübersicht
20/31 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Comparison of 111In-DOTA-Tyr3-octreotide and 111In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. Autoren: Kwekkeboom DJ; Kooij PP; Bakker WH; Mäcke HR; Krenning EP Quelle: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Studie zur Biokinetik und Dosimetrie

Medicine; 40; 5; 762-7; 1999 JID:0217410 ISSN: 0161-5505	
20/32 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Untersuchungen zum Somatostatinrezeptor-Status bei nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen.; Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma Autoren: Görges R; Kahaly G; Müller-Brand J; Mäcke H; Walgenbach S; Bruns C; Andreas J; Brandt-Mainz K; Bockisch A Quelle: Nuklearmedizin; 38; 1; 15-23; 1999 JID: 7609387 ISSN: 0029-5566	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Diagnostikstudie
20/33 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Internalization of [DOTA degrees,125I-Tyr3]Octreotide by somatostatin receptor-positive cells in vitro and in vivo: implications for somatostatin receptor-targeted radio-guided surgery. Autoren: Hofland LJ; Breeman WA; Krenning EP; de Jong M; Waaijers M; van Koetsveld PM; Mäcke HR; Lamberts SW Quelle: Proceedings of the Association of American Physicians; 111; 1; 63-9; 1999 Jan-Feb JID: 9514310 ISSN: 1081-650X	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit
20/34 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Direct synthesis of [DOTA-DPhe1]-octreotide and [DOTA-DPhe1,Tyr3]-octreotide (SMT487): two conjugates for systemic delivery of radiotherapeutic nuclides to somatostatin receptor positive tumors in man. Autoren: Albert R; Smith-Jones P; Stolz B; Simeon C; Knecht H; Bruns C; Pless J Quelle: Bioorganic & medicinal chemistry letters; 8; 10; 1207-10; 1998 JID: 0217410 ISSN: 0161-5505	Publikation zur Synthese von ⁹⁰ Y-DOTATOC, keine Auswertung
20/35 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Response to treatment with yttrium 90-DOTA-Ianreotide of a patient with metastatic gastrinoma. Autoren: Leimer M; Kurtaran A; Smith-Jones P; Raderer M; Havlik E; Angelberger P; Vorbeck F; Niederle B; Herold C; Virgolini I Quelle: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine; 39; 12; 2090-4; 1998 JID:0217410 ISSN: 0161-5505	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; Kasuistik zu ⁹⁰ Y-DOTA-Ianreotide
20/36 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: The somatostatin receptor-targeted radiotherapeutic [90Y-DOTA-DPhe1, Tyr3]octreotide (90Y-SMT 487) eradicates experimental rat pancreatic CA 20948 tumours. Autoren: Stolz B; Weckbecker G; Smith-Jones PM; Albert R; Raulf F; Bruns C Quelle: European journal of nuclear medicine; 25; 7; 668-74; 1998 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997	Tierexperimentelle Arbeit, keine Auswertung
20/37 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Internalization of radiolabelled [DTPA0]octreotide and [DO-TA0,Tyr3]octreotide: peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. Autoren: De Jong M; Bernard BF; De Bruin E; Van Gameren A; Bakker WH; Visser TJ; Mäcke HR; Krenning EP Quelle: Nuclear medicine communications; 19; 3; 283-8; 1998 JID: 8201017 ISSN: 0143-3636	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC; tierexperimentelle Arbeit
20/38 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Synthesis and characterisation of [90Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90-labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours. Autoren: Smith-Jones PM; Stolz B; Albert R; Ruser G; Briner U; Mäcke HR; Bruns C JID: 9304420 ISSN: 0969-8051	Publikation zur Synthese von ⁹⁰ Y-DOTATOC, keine Auswertung
20/39 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. Autoren: Otte A; Mueller-Brand J; Dellas S; Nitzsche EU; Herrmann R; Maecke HR Quelle: Lancet; 351; 9100; 417-8; 1998 JID: 2985213R ISSN: 0140-6736	Fallserie zur Behandlung mit ⁹⁰ Y-DOTATOC, die nicht gesondert ausgewertet wird, da alle 10 Patienten in der Studie Otte et al. [82] nach Angaben deren Autoren eingeschlossen sind.
20/40 von 40 DIMDI: MEDLINE (ML66) © NLM Titel: DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. Autoren: Otte A; Jermann E; Behe M; Goetze M; Bucher HC; Roser HW; Heppler A; Mueller-Brand J; Maecke HR Quelle: European journal of nuclear medicine; 24; 7; 792-5; 1997 JID: 7606882 ISSN: 0340-6997	Einzelfallkasuistik, keine Auswertung

Auswertung der Literaturrecherche bei STN am 25.07.2002**1. Recherchestrategie**

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 10:44:14 ON 25 JUL 2002

=> s OCTREOTIDE/BI

L1 4233 OCTREOTIDE/BI

=> s SOMATOSTATIN/BI

L2 20250 SOMATOSTATIN/BI

=> s e2-6

33 RADIOPHARMACEUTIC/BI

2293 RADIOPHARMACEUTICAL/BI

1 RADIOPHARMACEUTICALFOR/BI

1 RADIOPHARMACEUTICALLY/BI

10739 RADIOPHARMACEUTICALS/BI

L3 12358 (RADIOPHARMACEUTIC/BI OR RADIOPHARMACEUTICAL/BI OR RADIOPHARMACEUTICALFOR/BI OR RADIOPHARMACEUTICALLY/BI OR RADIOPHARMACEUTICALS/BI)

=> s l1 or l2

L4 21654 L1 OR L2

=> s l4 and l3

L5 386 L4 AND L3

=> s tumor/bi

L6 476574 TUMOR/BI

=> s NEOPLASM/BI

L7 275229 NEOPLASM/BI

=> s l6 or l7

L8 636949 L6 OR L7

=> s l5 and l8

L9 225 L5 AND L8

=> s YTTRIUM/BI

L10 3292 YTTRIUM/BI

=> s l9 and l10

L11 20 L9 AND L10

FILE 'EMBASE' ENTERED AT 10:51:22 ON 25 JUL 2002

=> s l11

6254 OCTREOTIDE/BI

22709 SOMATOSTATIN/BI

32 RADIOPHARMACEUTIC/BI

5229 RADIOPHARMACEUTICAL/BI

1 RADIOPHARMACEUTICALFOR/BI

3 RADIOPHARMACEUTICALLY/BI

2446 RADIOPHARMACEUTICALS/BI

481755 TUMOR/BI

18670 NEOPLASM/BI

3027 YTTRIUM/BI

L12 9 L9 AND L10

=> file medline embase

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 10:51:56 ON 25 JUL 2002

FILE 'EMBASE' ENTERED AT 10:51:56 ON 25 JUL 2002

COPYRIGHT (C) 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

=> s l11

L13 29 L11

=> dup rem l13

PROCESSING COMPLETED FOR L13
L14 26 DUP REM L13 (3 DUPLICATES REMOVED)

=> display l14
ENTER ANSWER NUMBER OR RANGE (1):1-26
ENTER DISPLAY FORMAT (FILEDEFAULT):au ti so ab la

2. Ergebnis der Recherche

Treffer in der Recherche	Bewertung
<p>L14 ANSWER 1 OF 26 MEDLINE AU Froidevaux Sylvie; Eberle Alex N; Christe Martine; Sumanovski Lazar; Heppeler Axel; Schmitt Jorg S; Eisenwiener Klaus; Beglinger Christoph; Macke Helmut R TI Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model. SO INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, (2002 Apr 20) 98 (6) 930-7. Journal code: 0042124. ISSN: 0020-7136.</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 2 OF 26 MEDLINE AU Waldherr Christian; Pless Miklos; Maecke Helmut R; Schumacher Tilmann; Crazzolara Armin; Nitzsche Egbert U; Haldemann Andreas; Mueller-Brand Jan TI Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. SO JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2002 May) 43 (5) 610-6. Journal code: 0217410. ISSN: 0161-5505.</p>	Ausgewertet
<p>L14 ANSWER 3 OF 26 MEDLINE AU Virgolini Irene; Britton Keith; Buscombe John; Moncayo Roy; Paganelli Giovanni; Riva Pietro TI In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. SO SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE, (2002 Apr) 32 (2) 148-55. Journal code: 1264464. ISSN: 0001-2998.</p>	Keine Publikation zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTATOC, sondern mit ⁹⁰ Y-DOTA-Lanreotide
<p>L14 ANSWER 4 OF 26 MEDLINE AU Chinol Marco; Bodei Lisa; Cremonesi Marta; Paganelli Giovanni TI Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. SO SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE, (2002 Apr) 32 (2) 141-7. Journal code: 1264464. ISSN: 0001-2998.</p>	Ausgewertet
<p>L14 ANSWER 5 OF 26 MEDLINE AU De Jong Marion; Valkema Roelf; Jamar Francois; Kvoles Larry K; Kwekkeboom Dik J; Breeman Wout A P; Bakker Willem H; Smith Chuck; Pauwels Stanislas; Krenning Eric P TI Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: pre-clinical and clinical findings. SO SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE, (2002 Apr) 32 (2) 133-40. Ref: 35 Journal code: 1264464. ISSN: 0001-2998.</p>	Literaturübersicht
<p>L14 ANSWER 6 OF 26 MEDLINE AU de Jong M; Breeman W A; Bernard B F; Bakker W H; Visser T J; Kooij P P; van Gameren A; Krenning E P TI Tumor response after [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. SO JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2001 Dec) 42 (12) 1841-6. Journal code: 0217410. ISSN: 0161-5505.</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 7 OF 26 MEDLINE AU Forster G J; Engelbach M J; Brockmann J J; Reber H J; Buchholz H G; Macke H R; Rosch F R; Herzog H R; Bartenstein P R TI Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of (86)Y-DOTATOC and (111)In-DTPA-octreotide. SO EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2001 Dec) 28 (12) 1743-50. Journal code: 7606882. ISSN: 0340-6997.</p>	Studie zu Biokinetik und Dosimetrie
<p>L14 ANSWER 8 OF 26 MEDLINE AU Gorges R; Kahaly G; Muller-Brand J; Macke H; Roser H W; Bockisch A TI Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. SO THYROID, (2001 Jul) 11 (7) 647-59. Journal code: 9104317. ISSN: 1050-7256.</p>	Studie zu Diagnostik und Therapie bei nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen
<p>L14 ANSWER 9 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU Bugaj J.E.; Erion J.L.; Johnson M.A.; Schmidt M.A.; Srinivasan A. TI Radiotherapeutic efficacy of (153)Sm-CMDTPA-Tyr(3)-octreotate in tumor-bearing rats. SO Nuclear Medicine and Biology, (2001) 28/3 (327-334). Refs: 39 ISSN: 0969-8051 CODEN: NMBIEO</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 10 OF 26 MEDLINE AU Froidevaux S; Heppeler A; Eberle A N; Meier A M; Hausler M; Beglinger C; Behe M; Powell P; Macke H R TI Preclinical comparison in AR4-2J tumor-bearing mice of four radiolabeled 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracetic acid-</p>	Tierexperimentelle Arbeit

<p>somatostatin analogs for tumor diagnosis and internal radiotherapy. SO ENDOCRINOLOGY, (2000 Sep) 141 (9) 3304-12. Journal code: 0375040. ISSN: 0013-7227.</p>	
<p>L14 ANSWER 11 OF 26 MEDLINE DUPLICATE 1 AU Kwekkeboom D; Krenning E P; de Jong M TI Peptide receptor imaging and therapy. SO JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2000 Oct) 41 (10) 1704-13. Ref: 81 Journal code: 0217410. ISSN: 0161-5505.</p>	Literaturübersicht
<p>L14 ANSWER 12 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU Chatal J.F.; Le Bodic M.F.; Kraeber-Bodere F.; Rousseau C.; Resche I. TI Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. SO World Journal of Surgery, (2000) 24/11 (1285-1289). Refs: 9 ISSN: 0364-2313 CODEN: WJSUDI</p>	Literaturübersicht
<p>L14 ANSWER 13 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU Heppeler A.; Froidevaux S.; Eberle A.N.; Maecke H.R. TI Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. SO Current Medicinal Chemistry, (2000) 7/9 (971-994). Refs: 126 ISSN: 0929-8673 CODEN: CMCHE7</p>	Übersicht zu präklinischen Daten verschiedener Radionuklid-Chelator-Peptidkomplexe
<p>L14 ANSWER 14 OF 26 MEDLINE DUPLICATE 2 AU Lewis J S; Laforest R; Lewis M R; Anderson C J TI Comparative dosimetry of copper-64 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs in a tumor-bearing rat model. SO CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, (2000 Dec) 15 (6) 593-604. Journal code: 9605408. ISSN: 1084-9785.</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 15 OF 26 MEDLINE DUPLICATE 3 AU Cremonesi M; Ferrari M; Chinol M; Bartolomei M; Stabin M G; Sacco E; Fiorenza M; Tosi G; Paganelli G TI Dosimetry in radionuclide therapies with 90Y-conjugates: the IEO experience. SO QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2000 Dec) 44 (4) 325-32. Journal code: 9512274. ISSN: 1125-0135.</p>	Studie zu Biokinetik und Dosimetrie
<p>L14 ANSWER 16 OF 26 MEDLINE AU Smith M C; Liu J; Chen T; Schran H; Yeh C M; Jamar F; Valkema R; Bakker W; Kvols L; Krenning E; Pauwels S TI OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. SO DIGESTION, (2000) 62 Suppl 1 69-72. Ref: 14 Journal code: 0150472. ISSN: 0012-2823.</p>	Übersicht zu Studien mit ⁹⁰ Y-SMT 487
<p>L14 ANSWER 17 OF 26 MEDLINE AU Virgolini I; Traub T; Leimer M; Novotny C; Pangerl T; Ofluoglu S; Halvadjeva E; Smith-Jones P; Flores J; Li S R; Angelberger P; Havlik E; Andrae F; Raderer M; Kurtaran A; Niederle B; Dudczak R TI New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy. SO QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (2000 Mar) 44 (1) 50-8. Ref: 62 Journal code: 9512274. ISSN: 1125-0135.</p>	Literaturübersicht
<p>L14 ANSWER 18 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU Conte P.F.; Ricci S.; Galli L. TI [Therapeutic strategies in neuroendocrine tumors]. STRATEGIE TERAPEUTICHE NEI TUMORI NEUROENDOCRINI. SO Tumori, (2000) 86/2 SUPPL. (S12-S15). Refs: 5 ISSN: 0300-8916 CODEN: TUMOAB</p>	Literaturübersicht
<p>L14 ANSWER 19 OF 26 MEDLINE AU Kwekkeboom D J; Kooij P P; Bakker W H; Macke H R; Krenning E P TI Comparison of 111In-DOTA-Tyr3-octreotide and 111In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. SO JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (1999 May) 40 (5) 762-7. Journal code: 0217410. ISSN: 0161-5505.</p>	Studie zur Biokinetik
<p>L14 ANSWER 20 OF 26 MEDLINE AU Paganelli G; Zoboli S; Cremonesi M; Macke H R; Chinol M TI Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide: preliminary report in cancer patients. SO CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, (1999 Dec) 14 (6) 477-83. Journal code: 9605408. ISSN: 1084-9785.</p>	Ausgewertet
<p>L14 ANSWER 21 OF 26 MEDLINE AU Gorges R; Kahaly G; Muller-Brand J; Macke H; Walgenbach S; Bruns C; Andreas J; Brandt-Mainz K; Bockisch A TI [Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma].</p>	Diagnostikstudie bei nichtmedullären Schilddrüsen-Ca

<p>Untersuchungen zum Somatostatinrezeptor-Status bei nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen. SO NUKLEARMEDIZIN, (1999) 38 (1) 15-23. Journal code: 7609387. ISSN: 0029-5566.</p>	
<p>L14 ANSWER 22 OF 26 MEDLINE AU Leimer M; Kurtaran A; Smith-Jones P; Raderer M; Havlik E; Angelberger P; Vorbeck F; Niederle B; Herold C; Virgolini I TI Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. SO JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, (1998 Dec) 39 (12) 2090-4. Journal code: 0217410. ISSN: 0161-5505.</p>	Kasuistik zur Therapie mit ⁹⁰ Y-DOTA-Lanreotid
<p>L14 ANSWER 23 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU Stolz B.; Weckbecker G.; Smith-Jones P.M.; Albert R.; Raulf F.; Bruns C. TI The somatostatin receptor-targeted radiotherapeutic [90Y-DOTA-DPhe1,Tyr3]octreotide (90Y-SMT 487) eradicates experimental rat pancreatic CA 20948 tumours. SO European Journal of Nuclear Medicine, (1998) 25/7 (668-674). Refs: 29 ISSN: 0340-6997 CODEN: EJNMD</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 24 OF 26 MEDLINE AU De Jong M; Bakker W H; Breeman W A; Bernard B F; Hofland L J; Visser T J; Srinivasan A; Schmidt M; Behe M; Macke H R; Krenning E P TI Pre-clinical comparison of [DTPA0] octreotide, [DTPA0,Tyr3] octreotide and [DOTA0,Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. SO INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, (1998 Jan 30) 75 (3) 406-11. Journal code: 0042124. ISSN: 0020-7136.</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 25 OF 26 MEDLINE AU De Jong M; Bernard B F; De Bruin E; Van Gameren A; Bakker W H; Visser T J; Macke H R; Krenning E P TI Internalization of radiolabelled [DTPA0]octreotide and [DOTA0,Tyr3]octreotide: peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. SO NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS, (1998 Mar) 19 (3) 283-8. Journal code: 8201017. ISSN: 0143-3636.</p>	Tierexperimentelle Arbeit
<p>L14 ANSWER 26 OF 26 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V. AU De Jong M.; Bakker W.H.; Krenning E.P.; Breeman W.A.P.; Van der Pluijm M.E.; Bernard B.F.; Visser T.J.; Jermann E.; Behe M.; Powell P.; Macke H.R. TI Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA0,D-Phe1,Tyr3]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. SO European Journal of Nuclear Medicine, (1997) 24/4 (368-371). Refs: 7 ISSN: 0340-6997 CODEN: EJNMD</p>	Tierexperimentelle Arbeit

Doppelpublikationen und Follow-up-Berichte, die nicht ausgewertet wurden:

Titel: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment

Autoren: Otte A; Mueller-Brand J; Dellas S; Nitzsche EU; Herrmann R; Maecke HR
Quelle: Lancet; 351; 9100; 417-8; 1998

Alle Patienten sind im Follow up in der Studie Otte et al. [82] nach Angaben der Autoren eingeschlossen.

Titel: Yttrium-90-DOTATOC: Ein neues Somatostatinanalogon zur Krebstherapie von neuroendokrinen Tumoren

Autoren: A. Otte, R. Herrmann, H.R. Mäcke, J. Müller-Brand
Quelle: Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis 1999 (August); 88: S. 1263-1268

Aufgrund der Angaben zu Therapiedurchführung, Diagnostik, Nephroprotektion, Nebenwirkungen und Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass über die gleichen Patienten wie in der ausgewerteten Studie von Otte et. al., November 1999 [82] berichtet wird.

Titel: Safety And Efficacy Of [Y-90-DOTA-TYR(3)]-Octreotide (Y-90-SMT487; OCTREOTHER™) Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). Preliminary Results Of A Phase-1 Study

Autoren: R. Valkema, F. Jamar, W.H. Bakker, J. Norenberg, C. Smith, B. Stolz, L. Kvols, S. Pauwels, E.P. Krenning
Quelle: Eur. J. Nucl. Med. 28(suppl) 2001, S. 1025, Abstract No 248

Vorpublikation der Studie 61

Titel: Targeted Radiotherapy With ⁹⁰Y-DOTA-TYR³-Octreotide (⁹⁰Y-SMT487; OCTREOTHER™): A Phase I Study
Autoren: R. Valkema, F. Jamar, P. Jonard, W.H. Bakker, J. Norenberg, J. Hadley, C. Smith, L. Kvols, S. Pauwels, E.P. Krenning
Quelle: J. Nucl. Med. 41, 5, 2000, S. 111P, Abstract No 438

Vorpublikation der Studie 61

Titel: Phase I Study of ⁹⁰Y-SMT487 (Octreother) in Patients with Somatostatin Receptor (SS-R) Positive Neuroendocrine (NE) Tumors
Autoren: L.K. Kvols, E.P. Krenning, S. Pauwels, R. Valkema, F. Jamar, J. Norenberg, W.H. Bakker, J. Hadley, B. Stolz, C. Bruns, C. Smith,
Quelle: ASCO Proceedings, May 2000, Abstract No 805

Vorpublikation der Studie 61