

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Luster
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Die klinische Wertigkeit der ^{99m}Tc-MAG3-
Nierenzintigraphie vor Peptid-Rezeptor-Radionuklid-
Therapie (PRRT) zur Prädiktion von therapieinduziertem
Nierenfunktionsverlust“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin bzw. Zahnmedizin, Humanbiologie
oder Naturwissenschaften, Medizinwissenschaften dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Merle Sophie Oberbeck aus Hamburg

Marburg 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-
Universität Marburg am 05.05.2021.

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. Dr. F. Verburg

1. Korreferent: Herr PD Dr. U. Kuhlmann

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
FORMELVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	8
1.1 PRRT ALS THERAPIEOPTION BEI NEUROENDOKRINEN TUMOREN	8
1.2 NEBENWIRKUNGEN DER PRRT	11
1.2.1 AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINER PRRT	12
1.2.2 DIE ROLLE DER NIERE	12
1.2.3 INTRATHERAPEUTISCHE NEPHROPROTEKTION UND IM RAHMEN DER PRRT ZU ERGREIFENDE MAßNAHMEN	13
1.3 ERFORDERLICHE PARAMETER ZUR BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION	14
1.3.1 SERUMKREATININ	14
1.3.2 GFR	15
1.3.3 NIERENSZINTIGRAPHIE	17
1.4 ERFORDERLICHE ANGABEN/UNTERSUCHUNGEN VOR BEGINN DER PRRT	20
1.5 LITERATURLAGE	21
2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	24
3 MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 STUDIENDESIGN	25
3.2 PATIENTENKOHORTE	25
3.3 ERHOBENE DATEN	25
3.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
3.5 GRUPPIERUNG	26
3.6 BEWERTUNG DER NIERENFUNKTION	27
3.6.1 ^{99m} Tc-MAG3-SZINTIGRAPHIE	27
3.6.2 SERUMKREATININ UND EGFR	28
3.7 BEHANDLUNG	28
3.8 DATENAUSWERTUNG	29
3.9 STATISTISCHE ANALYSE	31
3.9.1 GRUPPE 1-4	31
3.9.2 GESAMTKOLLEKTIV UND SALVAGE	32
3.9.3 GESAMTKOLLEKTIV SORTIERT NACH ERGEBNIS DER ^{99m} Tc-MAG3-SZINTIGRAPHIE	33
3.9.4 GESAMTKOLLEKTIV SORTIERT NACH EGFR < 60ML/MIN/1,73M ² VS. EGFR ≥ 60ML/MIN/1,73M ²	34
4 ERGEBNISSE	35
4.1 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN BERECHNUNGEN IN TABELLARISCHER FORM	35
4.1.1 GRUPPE 1-4	35
4.1.2 GESAMTKOLLEKTIV UND SALVAGE	37
4.1.3 GESAMTKOLLEKTIV SORTIERT NACH ERGEBNIS DER ^{99m} Tc-MAG3-SZINTIGRAPHIE	38
4.1.4 GESAMTKOLLEKTIV SORTIERT NACH EGFR < 60ML/MIN/1,73M ² VS. EGFR ≥ 60ML/MIN/1,73M ²	39
4.2 ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISSE SERUMKREATININ	40
4.3 ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISSE EGFR	42

5 DISKUSSION	45
5.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE MIT BEZUG ZUR AKTUELLEN DATENLAGE	45
5.2 FEHLERQUELLEN	48
5.2.1 NIERENSZINTIGRAPHIE	50
5.2.2 SERUMKREATININ UND EGFR	51
5.3 IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS UND ANREGUNGEN FÜR WEITERE FORSCHUNG	52
6 ZUSAMMENFASSUNG	54
6.1 DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG	54
6.2 ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG (SUMMARY)	56
7 FUßNOTEN	58
8 ALPHABETISCH GEORDNETES LITERATURVERZEICHNIS	63
9 ANHANG	68
A VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER/-INNEN	68
B DANKSAGUNG	68

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
Abb.	Abbildung
Abbildungs-Nr.	Abbildungsnummer
bzw.	beziehungsweise
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
e. g.	exempli gratia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate
et al.	et alii/aliae
FDA	Food and Drug Administration
GEP-NEN	gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
Gesamtk.	Gesamtkollektiv
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IBM	International Business Machines Corporation
i. d. R.	in der Regel
Krea	Serumkreatinin
M	Mittelwert
max.	Maximum
med	Median
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mGFR	measured GFR
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MIB	Molecular Immunology Borstel

NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
o. a.	oder andere/(s)
o. ä.	oder ähnliche/(s)
OJH	o-Iod-Hippursäure
p	probabilitas
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
prä.	prätherapeutisch
post.	posttherapeutisch
Postmik.	Postmiktionsaufnahme
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
ROI	Region of Interest
s. o.	siehe oben
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
Tab.	Tabelle
TER	tubuläre Extraktionsrate
T ^{max}	maximale Anreicherung
u. a.	und andere/(s)
u./o.	und/oder
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
⁵¹ Cr-EDTA	⁵¹ Chromium-Ethylentriaminpentaessigsäure
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium
^{99m} Tc-DTPA	^{99m} Technetium-Diethylentriaminpentaessigsäure
^{99m} Tc-MAG3	^{99m} Technetium-Mercaptoacetyltriglycin
¹³¹ I	¹³¹ Iod
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium

Formelverzeichnis

FORMEL 1: BERECHNUNG DER KREATININCLEARANCE	15
FORMEL 2: MDRD-FORMEL	16

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GRUPPIERUNG IN TABELLARISCHER FORM	26
TABELLE 2: EINTEILUNG DER NIERENINSUFFIZIENZ NACH GFR⁴⁴	31
TABELLE 3: UNTERGRUPPENGROÖÖE NACH ⁹⁹MTC-MAG3-SZINTIGRAPHIE- ERGEBIS	33
TABELLE 4: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE 1	35
TABELLE 5: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE 2	35
TABELLE 6: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE 3	36
TABELLE 7: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE 4	36
TABELLE 8: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE GESAMTKOLLEKTIV	37
TABELLE 9: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE SALVAGE	37
TABELLE 10: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE GESAMTKOLLEKTIV SORTIERT NACH ERGEBNIS DER ⁹⁹MTC-MAG3-SZINTIGRAPHIE	38
TABELLE 11: ENTWICKLUNG DER LABORCHEMISCHEN NIERENFUNKTIONSPARAMETER IN GRUPPE GESAMTKOLLEKTIV (35 PATIENTEN) SORTIERT NACH EGFR < 60ML/MIN/1,73M² VS. EGFR ≥ 60ML/MIN/1,73M²	39
TABELLE 12: GRUPPENÜBERSICHT ERGEBNISSE SERUMKREATININ	40
TABELLE 13: GRUPPENÜBERSICHT ERGEBNISSE EGFR	42

1 Einleitung

1.1 PRRT als Therapieoption bei neuroendokrinen Tumoren

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) gehören zu den verhältnismäßig seltenen und heterogenen Tumorentitäten: In Deutschland sind NEN-Patienten* bei Erstdiagnose im Median 59 Jahre alt und es wird geschätzt, dass pro Jahr etwa 1.600 bis 3.200 Neuerkrankungen auftreten.¹ Sie können sich in jedem Organ entwickeln, treten jedoch hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt und in der Lunge auf.¹ Die neuroendokrinen Tumoren (NET) des Verdauungstraktes (Magen, Dünndarm, Dickdarm) und des Pankreas, auch gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien genannt (GEP-NEN) werden von der WHO je nach Wachstumsgeschwindigkeit in drei verschiedene Gruppen (G1-G3) eingeteilt. Dabei werden die Anzahl Mitosen oder der Ki-67-/ Molecular Immunology Borstel (MIB)-1-Index im Tumor erfasst. Je nach Differenzierungsgrad kann zwischen niedrig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit hohem Proliferationsindex (G3) und gut differenzierten NETs mit niedrigem bis moderatem Index (G1-2, teilweise auch G3) unterschieden werden.^{2,3,4} Etwa 90% der GEP-NEN weisen niedrige bis moderate Wachstumsgeschwindigkeit auf (G1 oder G2) und werden als neuroendokrine Tumoren bezeichnet.

Weiterhin wird zwischen funktionellen und nicht-funktionellen GEP-NEN differenziert, wobei funktionell bedeutet, dass der Tumor selbst hormonaktiv ist. Abhängig vom sezernierten Hormon wird in weitere Subtypen unterteilt und verschiedene Beschwerden werden hervorgerufen. Nicht-funktionelle Tumoren sind hormoninaktiv und verursachen meist erst bei deutlicher Größenzunahme Beschwerden.⁵ Laut S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) zur PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumore verursachen ungefähr 20 bis 30 % der NET durch Hormonsekretion behandlungsbedürftige klinische Syndrome (z. B. das Karzinoidsyndrom).⁶

* In dieser Arbeit wird aus Gründen der Übersicht das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Die Prognose hängt stark vom Grading, der Differenzierung und Lokalisation des Tumors ab – so können hochdifferenzierte NET im Mitteldarm über Jahrzehnte hinweg nur eine geringe Progression aufweisen, während sich pankreatische NET oft durch ein aggressiveres Wachstum mit kürzeren Überlebenszeiten auszeichnen.⁶

Neuroendokrine Neoplasien weisen einen vermehrten Besatz an Somatostatinrezeptoren auf, die als Angriffspunkt bei der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) genutzt werden: Ein Radiopharmakon, das mit einem Somatostatinrezeptorliganden gekoppelt ist, wird bei Patienten, welche trotz operativer und/oder medikamentöser Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen, injiziert.⁷ Mit radioaktiver Strahlung kurzer Reichweite (mittlere Reichweite im Weichteilgewebe ¹⁷⁷Lutetium: 0,5mm; ⁹⁰Yttrium: 3,6mm), unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes, werden die Tumorzellen geschädigt, sterben ab bzw. werden am Wachstum gehindert. Üblicherweise handelt es sich bei den verwendeten Radiopharmaka um die Betastrahler ¹⁷⁷Lutetium oder ⁹⁰Yttrium. Die am häufigsten verwendeten Somatostatinrezeptorliganden sind [DOTA0,Tyr3]-octreotide (DOTATOC) und [DOTA0,Tyr3,Thr8]-octreotate (DOTATATE).⁶

Während bei fehlender oder nur begrenzter hepatischer Metastasierung neuroendokriner Tumoren noch chirurgische und lokale Verfahren im Vordergrund stehen, bedarf es bei ausgedehnter Metastasierung oft systemischer Methoden. Neben der systemischen Chemotherapie und dem Einsatz von Biotherapeutika, welche nur bei ausgewählten NET-Entitäten einen Überlebensvorteil demonstrieren,^{8,9} kommt hier die PRRT als systemische Therapie infrage. Mangels randomisierter Vergleichsstudien ist eine Sequenzierung der potenziell remissionsinduzierenden Therapiemöglichkeiten jedoch kaum möglich.⁷

Mit der PRRT findet sich für verschiedene NET eine effektive und relativ nebenwirkungsarme Therapieoption – allerdings stellt sie eine primär palliative Therapie dar und es wird im Regelfall keine Heilung erzielt. Gerade weil Patienten mit fortgeschrittenem NET oft über lange Zeiträume behandelt werden und eine

verhältnismäßig lange Gesamtüberlebensdauer zeigen, spielt jedoch der Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität eine große Rolle.¹⁰

Die multinationale, prospektive, randomisierte Phase-3-Studie NETTER-1 zeigte 2017, dass es unter dem mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE markierten Somatostatinanalogon Lutathera® zu einer statistisch signifikanten und klinisch robusten Lebensqualitätsverbesserung bei Patienten mit fortgeschrittenen NET des Mitteldarms gegenüber alleiniger Ocreotidgabe (Somatostatinanalogon) kam.¹⁰ Die geschätzte progressionsfreie Überlebenszeit an Monat 20 betrug 65,2% gegenüber 10,8% in der Kontrollgruppe. Die Analyse des Gesamtüberlebens ergab 14 Todesfälle in der ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Gruppe vs. 26 Todesfälle in der Kontrollgruppe (p = 0,004). Bei den Patienten unter Lutathera® wurde außerdem eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Gesamtgesundheit beobachtet – Kategorien umfassten beispielsweise Durchfälle, Fatigue und Schmerz.¹¹ Im September 2017 wurde Lutathera® zur PRRT von GEP-NET von der Europäischen Kommission, im Januar 2018 von der US Food and Drug Administration (FDA) offiziell zugelassen.¹²

Bereits vor der Zulassung von Lutathera® wurden mit Somatostatinrezeptorliganden markierte Radionuklide aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse eingesetzt. Neben der Tumorreduktion und Überlebensverlängerung konnte durch die PRRT bei symptomatischen Patienten mehrheitlich eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, ohne diese bei weitgehend asymptomatischen Patienten relevant zu verschlechtern.¹³ Zur Abwägung der verschiedenen Therapieoptionen gegeneinander wird in der aktuellen Handlungsempfehlung der DGN letztendlich jedoch zu einer individuellen Therapieentscheidung und -planung im interdisziplinären Tumorboard geraten.⁶

Der Entschluss für die Durchführung einer PRRT kann durch eine niedrige Proliferationsrate (< 20%) und hohen Uptake in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung gestützt werden.^{7,14}

In der aktuellen S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore wird empfohlen, dass vor Einleitung einer nuklearmedizinischen Therapie ein Progress der Erkrankung,

bevorzugt unter Ocreotidbehandlung, dokumentiert sein sollte. Allerdings kann laut Leitlinie die Indikation zur PRRT „in Einzelfällen auch ohne nachgewiesenen Progress bei symptomatischen Patienten (z. B. sekretorische NENs) gestellt werden, die durch konventionelle Somatostatin-Analoga nicht suffizient zu kontrollieren sind. Sowohl für ^{177}Lu -DOTATATE als auch ^{90}Y -DOTATOC wurde in zwei prospektiven Phase-II-Studien per validierten Erhebungsbögen (EuroQoL, EQ-5 D, EORTC QLQ-C30) an ausreichend großen Kollektiven ein symptomatisches Ansprechen und eine Verbesserung der Lebensqualität auf PRRT in etwa der Hälfte der Patienten gefunden (dies auch bei Patienten, die auf konventionelle Somatostatin-Analoga nicht ausreichend angesprochen hatten).“⁷

Die voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten sollte mehr als drei bis sechs Monate betragen und der Patient sollte einen Karnofsky-Index > 50% und/oder ECOG \geq 2 aufweisen.⁶

1.2 Nebenwirkungen der PRRT

Auch wenn die PRRT als eine relativ nebenwirkungsarme Therapieform gilt, birgt sie dennoch gewisse Risiken, die durch bestimmte Faktoren wie z.B. vorausgegangene myelotoxische Chemotherapie erhöht werden können.⁶ Zu den möglichen Nebenwirkungen (Grad 3-4 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)) gehören Übelkeit und Erbrechen sowie Verdauungsbeschwerden während oder kurz nach Verabreichung der Aminosäurekoinfusion zur Nephroprotektion bei bis zu 25% der Patienten (s. Abschnitt 1.2.3).^{15,16,17,18} Bei unter 15% kommt es zu einer vorübergehenden (eventuell auch längerfristigen Verschlechterung) der Blutbildung (Abnahme der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten), bei bis zu 10% der Patienten kommt es zu einem mehrwöchigen Fatigue-Syndrom. Weiterhin kann es bei prätherapeutisch normaler Nierenfunktion nach wiederholten PRRT-Zyklen trotz Nephroprotektion bei bis zu 5% der Patienten zu schweren Nierenfunktionseinschränkungen kommen, was aber insbesondere für mit $^{90}\text{Yttrium}$ (^{90}Y) markierte Somatostatinanaloga gilt – für $^{177}\text{Lutetium}$ (^{177}Lu) ist nur eine geringe Nephrotoxizität anzunehmen.^{6,15,16,18,19} Auch scheint die Rate an schweren vorübergehenden Blutbildungsstörungen unter ^{177}Lu geringer zu sein.²⁰

1.2.1 Ausschlusskriterien für die Durchführung einer PRRT

Bei Vorliegen von somatostatinrezeptor-negativen Tumoren bzw. progredienten Tumorerläsionen ohne adäquaten Rezeptorbesatz sollte keine PRRT durchgeführt werden. Des Weiteren stellen laut DGN eine Kreatinin-Clearance < 40-50ml/min, Schwangerschaft/Stillzeit, Leukozyten < 2G/l, Thrombozyten < 75G/l, Hämoglobin < 8g/dl und/oder Bilirubin > 3mg/dl, Albumin < 30g/l sowie Quick < 60% Ausschlusskriterien für die Durchführung einer PRRT dar. Auch bei Vorliegen einer schweren Infektsymptomatik sowie einer schweren Herzinsuffizienz NYHA III/IV sollte von der Durchführung einer PRRT abgesehen werden, bei schwerer Karzinoidherzerkrankung sollte ein Klappenersatz vor PRRT interdisziplinär diskutiert werden.⁶

1.2.2 Die Rolle der Niere

Das Risiko für renale Toxizität unter PRRT ist laut M. Gotthardt bei Hypertonus, Diabetes und hohem Lebensalter erhöht.²¹ Allerdings liegen auch Daten vor, die diese These nur bedingt unterstützen (Bodei et al).²² Des Weiteren scheint zahlreichen Autoren zufolge ⁹⁰Y eine höhere Nephrotoxizität als ¹⁷⁷Lu aufzuweisen.^{15,16,18,19}

Prinzipiell lässt sich sagen, dass bei Radionukliden die Toxizität stark mit der Art des Radiopharmakons und des Radionuklids zusammenhängt. „Je nach Größe werden sie glomerulär filtriert und anschließend in den Tubuli reabsorbiert“, wofür vorrangig das Scavenger-Rezeptorsystem Megalin/Cubilin zuständig ist.²¹ Es wird vermutet, dass die Aufnahme der Proteine anhängig von Ladung, Ladungsverteilung und Konfiguration erfolgt.²³

Durch die tubuläre Reabsorption kommt es zu einer erhöhten renalen Strahlenexposition. Die bei den Therapien erreichten Organdosen stellen vor allem für die Glomeruli eine Gefahr dar, da diese im Gegensatz zu den Tubuli keine hohe Regenerationsfähigkeit besitzen und sehr strahlensensitiv sind.^{6,21} Aus diesem Grund stellen die Nieren bei der PRRT ein dosislimitierendes Organ dar und es werden intratherapeutische Maßnahmen zur Nephroprotektion empfohlen.

1.2.3 Intratherapeutische Nephroprotektion und im Rahmen der PRRT zu ergreifende Maßnahmen

Man macht sich bei der Therapie mit radioaktiv markierten Somatostatinrezeptoranaloga die Erkenntnis zunutze, dass basische Aminosäuren die tubuläre Reabsorption von Proteinen hemmen.^{24,25} Bei therapiebegleitender Gabe von Lysin und/oder Arginin kann die Niere effizient geschützt und höhere Therapieaktivitäten bei gleichzeitiger Reduktion der Gefahr von Nierenfunktionsverlusten verabreicht werden. In der Literatur wird von einer Verringerung der renalen Strahlendosis um über 50% ausgegangen.²⁴ Da es durch die Aminosäureinfusion allerdings zu Übelkeit, Elektrolyt- (v. a. Kalium) und pH-Wert-Verschiebungen kommen kann, sollten bereits prätherapeutisch Antiemetika und potente Kortikosteroide verabreicht werden sowie im Verlauf regelmäßige Laborkontrollen erfolgen.

Als Alternative oder in Kombination mit der Aminosäureinfusion kann ein gelatinebasierter Plasmaexpander eingesetzt werden,²⁵ wodurch die renale Aufnahme des radioaktiv markierten Somatostatinanalogons um ca. 45% gemindert wird.²⁴

Da relevante Harnabflussstörungen zu einer verlängerten Retention des Radiopharmakons in der Niere führen und somit das Risiko für renale Toxizität erhöhen, sollten die Ursachen hierfür wenn möglich noch vor Therapiebeginn beseitigt werden.⁶

Neben einer eingeschränkten Nierenfunktion wird das Risiko einer therapieinduzierten Nierenfunktionseinschränkung durch höheres Lebensalter, Hypertonie, unkontrollierten oder langjährigen Diabetes, Einzelniere oder vorausgegangene nephrotoxische Chemotherapie erhöht.¹⁶

Maßnahmen, die bei vorhandenen Risikofaktoren ergriffen werden können, sind beispielsweise ausgiebige Hydrierung und ggf. Diuretika zur Abflussbeschleunigung bei verzögertem Harnabfluss, die Bevorzugung ¹⁷⁷Lu-basierter Therapieschemata und/ oder Dosisfraktionierung.²⁶

Letztendlich erlaubt eine Minimierung der Risiken für Nephrotoxizität die Gabe von insgesamt höheren Therapieaktivitäten, was in höheren Tumordosen und somit vermutlich einer größeren Effektivität der PRRT resultiert.

1.3 Erforderliche Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion

Vor Therapiebeginn sollten nach aktueller DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) zur PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumore aktuelle Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin und abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ggf. Cystatin C) vom Tag oder Vortag des PRRT-Zyklus vorliegen. Es wird ergänzt, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Risikofaktoren für renale Toxizität exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in Form einer Nierenzintigraphie mit Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder tubulären Extraktionsrate (TER) zu bevorzugen sind.⁶ Zusätzlich wird jedoch ohnehin vor Durchführung des ersten PRRT-Zyklus ein aktuelles Nierenzintigramm (nicht älter als zwei Wochen vor Therapiebeginn) gefordert.⁶

1.3.1 Serumkreatinin

Das Serumkreatinin eignet sich als indirektes Maß für die GFR. Als abhängig von der Muskelmasse konstant anfallendes Abbauprodukt, das renal eliminiert und kaum aktiv ausgeschieden oder rückresorbiert wird, ist über den Serumkreatininwert ein Rückschluss auf die GFR möglich. Die Eliminierung resultiert hauptsächlich aus der Menge des Primärfiltrates.

Ein Anstieg des Serumkreatinins erfolgt allerdings erst ab einer Reduktion der GFR von 50% oder mehr. Im kreatininblinden Bereich liegt der Serumkreatininwert noch im Normbereich, die Nierenleistung kann aber schon stark eingeschränkt sein.

Des Weiteren entsteht dadurch, dass in gewissem Maße kompensatorisch eine tubuläre Sekretion von Kreatinin auftritt, eine Verfälschung der Werte im Sinne einer zu gut eingestuften Nierenfunktion. Dies fällt besonders bei niedriger GFR ins Gewicht.

Weitere Störfaktoren stellen hohe Proteinzufuhr, hohe Muskelmasse und schwere körperliche Arbeit dar, welche zu falsch hohen Werten führen. Zu falsch niedrigen Werten kommt es durch geringe Muskelmasse.^{27,28}

1.3.2 GFR

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die GFR. Sie stellt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen dar und kann auf verschiedene Arten bestimmt werden.

1.3.2.1 Kreatinin-Clearance

Eine Möglichkeit zur Ermittlung der GFR ist die Bestimmung der Kreatinin-Clearance - dem Plasmavolumen, welches innerhalb einer bestimmten Zeit (üblicherweise pro Minute) vom Kreatinin bereinigt wird. Da Kreatinin nahezu rein renal eliminiert wird, ohne aktiv ausgeschieden oder rückresorbiert zu werden, ist ein Rückschluss auf die Menge des Primärharns möglich. Bei den zur Bestimmung benötigten Parametern handelt es sich um die Serumkreatinin-Konzentration, die Kreatininkonzentration im Sammelurin (üblicherweise 24 Stunden Sammelzeit), das Volumen des Sammelurins zur Ermittlung des Harnzeitvolumens in ml/min und den Korrekturfaktor F, bezogen auf 1,73m² der Körperoberfläche (F = 1,73m²/Körperoberfläche).

Formel zur Berechnung der Kreatininclearance

$$*Cl_{Kr} = V_U \times c(Cr)_U / c(Cr)_{Plasma} \times F$$

Cl_{Kr} = Kreatininclearance ; V_U = Urinvolumen; $c(Cr)_U$ = Kreatininkonzentration im Urin; $c(Cr)_{Plasma}$ = Kreatininkonzentration im Blutserum; F = Korrekturfaktor

Formel 1: Berechnung der Kreatininclearance²⁹

Da die Kreatinin-Clearance unter anderem mit Geschlecht, Alter und Körperoberfläche variiert, existieren jeweils daran angepasste Referenzbereiche.

Wie schon in Punkt 1.3.1 thematisiert, ist das Serumkreatinin aber durchaus anfällig für Störfaktoren, sodass dementsprechend auch die Kreatinin-Clearance beispielsweise durch Ernährungsgewohnheiten, Körperstatur oder anderes verfälscht werden kann.

Eine weitere wesentliche Fehlerquelle ist die Urinsammlung, welche sich im klinischen Alltag oft schwierig gestaltet. Durch Unverständnis, Noncompliance oder Unpraktikabilität entstehen präanalytische Fehler und führen zu inkorrekten Ergebnissen.

1.3.2.2 eGFR

Bei der Berechnung der eGFR anhand des Serumkreatinins entfällt die Sammlung des Urins über 24 Stunden. Parameter von Relevanz sind neben Serumkreatinin das Alter, Geschlecht und die Hautfarbe des Patienten. Es existieren mehrere Formeln zur Berechnung der eGFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI-), Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)-, Mayo-Klinik-, Cockcroft-Gault-Formel u. a.), wobei vom Labor des Universitätsklinikums Marburg, auf dessen Daten in dieser Studie zurückgegriffen wurde, die MDRD-Formel verwendet wurde. Auch hier stellen mögliche Fehlerquellen starkes Über- oder Untergewicht, extreme Muskelmasse o. a. dar, des Weiteren können Fehleinschätzungen der GFR durch den kreatininblinden Bereich (s. 1.3.1) bedingt sein.

MDRD-Formel

$$\text{eGFR} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times 0.742 \text{ [falls weiblich]} \times 1.212 \text{ [falls schwarze Hautfarbe]}$$

S_{Cr} =Serumkreatinin

Formel 2: MDRD-Formel³⁰

Insgesamt sind die Näherungsformeln am besten für ambulante, chronisch nierenkranke Personen mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Stadium 3 und 4) validiert und werden nicht zur Berechnung der GFR bei Personen mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionseinschränkung empfohlen.³¹

Den Goldstandard zur GFR-Bestimmung stellt laut der National Kidney Foundation die Messung der Plasma- oder Urinclearance eines exogenen Filtrationsmarkers, die sogenannte measured GFR (mGFR), dar.³² Hierfür eignet sich beispielsweise die Inulinclearance unter kontinuierlicher Infusion und Einbezug von Plasma- und

Urinproben, welche allerdings aufgrund ihrer komplexen Methodik zeit- und personalintensiv und somit für die klinische Routinediagnostik nicht geeignet ist.³³ Alternativ bieten sich die GFR-Bestimmung mittels Iohexol, Iothalamat, ^{99m}Tc-Diethylentriaminpentaessigsäure (^{99m}Tc-DTPA) oder ⁵¹Chromium-Ethylendiamintetraessigsäure (⁵¹Cr-EDTA) an, wobei die Plasmaverschwindkurve der Substanz nach Einzelbolus-Injektion bestimmt wird.^{34,35}

Nichtsdestotrotz hat sich in der klinischen Routine die Bestimmung der eGFR anhand des Serumkreatinins weitestgehend durchgesetzt. Die Bestimmung der mGFR ist laut der DGN-Handlungsempfehlung zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate immer dann gerechtfertigt, wenn Zweifel an der Richtigkeit der eGFR bestehen, eine besonders hohe Zuverlässigkeit des Resultats oder seitengetrennte Bestimmung der GFR gewünscht ist. Beispielsweise kann das bei Vorliegen von chronischen Glomerulopathien, renalen Nebenwirkungen nephrotoxischer Substanzen sowie klinischem Verdacht auf eine reduzierte Nierenfunktion bei noch normwertigem Plasmakreatinin der Fall sein.³³

1.3.3 Nierenzintigraphie

Grundsätzlich kann zwischen statischer und dynamischer Nierenzintigraphie unterschieden werden. Die dynamische Nierenzintigraphie wird auch als Nierenfunktionsszintigraphie bezeichnet.

Die statische Nierenzintigraphie dient vor allem der Erkennung von Nierenparenchymschäden.

Bei der dynamischen Nierenzintigraphie werden nach Injektion eines Radiopharmakons kontinuierlich über einen definierten Zeitraum Bilder der Nieren ermittelt, von einem Computer gespeichert und ausgewertet. Sie stellt die grundlegende Untersuchungsmethode zur Beurteilung der renalen Funktion sowie der Abflussverhältnisse dar. Sowohl seitengetrennte als auch Gesamtfunktion der Nieren und die Clearance des Radiopharmakons können bestimmt werden. Des Weiteren ist es möglich, eine Aussage über die Abflussverhältnisse in den ableitenden Harnwegen zu treffen und so Abflussstörungen zu detektieren. Dies ist vor Durchführung einer PRRT von Relevanz, da durch einen verzögerten Harnabfluss die Möglichkeit besteht, dass es zu einer verlängerten Verweildauer

des Radiopharmakons kommt und somit das Risiko für Nephrotoxizität steigt.⁶ Dies wird über eine verlängerte Strahlenexposition vermittelt.

Den Goldstandard für die Clearance-Bestimmung stellt o-Iod-Hippursäure (OIH) dar, welches schneller als jedes andere bekannte Radiopharmakon ausgeschieden wird. Das darin verwendete ¹³¹Iod (¹³¹I) besitzt allerdings einen Betastrahlenanteil und eine vergleichsweise lange Halbwertszeit von acht Tagen, was zu einer hohen Strahlenbelastung führt.³⁶ Das alternativ verwendbare ¹²³I ist zwar aus strahlenhygienischer Sicht günstiger, die Beschaffung jedoch weit teurer und schwieriger, weshalb OIH heute kaum noch verwendet wird.

In der Praxis durchgesetzt hat sich vorwiegend das Radiopharmakon ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycin (^{99m}Tc-MAG3), welches rein tubulär eliminiert wird und Gammastrahlung mit einer Energie von 140/142keV emittiert. Die Strahlenbelastung durch die Untersuchung ist durch den Wegfall der Beta-Komponente und der kürzeren Halbwertszeit von sechs Stunden geringer als bei OIH.³⁷

Mittels eines Computerprogrammes werden Zeitaktivitätskurven sowie planare Bilder beider Nieren erstellt, welche die renale Aufnahme und Ausscheidung des Radiopharmakons widerspiegeln. Anhand der planaren Aufnahmen können zusätzlich die Nieren beurteilt werden. Bei nicht ausreichendem Abfluss kann ein Diuretikum appliziert werden (Furosemidbelastung). Ist der Abfluss im Anschluss noch immer nicht ausreichend, sollte der Patient zum Entleeren der Harnblase aufgefordert werden und anschließend eine Postmiktionsaufnahme angefertigt werden.

Abschließend beurteilt werden die renale Aktivitätsanflutung, die maximale Anreicherung (T^{max}) am Kurvengipfel und der Abfluss des Radiopharmakons aus den ableitenden Harnwegen. Außerdem können anhand der planaren Sequenzaufnahmen die Nieren bezüglich Lage, Form und Aktivitätsverteilung visuell beurteilt werden. Sollte die Aktivitätsabnahme der Niere in der gesamten Untersuchung (einschl. den Aufnahmen nach Applikation von Furosemid) nicht mindestens 50% betragen, ist von einer funktionell relevanten Abflussbehinderung auszugehen.

Aussagen zu der Gesamtclearance können über die TER, ein Maß für die Clearance

des Radiopharmakons ^{99m}Tc -MAG3, getroffen werden. Dies erfordert jedoch zusätzliche Blutentnahmen nach Injektion.

Exemplarische Schwachstellen der Nierenfunktionsszintigraphie sind zum einen der Zeit- und Personalaufwand: Minimal 20 Minuten entfallen für die Basisuntersuchung. Mit der Applikation eines Diuretikums kommen nochmals 15 bis 20 Minuten hinzu, wenn diese nicht primär oder während der Untersuchung erfolgte. Weiterhin kann es zu Verfälschungen der Ergebnisse durch nicht ausreichende Hydrierung des Patienten vor der Untersuchung kommen. Nicht zuletzt ist die Strahlenbelastung zu nennen: In Deutschland betragen die diagnostischen Referenzwerte für ^{99m}Tc -MAG3 100MBq.³⁸

Bei sehr schlechter Nierenfunktion kann sich die Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion und/oder des renalen Abflusses als problematisch erweisen, weiterhin gestaltet sich die Interpretation des Abflusses im Falle einer ausgeprägten Hydronephrose schwierig. Bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid und Radiopharmakon kann es auf der hydronephrotischen Seite zu einer sehr kurzen T^{\max} , gefolgt von einer horizontalen Kurve kommen, welche die Beurteilung des renalen Abflusses erschwert.³⁹

Bei reduzierter Nierenfunktion kann es laut DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) zur Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen zu einer verzögerten Füllung eines dilatierten Nierenbeckens kommen, sodass eine einseitig verminderte Nierenfunktion zur falschen Beurteilung einer Harnabflussstörung führen kann.³⁹

Findet sich eine Dilatation des Nierenhohlraumsystemes, so ist „die Analyse der Post-Furosemidkurve allein nicht aussagekräftig, da dabei vorausgesetzt würde, dass alle Nieren eine identische Funktion haben und alle Nierenbecken die gleiche Kapazität aufweisen. Zudem würde dabei nicht beachtet, ob die Blase voll oder leer ist, und der Einfluss der Schwerkraft würde ebenfalls vernachlässigt [...]“³⁹

Ebenso kann es durch unterschiedliche Auswertecomputer und zu eng gelegte Nieren-Region of Interest (ROI) zu unterschiedlichen Untersuchungsergebnissen bei derselben Nierenfunktion kommen. Es besteht laut DGN-Handlungsempfehlung „die unabdingbare Notwendigkeit für ein standardisiertes Nierenauswerteprogramm, das einfach auf allen Auswertesystemen installiert

werden kann und Daten aller Kamerahersteller verwenden kann. Ein entsprechendes Auswerteprogramm kann die Interobserver-Reproduzierbarkeit verbessern, parametrische Bilder erzeugen und die Ergebnisse verschiedener nuklearmedizinischer Institutionen vergleichen helfen.“³⁹

1.4 Erforderliche Angaben/Untersuchungen vor Beginn der PRRT

Vor Durchführung der PRRT sind neben Patientenangaben wie Alter und Geschlecht, der Begründung der Therapienotwendigkeit, der laufenden Medikation, aktuellem Blutbild (< 2 Wochen) sowie einem aktuellem Szintigramm oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/ Computertomographie (CT) (< 3 Monate) mit radioaktiv markiertem Somatostatinrezeptorliganden zur Abschätzung der Intensität der Traceranreicherung und des Erkrankungsausmaßes auch die aktuellen Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin und eGFR, ggf. Cystatin C) vom Tag oder Vortag der PRRT notwendig.⁶ Liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Risikofaktoren für renale Toxizität (s.1.2.2) vor, sind exaktere Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in Form einer Nierenzintigraphie mit Bestimmung der GFR oder TER zu bevorzugen. Weiterhin bedarf es ohnehin vor der Durchführung des ersten PRRT-Zyklus eines aktuellen Nierenzintigrammes (< 2 Wochen) einschließlich Bestimmung der TER oder GFR.

Bei hepatischem Tumorbefall sind aktuelle Leberenzym-/ -funktionswerte (AP, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Prothrombinzeit, Gesamteiweiß, Albumin) erforderlich.

Im Falle von prätherapeutisch erhöhten Biomarkern und spezifischen Tumormarkern sollten auch diese zur weiteren Therapiekontrolle erhoben werden. Der Karnofsky-Index oder ECOG-Score, die vermutete Lebenserwartung sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest sollten vor Therapiebeginn vorliegen.

Nicht zuletzt wird eine unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten über die Aufklärung zur Wirkung und zu Nebenwirkungen vor jedem PRRT-Zyklus benötigt.⁶

1.5 Literaturlage

Wie bereits in Abschnitt 1.4 erwähnt, sollen laut DGN-Handlungsempfehlungen zur PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumoren vor Durchführung der Therapie aktuelle Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin und eGFR, ggf. Cystatin C) vom Tag oder Vortag des PRRT-Zyklus vorliegen. „Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Risikofaktoren für renale Toxizität sind exakte Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in Form einer Nierenzintigraphie mit Bestimmung GFR oder TER zu bevorzugen.“ Des Weiteren wird laut den Handlungsempfehlungen ein aktuelles Nierenzintigramm vor Durchführung des ersten PRRT-Zyklus, z. B. mit ^{99m}Tc -MAG3 einschließlich Bestimmung der TER oder mit ^{99m}Tc -DTPA einschließlich Bestimmung der GFR gefordert.⁶

In der Literatur gibt es bis auf eine Arbeit von Werner et al. („The Impact of ^{177}Lu -octreotide therapy on ^{99m}Tc -MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy“) kaum Ergebnisse über die prognostische Aussagekraft der ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie zu Nierenfunktionsverlusten durch die PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumoren. Allerdings versuchten schon einige Autoren, Risikofaktoren für Nephrotoxizität unter PRRT auszumachen.

Die Arbeit aus dem Jahre 2017 von Werner et al. beschäftigt sich mit der Bedeutung der ^{99m}Tc -MAG3-Clearance zur frühen Detektion von PRRT-induzierten Änderungen der TER. Die TER von 32 Patienten wurde vor insgesamt 128 PRRT Zyklen gemessen, alterskorrigiert und auf das Potenzial hin analysiert, Verluste der eGFR (berechnet mittels Serumkreatinin) vorherzusagen. Die Ergebnisse zeigten paradoxerweise, dass Patienten mit niedriger prätherapeutischer TER eine Verbesserung der TER nach PRRT erfuhren. Stärkere Abnahmen wurden nur in Patienten mit hoher prätherapeutischer TER beobachtet. Eine weitere Erkenntnis war, dass prätherapeutische TER-Daten weniger gut als das Serumkreatinin geeignet sind, um späte Nephropathien vorherzusagen. Laut dieser Arbeit eignet sich die anhand der ^{99m}Tc -MAG3-Clearance erhobene TER vor und während PRRT nicht, um frühe Nierenfunktionsverluste und erhöhtes ein Risiko für späte Nephropathie vorherzusagen.⁴⁰

In einer Arbeit von Bodei et al. mit 807 Patienten, die jeweils ^{177}Lu , ^{90}Y oder eine Kombination aus beidem erhielten, wurde nach klinischen Parametern gesucht, welche Nierenfunktionsverluste und Knochenmarkstoxizität zuverlässig vorhersagen können. In nur 20-27% aller Fälle von Nephrotoxizität waren Risikofaktoren von Bedeutung. In der Arbeit wird zu dem Schluss gekommen, dass identifizierte Risikofaktoren sich nur bedingt (< 30%) zur Risikostratifizierung eignen, und es wird vermutet, dass eine bisher nicht identifizierte individuelle Anfälligkeit für strahlungsassoziierte Erkrankungen existiert.²²

Gupta et al. analysierten bei 47 Patienten Änderungen der GFR, des Serumkreatinins und des Blutbildes vor Therapie bis mindestens sechs Monate nach Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE. Die GFR wurde dabei sowohl mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA als auch anhand des Serumkreatinins berechnet. Patienten mit WHO Grad 1 Nephrotoxizität vor Therapie zeigten eine Zunahme des Serumkreatinins, welche im Vergleich zur Patientengruppe mit normalem prätherapeutischen Serumkreatinin signifikant höher war. Die Abnahme der Nierenfunktion, gemessen an der eGFR, schien bei Patienten mit im Vorhinein eingeschränkter Nierenfunktion erheblich größer als bei Patienten mit prätherapeutisch normaler Nierenfunktion.⁴¹

Svensson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Korrelation zwischen erniedrigter Nierenfunktion vor Therapie und höherer renaler Strahlendosis pro erhaltener Therapieaktivität besteht. Patienten mit erniedrigter Nierenfunktion entwickelten außerdem einen höheren Grad an hämatologischer Toxizität während der Behandlung mit ^{177}Lu -DOTATATE. Die Studie stützte die Verträglichkeit der PRRT bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren, allerdings schien nach den erhaltenen Ergebnissen bei Patienten mit niedrigerer Nierenfunktion das Risiko für höhere Strahlen-Absorptionsdosen unter Behandlung erhöht zu sein.⁴²

Sabet et al. kamen zu dem Fazit, dass schwerwiegende Nephrotoxizität nach PRRT mit ^{177}Lu -Octreotate zwar selten ist (1,3%), leichte Nierenfunktionseinschränkungen (GFR-Verluste > 2ml/min/m² pro Jahr) aber

häufig (43%) durch ^{99m}Tc -DTPA-Clearance aufgedeckt werden können. Die mittels Serumkreatinin definierte Nephrotoxizität entsprach in 15% der Fälle nicht der mittels GFR definierten Nephrotoxizität und führte in 12% der Patienten zu Unterschätzungen. Die kumulative verabreichte Dosis an ^{177}Lu -Ocreotate hingegen schien kein entscheidender Faktor für die Verursachung von Nierenfunktionseinschränkungen zu sein.⁴³

Insgesamt geht aus der Literatur hervor, dass es relevant erscheint, die Nierenfunktion des Patienten für die PRRT möglichst genau zu bestimmen, da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko für Toxizität führen könnte. Generell scheint die Nephrotoxizität aber schwierig vorherzusagen zu sein und die ^{99m}Tc -MAG3-Clearance eignete sich in der Arbeit von Werner et al. nicht zur Prädiktion von Nierenschäden.⁴⁰ Die Szintigraphie scheint eher an Stellenwert zu gewinnen, wenn es um die posttherapeutische Aufdeckung und Verlaufskontrolle von Nierenfunktionsverlusten geht: Hier scheint das Serumkreatinin allein zu Unterschätzungen zu führen.⁴³

2 Fragestellung und Zielsetzung

„Die klinische Wertigkeit der ^{99m}Tc -MAG3-Nierenzintigraphie vor Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) zur Prädiktion von therapieinduziertem Nierenfunktionsverlust“

Während einige Autoren auf die Relevanz genauerer Methoden als der Bestimmung des Serumkreatinins und der eGFR, wie beispielsweise die Nierenfunktionsszintigraphie hinweisen, um Nierenfunktionsverluste frühzeitig vorherzusagen und zu detektieren,⁴³ kommen andere Autoren zu dem Ergebnis, dass die ^{99m}Tc -MAG3-Clearance vor und während PRRT sich nicht als früher Prädiktor für Nierenfunktionsverluste und zur Risikoeinschätzung für eine späte Nephropathie eignet.⁴⁰

Die Frage nach der klinischen Wertigkeit der Nierenzintigraphie vor PRRT zur Prädiktion von therapieinduziertem Nierenfunktionsverlust ist durchaus berechtigt: Bei dem Verfahren kommt es zu einer Strahlenexposition des Patienten (bei 100MBq applizierter Aktivität: effektive Dosis von 0,70mSv) und es ist deutlich zeit- und kostenintensiver als die Erhebung des Serumkreatinins oder der eGFR zur Nierenfunktionsbeurteilung (s. 1.3.3). Des Weiteren ist die Beurteilung der aus der Nierenfunktionsszintigraphie gewonnenen Ergebnisse über die Nierenfunktion deutlich untersucherabhängiger als die Laborparameter Serumkreatinin oder eGFR.

Wenn die Nierenzintigraphie nicht zur Prädiktion von Nierenfunktionsverlusten oder zur Detektion von Risikofaktoren dient, wäre der Sinn einer prätherapeutischen Nierenzintigraphie, wie sie in den DGN-Handlungsempfehlungen (S1-Leitlinie) empfohlen wird, fraglich. Es könnten potenziell Strahlung, Zeit und Kosten eingespart werden.

Diese Arbeit soll durch retrospektive Analyse der Daten von Patienten der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg Klarheit in die Vorhersagekraft der ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie bezüglich Nierenfunktionsverlusten im Rahmen der PRRT mit ^{177}Lu -DOTATOC bringen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Marburg, die im Zeitraum von 2009 bis 2017 eine PRRT mit ^{177}Lu -DOTATOC erhielten.

3.2 Patientenkohorte

Von insgesamt 59 Patienten, welche in der nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg eine PRRT mit ^{177}Lu -DOTATOC erhielten, wurden die Daten retrospektiv analysiert.

3.3 Erhobene Daten

Neben Geschlecht, Geburtsdatum, Anzahl der Therapiezyklen und applizierter Aktivität pro Therapiezyklus wurden Daten zur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie (ausreichender Harnabfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme vs. ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme vs. kein ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme) (Genaueres s. 3.6.1) vor Therapie, Daten zu Serumkreatinin vor und nach jedem Therapiezyklus sowie Daten zur eGFR vor und nach jedem Therapiezyklus erhoben.

3.4 Ausschlusskriterien

Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2017 behandelt wurden, von denen jedoch die Daten zur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie vor Therapie, zum Serumkreatinin (prätherapeutisch und/oder posttherapeutisch) oder zur GFR (prätherapeutisch und/oder posttherapeutisch) unvollständig waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

3.5 Gruppierung

Tabelle 1: Gruppierung in tabellarischer Form

Name	Beschreibung	Anzahl Patienten	Untergruppe	Anzahl Patienten	
Gruppe 1	Patientendaten 1. Zyklus	59			
Gruppe 2	Patientendaten 2. Zyklus	57			
Gruppe 3	Patientendaten 3. Zyklus	39			
Gruppe 4	Patientendaten 4. Zyklus	14			
Gesamt-kollektiv	Vollständige Patientendaten von Zyklus 1 bis 3	35	^{99m} Tc-MAG3-Szintigraphie:	Ausreichender Harnabfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	27
				Ausreichender Harnabfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	5
				Kein ausreichender Harnabfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	3
Salvage	Vollständige Patientendaten von Zyklus 5 bis letzter Zyklus	7	eGFR vor 1. Zyklus	< 60ml/min/1,73m ²	5
				≥ 60ml/min/1,73m ²	30

Die erhobenen Patientendaten wurden den oben aufgeführten Gruppen zugeordnet: Gruppe 1 beinhaltet alle Daten der Patienten des ersten Zyklus der PRRT, enthalten sind also sowohl Patienten, die insgesamt nur einen Zyklus erhielten, als auch Daten des ersten Zyklus von Patienten, die zwei und mehr Zyklen erhielten.

Gruppe 2 beinhaltet alle Patientendaten zum zweiten Therapiezyklus.

Gruppe 3 beinhaltet alle erhobenen Patientendaten zum dritten Zyklus und Gruppe 4 umschließt die Patientendaten von Zyklus 4.

Vier Zyklen der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC gehören noch zum Standard-Therapie regime, alle darüber hinausgehenden Therapiezyklen werden als sogenannte Salvage-Therapie bezeichnet. In der DGN-Leitlinie zur PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumore werden für mit ¹⁷⁷Lu markierte Somatostatinanaloga (z. B. ¹⁷⁷Lu-DOTATE, ¹⁷⁷Lu-DOTATOC) drei bis fünf

Therapiezyklen empfohlen⁶. Auch für die Salvagezyklen (5, 6 u. 7) wurden die Patientendaten dokumentiert.

In der Gruppe Gesamtkollektiv wurde jeder Patient aufgeführt, von dem vollständige Daten, angefangen bei prätherapeutischen Parametern von vor Zyklus 1 bis hin zu posttherapeutischen Daten nach Zyklus 3, vorlagen.

Dies geschah, um Aussagen bezüglich der Entwicklung der Nierenfunktionsparameter im individuellen Verlauf über mehrere Zyklen treffen zu können. Die Laborparameter Serumkreatinin und eGFR sowie das Ergebnis der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie wurden zum jeweiligen Start- und Endzeitpunkt der gesamten Therapiespanne dokumentiert. Es wurden nur Patienten in diese Gruppe miteingeschlossen, von denen Daten zu allen drei Zyklen 1 bis 3 vorlagen; woraus folgt, dass Patienten, die insgesamt nur einen Therapiezyklus erhielten oder von denen erst vollständige Daten ab dem zweiten Zyklus vorlagen, nicht mit eingeschlossen wurden.

In der Gruppe Salvage wurden alle Patienten aufgeführt, welche zudem eine Salvagetherapie (mehr als vier Therapiezyklen) erhielten. Dokumentiert wurden hierbei die Laborparameter Serumkreatinin und eGFR und Ergebnis der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie vor sowie nach der Salvagetherapie.

3.6 Bewertung der Nierenfunktion

3.6.1 ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie

Vor jedem Behandlungszyklus durchliefen die Patienten in der Marburger Klinik für Nuklearmedizin eine Nierenszintigraphie mit ^{99m}Tc-MAG3. Dabei wurde eine Siemens E. Cam (Siemens, Erlangen, Deutschland) Doppelkopfkamera, ausgestattet mit Low-Energy High-Resolution Kollimatoren, verwendet.

Nach den daraus gewonnenen Erkenntnissen wurden die Patienten jeweils einer der folgenden drei Gruppen zugeordnet:

Erreichen eines ausreichenden Abflusses ohne Diuretikagabe und ohne Postmiktionsaufnahme innerhalb des Untersuchungszeitraumes vs. Erreichen eines ausreichenden Harnabflusses nach Applikation eines Diuretikums (Furosemid) u./o. nach Entleerung der Harnblase mit nachfolgender Anfertigung einer Postmiktionsaufnahme vs. kein ausreichender Abfluss nach Applikation

eines Diuretikums u./o. nach Postmiktionsaufnahme.

3.6.2 Serumkreatinin und eGFR

Vor und nach jedem erfolgten Therapiezyklus wurden das Serumkreatinin und die anhand der MDRD-Formel berechnete eGFR erhoben. Diese Laborwerte wurden mithilfe des klinikinternen Informationssystem ORBIS (Agfa HealthCare) aus den jeweiligen Patientenakten entnommen. Zu jedem Patienten wurden die Nierenfunktionsparameter direkt vor Therapiebeginn sowie im Zeitraum von etwa zwei bis vier Monaten nach Therapie erhoben.

3.7 Behandlung

Zur PRRT wurden die Patienten für mindestens 48 Stunden, in den meisten Fällen für drei Tage, in der nuklearmedizinischen Klinik stationär aufgenommen.

Am Therapietag wurde zunächst über eine Venenverweilkanüle etwa 30 Minuten vor Injektion des Radionuklids ^{177}Lu -DOTATOC eine Aminosäurelösung zur Nephroprotektion verabreicht, deren Gabe über eine Gesamtinfusionsdauer von vier Stunden auch nach Injektion des Radionuklids fortgeführt wurde. Bei der in der Marburger Klinik für Nuklearmedizin verwendeten Infusionslösung handelte es sich um eine Zusammensetzung aus 30,34g Argininhydrochlorid, 31,29g Lysinhydrochlorid, 750g Aqua ad Injectabile sowie 1000ml Natriumchloridlösung 0,9%. Prophylaktisch oder frühzeitig bei Übelkeit/Erbrechen wurden 5-HT₃-Antagonisten verabreicht.

Bei parallelem Weiterlaufen der Nephroprotektionslösung erfolgte die Injektion des Radionuklids ^{177}Lu -DOTATOC, wobei 7,4GBq pro Zyklus injiziert wurden. Ggf. erfolgte eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränktem Blutbild.

Während und nach der Therapie wurden regelmäßig die Vitalfunktionen kontrolliert.

Im Regelfall wurden drei Therapiezyklen im Abstand von acht bis zehn Wochen verabreicht. Abhängig vom Ansprechen der initialen Therapie sowie unter Beachtung der Einschlusskriterien und Kontraindikationen war die erneute Durchführung einer PRRT möglich.

Innerhalb eines Therapiezyklus wurde einmalig etwa 24 Stunden nach PRRT eine Ganzkörperszintigraphie oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)/CT durchgeführt, um die Verteilung und Aktivität des Radiopharmakons im Körper beurteilen zu können. Nachdem die vom Patienten ausgehende Strahlung unter den gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwert fiel und der Patient sich mindestens 48 Stunden stationär befand, konnte die Entlassung erfolgen.

Im Verlauf erfolgte die Durchführung eines schnittbildgebenden Verfahrens (gleiches Verfahren wie vor der PRRT) spätestens drei Monate nach Abschluss der Therapie. Bei Patienten mit hoher Tumorlast, hoher Dynamik vor Therapie oder hoher Proliferationsrate ($Ki67 > 10\%$) wurde nach zwei Zyklen PRRT ein Zwischenstaging vorzugsweise mittels PET/CT durchgeführt. Weiterhin erfolgte ein kontinuierliches ambulantes Staging alle drei bis sechs Monate in einer Spezialambulanz für neuroendokrine Tumore der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Marburg oder durch die zuweisende Klinik innerhalb des ersten Jahres nach PRRT.

Es wurde nach jedem Zyklus jeweils zwei, vier und sechs Wochen posttherapeutisch laborchemisch das Blutbild erhoben. Bei Chemotherapie in Kombination mit PRRT sowie bei Auftreten einer Grad 3 oder 4 Toxizität geschah die Blutbildkontrolle wöchentlich.

3.8 Datenauswertung

Innerhalb der Gruppen 1 bis 4 wurde jeweils die durchschnittlich applizierte Aktivität für den Zyklus berechnet (i. d. R. 7,4GBq). Die Differenz der prä- und posttherapeutischen Ergebnisse des Serumkreatinins wurde gebildet, um die Höhe der Zu-/Abnahme dieses Nierenfunktionsparameters zu bestimmen. Genauso wurde mit den Daten zur eGFR verfahren. Im Anschluss wurden die gruppenspezifischen Mittelwerte gebildet.

Des Weiteren wurden zwischen den Gruppen 1 bis 4 Vergleiche (Friedman-Test) bezüglich der erhobenen Differenzen der Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR von vor PRRT zu nach PRRT durchgeführt.

Innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv (vollständige Verlaufsdaten zu Zyklus 1-3) wurde die Differenz von erstem erhobenen Serumkreatininwert vor erster PRRT

zu letztem erhobenen Serumkreatininwert nach dritter PRRT berechnet und der Mittelwert gebildet. Ebenso wurde mit den Werten zur eGFR verfahren. Im Anschluss wurden wieder die gruppenspezifischen Mittelwerte gebildet.

Innerhalb der Gruppen Gesamtkollektiv und Salvage wurden die Patienten in einem weiteren Berechnungsschritt nochmals nach Ergebnis der prätherapeutischen ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie (für Gesamtkollektiv vor erstem, für Salvage vor fünftem Therapiezyklus) drei Untergruppen zugeordnet. Dabei handelte es sich um die bereits in Punkt 3.6.1 erläuterte Sortierung. Ausgehend von dieser Untergruppierung wurde die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR mittels Differenzbildung berechnet.

Innerhalb der Gruppe Salvage waren die Patientenzahlen nach der Sortierung so gering, dass den Ergebnissen im Verlauf nicht weiter Beachtung geschenkt wurde.

Außerdem wurde innerhalb der Gruppen Gesamtkollektiv und Salvage in einem anderen Berechnungsschritt jeweils nach eGFR vor erstem Therapiezyklus $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73^2$ vs. $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ getrennt und die Entwicklung der Nierenfunktion betrachtet. So konnte die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter von Patienten mit bereits vor Therapie eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) mit den Werten der Patienten mit nur milden Funktionseinschränkungen/normaler Nierenfunktion (eGFR $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) verglichen werden.

Anhand der GFR kann die Niereninsuffizienz in fünf Schweregrade eingeteilt werden:

Tabelle 2: Einteilung der Niereninsuffizienz nach GFR⁴⁴

Stadium	GFR in ml/min/1,73m ²	Nierenerkrankung...
1	> 89	...mit normaler Nierenfunktion
2	60-89	...mit milder Funktionseinschränkung
3	30-59	...mit moderater Funktionseinschränkung
4	15-29	...mit schwerer Funktionseinschränkung
5	< 15	Chronisches Nierenversagen

Demnach wurde die Grenze hier zwischen Stadium 2 (GFR \geq 60ml/min/1,73m²) und Stadium 3 (GFR < 60ml/min/1,73m²) der Niereninsuffizienz gesetzt.

3.9 Statistische Analyse

3.9.1 Gruppe 1-4

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde das Programm „IBM SPSS Statistics 21.0“ für Windows des Softwareherstellers International Business Machines Corporation (IBM), Sitz in Armonk (New York), verwendet.

Mit den Patientendaten aus Gruppe 1 (59 Patienten) wurde jeweils mit prätherapeutischem und posttherapeutischem Serumkreatininwert sowie der Differenz der beiden Werte ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Genauso wurde mit prätherapeutisch und posttherapeutisch erhobener eGFR sowie deren Differenz verfahren.

Von den sechs Parametern Serumkreatinin prätherapeutisch, eGFR prätherapeutisch, Kreatinin posttherapeutisch, eGFR posttherapeutisch, Differenz

Serumkreatinin und Differenz eGFR wurden in der Folge je nach Signifikanz (Signifikanzniveau 5%) entweder Median (med) mit Minimum (min.) und Maximum (max.) für $p \leq 0,05$ oder aber Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD) für $p > 0,05$ berechnet.

Nach demselben Prinzip wurde mit den Patientendaten aus Gruppe 2 (57 Patienten), Gruppe 3 (39 Patienten) und Gruppe 4 (14 Patienten) verfahren.

Anschließend wurden Gruppenvergleiche zwischen Gruppe 1 bis 4 bezüglich der Differenz des Serumkreatinins von vor PRRT zu nach PRRT sowie bezüglich der Differenz der eGFR von vor PRRT zu nach PRRT durchgeführt. Hierbei wurde der nicht-parametrische Test Friedmans Zweifach-Rangvarianzanalyse verbundener Stichproben verwendet.

3.9.2 Gesamtkollektiv und Salvage

Mit den Patientendaten aus der Gruppe Gesamtkollektiv (35 Patienten) wurde jeweils für den prätherapeutischen und posttherapeutischen Serumkreatininwert sowie die Differenz der beiden Werte ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Genauso wurde mit prätherapeutisch und posttherapeutisch erhobener eGFR sowie deren Differenz verfahren. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse der prätherapeutisch und posttherapeutisch durchgeführten ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Von den acht Parametern Serumkreatinin prätherapeutisch, eGFR prätherapeutisch, Ergebnis der ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie prätherapeutisch, Serumkreatinin posttherapeutisch, eGFR posttherapeutisch, Ergebnis der ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie posttherapeutisch, Differenz Serumkreatinin und Differenz eGFR wurden in der Folge je nach Signifikanz entweder Median (med) mit Minimum (min.) und Maximum (max.) für $p \leq 0,05$ bzw. bzw. Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD) für $p > 0,05$ berechnet.

Wegen zu geringer Patientenzahlen nach Untergruppierung wurde innerhalb der Gruppe Salvage (7 Patienten) nicht nach derselben Methodik verfahren.

3.9.3 Gesamtkollektiv sortiert nach Ergebnis der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie

Tabelle 3: Untergruppengröße nach ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie-Ergebnis

Untergruppe von Gesamtkollektiv	Patientenanzahl
ausreichender Abfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	27
ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	5
kein ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme	3

Um die Vorhersagekraft zu Nierenfunktionsverlusten der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie genauer quantifizieren zu können, wurde innerhalb der Gruppen Gesamtkollektiv und Salvage jeweils nach Ergebnis der prätherapeutisch durchgeführten ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie sortiert (vor erstem bzw. fünftem Therapiezyklus) und anschließend die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR berechnet (s. 3.6.1 u. 3.8). Die jeweilige Untergruppengröße wird in Tabelle 3 veranschaulicht. Wegen geringer Patientenzahlen nach Sortierung in die Untergruppen wurde auf die Ergebnisse der Gruppe Salvage im Verlauf nicht weiter eingegangen.

Die Sortierung nach ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie-Ergebnis wurde durchgeführt, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob das Ergebnis der prätherapeutischen Szintigraphie eine Aussage bezüglich der Entwicklung der Nierenfunktionsparameter zuließ – ob also ein schlechteres Ergebnis in der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie entsprechend eines schlechteren Harnabflusses mit einer stärkeren Zunahme des Serumkreatininwerts bzw. einer stärkeren Abnahme der eGFR nach PRRT einherging.

Die Parameter Serumkreatinin prätherapeutisch, eGFR prätherapeutisch, Kreatinin posttherapeutisch, eGFR posttherapeutisch, Differenz Serumkreatinin und Differenz eGFR wurden in den nach ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie-Ergebnis eingeteilten Untergruppen mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Anschließend wurden auch hier je nach Testergebnis jeweils Median (min.; max.) oder Mittelwert \pm SD berechnet.

3.9.4 Gesamtkollektiv sortiert nach eGFR < 60ml/min/1,73m² vs. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m²

Wie im Punkt 3.8 beschrieben, wurde die Gruppe Gesamtkollektiv nach prätherapeutischer eGFR in die zwei Untergruppen eGFR < 60ml/min/1,73m² (5 Patienten) vs. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m² (30 Patienten) unterteilt. Entsprechend der bereits in den vorausgehenden Berechnungsschritten verwendeten Methodik wurde auch hier mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft sowie dementsprechend Median (min.; max.) für $p \leq 0,05$ oder Mittelwert \pm SD für $p > 0,05$ berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der statistischen Berechnungen in tabellarischer Form

Für die in der Folge tabellarisch präsentierten Ergebnisse wird entsprechend der Signifikanz nach Shapiro-Wilk-Test entweder der Median mit Minimum und Maximum (med (min.; max.)) für $p \leq 0,05$ oder der Mittelwert mit Standardabweichung ($M \pm SD$) für $p > 0,05$ angegeben.

Das Serumkreatinin wird in mg/dl, die eGFR in ml/min/1,73m² angegeben.

4.1.1 Gruppe 1-4

Tabelle 4: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe 1 (59 Patienten)

Zyklus 1	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,91 (0,57; 1,75)	0,005
eGFR prä.	80,61 ± 21,04	0,228
Krea post.	0,89 (0,55; 1,69)	0,009
eGFR post.	82,44 ± 22,09	0,794
Differenz Krea	-0,02 (-0,28; 0,38)	0,014
Differenz eGFR	1,83 ± 11,10	0,078

Tabelle 5: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe 2 (57 Patienten)

Zyklus 2	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,89 (0,55; 1,69)	0,010
eGFR prä.	82,05 ± 21,34	0,297
Krea post.	0,89 (0,50; 4,61)	<0,001
eGFR post.	82,05 ± 24,78	0,988
Differenz Krea	< 0,01 (-0,29; 3,72)	<0,001
Differenz eGFR	< 0,01 (-77; 40)	<0,001

Tabelle 6: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe 3 (39 Patienten)

Zyklus 3	M±SD/ med(min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,83 (0,56; 1,68)	0,002
eGFR prä.	86,46 ± 20,13	0,388
Krea post.	0,89 ± 0,22	0,158
eGFR post.	82,23 ± 20,14	0,961
Differenz Krea	0,03 ± 0,10	0,330
Differenz eGFR	-4,23 ± 9,87	0,168

Tabelle 7: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe 4 (14 Patienten)

Zyklus 4	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,95 ± 0,27	0,066
eGFR prä.	84,64 ± 22,22	0,822
Krea post.	0,87 (0,64; 1,97)	0,001
eGFR post.	88,36 ± 23,68	0,407
Differenz Krea	-0,004 ± 0,12	0,134
Differenz eGFR	3,71 ± 9,50	0,096

Gruppenvergleiche zwischen Gruppe 1-4

Der Hypothesentest Friedmans Zweifach-Rangvarianzanalyse verbundener Stichproben, angewendet für die Differenz des Serumkreatinins vor PRRT zu nach PRRT, ergab eine Signifikanz von 0,523. Die Verteilungen der Differenzen der Serumkreatininwerte zwischen den Gruppen 1 bis 4 können somit als gleich angenommen werden.

Der Vergleich zwischen Gruppe 1 bis 4 bezüglich der Differenz der eGFR von vor PRRT zu nach PRRT ergab eine Signifikanz von 0,225. Dementsprechend wird auch hier die Nullhypothese beibehalten und die Verteilungen der Differenzen der eGFR zwischen den Gruppen können als gleich angenommen werden.

4.1.2 Gesamtkollektiv und Salvage

Tabelle 8: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe Gesamtkollektiv (35 Patienten)(Zyklus 1-3)

Gesamtkollektiv	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,85 (0,57; 1,75)	0,003
eGFR prä.	82,40 ± 21,11	0,495
MAG3 prä.	0 (0; 2)	< 0,001
Krea post.	0,90 ± 0,22	0,123
eGFR post.	81,00 ± 20,41	0,850
MAG3 post.	0 (0; 1)	< 0,001
Differenz Krea	0,002 ± 0,14	0,202
Differenz eGFR	-1,40 (14,71)	0,788

Tabelle 9: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe Salvage (7 Patienten) (ab Zyklus 5)

Salvage	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro- Wilk-Test
Krea prä.	0,75 ± 0,12	0,281
eGFR prä.	100,71 ± 17,35	0,202
MAG3 prä.	0 (0; 1)	< 0,001
Krea post.	0,68 ± 0,10	0,527
eGFR post.	115,86 ± 19,63	0,265
MAG3 post.	0 (0; 1)	< 0,001
Differenz Krea	-0,07 ± 0,17	0,271
Differenz eGFR	15,14 ± 22,86	0,272

4.1.3 Gesamtkollektiv sortiert nach Ergebnis der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie

Tabelle 10: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe Gesamtkollektiv sortiert nach Ergebnis der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie

Patientenanzahl Gesamtkollektiv: 35

(Kodierung 0 = ausreichender Abfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme, Patientenanzahl: 27;

Kodierung 1 = ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme, Patientenanzahl: 5;

Kodierung 2 = kein ausreichender Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme, Patientenanzahl: 3)

Gesamtkollektiv	^{99m} Tc-MAG3-Szintigraphie-Ergebnis	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert Shapiro-Wilk-Test
Krea prä.	0	0,83 ± 0,18	0,333
	1	0,86 (0,75; 1,75)	0,012
	2	1,31 ± 0,14	0,407
eGFR prä.	0	87,26 ± 17,64	0,126
	1	77,40 ± 24,04	0,557
	2	47,00 ± 10,54	0,843
Krea post.	0	0,85 ± 0,18	0,522
	1	0,80 (0,74; 1,42)	0,012
	2	1,25 ± 0,17	0,110
eGFR post.	0	84,30 ± 18,40	0,087
	1	82,20 ± 22,08	0,542
	2	49,33 ± 7,23	0,132
Differenz Krea	0	0,03 ± 0,14	0,145
	1	-0,06 (-0,33; 0,01)	0,028
	2	-0,06 ± 0,14	0,138
Differenz eGFR	0	-2,96 ± 16,29	0,129
	1	4,80 ± 4,66	0,619
	2	2,33 ± 6,66	0,583

4.1.4 Gesamtkollektiv sortiert nach eGFR < 60ml/min/1,73m² vs. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m²

Tabelle 11: Entwicklung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter in Gruppe Gesamtkollektiv (35 Patienten) sortiert nach eGFR < 60ml/min/1,73m² (5 Patienten) vs. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m² (30 Patienten)

Gesamtkollektiv eGFR < 60ml/min/1,73m²	M ± SD/ med (min.; max.)	p-Wert
Krea prä.	1,34 ± 0,28	0,875
eGFR prä.	47,40 ± 9,81	0,265
MAG3 prä.	2 (0; 2)	0,046
Krea post.	1,21 ± 0,23	0,239
eGFR post.	52,80 ± 9,45	0,793
MAG3 post.	1 (0; 1)	0,006
Differenz Krea	-0,13 ± 0,15	0,441
Differenz eGFR	5,40 ± 6,31	0,114

Gesamtkollektiv eGFR ≥ 60ml/min/1,73m²		
Krea prä.	0,82 ± 0,17	0,391
eGFR prä.	85,5 (61; >140)	0,031
MAG3 prä.	0 (0; 1)	< 0,001
Krea post.	0,85 ± 0,17	0,705
eGFR post.	85,70 ± 17,78	0,185
MAG3 post.	0 (0; 1)	< 0,001
Differenz Krea	0,02 ± 0,13	0,491
Differenz eGFR	-2,53 ± 15,46	0,354

4.2 Zusammenfassung Ergebnisse Serumkreatinin

Tabelle 12: Gruppenübersicht Ergebnisse Serumkreatinin

Gruppenname	Anzahl Patienten	Serumkreatinin prätherapeutisch	Serumkreatinin posttherapeutisch	Differenz Serumkreatinin
		M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test	M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test	M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test
Gruppe 1	59	0,91 (0,57; 1,75) p = 0,005	0,89 (0,55; 1,69) p = 0,009	-0,02 (-0,28; 0,38) p = 0,014
Gruppe 2	57	0,89 (0,55; 1,69) p = 0,010	0,89 (0,50; 4,61) p = <0,001	0,00 (-0,29; 3,72) p = <0,001
Gruppe 3	39	0,83 (0,56; 1,68) p = 0,002	0,89 ± 0,22 p = 0,158	0,03 ± 0,10 p = 0,330
Gruppe 4	14	0,95 ± 0,27 p = 0,066	0,87 (0,64; 1,97) p = 0,001	-0,004 ± 0,12 p = 0,134
Gesamtkollektiv	35	0,85 (0,57; 1,75) p = 0,003	0,90 ± 0,22 p = 0,123	0,002 ± 0,14 p = 0,202
Salvage	7	0,75 ± 0,12 p = 0,281	0,68 ± 0,10 p = 0,527	-0,07 ± 0,17 p = 0,271
Gesamtk.: ausreichender Abfluss ohne Diuretikum/Postmik. in ^{99m}Tc-MAG3- Szintigraphie	27	0,83 ± 0,18 p = 0,333	0,85 ± 0,18 p = 0,522	0,03 ± 0,14 p = 0,145
Gesamtk.: ausreichender Abfluss mit Diuretikum/Postmik. in ^{99m}Tc-MAG3- Szintigraphie	5	0,86 (0,75; 1,75) p = 0,012	0,80 (0,74; 1,42) p = 0,012	-0,06 (-0,33; 0,01) p = 0,028
Gesamtk.: kein ausreichender Abfluss mit Diuretikum/Postmik. in ^{99m}Tc-MAG3- Szintigraphie	3	1,31 ± 0,14 p = 0,407	1,25 ± 0,17 p = 0,110	-0,06 ± 0,14 p = 0,138
Gesamtk. prä. eGFR < 60ml/min/1,73m²	5	1,34 ± 0,28 p = 0,875	1,21 ± 0,23 p = 0,239	-0,13 ± 0,15 p = 0,441
Gesamtk. prä. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m²	30	0,82 ± 0,17 p = 0,391	0,85 ± 0,17 p = 0,705	0,02 ± 0,13 p = 0,401

Die Verteilungen der Differenzen zwischen den Gruppen erwiesen sich nach Friedmans zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang bei verbundenen Stichproben als identisch. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung ergab für die Differenz zwischen prä- und posttherapeutischem Serumkreatininwert zum Teil einen p-Wert ≤ 0,05, weshalb von nicht normalverteilten Daten ausgegangen wurde. Dementsprechend wurde der Friedman-Test ausgewählt, da er keine

Normalverteilung in den Daten der Stichprobe voraussetzt. Das erhaltene Ergebnis impliziert, dass sich die Anzahl der PRRT-Zyklen nicht auf die Entwicklung des Serumkreatinins auswirkt.

Wurde innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv nach ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie-Ergebnis sortiert, so lag für Patienten mit ausreichendem Abfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme der Mittelwert der Serumkreatinindifferenz bei 0,03 (\pm 0,14) mg/dl, für Patienten mit keinem ausreichenden Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme bei -0,06 (\pm 0,15) mg/dl, d. h. es zeigte sich eine Besserung der Nierenfunktion (s. Tab. 10). Den vorliegenden Berechnungen nach wurde folglich bei Patienten mit normalem Szintigraphie-Ergebnis vor PRRT im Durchschnitt eine Zunahme des Serumkreatinins verzeichnet. Dies kann als schlechtere Entwicklung gewertet werden als die Abnahme des Serumkreatinins bei pathologischem Ergebnis der Nierenszintigraphie vor PRRT.

Die Berechnungen legen nahe, dass ein verzögerter Harnabfluss nach den vorliegenden Daten der hier therapierten Patienten nicht zu einer verschlechterten Nierenfunktion unter PRRT führte. Im Gegenteil – es kam sogar zum paradoxen Effekt der Kreatininwertverbesserung bei verzögertem Harnabfluss.

Wurde innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv nach $\text{eGFR} < 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ vs. $\text{eGFR} \geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ sortiert, so lag der Mittelwert der Serumkreatinindifferenz für Patienten mit einer $\text{eGFR} < 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ vor Ersttherapie bei -0,13 (\pm 0,15) mg/dl, für Patienten mit einer $\text{eGFR} \geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ vor Ersttherapie bei 0,02 (\pm 0,13) mg/dl (s. Tab. 11).

Demnach führte auch bei dieser Sortierung innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv ein verringerter Nierendurchfluss (entsprechend hier einer $\text{eGFR} < 60\text{ml}/\text{min}/1,73^2$) vor PRRT nicht zu einer Nierenfunktionsverschlechterung nach PRRT.

Diese Berechnung unterstützt somit die Ergebnisse der Sortierung nach ^{99m}Tc -MAG3-Ergebnis innerhalb dieser Gruppe: Ein verzögerter Harnabfluss oder eine verringerte Nierendurchblutung führten in der hier durchgeführten Datenanalyse nicht zu einer Nierenfunktionsverschlechterung unter PRRT. Vielmehr kam es sowohl bei Patienten mit niedrigerer prätherapeutischer eGFR als auch bei

schlechterem Ergebnis der prätherapeutischen Nierenzintigraphie zu einer Verbesserung der Nierenfunktion nach der Behandlung. Sowohl bei Patienten mit höherer prätherapeutischer eGFR als auch bei besserem Nierenzintigraphie-Ergebnis konnte dagegen durchschnittlich ein Anstieg der Serumkreatinins entsprechend einer Verschlechterung verzeichnet werden.

4.3 Zusammenfassung Ergebnisse eGFR

Tabelle 13: Gruppenübersicht Ergebnisse eGFR

Gruppenname	Anzahl Patienten	eGFR prätherapeutisch M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test	eGFR posttherapeutisch M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test	Differenz eGFR M ± SD/ med (min.; max.) p-Wert Shapiro-Wilk-Test
Gruppe 1	59	80,61 ± 21,04 p = 0,228	82,44 ± 22,09 p = 0,794	1,83 ± 11,10 p = 0,078
Gruppe 2	57	82,05 ± 21,34 p = 0,297	82,05 ± 24,78 p = 0,988	0 (-77; 40) p = <0,001
Gruppe 3	39	86,46 ± 20,13 p = 0,388	82,23 ± 20,14 p = 0,988	-4,23 ± 9,87 p = 0,168
Gruppe 4	14	84,64 ± 22,22 p = 0,822	88,36 ± 23,68 p = 0,407	3,71 ± 9,50 p = 0,096
Gesamtkollektiv	35	82,40 ± 21,11 p = 0,495	81,00 ± 20,41 p = 0,850	-1,40 ± 14,71 p = 0,788
Salvage	7	100,71 ± 17,35 p = 0,202	115,86 ± 19,63 p = 0,265	15,14 ± 22,86 p = 0,272
Gesamtk.: ausreichender Abfluss ohne Diuretikum/Postmik. in ^{99m} Tc-MAG3-Szintigraphie	27	87,26 ± 17,64 p = 0,126	84,30 ± 18,40 p = 0,087	-2,96 ± 16,27 p = 0,129
Gesamtk.: ausreichender Abfluss mit Diuretikum/Postmik. in ^{99m} Tc-MAG3-Szintigraphie	5	77,40 ± 24,02 p = 0,557	82,20 ± 22,08 p = 0,542	4,80 ± 4,66 p = 0,619
Gesamtk.: kein ausreichender Abfluss mit Diuretikum/Postmik. in ^{99m} Tc-MAG3-Szintigraphie	3	47,00 ± 10,54 p = 0,843	49,33 ± 7,23 p = 0,132	2,33 ± 6,66 p = 0,583
Gesamtk. prä. eGFR < 60ml/min/1,73m ²	5	47,40 ± 9,81 p = 0,265	52,80 ± 9,45 p = 0,793	5,40 ± 6,31 p = 0,114
Gesamtk. prä. eGFR ≥ 60ml/min/1,73m ²	30	85,5 (61; >140) p = 0,031	85,70 ± 17,78 p = 0,185	-2,53 ± 15,46 p = 0,354

Die Verteilungen der Differenzen zwischen den Gruppen erwiesen sich nach

Friedmans zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang bei verbundenen Stichproben als identisch (Signifikanzniveau 5%). Es kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der erhaltenen PRRT-Zyklen nicht auf die Entwicklung der eGFR auswirkte.

Wurde innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv nach kodiertem ^{99m}Tc -MAG3-Ergebnis sortiert, so lag für Patienten mit ausreichendem Abfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme der Mittelwert der eGFR-Differenz bei $2,96 (\pm 16,27)$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, für Patienten mit ausreichendem Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme bei $4,80 (\pm 4,66)$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ und für die Patienten mit keinem ausreichenden Abfluss mit Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme bei $2,33 (\pm 6,66)$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (s. Tab. 10).

Bei besserem ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie-Ergebnis kam es somit durchschnittlich zu einer Abnahme der eGFR, was als schlechtere Entwicklung gewertet werden kann als die Zunahme der eGFR bei Patienten, die in der Nierenszintigraphie keinen ausreichenden Abfluss nach Diuretikagabe u./o. Postmiktionsaufnahme erreichten.

Entsprechend den Ergebnissen der Serumkreatinindifferenzen vor und nach PRRT verhalten sich auch die Ergebnisse der eGFR-Differenzen: Ein verzögerter Harnabfluss in der Nierenszintigraphie führte in dieser Datenanalyse nicht zu schlechterer Nierenfunktion nach PRRT. Im Laufe der Therapiezeit kam es zu einer Verbesserung derjenigen Patienten mit prätherapeutisch schlechterem Harnabfluss. Ein schlechteres Ergebnis in der ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie erwies sich nicht als negativ prädiktiv für die Entwicklung des Nierenfunktionsparameters eGFR.

Wurde innerhalb der Gruppe Gesamtkollektiv nach $\text{eGFR} < 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ vs. $\text{eGFR} \geq 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ sortiert, so lag der Mittelwert der eGFR-Differenz für Patienten mit einer $\text{eGFR} < 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ vor Ersttherapie bei $5,40 (\pm 6,31)$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, für Patienten mit einer $\text{eGFR} \geq 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ vor Ersttherapie bei $-2,53 (\pm 15,46)$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (s. Tab. 11). Bei den Patienten mit der niedrigeren prätherapeutischen eGFR kam es demnach zu einer Verbesserung der eGFR nach PRRT. Bei den Patienten mit der prätherapeutisch besseren eGFR dagegen kam es zu einer Verschlechterung nach PRRT. Auch diese Berechnung legt

nahe, dass eine geringere prätherapeutische Nierenfunktion, hier gemessen anhand der eGFR, in der durchgeführten Datenanalyse nicht mit größeren Nierenfunktionsverlusten im Rahmen der PRRT einherging als bei prätherapeutisch normwertiger Nierenfunktion.

5 Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse mit Bezug zur aktuellen Datenlage

Die ausgewerteten Daten deuten darauf hin, dass die ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie vor PRRT nicht zur Prädiktion von potenziell damit einhergehenden Nierenfunktionsverlusten benötigt wird: Die nach Therapie erhobenen Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR verschlechterten sich nicht im Vergleich zu den vor Therapie erhobenen Werten bei einem nicht-normalem Szintigraphie-Ergebnis. Vielmehr war das Gegenteil der Fall – die Patienten, welche vorher einen ausreichenden Abfluss ohne Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme in der prätherapeutischen Szintigraphie erreichten, zeigten durchweg eine negativere Entwicklung der Nierenfunktionsparameter als diejenigen, welche ein prätherapeutisch pathologisches ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphie-Ergebnis aufwiesen (s. Tab. 10, 12, 13).

Die Gruppen 1 bis 4 enthielten jeweils Patienten mit ansteigender Anzahl an PRRT-Zyklen. Die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter fiel mit steigender Zykluszahl nicht schlechter aus (beispielsweise in Gruppe 1 eGFR-Zunahme um im Mittel $1,83 (\pm 11,10)$ ml/min/1,73m², in Gruppe 4 eGFR-Zunahme um $3,71 (\pm 9,50)$ ml/min/1,73m² (s. Tab. 12, 13)).

In den durchgeführten Gruppenvergleichen zwischen den Gruppen 1 bis 4, die sich durch die erhaltene Zykluszahl unterschieden, zeigte sich, dass die Verteilungen der Differenzen von sowohl des Serumkreatinins als auch der eGFR zwischen den Gruppen identisch waren. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Anzahl der Therapiezyklen sich nicht auf die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter auswirkt.

Insgesamt scheint sich die PRRT mit geeigneter Vorbereitung (s. 3.7) den vorliegenden Berechnungen nach nicht negativ auf die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR auszuwirken.

Allerdings kam es in der Gruppe Gesamtkollektiv, bei der im Mittel 259,04 Tage zwischen den Laborwertabnahmen lagen, über den gesamten Zeitraum zu einer Abnahme des Mittelwerts der eGFR von $82,40 (\pm 21,11)$ ml/min/1,73m² auf $81,00 (\pm 20,41)$ ml/min/1,73m², was einer relativen Reduktion der eGFR von 1,7%

entspricht. In diese Reduktion wurde jedoch noch nicht miteinkalkuliert, dass mit fortschreitendem Alter die GFR ohnehin stetig abnimmt, weshalb die tatsächliche Abnahme vermutlich geringer ausfiel.

Die klinische Relevanz einer Reduktion der eGFR von 82,40 (\pm 21,11) ml/min/1,73m² auf 81,00 (\pm 20,41) ml/min/1,73m² ist fraglich. Eine ausgeprägte Nephrotoxizität der PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC unter Einhaltung von Maßnahmen zur Nephroprotektion konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch die Beobachtung, dass ein schlechterer Nierenabfluss mit folglich einer längeren Verweildauer des Radiopharmakons im Organismus nicht mit größeren Nierenfunktionsverlusten einherging, spricht gegen die Nephrotoxizität der PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC + Aminosäurelösung.

Gupta et al. beobachteten bei einem Kollektiv von 47 Patienten, welche zwei bis sechs Zyklen PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE erhielten, eine GFR-Abnahme von 86,8 (\pm 15,4) ml/min/1,73m² zu 66.1 (\pm 14,5) ml/min/1,73m² (23,8%) und Zunahme im Serumkreatinin von 0,86 (\pm 0,19) mg/dl zu 1,0 (\pm 0,2) mg/dl (16,3%) unter Therapie.⁴¹ Diese deutliche Verschlechterung der Nierenparameter konnte in der hier durchgeführten Datenanalyse nicht nachvollzogen werden. Des Weiteren kamen Gupta et al. zu dem Ergebnis, dass die Abnahme der Nierenfunktion nach PRRT (gemessen anhand der eGFR) stärker bei Patienten mit bereits prätherapeutisch eingeschränkter Nierenfunktion ausfiel. Auch diese Beobachtung konnte hier nicht nachvollzogen werden, vielmehr zeigte sich eine gegenteilige Entwicklung.

Bei Werner et al. wurde bei einem Kollektiv von 32 Patienten eine durchschnittliche Abnahme der TER von 3% zwischen erster und letzter Behandlung verzeichnet (im Median 370 Tage dazwischenliegend). Sie kamen in ihrer Datenanalyse zu dem Ergebnis, dass sich durch prätherapeutische Detektion der ^{99m}Tc-MAG3-Clearance keine relevanten Informationen gewinnen ließen, sowie dass sich diese nicht als Prädiktor für späteres Nierenversagen eignet.⁴⁰ Dieses Ergebnis stimmt bezüglich der nur geringen Nierenfunktionsabnahme sowie bezüglich der fehlenden Vorhersagekraft der ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie für Nierenfunktionsverluste mit den in dieser Datenanalyse erhaltenen Ergebnissen überein.

Ein möglicher Grund für die ähnlichen Resultate im Sinne einer nur gering ausgeprägten Nephrotoxizität könnte das ähnliche Therapieregime bei der Durchführung der PRRT sein: Beim injizierten Radionuklid handelte es sich um ^{177}Lu -DOTATATE/-TOC, welches über 20 bis 30 Minuten infundiert wurde. Parallel dazu wurde eine nephroprotektive Lösung verabreicht, deren Gabe bereits eine Stunde vor Injektion des Radionuklids begonnen wurde. Diese Lösung enthielt 25g Lysin und 25g Arginin gelöst in 2l isotonischer Kochsalzlösung und wurde über insgesamt vier Stunden verabreicht.⁴⁰ Die in Marburg verwendete Aminosäurelösung zur Nephroprotektion weist eine ähnliche Zusammensetzung auf (s. 3.7).

Allerdings wurde auch beim Patientenkollektiv der Datenanalyse von Gupta et al. eine nephroprotektive Aminosäurelösung bei PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE verabreicht – trotzdem wurden deutlich größere Abnahmen der Nierenfunktion nach PRRT verzeichnet.⁴¹ Die genaue Zusammensetzung der Aminosäurelösung konnte nicht nachvollzogen werden.

Sabet et al. führten eine Analyse durch, bei der die GFR-Änderung zwischen den 74 eingeschlossenen Patienten sehr unterschiedlich ausfiel; im Durchschnitt kam es jedoch zu einer Abnahme von $-2.1 (\pm 13,1)$ ml/min/1,73m² pro Jahr, die relative jährliche Reduktion betrug $-1.8 (\pm 18,9)$ %.⁴³ Auch diese GFR-Abnahme liegt, wie die in der hier vorliegenden Arbeit berechneten Werte, deutlich unter den Werten von Gupta et al. Die PRRT wurde ebenfalls mit dem Radionuklid ^{177}Lu -Ocreotid durchgeführt.

Wie bei Werner et al. wurde von Sabet et al. festgestellt, dass die klinischen Faktoren Alter, vorangegangene Chemotherapie, Diabetes, antihypertensive Medikation oder Gesamtstrahlendosis nicht mit Nierenfunktionsverlusten assoziiert waren.^{40,43}

Demgegenüber wurde von Bodei et al. nahegelegt, dass ein Screening auf Risikofaktoren wie Hypertonus und Diabetes empfehlenswert wäre, und dass bei diesen Patienten die Strahlendosis von 40Gy auf 28Gy pro Zyklus reduziert werden sollte. Es wird dazu geraten, die Therapie zu fraktionieren um die Toxizität so gering wie möglich zu halten. Allerdings wird auch angemerkt, dass weitere Studien nötig sind, um die klinische Relevanz dieser These zu evaluieren.²²

In der hier vorliegenden Arbeit deuten die Ergebnisse eher darauf hin, dass die

PRRT in Kombination mit Nephroprotektion mittels Aminosäurelösung im Durchschnitt keine wesentlichen Nierenfunktionsverluste verursacht und sich auch bei mehreren Therapiezyklen und der damit verbunden kumulativ höheren applizierten radioaktiven Aktivität keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zu nur einem Zyklus PRRT verzeichnen lässt.

Zusammenfassend liegen sowohl Daten vor, die nahelegen, dass das Risiko für Nierenfunktionsverluste durch gewisse Faktoren erhöht ist, als auch solche Daten, die den Faktoren keinen großen Stellenwert im Bezug auf Nephrotoxizität einräumen. Was alle als potentielle Risikofaktoren genannten Merkmale gemeinsam haben, ist eine Reduktion der Gesamtnierenfunktion, was zu einer längeren Verweildauer des Radiopharmakons im Körper führt. Allerdings konnte nach den hier erhaltenen Ergebnissen entweder kein nephrotoxischer Effekt (gemessen an Serumkreatinin/ eGFR) nachgewiesen werden oder aber der nephrotoxische Effekt war so gering ausgeprägt, dass die klinische Relevanz der Auswirkung auf die Nierenfunktion fraglich ist.

5.2 Fehlerquellen

Bei den Patienten, welche eine PRRT erhalten, handelt es sich in der Regel um Erkrankte, deren Zustand keine Heilung mehr erwarten lässt. Die PRRT ist eine palliative und oft additiv zu weiteren Therapien (Operation, lokale Behandlungsverfahren, Biotherapie mit Sandostatin/Interferon, Chemotherapie) angewandte Maßnahme. In diesem Setting ist es schwierig zu eruieren, welche spezifische Maßnahme zu welcher Nebenwirkung geführt hat – oft sind andere verabreichte Medikamente ebenfalls potenziell nephrotoxisch. Inwieweit also die PRRT für Nierenfunktionsveränderungen maßgeblich war, lässt sich in dieser Datenanalyse nur bedingt eruieren, da keine weiteren Details bezüglich vorherigen oder simultan laufenden Therapien der Patienten erhoben wurden. Des Weiteren weisen die Patienten meist multiple Metastasen auf, sodass eine etwaige Nierenfunktionsverschlechterung durchaus durch Tumorzerfall oder infiltratives Wachstum bedingt sein könnte.

Teilweise wurde bei Patienten unter PRRT in dieser Datenauswertung eine Verbesserung der Nierenfunktionsparameter festgestellt – der Grund für diese

Entwicklung ist unklar. Bei Werner et al. und einem Case Report von Garske et al. wurde bereits bei der gleichen Beobachtung die Hypothese aufgestellt, dass eine GFR-Verbesserung durch besseren Urinfluss wegen reduzierter Tumorlast im Falle einer Tumorverkleinerung möglich wäre.^{40,45}

Für die paradox erscheinende Nierenwertverbesserung nach PRRT bei Patienten mit prätherapeutisch eingeschränkter Nierenfunktion könnten weiterhin die Hydrierung oder das Ergreifen von anderen Gegenmaßnahmen bei akut schlechter Nierenfunktion nach Patientenaufnahme maßgeblich gewesen sein. War beispielsweise ein Patient bei der prätherapeutischen Blutentnahme noch dehydriert, so könnten im Verlauf Gegenmaßnahmen ergriffen worden sein, um wieder eine adäquate Nierenfunktion zu gewährleisten: Hydrierung in Form von Infusionen, Diuretikaapplikation u./o. ä..

Eine weitere mögliche Ursache für die Nierenwertverbesserung könnte die medikamentöse oder operative Beseitigung von Abflusshindernissen gewesen sein, beispielsweise die Reduktion oder Beseitigung einer benignen Prostatahyperplasie. Weiterhin wäre eine Verbesserung der Nierenwerte durch Absetzen nephrotoxischer Medikamente im Verlauf denkbar.

Letztendlich stellt der Serumkreatininwert und die darauf basierende Berechnung der eGFR nur eine Momentaufnahme dar und lässt nicht zwingend auf die generelle Nierenfunktion schließen. Auch die Problematik des kreatininblinden Bereichs wurde bereits in Punkt 1.3.1 thematisiert.

Es wäre interessant, in einer klinischen Studie die Wirksamkeit und potentiellen Nebenwirkungen der PRRT komplett ohne additive Therapiemaßnahmen und vor allem ohne Einnahme potenziell nephrotoxischer Medikation zu testen, bestenfalls in einem Kollektiv von Patienten mit eingeschränkter und einer Kontrollgruppe von Patienten mit normwertiger Nierenfunktion.

Daten aus der 2017 veröffentlichten internationalen Phase-III-1-Studie deuten bereits darauf hin, dass unter ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs. Ocreotid allein die Zeit bis zur Verschlechterung für den allgemeinen Gesundheitszustand, körperliche Funktionen, „role functioning“, Müdigkeit, Schmerz, Diarrhoe, krankheitsbezogene Sorgen und Körperbild signifikant länger war.¹² In der Gruppe, welche ¹⁷⁷Lu-DOTATATE erhielt, wurden keine nephrotoxischen Effekte während des Beobachtungszeitraumes festgestellt (mediane Follow-Up-Zeit: 14 Monate).¹¹

Bei einem Kollektiv von insgesamt 229 Patienten mit fortgeschritten Tumoren des Mitteldarms (116 Patienten unter ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, 113 Patienten unter Ocreotid) konnte in der randomisierten Phase-III-Studie ein Überlebensvorteil im Sinne eines 79% niedrigeren Progressions- oder Sterberisikos gegenüber Ocreotid allein verzeichnet werden.¹¹ Nichtsdestotrotz fehlen noch Daten zu Langzeitwirkungen und -nebenwirkungen, die auch die hier vorliegende Datenanalyse nicht liefern kann.

Schließlich sei noch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft der hier vorliegenden Datenanalyse durch die geringe Patientenzahl und die retrospektive Natur der Analyse (kein Nachweis von Kausalzusammenhängen, mangelnde Aufzeichnung von Confoundern, Stichprobenverzerrung etc.) limitiert ist.

5.2.1 Nierenzintigraphie

Die Nierenzintigraphie birgt generell einige potenzielle Fehlerquellen, welche schon während der eigentlichen Untersuchung, aber auch bei der Auswertung zum Tragen kommen können (s. 1.3.3).

Durch Bewegungen und falsche Lagerung des Patienten kann es zu Verfälschungen der Ergebnisse der Szintigraphie kommen. Des Weiteren kann eine nicht ausreichende Hydrierung des Patienten zu einer verlangsamten Ausscheidung führen.

Bei der Auswertung kommen weitere Faktoren zum Tragen: Normwerte der seitengetrenten Nierenfunktion liegen im Bereich zwischen 45-55%. Liegt allerdings beidseitig ein Schaden vor, können die Werte auch bei gravierenden Schäden im Normbereich liegen. Demgegenüber können Befunde außerhalb des Normalbereiches sowohl bei unkomplizierten unilateralen Doppelnieren als auch bei unilateralen Nierenparenchymschäden auftreten.³⁹

Weiterhin ergab eine Studie zur Interobserver-Reproduzierbarkeit von Abflussstörungen, dass die befundenden Ärzte bei Betrachtung identischer Bilder und Kurven zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen kommen können, was die Beurteilung des Abflusses betrifft.⁴⁶

In dieser Datenanalyse wurden die im ORBIS festgehaltenen Ergebnisse der ^{99m}Tc-MAG3-Nierenzintigraphie dokumentiert und um Berechnungen damit zu

erleichtern in eine dreistufige Ordinalskala von 0 bis 2 eingeordnet. Letztendlich wurde hierbei nur in ausreichender Abfluss ohne Diuretikum/Postmiktionsaufnahme (0), ausreichender Abfluss mit Diuretikum/Postmiktionsaufnahme (1) und kein ausreichender Abfluss nach Diuretikum/Postmiktionsaufnahme (2) unterschieden und die TER, welche in der Nuklearmedizinischen Klinik in Marburg nicht regelhaft bestimmt wurde, nicht berücksichtigt.

Kleinere Nierenpathologien konnten in dieser Auswertungstechnik nicht abgebildet werden und die Einordnung in eine der drei Gruppen erlaubte nur eine grobe Einteilung. Des Weiteren wurde zwar die Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen weitestgehend standardisiert, jedoch gab es Szintigraphiedaten, die nicht eindeutig einer Gruppe zuzuordnen waren. Letztendlich birgt auch dieser Vorgang durch subjektive Einschätzung potenzielle Fehlerquellen.

Im Laufe der Datenanalyse stellte sich heraus, dass insgesamt nur drei Patienten ein prätherapeutisches ^{99m}Tc -MAG3-Szintigraphieergebnis ohne ausreichenden Abfluss mit Diuretikum/Postmiktionsaufnahme aufwiesen. Im Grunde war dies jedoch nicht überraschend – so gilt nach DGN-Handlungsempfehlungen zur PRRT somatostatinrezeptorexprimierender Tumoren eine eingeschränkte Nierenfunktion mit „abgeschätzte[r] (z.B. gemäß MDMR-Formel) oder nuklearmedizinisch bestimmte[r] Filtrationsrate (GFR) oder tubuläre[r] Extraktionsrate (TER) <70% der altersbezogenen Norm“ als relative Kontraindikation für die Durchführung einer PRRT.⁶ Weshalb diese Patienten trotzdem therapiert wurden, konnte im Nachhinein nicht nachvollzogen werden. Letztendlich ist fraglich, inwieweit bei einer so geringen Patientenzahl in dieser Untergruppe Aussagen zu Durchschnittswerten sinnvoll sind.

5.2.2 Serumkreatinin und eGFR

In dieser Datenauswertung wurde die Nierenfunktion anhand der Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR beurteilt. Wie schon im Punkt 1.3.1 und 1.3.2 thematisiert, können die Laborwerte Serumkreatinin und eGFR jedoch durch zahlreiche Faktoren wie beispielsweise proteinreiche Ernährung oder hohe Muskelmasse verfälscht werden.

In einer Studie von Sabet et al. kam es bei anhand von Serumkreatinin beurteilter Nephrotoxizität in 15% der Fälle zu einer Abweichung von der Einschätzung mittels GFR und zu einer Unterschätzung bei 12% der Patienten.⁴³

In einer Arbeit von Levey et al. wird auf die Wichtigkeit einer akkuraten Nierenfunktionsbeobachtung mit präziseren Methoden als Serumkreatininlevel oder darauf basierten Schätzungen der GFR hingewiesen und eine GFR-Messung basierend auf der Clearance von ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, oder ^{99m}Tc-MAG3 empfohlen.⁴⁷

In der hier durchgeführten Datenanalyse wurde im Rahmen der Nierenzintigraphie mit ^{99m}Tc-MAG3 die Clearance des Radiopharmakons nicht regelhaft dokumentiert, sodass sich bei den nachfolgenden Berechnungen auf die Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin und eGFR verlassen werden musste.

Zu kritisieren an der Verwendung von eGFR-Formeln in diesem Setting ist, dass sie nur für stabile Zustände (im Steady State) gelten. Die MDRD-Formel, welche vom Marburger Labor verwendet wurde, ist nur für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion validiert (GFR < 60ml/min/1,73m²). Aktueller Laborstandard ist heutzutage normalerweise die CKD-EPI-Formel, welche besser für den oberen GFR-Bereich validiert ist.

5.3 Implikationen für die Praxis und Anregungen für weitere Forschung

Die erhaltenen Ergebnisse der hier durchgeführten retrospektiven Datenanalyse deuten darauf hin, dass ein pathologisches Ergebnis in der ^{99m}Tc-MAG3-Nierenzintigraphie vor PRRT nicht mit späteren Nierenfunktionsverlusten einhergeht. Es ist fraglich, ob sich mit der Durchführung einer Nierenzintigraphie vor PRRT relevante Informationen gewinnen lassen, die den zeitlichen, personellen und finanziellen Mehraufwand gegenüber bloßer Bestimmung der eGFR rechtfertigen. Bei Serumkreatinin- und eGFR-Bestimmung handelt es sich um eine einfache Blutentnahme mit folgender kostengünstiger Bestimmung im Labor, während die Nierenzintigraphie mit einem erheblich höheren Zeit-, Personal- und Materialkostenaufwand verbunden ist.

Die Untersuchung eignete sich in dieser Studie nicht zur Aufdeckung von Risikopatienten für Nierenfunktionsverluste im Verlauf. Diese Beobachtung könnte

mitbedingt sein durch die vermutlich nur sehr gering ausgeprägte Nephrotoxizität von ^{177}Lu -DOTATOC in Kombination mit der hier verwendeten Aminosäurelösung zur Nephroprotektion. Die scheinbar niedrigen oder fehlenden negativen Auswirkungen der Therapie sprechen ebenfalls gegen die prätherapeutische Untersuchung der Nierenfunktion mittels Nierenzintigraphie gegenüber alleiniger Serumkreatinin-/eGFR-Bestimmung.

Um die Relevanz der Nephroprotektion mittels Aminosäurelösung zu überprüfen, wären weitere klinische Studien interessant: Würde sich eine PRRT mit ^{177}Lu -DOTATOC oder einem vergleichbaren Radiopharmakon gravierender auf die Nierenfunktion auswirken, wenn die nephroprotektiven Maßnahme unterlassen würden? Aus ethischer Sicht wäre es jedoch fraglich, ob man die Patienten in der Kontrollgruppe ohne Nephroprotektion dem vermeintlichen Risiko aussetzen sollte. Wie bereits in Punkt 1.2.2 beschrieben, kann es allerdings durch die Aminosäureinfusion zu Übelkeit, Elektrolyt- (v. a. Kalium) und pH-Wertverschiebungen kommen – somit ist auch die nephroprotektive Maßnahme nicht risikofrei.

Weiterhin interessant wäre, ob die genaue Zusammensetzung der Lösung zur Nephroprotektion eine Rolle für das Outcome der Nierenfunktion spielt – eventuell könnte man diese durch Veränderungen der Zusammensetzung (weniger/mehr Aminosäure, Änderung des Verhältnisses Lysin zu Arginin o. a.) optimieren.

Insgesamt ergibt sich die Frage, ob für eine nicht/kaum nephrotoxische Therapie bei fehlender Konsequenz prätherapeutisch eine potenzielle Risikogruppe mittels aufwändiger Untersuchungstechniken aufgedeckt werden sollte.

In der hier vorliegenden Datenanalyse lieferte die Nierenzintigraphie keinen Mehrwert bezüglich der Prädiktion von Nierenfunktionseinbußen im Verlauf der PRRT. Die Literaturlage stützt die Aussage, dass sie sich durch die Möglichkeit der genaueren Clearance-Messung eher für die Verlaufskontrolle der Nierenfunktion derjenigen Patienten zu eignen scheint, bei denen eine bloße Bestimmung der eGFR nicht ausreichend ist.

6 Zusammenfassung

6.1 Deutsche Zusammenfassung

Bei der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) handelt es sich um ein Therapieverfahren, bei dem neuroendokrine Tumoren mittels eines an ein Radionuklid gekoppelten Somatostatinanalogons gezielt behandelt werden können. Hierdurch wird eine selektive Strahlentherapie der Tumorzellen unter relativer Schonung des gesunden Gewebes ermöglicht. Da die Substanz jedoch über die Nieren ausgeschieden wird, kommt es je nach Verweildauer und verwendetem Radionuklid zu einer mehr oder weniger großen Strahlenexposition des Organs mit potenziell nephrotoxischen Folgen.

In der hier vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurde anhand der Daten von 59 Patienten der Marburger Klinik für Nuklearmedizin, welche im Zeitraum zwischen 2009 bis 2017 eine PRRT mit ^{177}Lu -DOTATOC erhielten, analysiert, inwieweit sich die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Nierenzintigraphie vor PRRT zur Prädiktion von therapieinduzierten Nierenfunktionsverlusten eignet.

In der Regel wurden drei Zyklen PRRT durchgeführt. Bei insgesamt 35 Patienten konnten vollständige Datensätze zu allen drei Zyklen erhoben werden, wobei die Beurteilung der Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins sowie der eGFR erfolgte und im Zusammenhang mit dem Ergebnis der prätherapeutisch durchgeführten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Nierenzintigraphie beobachtet wurde.

Bei Patienten, welche bereits in der prätherapeutischen Nierenzintigraphie einen ausreichenden Harnabfluss ohne Applikation eines Diuretikums u./o. Postmiktionsaufnahme aufwiesen, kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins von im Mittel $0,03 (\pm 0,14)$ mg/dl und einer Abnahme der eGFR von $-2,96 (\pm 16,27)$ ml/min/1,73m². Bei Patienten, welche prätherapeutisch nur mittels Diuretikum u./o. Postmiktionsaufnahme einen ausreichenden Abfluss erreichten, kam es zu einer Abnahme des Serumkreatinins von im Median $-0,06 (-0,33; 0,01)$ mg/dl und einer Zunahme der eGFR von im Mittel $4,80 (\pm 4,66)$ ml/min/1,73m².

Bei Patienten, welche prätherapeutisch auch nach Applikation eines Diuretikums u./o. Anfertigung einer Postmiktionsaufnahme keinen ausreichenden Abfluss erreichten, wurde posttherapeutisch eine Abnahme des Serumkreatinins von $-0,06$

($\pm 0,14$) mg/dl und eine Zunahme der eGFR von $2,33 (\pm 6,66)$ ml/min/1,73m² verzeichnet.

Weiterhin wurde in prätherapeutische eGFR < 60 vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² sortiert die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter betrachtet, wobei es bei prätherapeutisch geringerer Nierenfunktion zu einer Abnahme des Serumkreatinins von $-0,13 (\pm 0,15)$ mg/dl und einer Zunahme der eGFR von $5,40 (\pm 6,31)$ ml/min/1,73m² kam. Dahingegen wurde bei prätherapeutisch besserer Nierenfunktion eine Zunahme des Serumkreatinins von $0,02 (\pm 0,13)$ mg/dl und eine Abnahme der eGFR von $-2,53 (\pm 15,46)$ ml/min/1,73m² verzeichnet.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine prätherapeutisch eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne eines verzögerten/nicht ausreichenden Abflusses in der ^{99m}Tc-MAG3-Nierenzintigraphie oder einer eingeschränkten eGFR nicht mit stärkeren posttherapeutischen Nierenfunktionsverlusten einhergeht als bei prätherapeutisch normwertiger Nierenfunktion. Paradoxerweise konnte bei vorher eingeschränkter Nierenfunktion eine Besserung im Verlauf der PRRT festgestellt werden – die Ursache hierfür bleibt fraglich; mögliche Gründe könnten beispielsweise Maßnahmen zur Beseitigung von Abflusshindernissen (z. B. medikamentöse/operative Beseitigung einer bestehenden Prostatahyperplasie), Tumorzerfall oder bessere Hydrierung der Patienten gewesen sein.

Die prätherapeutische Nierenzintigraphie eignete sich in der vorliegenden Datenanalyse nicht zur Aufdeckung von etwaigen Risikopatienten für Nierenfunktionsverluste im Verlauf. Ihr Stellenwert für diese Indikation ist aufgrund der fehlenden Relevanz der gewonnenen Informationen sowie dem im Vergleich zu einer Bestimmung der Nierenfunktionsparameter aus dem Blut erhöhtem Zeit-, Personal- und Materialkostenaufwand zweifelhaft.

Für den Fall, dass es zu einer Nierenfunktionsabnahme innerhalb der Untergruppen im Verlauf der Therapie kam, konnten nur verhältnismäßig geringgradig ausgeprägte Nierenfunktionsverluste beobachtet werden – trotz oftmals additiv erhaltener, potenziell nephrotoxischer Therapien (z. B. Chemotherapie, Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika o. ä.).

Dies spricht gegen eine ausgeprägte Nephrotoxizität der PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC unter adäquater Durchführung einer Nephroprotektion.

6.2 Englische Zusammenfassung (Summary)

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is a therapy procedure for patients with neuroendocrine tumours. A radiolabeled somatostatin analogon selectively targets the tumour cells while the healthy tissue remains relatively undamaged. However the radionuclide is excreted through the kidneys, which results in more or less radiation exposure of the organ depending on the length of stay and the radiopharmakon that is used with potentially nephrotoxic consequences.

Patient data of the institute for nuclear medicine of the Philipps-University Marburg was retrospectively analyzed to evaluate the use of ^{99m}Tc -MAG3 renal scintigraphy prior to PRRT to predict loss of renal function. 59 included patients underwent a PRRT with ^{177}Lu -DOTATOC in the period between 2009 and 2017. Serum creatinine and eGFR were detected just before and two to four months after PRRT. In addition, both the results of ^{99m}Tc -MAG3 renal scintigraphy at baseline and some of the following results in the course of therapy were documented.

Usually three cycles of PRRT were performed. Complete data sets for all three cycles were collected from a total of 35 patients. In patients who had a sufficient urine drainage without prior application of a diuretic and/or after taking a postmiction picture, there was an increase in serum creatinine of $0.03 (\pm 0.14)$ mg/dl on average and a decrease in eGFR of $-2.96 (\pm 16.27)$ ml/min/1.73m². In patients who had an adequate outflow only after the application of a diuretic and/or after taking a postmiction picture, there was a median decrease in serum creatinine of $-0.06 (-0.33; 0.01)$ mg/dl and an increase in eGFR of $4.80 (\pm 4.66)$ ml/min/1.73m² on average. With patients who did not reach an adequate outflow before their therapy started neither after application of a diuretic nor after taking a postmiction picture, a decrease in the serum creatinine of $-0.06 (\pm 0.14)$ mg/dl and an increase in the eGFR of $2.33 (\pm 6.66)$ ml/min/1.73m² after three cycles of PRRT was detected.

Furthermore, there was a separation between pretherapeutic eGFR <60 vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² being performed; the development of the renal function after three cycles PRRT was detected. With pretherapeutically lower renal function, there was an average decrease in serum creatinine of $-0.13 (\pm 0.15)$ mg/dl and an

increase in eGFR of 5.40 (\pm 6.31) ml/min/1.73m². In patients with better pretherapeutic renal function an increase in serum creatinine of 0.02 (\pm 0.13) mg/dl and a decrease in eGFR of -2.53 (\pm 15.46) ml/min/1.73m² was observed.

Overall, the results indicate that patients with worse pretherapeutic renal function (in the sense of delayed/insufficient drainage in ^{99m}Tc-MAG3 renal scintigraphy or eGFR < 60ml/min/1.73m²) did not suffer from greater posttherapeutic renal function losses than patients with pretherapeutically normal kidney function. Paradoxically, an improvement in the course of PRRT was found in patients with previously impaired kidney function – the reason remains unclear; possible reasons could be measures which were taken to remove drainage obstructions (medical/surgical removal of an existing prostate hyperplasia), tumour decay or better hydration of the patients.

In the present data analysis, pretherapeutic renal scintigraphy was not suitable for the detection of possible patients at risk for renal function losses in the course. Its importance for this indication is doubtful due to the lack of relevance of the information obtained and the increased expenditure of time, personnel and costs compared to a determination of kidney function parameters from blood.

In the event that there was a decrease in renal function within the subgroups during the course of therapy, only minor losses of renal function could be observed - despite potentially nephrotoxic therapies (e.g. chemotherapy, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, etc.) that were often added on.

This contradicts the assumption that PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTATOC leads to great renal function losses provided that nephroprotection is performed.

7 Fußnoten

1. Begum N, Maasberg S, Pape U. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *TumorDiagnostik Ther.* 2017;38(01):30-34. doi:10.1055/s-0042-124065
2. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017:1-10. doi:10.1159/000457956
3. Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.*; 2000. doi:10.1183/09031936.01.00275301
4. Anlauf M, Gerlach P, Raffel A, et al. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. Pathologie und Klassifikation. *Der Onkol.* 2011;17(7):572-582. doi:10.1007/s11377-011-0635-9
5. Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren - Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Der Onkol.* 2004;10(6):560-569. doi:10.1007/s11377-015-0007-y
6. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore. 2013:1-19.
7. Rinke A, Wiedenmann B, Auenhammer C, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol.* 2018;56:583-681. doi:https://doi.org/10.1055/a-0604-2924
8. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7). doi:10.1093/annonc/mds295
9. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7). doi:10.1093/annonc/mds267
10. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in

- Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2578-2584. doi:10.1200/JCO.2018.78.5865
11. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
 12. Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177-Lu-DOTATATE. *Am J Roentgenol*. 2018;211:1-8. doi:10.2214/AJR.18.19953
 13. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1361-1368. doi:10.2967/jnumed.111.087932
 14. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the Early Prediction of Response to Somatostatin Receptor-Mediated Radionuclide Therapy in Patients with Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1349-1356. doi:10.2967/jnumed.110.075002
 15. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu- DOTA0,Tyr3]octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-2130. doi:10.1200/JCO.2007.15.2553
 16. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: The role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1847-1856. doi:10.1007/s00259-008-0778-1
 17. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 3 Radiolabeled Somatostatin Analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(1):62-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653653>.
 18. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of Renal Function after Peptide Receptor Radiation Therapy with 90Y-DOTA0,Tyr3-Octreotide and 177Lu-DOTA0,Tyr3-Octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46(1 SUPPL.):83-92.

19. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [90Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-2423. doi:10.1200/JCO.2010.33.7873
20. Romer A, Seiler D, Marincek N, et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:214-222. doi:10.1007/s00259-013-2559-8
21. Gotthardt M. Radiogene Nephropathie. *Nukl 2010*. 2010;49(Suppl 1):59-63.
22. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):5-19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5
23. Gotthardt M, van Eerd-Vismale J, Oyen WJG, et al. Indication for Different Mechanisms of Kidney Uptake of Radiolabeled Peptides. *J Nucl Med*. 2007;48(4):596-601. doi:10.2967/jnumed.106.036020
24. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, De Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):1018-1031. doi:10.1007/s00259-009-1282-y
25. Vegt E, Wetzels JFM, Russel FGM, et al. Renal Uptake of Radiolabeled Octreotide in Human Subjects Is Efficiently Inhibited by Succinylated Gelatin. *J Nucl Med*. 2006;47(3):432-436.
26. Vegt E, Jong M De, Wetzels JFM, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: Mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1049-1058. doi:10.2967/jnumed.110.075101
27. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28(5):830-838. doi:10.1038/ki.1985.205
28. Lew SW, Bosch JP. Effect of diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(4):856-865.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1751789>.
29. Hircin E, Antwerpes F, Mayerhofer A, Ostendorf N. Kreatinin-Clearance. https://flexikon.doccheck.com/de/Kreatinin-Clearance#cite_note-1 , 10.06.2019.
 30. MDRD Study Equation | National Kidney Foundation. <https://www.kidney.org/content/mdrd-study-equation> , 10.06.2019.
 31. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl.* 2016;(Perspektiven der Urologie und Nephrologie 2016):4-9.
 32. National Kidney Foundation. GFR as a measure for kidney function. https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens_hcp_gfr , 13.07.2019.
 33. Bares R, Müller-Schauenburg W, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie): Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. *Dtsch Gesellschaft für Nukl.* 2017:1-7.
 34. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Dtsch Arztebl.* 2009;106(51-52):849-854.
doi:10.3238/arztebl.2009.0849
 35. Hilson A, Mistry R, Maisey M. 99Tcm-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol.* 1976;49(585):794-796.
doi:10.1259/0007-1285-49-585-794
 36. Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG3 as a Hippuran Replacement. *J Nucl Med.* 1986;27(1):111-116.
 37. ROTOP-Pharmaka. Gebrauchsinformation und Fachinformation: MAG-3 Kit 0,2mg. Kit für ein radioaktives Arzneimittel.
 38. Noßke D. Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen. https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-nuklearmedizin.pdf?__blob=publicationFile&v=4 , 13.07.2019.
 39. Hahn K, Pfluger T, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie): Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen. *Dtsch Gesellschaft für Nukl eV.* 2013:1-21.
 40. Werner RA, Beykan S, Higuchi T, et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy.

- Oncotarget*. 2016;7(27):41233-41241. doi:10.18632/oncotarget.9775
41. Gupta SK, Singla S, Bal C. Renal and Hematological Toxicity in Patients of Neuroendocrine Tumors After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27(9):593-599. doi:10.1089/cbr.2012.1195
 42. Svensson J, Berg G, Wängberg B, Larsson M, Forssell-Aronsson E, Bernhardt P. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):947-955. doi:10.1007/s00259-015-3001-1
 43. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(3):505-510. doi:10.1007/s00259-013-2601-x
 44. Antwerpes F, Zapp S, Christof A-M. Niereninsuffizienz. <https://flexikon.doccheck.com/de/Niereninsuffizienz> , 10.11.2019.
 45. Garske U, Sandström M, Johansson S, et al. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics*. 2012;2(5):459-471. doi:10.7150/thno.3594
 46. Tondeur M, De Palma D, Roca I, Piepsz A, Ham H. Inter-observer reproducibility in reporting on renal drainage in children with hydronephrosis: A large collaborative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):644-654. doi:10.1007/s00259-007-0641-9
 47. Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):462-478. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006

8 Alphabetisch geordnetes Literaturverzeichnis

- Anlauf M, Gerlach P, Raffel A, et al. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. Pathologie und Klassifikation. *Der Onkol.* 2011;17(7):572-582. doi:10.1007/s11377-011-0635-9
- Antwerpes F, Zapp S, Christof A-M. Niereninsuffizienz. <https://flexikon.doccheck.com/de/Niereninsuffizienz> , 10.11.2019.
- Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren - Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Der Onkol.* 2004;10(6):560-569. doi:10.1007/s11377-015-0007-y
- Bares R, Müller-Schauenburg W, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie): Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. *Dtsch Gesellschaft für Nukl.* 2017:1-7.
- Begum N, Maasberg S, Pape U. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *TumorDiagnostik Ther.* 2017;38(01):30-34. doi:10.1055/s-0042-124065
- Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(1):5-19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5
- Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med.* 2016;46(5):462-478. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006
- Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG3 as a Hippuran Replacement. *J Nucl Med.* 1986;27(1):111-116.
- Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl.* 2016;(Perspektiven der Urologie und Nephrologie 2016):4-9.
- Garske U, Sandström M, Johansson S, et al. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics.* 2012;2(5):459-471. doi:10.7150/thno.3594
- Gotthardt M. Radiogene Nephropathie. *Nukl 2010.* 2010;49(Suppl 1):59-63.

- Hahn K, Pfluger T, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie): Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen. *Dtsch Gesellschaft für Nucl eV*. 2013;1-21.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*; 2000. doi:10.1183/09031936.01.00275301
- Gotthardt M, van Eerd-Vismale J, Oyen WJG, et al. Indication for Different Mechanisms of Kidney Uptake of Radiolabeled Peptides. *J Nucl Med*. 2007;48(4):596-601. doi:10.2967/jnumed.106.036020
- Gupta SK, Singla S, Bal C. Renal and Hematological Toxicity in Patients of Neuroendocrine Tumors After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27(9):593-599. doi:10.1089/cbr.2012.1195
- Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the Early Prediction of Response to Somatostatin Receptor-Mediated Radionuclide Therapy in Patients with Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1349-1356. doi:10.2967/jnumed.110.075002
- Hilson A, Mistry R, Maisey M. ⁹⁹Tcm-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol*. 1976;49(585):794-796. doi:10.1259/0007-1285-49-585-794
- Hircin E, Antwerpes F, Mayerhofer A, Ostendorf N. Kreatinin-Clearance. https://flexikon.doccheck.com/de/Kreatinin-Clearance#cite_note-1 , 10.06.2019.
- Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-2423. doi:10.1200/JCO.2010.33.7873
- Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1361-1368. doi:10.2967/jnumed.111.087932
- Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the

radiolabeled somatostatin analog [177Lu- DOTA0,Tyr3]octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-2130.

doi:10.1200/JCO.2007.15.2553

- Lew SW, Bosch JP. Effect of diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(4):856-865.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1751789>.
- MDRD Study Equation | National Kidney Foundation.
<https://www.kidney.org/content/mdrd-study-equation> , 10.06.2019.
- Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177-Lu-DOTATATE. *Am J Roentgenol.* 2018;211:1-8. doi:10.2214/AJR.18.19953
- National Kidney Foundation. GFR as a measure for kidney function.
https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens_hcp_gfr , 13.07.2019.
- Noßke D. Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen.
https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-nuklearmedizin.pdf?__blob=publicationFile&v=4, 13.07.2019.
- Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7). doi:10.1093/annonc/mds267
- Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7).
doi:10.1093/annonc/mds295
- Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017:1-10.
doi:10.1159/000457956
- Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore. 2013:1-19.

- Rinke A, Wiedenmann B, Auenhammer C, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol.* 2018;56:583-681. doi:<https://doi.org/10.1055/a-0604-2924>
- Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, De Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(5):1018-1031. doi:10.1007/s00259-009-1282-y
- Romer A, Seiler D, Marincek N, et al. Somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:214-222. doi:10.1007/s00259-013-2559-8
- ROTOP-Pharmaka. Gebrauchsinformation und Fachinformation: MAG-3 Kit 0,2mg. Kit für ein radioaktives Arzneimittel.
- Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(3):505-510. doi:10.1007/s00259-013-2601-x
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-838. doi:10.1038/ki.1985.205
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
- Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2578-2584. doi:10.1200/JCO.2018.78.5865
- Svensson J, Berg G, Wängberg B, Larsson M, Forssell-Aronsson E, Bernhardt P. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during 177Lu-DOTATATE treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(6):947-955. doi:10.1007/s00259-015-3001-1
- Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Dtsch Arztebl.* 2009;106(51-52):849-854.

doi:10.3238/arztebl.2009.0849

- Tondeur M, De Palma D, Roca I, Piepsz A, Ham H. Inter-observer reproducibility in reporting on renal drainage in children with hydronephrosis: A large collaborative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):644-654. doi:10.1007/s00259-007-0641-9
- Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of Renal Function after Peptide Receptor Radiation Therapy with 90Y-DOTA0,Tyr3-Octreotide and 177Lu-DOTA0,Tyr3-Octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46(1 SUPPL.):83-92.
- Vegt E, Jong M De, Wetzels JFM, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: Mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1049-1058. doi:10.2967/jnumed.110.075101
- Vegt E, Wetzels JFM, Russel FGM, et al. Renal Uptake of Radiolabeled Octreotide in Human Subjects Is Efficiently Inhibited by Succinylated Gelatin. *J Nucl Med*. 2006;47(3):432-436.
- Werner RA, Beykan S, Higuchi T, et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget*. 2016;7(27):41233-41241. doi:10.18632/oncotarget.9775

9 Anhang

a Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren

In Marburg:

Bartsch, Bauer, Becker, Bösner, Brehm, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Ermisch, Geks, Grgic, Haas, Hegele, Hertl, Hofmann, Holzer, Hoyer, Kalder, Kann, Kinscherf, Kircher, Knake, Koczulla, König, Lill, Lohoff, Moll, Nenadic, Neubauer, Nimsky, Oberwinkler, Pagenstecher, Plant, Printz, Renz, Ruchholtz, Schieffer, Schröder, Schu, Sekundo, Sevinc, Sommer, Thieme, Timmermann, Verburg, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Wiesmann, Wulf, Zwiorek

In Fulda:

Isselstein, Kälble, Repp, Sasaki, Weber

In Rheine:

Meyer-Wittkopf

b Danksagung

Besonders danken möchte ich David Wilhelms für die große Unterstützung und Geduld während der Erarbeitung meiner Dissertation. Ein besonderer Dank gilt ebenso meinen Eltern Katrin und Dr. Dirk Oberbeck sowie meinen Großeltern Karin und Dr. Gerd Gerke, die mich bei allen meinen Vorhaben unterstützen und auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Danken möchte ich außerdem meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Frederik A. Verburg, der mir während der Datenerhebung und des Schreibens der Dissertation stets freundlich beratend und moralisch unterstützend mit seinem Fachwissen zur Seite stand.