

Schmerztherapie mit Radionukliden

P. Mikosch

2. Medizinische Abteilung

LK Mistelbach

Schmerzkurs Pörschach 2023



Interessenskonflikt

Kein Interessenskonflikt vorliegend

Klinische Hintergrund

- Schmerz ist bei ca. 40% aller Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ein zentrales Problem
- in der terminalen Phase leiden bis 80% der Patienten unter Schmerzen
- Mehr als 50% der Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom entwickeln Knochenmetastasen
- In 80% der Fälle treten multiple Metastasen auf
- Patienten mit Prostata-Ca und Mamma-Ca sind bei Auftreten von Knochenmetastasen derzeit nicht kurativ behandelbar
- nach Auftreten von Fernmetastasen kann die weitere Lebenserwartung mehrere Jahre betragen

Klinischer Hintergrund

Folgen ossärer Metastasierung

- Schmerzen (lokale Infiltration von Nerven, Periostreizung)
- Instabilität des Knochens - pathologische Frakturen
- Rückenmarkskompression
- Immobilität
- Knochenmarksverdrängung - Tumoranämie und Myelosuppression
- Hypercalziämie

Schmerztherapie von Knochenmetastasen

Analgetika

(Nonopioide, schwache Opioide, starke Opioide)

Chemotherapie

Chirurgie

Externe Bestrahlung

Knochenaffine Radiopharmaka

Sr - 89 Chlorid

Sm - 153 EDTMP

Re - 186 HEDP

Ho - 166 EDTMP

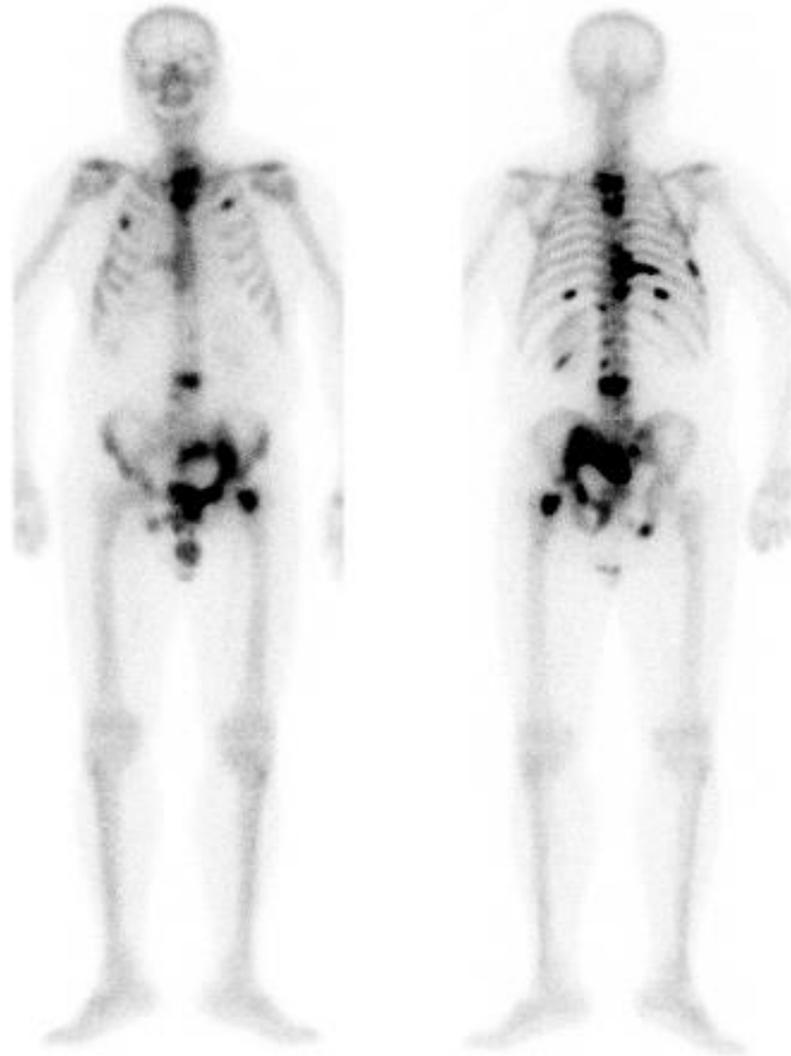
Wirkprinzip der Radionuklidtherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen (I)

- Lokale Strahlentherapie der Knochenmetastase durch die Anreicherung des Radiopharmakons infolge des pathologisch erhöhten Knochenstoffwechsels
- Einer Radionuklidtherapie sind nur Knochenmetastasen mit ausgeprägter osteoblastischer Komponente zugänglich
- Zur Indikationsstellung ist eine prätherapeutische Knochenszintigraphie in Ganzkörpertechnik notwendig

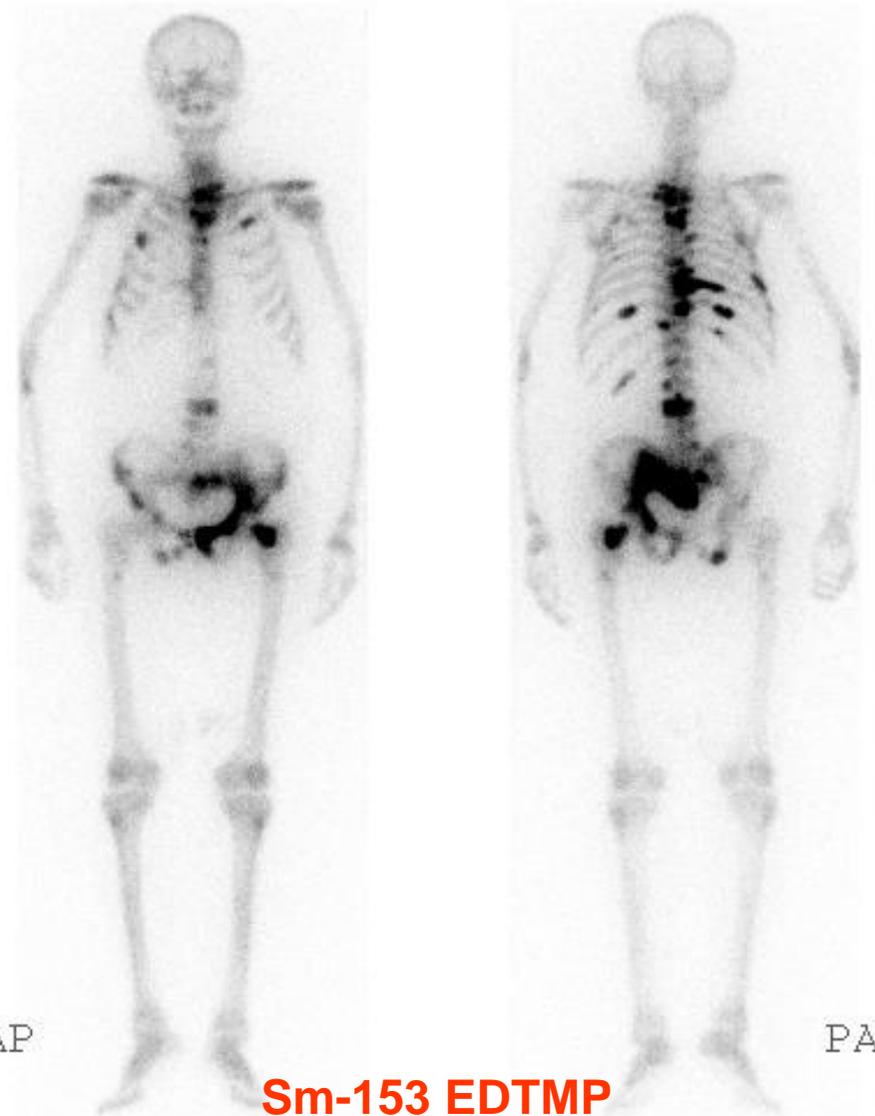
65a, männlich

Prostatakarzinom mit multiplen ossären Metastasen

palliative Schmerztherapie mit 3200 MBq Sm -153 EDTMP 2/1998



AP Tc-99m MDP PA



AP

PA

Sm-153 EDTMP

Wirkprinzip der Radionuklidtherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen (II)

- Mediatoren aus der Metastase und der leukozytären Infiltration (PTHrP, IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , TNF- β , TGF- β , FGF, PDGF, EGF, Prostaglandine) können Osteoklasten und Osteoblasten stimulieren und teilweise als **Schmerzmediator** wirken
- Die Bestrahlung führt zum **Absterben und Inaktivieren** der die Metastase umgebenden und infiltrierenden **Entzündungszellen** und **teilweise auch der Tumorzellen**
- **Verringerung der Freisetzung der Mediatoren** aus der leukozytären Infiltration und den Tumorzellen durch die Bestrahlung

Therapieziele

- Schmerzlinderung - Schmerzfreiheit
- Verminderung der Schmerzmedikation
- Aufrechterhaltung der Mobilität und Lebensqualität
- Fortbestehende Selbstständigkeit, Unabhängigkeit von Pflegepersonen
- Keine Änderung der mittleren Überlebenszeit!

Therapierichtlinien palliative Schmerztherapie

- Intraktable Schmerzen bei ausgereizter Schmerztherapie
- multiple oder diffuse Knochenmetastasierung
Absicherung bzw. Diagnose mit Knochenganzkörperzintigramm
- Leukozyten > 2400 mm³
- Thrombozyten > 60000 mm³
- Kanowski Index (KI) > 50
- Lebenserwartung > 3 Monate

Vor der Therapie Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten zur Therapiedurchführung

Therapiedurchführung

- Durchführung der Therapie mit Radiopharmaka nur in dafür eingerichteten **Therapiestationen**
- Patient hält sich bis **48 Stunden** post Therapie im geschlossenen Therapiebereich der Station auf
- Applikation des Radiopharmakons **intravenös** (Venflon)
- **Sammeln von Stuhl, Harn** zwecks abklingen in dafür vorgesehener Abklinganlage
- Bei Gabe von Sm - 153 EDTMP: Durchführung eines **posttherapeutische Knochenganzkörperszintigramms** 5 Tage post Therapie

Dosierung der Therapie

Standarddosierung

für normalgewichtige Patienten (~ 70 kg KG)

Sr-89 Chlorid	150 MBq (1,48-2,2 MBq/kg)
Sm-153 EDTMP	3000 MBq (37 MBq/kg)

Dosisanpassung

bei untergewichtigen und übergewichtigen Patienten

Therapieerfolge im Vergleich

Prostatakarzinom (1) Mammakarzinom (2) Lungenkarzinom (3)

Sr-89 Chlorid

	n	Schmerzfreiheit	Besserung	kein Effekt
Laing et al. 1991 (1)	83	22%	53 %	25%
Quilty et al. 1994 (1)	153		66,1%	33,9%
Robinson et al. 1986 (1)			75 %	25%
Robinson et al. 1989 (1)	100	10%	70%	20%
	(2) 28	17,8%	71,5%	10,7%
Porter et al. 1993 (1)			30-60%	~ 40%

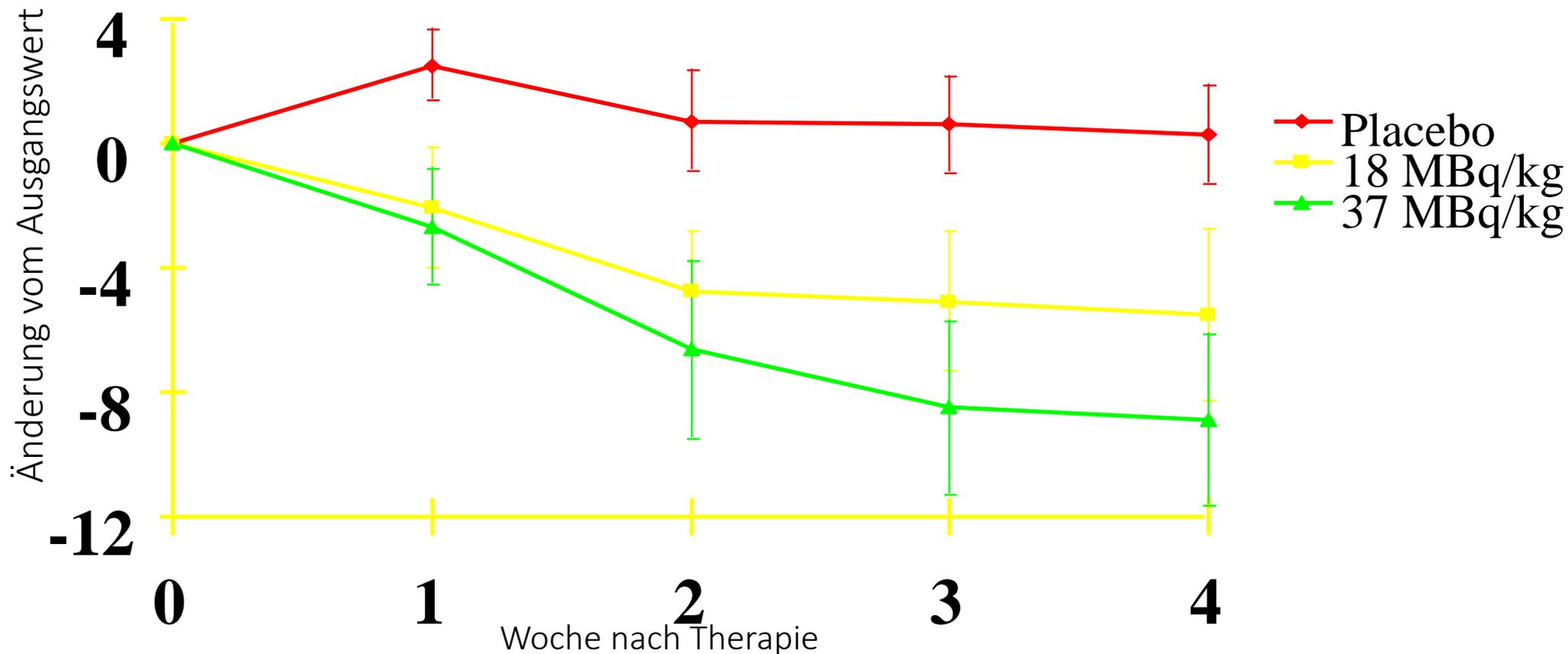
(abhängig vom Zeitpunkt post Therapie)

Sm-153 EDTMP

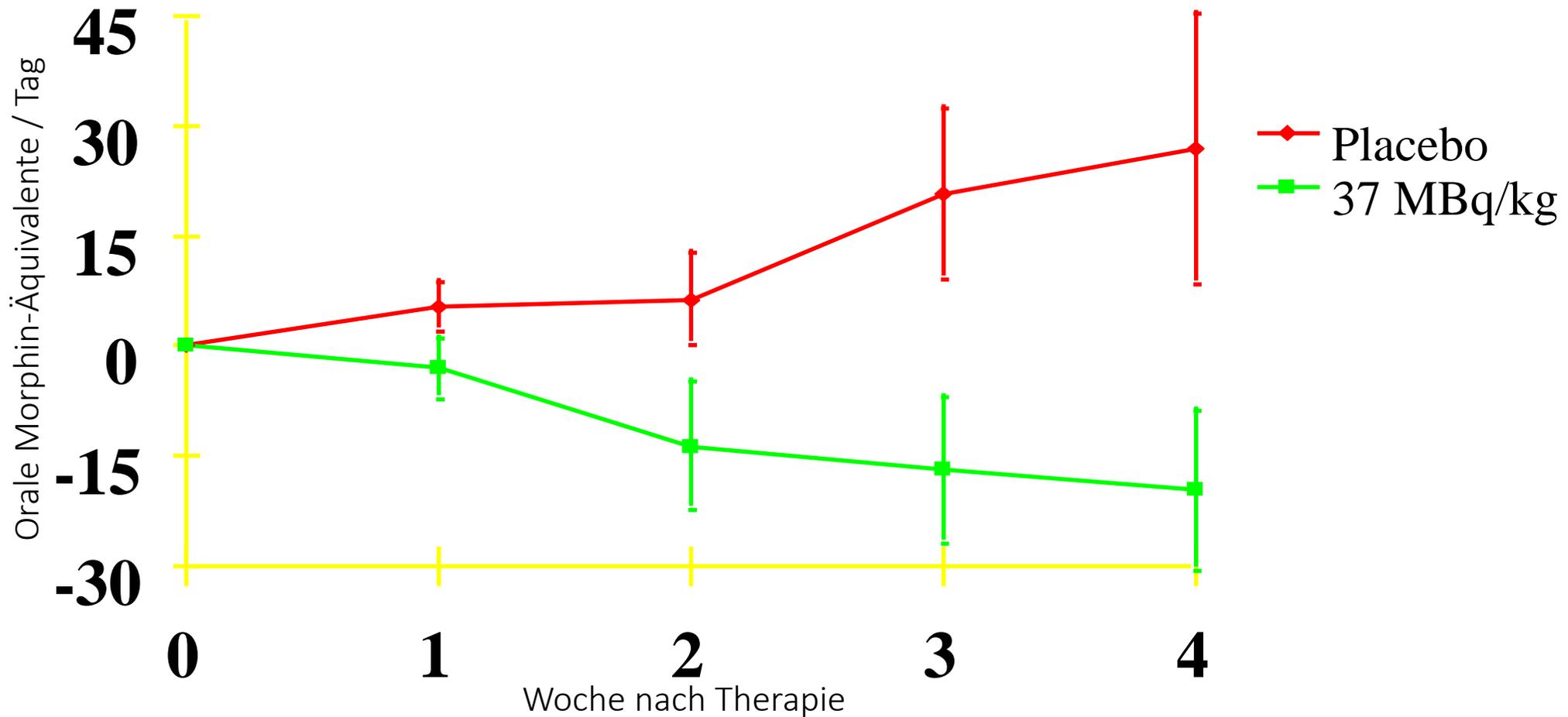
Ahounen et al. 1994 (1,2)	35	54%	36%	20%
Resche et al (1,2,3)	55 (0,5mCi/kg)	22%	33%	45%
	(1,2,3) 59 (1,0mCi/kg)	33%	37%	30%
Serafini et al (1,2,3)	118	31%	31-42%	28-38%

Schmerz in Abhängigkeit vom Ausgangswert nach Therapie mit $^{153}\text{Sm-EDTMP}$

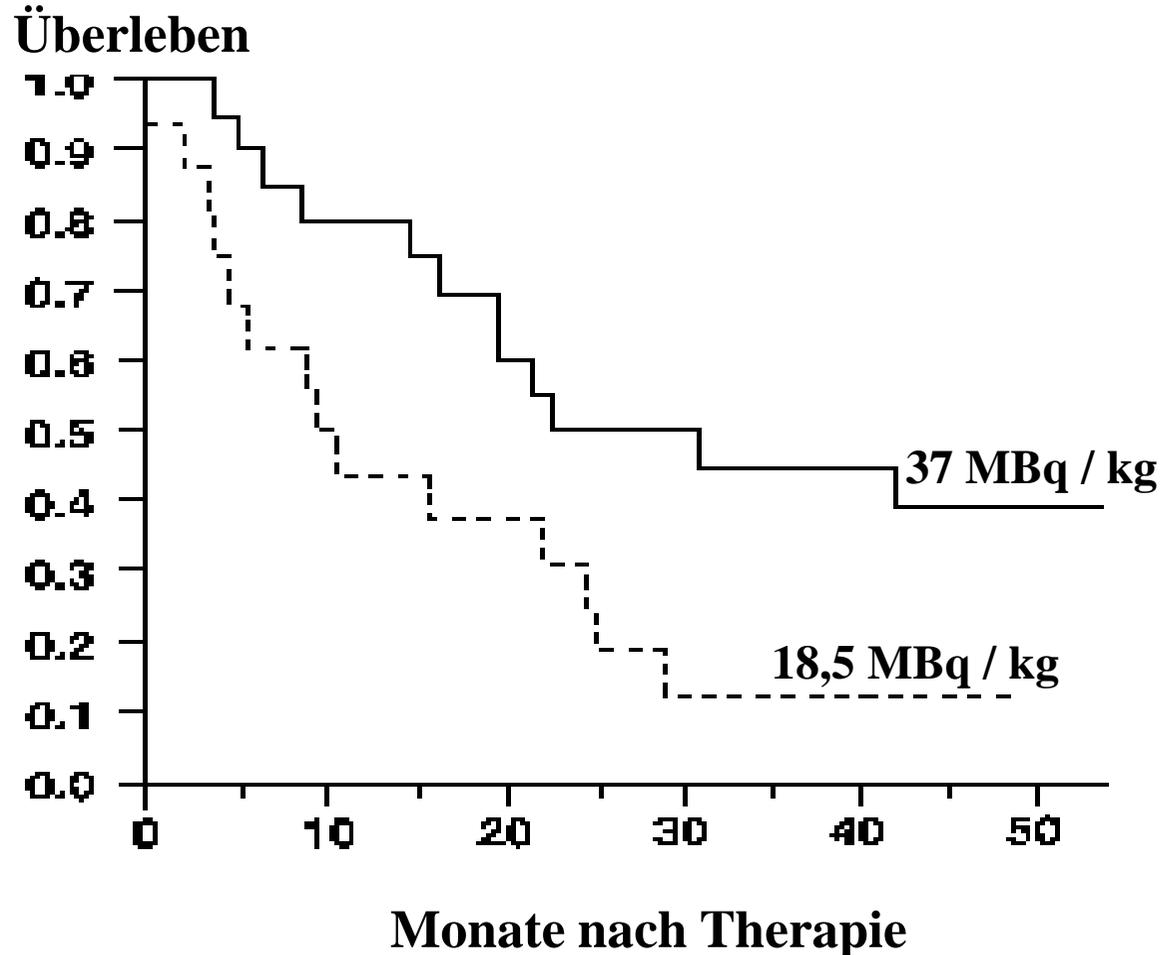
(Visuale Analog-Skala, Fläche unter der Schmerzkurve)



Schmerztherapie mit Opiaten nach Therapie mit $^{153}\text{Sm-EDTMP}$



Überleben von Patienten mit ossär metastasierendem Mamma-Ca nach Therapie mit ^{153}Sm -EDTMP



Nebenwirkungen

generell geringe Nebenwirkungsrate

Thrompzytopenie

Leukozytopenie

(Blutungsneigung, erhöhte Infektanfälligkeit)

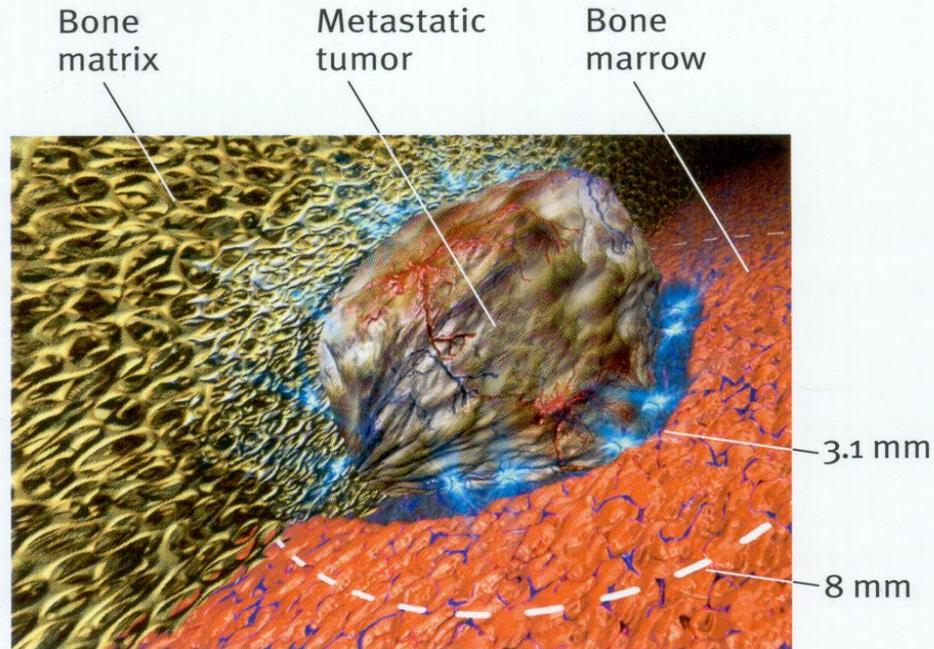
max. BB -Veränderungen 3 - 5 Wochen post Therapie Normalisierung 8 Wochen post Therapie

keine Nebenwirkungen auf

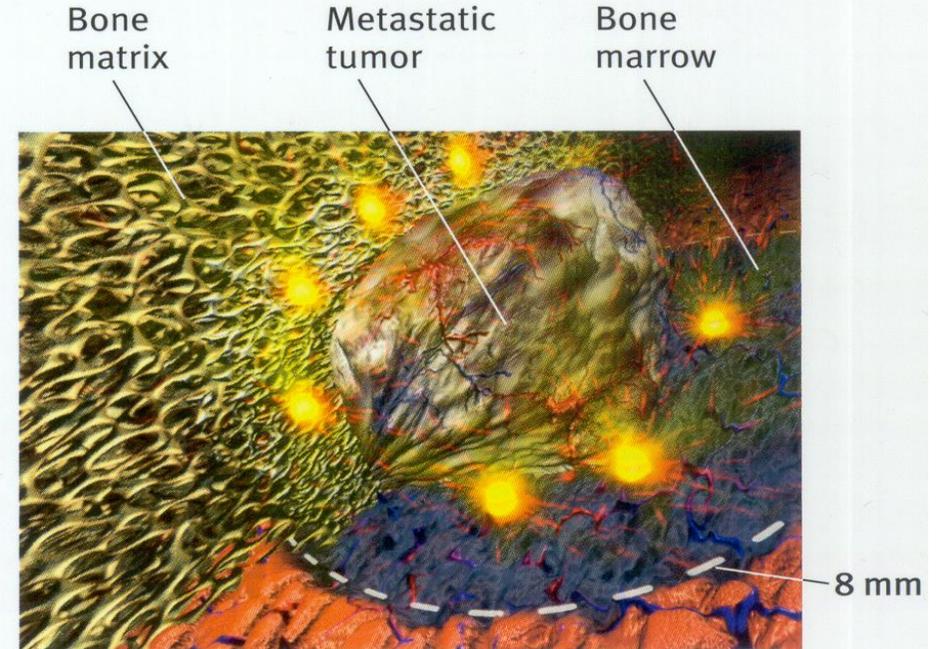
rotes Blutbild

Strahlenbelastung des Knochenmarkes

Randbereich einer Metastase



Quadramet[®] penetration is only 1.7 mm in bone and 3.1 mm in soft tissue, ensuring that surrounding normal tissues receive minimal exposure. Myelosuppression is generally reversible; most patients' blood counts reach nadir at 3–5 weeks and generally return predictably to pretreatment levels 8 weeks after administration.¹



Strontium-89 tissue penetration is 8 mm, and the long half-life of the isotope prolongs exposure to bone marrow and other tissues. Blood count nadirs are reached at 12 weeks and myelosuppression can last as long as 6 months after a single dose.²

Anzunehmender zeitlicher Verlauf des Therapieerfolges

- frühester Eintritt eines therapeutischen Effektes

Sr-89 Chlorid	10-20 Tage
---------------	------------

Sm-153 EDTMP	7 Tage
--------------	--------

- Therapiemaximum

Sr-89 Chlorid	6 Wochen
---------------	----------

Sm-153 EDTMP	4 Wochen
--------------	----------

- max. und mittlere therapeutische Wirkungsdauer

Sr-89 Chlorid	4-15 Monate (6 Monate)
---------------	------------------------

Sm-153 EDTMP	2-17 Wochen
--------------	-------------

Kontrollen nach Therapie

Kontrolle des Therapieerfolges

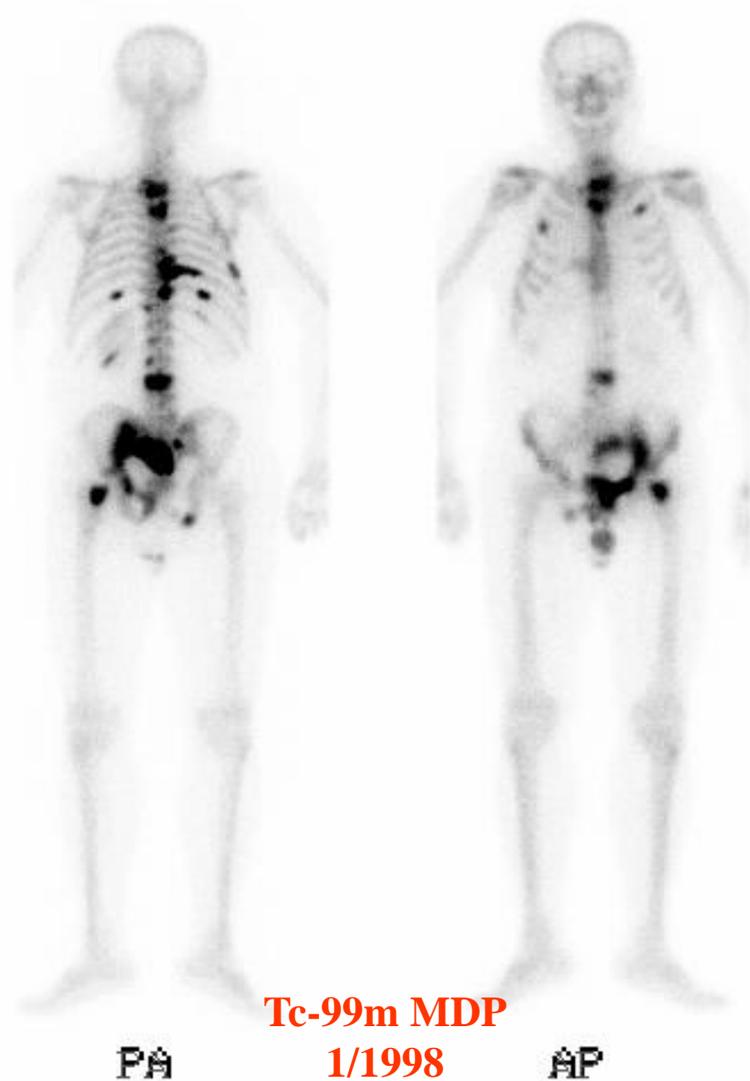
- Führung eines **Schmerztagebuches** durch den Patienten
(Schmerzintensität, Qualität und Dauer von Schlaf)
- **Nachkontrollen** durch die Schmerzambulanz
(eventuelle Reduktion der Schmerzmedikation)
- Blutbildkontrollen
- Knochenganzkörperszintigramm nach
etwa **4-6 Monaten** bei Sr-89 Chlorid
etwa **2-3 Monaten** bei Sm.153 EDTMP

Zeitlicher Mindestabstand bei Durchführung einer Wiederholungstherapie zur ersten palliativen Schmerztherapie

- Sr-89 Chlorid 3 Monate
- Sm-153 EDTMP 6 - 8 Wochen

65a, männlich

Prostatakarzinom mit multiplen ossären Metastasen, progredienter Verlauf
palliative Schmerztherapie mit 3200 MBq Sm -153 EDTMP 2/1998



Therapie von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom mit Ra-223

- Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen und Fortschreiten der Erkrankung unter Hormontherapie
 - Keine Organmetastasen oder große Lnn.-Metastasen
 - Ra-223 – Alpha-Strahler
 - 6 Gaben von Ra-223 (Xifigo[®]) in monatlichen Abständen
- => Schmerzreduktion
- => Verlängerung des Lebens möglich

Indikationsstellung zur palliativen Radionuklidtherapie

Wer? Wie? Wann? Wo?

- Voraussetzungen:
 - multiple oder diffuse Knochenmetastasen
 - positiver Uptake in Knochenszintigraphie
 - Schmerzen trotz etablierter Schmerztherapie
- Wer: betreuender Arzt/Onkologe
- Wie: Option „Radionuklidtherapie“ bedenken
- Wann: zeitgerecht
- Wo: Therapieentscheidung im Tumorboard auf der Basis einer interdisziplinären Abwägung aller möglichen Therapieoptionen

Zusammenfassung

palliative Schmerztherapie von Knochenmetastasen mit Radiopharmaka



- effektiv
- nebenwirkungsarm
- kostengünstig

Verbesserung der Lebensqualität

Erhöhung der Selbstständigkeit

Erhaltung der Mobilität

weniger Schmerzmedikation

weniger Krankenhausaufenthaltszeiten

- keine Änderung der Überlebenszeit

RSO

E i n f ü h r u n g

Die lokale Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen mittels radioaktiver Substanzen wurde erstmals von Fellingner im Jahr 1952 beschrieben.

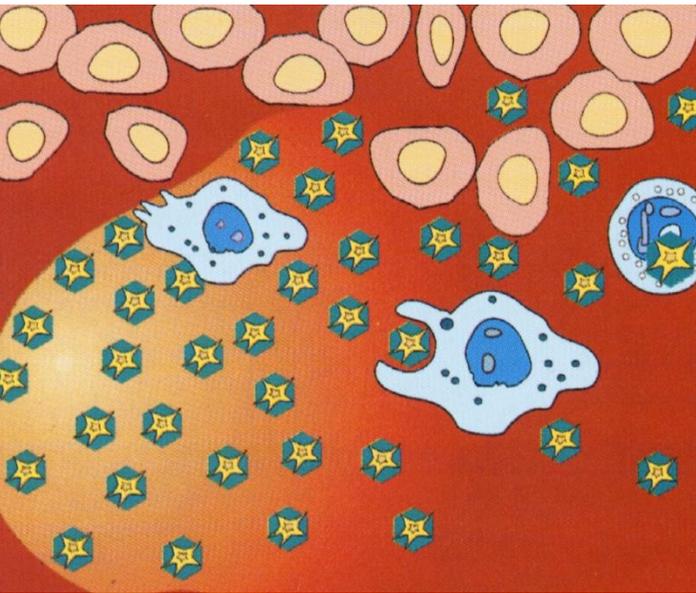
Der Begriff der **Radiosynoviorthese** wurde Anfang der 60-iger Jahre von Delbarre geprägt, abgeleitet aus dem griechischen Wort „Synovia“ (Schleimhaut) und "Orthese" (Wiederherstellung).

Die nuklearmedizinische Gelenktherapie kann somit auf eine 70-jährige Geschichte zurückblicken.

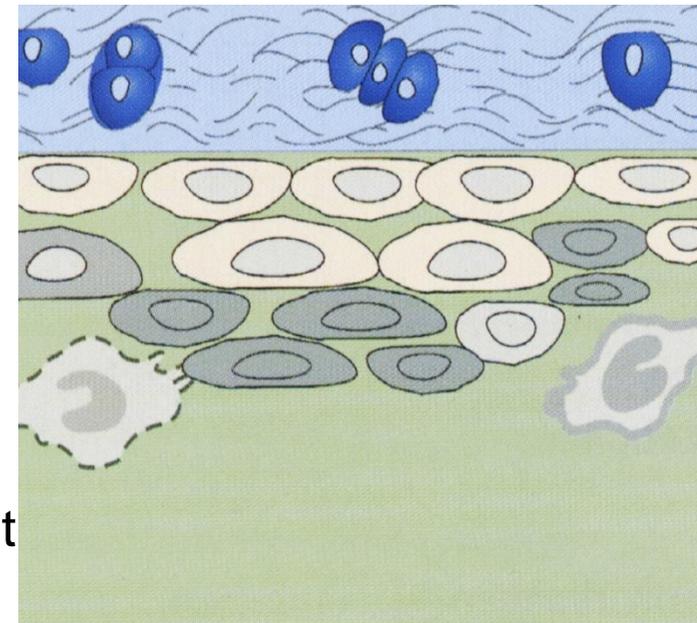
Während der letzten Jahre hat sie eine Renaissance erfahren.

Oberflächenbestrahlung

Durch die Bestrahlung kommt es zu einer Nekrose der oberflächlichen Synoviozyten, mit Fibrosierung des Stratum synoviale, eine Rückbildung der lymphoplasmazellulären Infiltrate sowie eine Fibrosierung der Synovialgefäße.



Rückgang der Entzündung
Abn. des Gelenkergusses
Abnahme der Schwellung
Abnahme von Schmerz
Zunahme der Gelenkmobilität



Radionuklidarten zur RSO

	Erbium-169	Rhenium-186	Yttrium-90
HWZ (physikalisch)	9,5 d	3,7 d	2,7d
Strahlung	Beta	Beta & Gamma	Beta
Dosierung	15 - 40 MBq	40 - 170 MBq	185 MBq
Mittlere Gewebereichweite	0.3mm	1.2mm	3.6mm
Gelenke	Kleine: MCP PIP, DIP, MTP	Mittlere: Schulter- Ellbogen- Hand- Hüftgelenk OSG, USG	Große: Knie

Indikationen

- Rheumatoide Arthritis
- Seronegative Arthritiden
- Villonoduläre Synovitis
- Arthropathie bei Hämophilie
- Unverträglichkeit von Basistherapien

- Chron. aktiv. Arthrose mit ausgeprägter Synovitis in frühen und mittleren radiologischen Stadien
- Persist. Gelenkerguß
- Kontraindik. für OP
- Nach arthroskopischer Synovektomie

Kontraindikationen

ABSOLUT

- Schwangerschaft, Laktation
- Lok. Infektionen und Hauterkrankungen im Bereich der Injektionsstelle
- Septische Gelenke
- Große Bakerzysten und solche mit Ventilmechanismus

RELATIV

- Bei nicht aktivierten (trockenen) Arthrosen
- Massive Synovialishyperthrophie
- Gekammerte Ergüsse
- Bakerzyste

Rheumatoide Arthritis



Oligoartikuläre
entzündliche
Veränderungen



Multilokulärer
arthritischer Befall



Therapieerfolge

Radiopharmakon	Anwendung	Besserung	Jahr	Autor
Yttrium-90:	Große Gelenke	40-100%	1982	Hagena F et al
Rhenium-186:	Mittlerer Gelenke	50-83%	1991	Gregoir C et al
Erbium-169:	Kleine Gelenke	58-80%	1974	Menkes et al

- ✓ Besserung von Entzündung, Schmerzen, Erguß, Beweglichkeit
- ✓ Beste Prognose bei frühzeitiger Therapie, geringer Vorschädigung
- ✗ Kontraindikation: Stark vorgeschädigte, fehlgestellte, instabile Gelenke

Welche Nebenwirkungen können auftreten

Bei üblichen Punktionen

- Gelenkinfektion 1/35.000
- 1-2% innerhalb von Stunden
- entzündungsartige Symptomatik mit Erguß

Im Rahmen der RSO

- Allgemeine Strahlenreaktion
- Strahlensynovialitis
- Gewebsnekrosen

Y-90 bei malignen Pleuraergüssen

- **Y-90 Chlorid: HWZ 2,7 Tage, max. β Energie 2,2 meV**
- **Prinzip:** durch β -Strahlung Destruktion von malignen Zellen in der Pleuraflüssigkeit und im Pleuramesothel



Reduktion der Produktion von Pleuraflüssigkeit

- **Durchführung**

Abpunktion des Pleuraerguß, nachfolgend Einbringung des Radionuklids (Kombination mit Talkum, Chemotherapeutika möglich)

- **Dosierung**

555-740 MBq Y-90

