

**Nephrotoxizität nach Radiopeptidtherapie-  
Häufigkeit und Risikofaktoren**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Göstl, Sabine**

**2016**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichtstatter: Professor Dr. F. Artunc



|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Neuroendokrine Tumoren</b>                                  | <b>1</b>  |
| 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Klassifikation                 | 1         |
| 1.1.2 Klinik   | 2         |
| 1.1.3 Diagnostik   | 3         |
| 1.1.4 Behandlungsoptionen  | 4         |
| <b>1.2 Radiopeptidtherapie</b>                                     | <b>5</b>  |
| 1.2.1 Grundlagen   | 5         |
| 1.2.2 Anwendungsmöglichkeiten                                      | 6         |
| 1.2.3 Erfolge  | 6         |
| 1.2.4 Nebenwirkungen   | 6         |
| <b>1.3 Niere und Nephrotoxizität</b>                               | <b>8</b>  |
| 1.3.1 Aufgaben der Niere   | 8         |
| 1.3.2 Parameter zur Überprüfung der Nierenfunktion                 | 8         |
| 1.3.3 Niereninsuffizienz   | 9         |
| 1.3.4 Schädigende Einflussfaktoren                                 | 12        |
| <b>1.4 Zielsetzung der Arbeit</b>                                  | <b>17</b> |
| <br>   |           |
| <b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>                                    | <b>18</b> |
| <b>2.1 Patientenkollektiv</b>                                      | <b>18</b> |
| <b>2.2 Patientencharakterisierung</b>                              | <b>19</b> |
| <b>2.3 Erfasste Laborparameter und szintigraphische Ergebnisse</b> | <b>24</b> |
| <b>2.4 Auswertung von CT und PET</b>                               | <b>27</b> |
| <b>2.5 Datenerfassung</b>  | <b>31</b> |
| <b>2.6 Statistische Auswertung</b>                                 | <b>36</b> |
| <br>   |           |
| <b>3. ERGEBNISSE</b>   | <b>38</b> |
| <b>3.1 Nierenfunktionsparameter vor erster RPT</b>                 | <b>38</b> |
| <b>3.2 Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT</b>    | <b>40</b> |
| <b>3.3 Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT</b>   | <b>42</b> |
| <b>3.4 Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT</b>                | <b>49</b> |
| <b>3.5 Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT</b>   | <b>52</b> |
| <b>3.6 Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach zweiter RPT</b>  | <b>54</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.7 Nierenfunktionsparameter bei dritter RPT</b>   | <b>56</b> |
| <b>3.8 Nierenfunktionsparameter bei vierter RPT</b>   | <b>58</b> |
| <b>3.9 Nierenvolumina vor und nach RPT</b>  | <b>59</b> |
| <b>3.10 SUV-Werte</b>   | <b>61</b> |
| <b>3.11 Vergleichende Betrachtung prätherapeutisch bestimmter Parameter</b>                         | <b>64</b> |
| 3.11.1 Normiertes Serumkreatinin und berechnete GFR   | 64        |
| 3.11.2 Normiertes Serumkreatinin und gemessene GFR  | 65        |
| 3.11.3 Berechnete GFR und gemessene GFR   | 66        |
| 3.11.4 Normiertes Serumkreatinin und TER MAG3   | 67        |
| 3.11.5 Normiertes Serumkreatinin und Impulsanstiege   | 68        |
| 3.11.6 TER MAG 3 und <sup>51</sup> Cr-EDTA-GFR  | 69        |
| <b>3.12 Nephrotoxizität</b>   | <b>70</b> |
| <b>3.13 Kasuistische Darstellung von Patienten mit eingetretener Nephrotoxizität bei erster RPT</b> | <b>71</b> |
| <b>3.14 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrotoxizität nach erster RPT</b>                | <b>73</b> |
| 3.14.1 Einfluss der prätherapeutischen Nierenfunktionsparameter                                     | 73        |
| 3.14.2 Einfluss von Begleiterkrankungen   | 74        |
| 3.14.3 Einfluss von nephrotoxisch wirkenden Medikamenten und KM                                     | 75        |
| 3.14.4 Einfluss einer vorausgegangenen Radio- und/oder Chemotherapie                                | 77        |
| 3.14.5 Einfluss des verwendeten Nuklids und der applizierten Radioaktivität                         | 77        |
| 3.14.6 Nierenvolumina   | 79        |
| 3.14.7 Entwicklung der SUV-Werte  | 84        |
| <b>3.15 Prädiktion der Nephrotoxizität</b>  | <b>88</b> |
| 3.15.1 Bedeutung der prätherapeutisch gemessenen Parameter  | 88        |
| 3.15.2 Einfluss von Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Vorbehandlung                         | 89        |
| 3.15.3 Bedeutung des verwendeten Nuklids und der Aktivitätsmenge                                    | 90        |
| 3.15.4 Kombination verschiedener Parameter zur Prädiktion einer Nephrotoxizität                     | 90        |
| <b>4. DISKUSSION</b>  | <b>92</b> |
| <b>4.1 Therapie-assoziierte Veränderungen der Nierenfunktions-Parameter</b>                         | <b>92</b> |
| <b>4.2 Vergleich der Patienten-Gruppen mit normaler Nierenfunktion bzw. Nephrotoxizität</b>         | <b>93</b> |
| <b>4.3 Limitationen und mögliche Fehlerquellen</b>  | <b>95</b> |
| <b>4.4 Fazit und Ausblick</b>   | <b>96</b> |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>98</b> |
| <b>6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>   | <b>99</b> |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| <b>7. TABELLENVERZEICHNIS</b>   | <b>100</b> |
| <b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> | <b>102</b> |
| <b>9. LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>104</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Neuroendokrine Tumoren

### 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Klassifikation

Unter neuroendokrinen Tumoren (NET) versteht man eine Gruppe seltener Neoplasien, die sich hinsichtlich ihrer Histopathologie und Aktivität voneinander unterscheiden, sowie unterschiedlich lokalisiert auftreten können.

Es wird derzeit von einer Inzidenz von 2/100000 Einwohner pro Jahr ausgegangen [1]. In der Mehrzahl der Fälle treten die NET im gastroenteropankreatischen System auf. Außerdem sind diese auch als kleinzelliges Bronchialcarcinoid, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Merkel-Zell-Carcinom der Haut, Phäochromocytom und Paragangliom zu finden. Nicht selten liegt ein sog. CUP (cancer of unknown primary)-Syndrom vor.

Die Entstehung verläuft meist sporadisch. Bei ca. 1 % liegt allerdings eine Erbkrankheit wie das MEN1 (multiple endokrine Neoplasie Typ 1)-Syndrom oder die von-Hippel-Lindau-Erkrankung zugrunde [1-3].

Das Geschlechterverhältnis zeigt ein leicht erhöhtes Risiko für Frauen [1, 4]. Bezüglich der Altersverteilung wurde ein gehäuftes Auftreten ab dem 50. Lebensjahr nachgewiesen, wobei grundsätzlich alle Altersgruppen bei Erstdiagnosestellung vertreten sind [5].

Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen sind Lymphknoten und Leber; allerdings können Metastasen fast im gesamten Körper auftreten [6].

Die Prognose von NET hängt stark vom Einzelfall ab, da die Spanne von zufällig entdeckten benignen Läsionen bis hin zu ausgedehnt metastasierten Carcinomen reicht. Neben dem Metastasierungsstatus spielen die Lokalisation und Größe des Primärtumors, funktionelle Aktivität, histologische Differenzierung, Angioinvasion, sowie Proliferationsaktivität (Messung z.B. mit Hilfe des Ki67-Index) eine Rolle. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt im Mittel ca. 50 % [7].

Die meisten NET sind funktionell nicht aktiv. Bei einzelnen ist jedoch eine gesteigerte Produktion von bioaktiven Substanzen wie Peptidhormonen, biogenen Aminen, Wachstumsfaktoren und –rezeptoren möglich. In solchen Fällen kann

klinisch, z. B. durch Serotonin bedingt, ein sog. Hypersekretionssyndrom mit Flush, Diarrhoe und kardialen Symptomen auftreten [7-9].

Ein immunzytochemischer Nachweis von NET ist mit Hilfe molekularer Differenzierungsmarker, die von den neuroendokrinen Tumorzellen exprimiert werden, möglich. Beispiele hierfür sind: Chromogranin A, Synaptophysin und neuronenspezifische Enolase (NSE) [1, 3].

Die WHO führte 1980 für die meisten NET den Begriff „Carcinoid“ ein. Allerdings zeigte sich, dass diese einheitliche Bezeichnung der Heterogenität der verschiedenen NET nicht gerecht wurde. Im Jahr 2000 folgte deshalb eine neue WHO-Klassifikation, bei der „NET“ als Überbegriff festgelegt wurde.

Subtypen sind:

- hoch-differenzierte endokrine Tumore
- differenzierte endokrine Carcinome
- niedrig-differenzierte endokrine Carcinome [3, 7, 10]

Die NET können auch unter den Gesichtspunkten Lokalisation, Differenzierungsgrad oder funktionelle Aktivität betrachtet werden.

### **1.1.2 Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild ist von Faktoren wie Lokalisation, Größe und Wachstum des Primärtumors und evtl. vorhandenen Metastasen, dem Differenzierungsgrad und der funktionellen Aktivität abhängig.

Ist der NET funktionell inaktiv, fällt die Erkrankung häufig erst anhand der Gewebeerdrängung durch den Primärtumor oder der Entstehung von Metastasen auf. Da der Primärtumor allerdings meist nur langsam wächst, wird die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt. Möglich ist das Auftreten von Diarrhoe, Obstipation, abdominalen Beschwerden, eines Ikterus oder der sog. B-Symptomatik. Diese beinhaltet starken Nachtschweiß, erhöhte Körpertemperatur auf über 38 °C und ungewollten Gewichtsverlust um über 10 % des eigenen Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten. Nicht selten erfolgt die Diagnose aber auch durch einen Zufallsbefund, beispielsweise bei Sonographieuntersuchungen zur allgemeinen Vorsorge durch Nachweis von Lebermetastasen [11].



Die funktionell aktiven NET treten dagegen durch die Hypersekretion verschiedener Hormone in Erscheinung [1, 8].

Charakteristisch für das sog. Carcinoid-Syndrom ist eine plötzliche Rötung von Gesicht und Oberkörper, was durch gefäßerweiternde Mediatoren verursacht und als „Flush“ bezeichnet wird. Zusätzlich können, bedingt durch die erhöhte Serotoninproduktion, wässrige Durchfälle auftreten, die häufig mit abdominellen Schmerzen einhergehen. Entsprechend der Herkunft des Primärtumors kommt es bei Insulinomen aufgrund der erhöhten Insulinproduktion zu Hypoglykämien und bei Gastrinomen durch erhöhte Magensäureproduktion vermehrt zu Ulcera. Häufige Anzeichen für einen NET sind auch analer Blutabgang, Anämie, sowie eine Hepatomegalie bei bereits vorhandener Lebermetastasierung [12].

### **1.1.3 Diagnostik**

Da NET oft langsam wachsen und sich die Klinik sehr unterschiedlich darstellen kann, liegt der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht selten erst Jahre nach Krankheitsausbruch.

Im Blut des Patienten können allgemeine Tumormarker wie Chromogranin A und NSE, die bei allen NET vorkommen, nachgewiesen werden [3, 8]. Daneben können bei funktionell aktiven Tumoren die autonom sezernierten Hormone wegweisend sein.

Aus entnommenen Gewebeproben ist sowohl der immunhistochemische Nachweis von Chromogranin A, Synaptophysin und NSE, als auch eine Bestimmung des Differenzierungsgrades möglich. Darüberhinaus kann mithilfe des Ki67-Antigens die Proliferationsgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Ein hoher Ki67-Index steht dabei für einen schnell wachsenden und aggressiven Tumor mit schlechter Prognose.

Mithilfe einer abdominellen Sonographieuntersuchung wird häufig die Verdachtsdiagnose NET gestellt, Zur besseren Gefäßdarstellung kann zusätzlich eine Kontrastmittelgabe oder die Verwendung eines Dopplersonographiegerätes hilfreich sein.

Die Endosonographie hat sich bei Verdacht auf einen Primärtumor im Pankreas und bei rektal lokalisierten NET bewährt [13].

Gastro- und Coloskopie bieten zusätzlich den Vorteil, während der Untersuchung direkt Biopsien entnehmen zu können, da viele endokrine Läsionen in Form von Polypen auftreten [13].

Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) dienen nicht nur zur Lokalisation und Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors, sondern haben ebenfalls einen großen Stellenwert im sog. Tumorstaging. Eine Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS) wird mithilfe eines speziellen Radiopharmakons durchgeführt, welches an die, häufig überexprimierten, Somatostatinrezeptoren der NET bindet. Der Vorteil dieses diagnostischen Instrumentes beruht auf seiner hohen Spezifität und Sensitivität, sodass auch kleine Metastasen gefunden werden können [13, 14].

Der Positronenemissionstomographie (PET) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga liegt grundsätzlich dasselbe Prinzip zugrunde. Sie besitzt jedoch eine deutlich bessere räumliche Auflösung und erlaubt über die Möglichkeit der Schwächungskorrektur zusätzlich eine Quantifizierung. Als PET/CT bzw. PET/MRT wird zusätzlich zur PET-Aufnahme ohne Umlagerung des Patienten eine CT- oder MRT-Untersuchung angefertigt. Durch Fusion der beiden Bildserien ist eine genaue Lokalisation der durch die PET entdeckten Läsionen möglich [15-17].

#### **1.1.4 Behandlungsoptionen**

Ein kurativer operativer Eingriff sollte stets das therapeutische Ziel sein [18] Ist dies aufgrund von Tumorlokalisierung, -größe, Angioinvasion etc. nicht möglich, gibt es auch palliative Operationsmöglichkeiten, um z.B. die Symptomatik zu verbessern.

An medikamentösen Optionen stehen Somatostatinanaloga (SSA), wie z.B. Octreotid (Sandostatin), sowie alpha-Interferone zur Verfügung [18, 19].

Insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung und dem Fehlen anderer Behandlungsmöglichkeiten kommt eine systemische Chemotherapie in Betracht [20].

In Einzelfällen kann eine Bestrahlung von Tumor bzw. Metastasen sinnvoll sein. Allerdings wird dies eher in palliativen Situationen, z.B. bei ossärer Metastasierung mit Statikgefährdung, eingesetzt.

Seit einigen Jahren gibt es überdies die Möglichkeit einer nuklearmedizinischen Radiopeptidtherapie, die insbesondere bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf andere therapeutische Optionen und progredienter Erkrankung angewendet wird [15].

Verschiedene Therapiemöglichkeiten sind für Lebermetastasen verfügbar. Hier werden perkutane Ethanol-Injektion, Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) eingesetzt [21].

## 1.2 Radiopeptidtherapie

### 1.2.1 Grundlagen

Die Radiopeptidtherapie (RPT) ist eine systemische Therapie zur Behandlung von NET. Das hierbei verwendete Radiopharmakon besteht aus drei Komponenten:

#### Komplexbildner

- 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure(=DOTA)

#### Somatostatinanalogon

- D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol) (=TOC) bzw. [Tyr<sup>3</sup>]Octreotat (=TATE)

#### therapeutisches Radionuklid

- <sup>90</sup>Yttrium (Y), <sup>177</sup>Lutetium (Lu)

Es bindet an die neuroendokrinen Tumorzellen, sodass der Tumor im Gegensatz zur perkutanen Radiotherapie von innen bestrahlt wird. Zuvor wird die Speicherfähigkeit mittels Somatostatinrezeptor-Bildgebung geprüft [15].

Als Komplexbildner wird DOTA verwendet. Bei den Octreotidanaloga wurde vorerst nur TOC eingesetzt, mittlerweile auch TATE und ähnliche Moleküle. Die entstandenen Konjugate unterscheiden sich bzgl. ihrer Affinität zu verschiedenen Untergruppen von Somatostatinrezeptoren (SSTR) [22].

Als Radioisotope werden hauptsächlich <sup>90</sup>Y und <sup>177</sup>Lu verwendet. Bei <sup>90</sup>Y handelt es sich um einen reinen Betastrahler, dessen Reichweite im Körper ca.

12mm beträgt. Bei  $^{177}\text{Lu}$  wird zusätzlich auch Gammastrahlung emittiert Die Reichweite der Betastrahlung beträgt hier etwa 2mm [23, 24].

### **1.2.2 Anwendungsmöglichkeiten**

Die Hauptindikation der RPT sind progrediente, metastasierte NET, für die eine kurative Operation nicht möglich ist [15], die jedoch eine Radiopeptidanreicherung im Tumor aufweisen. Auch für die Behandlung von Gliomen wird die RPT derzeit getestet [25].

### **1.2.3 Erfolge**

Die Erfolgsraten der RPT bei NET werden unterschiedlich bewertet. Bei Waldherr et al. kam es bei 23 % der Patienten zu einem Ansprechen. Eine komplette Remission trat bei 5 %, eine partielle bei 18 % ein. Bei 69 % blieb der Zustand konstant, 8 % erlitten eine Progression. Wichtig ist allerdings auch die Reduktion der Symptomatik wie Durchfall, Flush, Kurzatmigkeit, die bei 83 % der Patienten erzielt werden konnte [26].

Bei Frilling et al. fand sich bei keinem der Patienten eine komplette, bei 25 % allerdings eine partielle Remission. Bei 55 % der Patienten ergab sich ein konstanter Zustand, bei 20 % eine Tumorprogression [23].

Dies zeigt, dass häufig eine Verbesserung der Lebensqualität eintritt; eine Heilung durch RPT aber in der Regel nicht möglich ist.

Kleinere Tumoren scheinen auf Lutetium besser anzusprechen als auf Yttrium, was Forrer et al. [27] klinisch und de Jong auch im Tierexperiment [28] belegen konnten.

### **1.2.4 Nebenwirkungen**

An hämatologischen Nebenwirkungen können Lymphozytopenien und schwere Anämien auftreten.

Vereinzelt wurde eine renale Insuffizienz beobachtet. Die Clearance des Radionuklids erfolgt über die Nieren. Durch Reabsorption von kleinen Molekülen in den Tubuli kann das Radiopharmakon vergleichsweise lange im Nierengewebe verbleiben und auf diese Weise zur Schädigung führen. Waldherr et al. geben an, dass dies in 3 % der Fälle eintritt [26]. Dagegen zeigte sich bei einer weite-

ren Studie mit 41 eingeschlossenen Patienten nach Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC keine relevante Nierenschädigung [29].

Valkema et al. gibt bei Patienten, die mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC behandelt wurden, eine Abnahme der Kreatinin-Clearance um 7,3 % pro Jahr an, bei Verwendung von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC um 3,8 % pro Jahr. Forrer et al. verglichen die renalen Auswirkungen einer RPT mit Yttrium und einer RPT mit Lutetium. Während nach Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC ein signifikanter Anstieg des Kreatinin-Spiegels auftrat, wurde nach der Gabe von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC keine signifikante Beeinträchtigung der Nierenfunktion beobachtet. Forrer et al. halten aufgrund dieser Ergebnisse eine Behandlung mit Lutetium auch dann für unproblematisch, wenn bei einer vorherigen Behandlung mit Yttrium bereits eine Nephrotoxizität aufgetreten war [27].

Als Einflussfaktoren für eine Nierenschädigung zeigten sich die applizierte Gesamtradioaktivität, die Aktivität pro Einzelbehandlung, sowie Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck und Diabetes [30].

In einer Einzelfallbeschreibung von Cybulla et al. kam es bei einer 78-jährigen Patientin 15 Monate nach viermaliger RPT mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC mit einer kumulativen Gesamtaktivität von 5659 MBq/m<sup>2</sup> zu einer zunehmenden Nierenfunktionsstörung bis hin zum Nierenversagen [31].

Bei Barone et al. zeigte sich eine Abnahme der Kreatinin-Clearance der einzelnen Patienten nach Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC um 0 % bis 56,4 % pro Jahr. Das individuelle Risiko war abhängig von der applizierten Aktivitätsmenge und dem Nierenvolumen [32]. Ein Zusammenhang der Aktivitätsmenge mit der Nierenschädigung stellte sich auch in einer Arbeit von Moll et al. dar. Von insgesamt 29 Patienten mit zuvor normaler Nierenfunktion wurden 22 mit höchstens 7400 MBq/m<sup>2</sup> behandelt. Bei diesen kam es zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion, dagegen trat diese bis hin zum Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit bei fünf von sieben Patienten auf, welche mit mehr als 7400 MBq/m<sup>2</sup> behandelt worden waren [33].

Als Prophylaxe einer späteren Nierenschädigung nach RPT wird die Infusion einer Aminosäurelösung mit Arginin und Lysin empfohlen. Diese sollen die Ra-

diopeptid-Aufnahme im Nierengewebe reduzieren [34, 35], was auch im Mausmodell bestätigt werden konnte [36].

Auch die simultane Behandlung mit ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern werden diskutiert [37].

## **1.3 Niere und Nephrotoxizität**

### **1.3.1 Aufgaben der Niere**

Die Niere erfüllt neben der Harnbildung weitere lebenswichtige Funktionen. Es werden harnpflichtige Substanzen wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Medikamente bzw. Toxine ausgeschieden. Der Wasser- und Elektrolythaushalt sowie der Blutdruck werden reguliert. Außerdem synthetisieren die Nieren Erythropoetin, Calcitriol, Kinine und Prostaglandine. Auch an der Regulation des Säure-Base-Haushaltes und der Gluconeogenese sind die Nieren beteiligt [38].

### **1.3.2 Parameter zur Überprüfung der Nierenfunktion**

Bereits durch die Routineblutuntersuchung von Elektrolyten, Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin im Serum kann der Verdacht auf eine Nierenfunktionseinschränkung erhoben werden, wenn diese Parameter außerhalb des Normbereichs liegen.

Kreatinin wird von der Muskulatur abgegeben, in den Nieren frei filtriert, weder resorbiert noch in die Tubuli sezerniert [39]. Aus diesem Parameter kann z. B. mithilfe der MDRD (= Modification of Diet in Renal Disease)-Formel oder der Cockcroft-Gault-Formel die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) näherungsweise berechnet werden [40, 41].

Die GFR gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, welches von allen Glomeruli zusammen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes produziert wird [42].

Zwischen Serum-Kreatinin und GFR besteht ein reziproker, nicht linearer Zusammenhang. Zwar steigt das Serum-Kreatinin mit abnehmender Nierenleistung an, allerdings ist dieser Parameter insbesondere im frühen Stadium der Nierenschädigung nicht sehr sensitiv, sodass eine beginnende Niereninsuffizienz übersehen werden kann. So ist es möglich, dass der Serum-

Kreatininspiegel bei einer GFR von 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> noch innerhalb des Normbereichs liegt [43].

Eine genauere Beurteilung erlaubt die Kreatinin-Clearance mithilfe des Serumkreatinins und des in 24 Stunden ausgeschiedenen Kreatinins im Urin.

Die exakte Messung der GFR als derzeitiger Goldstandard zur Bestimmung der Nierenfunktion, ist mithilfe von Radiopharmaka möglich. Eingesetzt werden <sup>51</sup>Cr-EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) oder <sup>99m</sup>Tc-DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) [44-47].

Zusätzlich kann die Messung der tubulären Nierenfunktion (TER) durchgeführt werden, wobei eine seitengetrennte Beurteilung der Nierenfunktion möglich ist. Hierfür wird Mercaptoacetyltriglycerin (MAG<sub>3</sub>) verwendet; die Markierung erfolgt mittels <sup>99m</sup>Tc [48, 49].

### 1.3.3 Niereninsuffizienz

#### **Akutes Nierenversagen (ANV):**

Das Acute Kidney Injury Network (AKIN) definiert die akute Nierenschädigung folgendermaßen: Innerhalb von 48 Stunden abrupte Abnahme der Nierenfunktion, zu beobachten durch:

Serum

- absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um mind. 0,3 mg/dl
- einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins um mind. 200 % gegenüber des Ausgangswertes
- ein Anstieg des Serum-Kreatinins auf über 4,0 mg/dl

Urin

- eine Verminderung der Urin-Ausscheidung um mehr als 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 Stunden
- eine Verminderung der Urin-Ausscheidung um mehr als 0,3 ml/kg/h über mehr als 24 h bzw. eine Anurie über 12 h [47]

Ätiologisch kann man das ANV in ein prärenales (z. B. bei Volumenmangel), intrarenales (z. B. infolge einer tubulointerstitiellen Nephritis, einer akuten Tubulusnekrose) und ein postrenales (z. B. durch Obstruktion beider Harnleiter) ANV unterteilen. Pathophysiologisch liegen folgende Ursachen zu Grunde: Vasokonstriktion, Hypoxie, Ischämie und Nephrotoxine [50].

Zu den Risikofaktoren zählen neben höherem Lebensalter und chronischen Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz-, Nierenerkrankungen und Schmerzmittelabusus, auch akute Ereignisse wie Volumenmangel, Infektionen, Hämolyse, Rhabdomyolyse, Polytraumata, Sepsis und starke Hypotension [50].

Im ungünstigsten Fall wird eine Dialysebehandlung nötig; prinzipiell kann das ANV aber reversibel sein.

Prognostisch wird derzeit von einer Mortalität bei hospitalisierten Patienten von ca. 60 % ausgegangen [51, 52]. Zudem besteht nach überstandenen ANV ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens, welches dann häufig mittels regelmäßiger Hämodialyse behandelt werden muss [53].

### ***Chronisches Nierenversagen:***

Beim chronischen Nierenversagen handelt es sich um die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren [50].

Die chronische Niereninsuffizienz wurde von der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) folgendermaßen definiert:

- Proteinurie oder Mikroalbuminurie
- GFR unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- ein Anhalten dieses Zustandes über einen Zeitraum von mind. drei Monaten [54].



Es kann eine Einteilung in fünf Schweregrade vorgenommen werden:

Stadium I = GFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: normale oder erhöhte GFR aber plus Eiweiß im Urin oder pathologischer Befund in bildgebendem Verfahren

Stadium II = GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: geringgradiger Funktionsverlust

Stadium III = GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: mittelgradiger Funktionsverlust

Stadium IV = GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: schwerer Funktionsverlust

Stadium V = GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Nierenversagen

*Grad der Nierenschädigung (GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nach Levey et al.[54]*

Risikofaktoren sind Alter, familiäre Belastung, Adipositas, Nikotin, Menopause, Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, Nierenerkrankungen, aber auch Entzündungen und Volumenüberladung [50, 55, 56].

Symptomatisch wird die Erkrankung oft erst ab Stadium IV. Wassereinlagerungen, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen, Einschränkungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit etc. können auftreten [50].

Therapeutische Ziele bei der chronischen Niereninsuffizienz sind die Behandlung der Ursachen und der auftretenden Komplikationen, sowie die Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung. Im Stadium V sind eine Nierentransplantation bzw. regelmäßige Dialysebehandlungen nötig [50].

Die Prognose hängt stark von der ursächlichen Erkrankung und der Compliance des Patienten bei deren Behandlung ab.

### **Toxische Nephropathie:**

In der Onkologie wurden durch das National Cancer Institute Kriterien zur Erfassung von relevanten Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung definiert. Demnach gelten für das Eintreten einer Nephrotoxizität und deren Schweregrad folgende Kriterien, die sich am Kreatininwert orientieren (N = oberer Normwert):

Grad 0: normale Funktion

Grad 1:  $> 1 - 1,5 \times N$ : geringe Einschränkung

Grad 2:  $> 1,5 - 3 \times N$ : mäßige Einschränkung

Grad 3:  $> 3 - 6 \times N$ : starke Einschränkung

Grad 4:  $> 6 \times N$ : lebensbedrohliche Einschränkung

*Gradeinteilung der Nephrotoxizität bei onkologischen Behandlungen nach Trotti et al.[57]*

### **1.3.4 Schädigende Einflussfaktoren**

Die Nieren können durch vielerlei Faktoren in ihrer Funktion beeinträchtigt und strukturell geschädigt werden.

#### **Medikamente:**

Medikamente sind mit einer Häufigkeit von 30 % der Auslöser eines ANV [58]. Obwohl die Verminderung der Nierenfunktion nach Absetzen des auslösenden Medikaments häufig reversibel ist, folgen nicht selten Krankenhausaufenthalte und langwierige therapeutische Maßnahmen [59]. Eine Schädigung ist an fünf Lokalisationen möglich: Gefäße, Glomeruli, Tubuluszellen, Tubuluslumen und Interstitium. Vier Schädigungsmechanismen sind bekannt: vaskulär, tubulotoxisch, tubulo-obstruktiv und immunologisch-interstitiell [58].

Ciclosporin und Tacrolimus führen zu einer präglomerulären Vasokonstriktion, wodurch die GFR sinkt und harnpflichtige Substanzen in der Niere kumulieren. ACE-Hemmer und Sartane bewirken eine postglomeruläre Vasodilatation, was ebenfalls zu einem Abfall der GFR führt [60, 61].

Eine thrombotische Mikroangiopathie kann durch Ciclosporin, Ticlopidin, Clopidogrel, Interferon, Chinin und Mitomycin ausgelöst werden [62, 63]. Ebenfalls auf vaskulärer Ebene wirken sich COX (Cyclooxygenase)-Hemmer wie ASS (Acetylsalicylsäure) aus, da das Gleichgewicht zwischen vasodilatierenden Prostaglandinen und vasokonstruktivem Thromboxan gestört wird [56].

Auf glomerulärer Ebene kann eine Schädigung durch Penicillamin auftreten, wodurch die GFR sinkt. Interferone, NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) und Lithium können eine schnell fortschreitende Glomerulonephritis auslösen.

Die Tubuluszellen sind besonders sensibel. Cisplatin und Foscarnet können einen Endothelschaden verursachen. Dies führt zu einem gestörten Blutfluss und so zu einer sinkenden GFR. Aminoglycoside bewirken eine intrazelluläre Zerstörung von Lysosomen. Auch Cisplatin, Carboplatin, Adefovir und Amphotericin B schädigen die Tubuluszellen [64, 65].

Zu einer Obstruktion des Tubuluslumens können unter anderen Aciclovir, Foscarnet, Methotrexat, Triamteren, Ampicillin, Ciprofloxacin und Sulfonamide führen, da die Substanzen kristallisieren und ausfallen [65, 66].

Kommt es unter der Medikation mit z. B. Statinen, Baclofen oder dem Konsum von Ecstasy zu einer Rhabdomyolyse, besteht die Gefahr einer „Verstopfung“ der Niere durch anfallendes Myoglobin [67].

Eine interstitielle Nephritis kann durch vielerlei Medikamente verursacht werden: NSAR, Aciclovir, Sulfonamide, Rifampicin, Chinolone, Allopurinol, Thiazide und Protonenpumpenhemmer [65, 68-70].

Grundsätzlich sollte bei der Gabe von potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, höherem Alter und Komorbiditäten auf eine sorgfältige Indikationsstellung und geringstmögliche Dosierung geachtet werden. Wenn möglich sollte auf die simultane Verabreichung mehrerer nierenschädigender Medikamente verzichtet werden.

### **Kontrastmittel:**

Die in der Klinik am häufigsten verwendeten Kontrastmittel (KM) sind entweder iod- oder gadoliniumhaltig. Die bei der Verabreichung dieser Substanzen auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen lassen sich unterteilen in: allergische Reaktionen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (z. B. Metformin), die nephrogene systemische Fibrose (NSF) und Kontrastmittelneuropathie [50].

Der Begriff NSF wurde nach der Einführung gadoliniumhaltiger KM geprägt. Bei den betroffenen Patienten kommt es außer zu einer eingeschränkten Nierenfunktion zu Veränderungen an der Haut und den inneren Organen, sowie zu Kontrakturen der Gelenke [71, 72].

Die Pathogenese der kontrastmitteleinduzierten Nephropathie ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Von Bedeutung scheinen die direkten toxischen Effekte, die tubuläre Obstruktion, Veränderungen der renalen Hämodynamik und die Bildung von Radikalen zu sein. Als klinisch-pathologischer Parameter gilt ein Anstieg des Serumkreatinins um 25 %, bezogen auf den Ausgangswert bzw. 0,5 mg/dl innerhalb von 48-72 Stunden nach KM-Applikation [73, 74]. Guitterez et al. (2002) hält für Patienten, bei welchen der Serumkreatininspiegel 24 Stunden nach KM-Gabe um nicht mehr als 0,5 mg/dl gestiegen ist, das Risiko des Auftretens einer Nephropathie für gering [75].

Es scheint ein Zusammenhang zwischen der applizierten KM-Menge und dem Auftreten einer Nierenschädigung zu bestehen. So erhöht sich bei einer Steigerung der KM-Menge um 100 ml die Wahrscheinlichkeit für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie um 30 % [76].

Laut Barrett et al. (2006) ist die kontrastmittelinduzierte Nephropathie die dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten. Das Alter der Patienten und Komorbiditäten tragen hierzu erheblich bei [77].

Insgesamt tritt eine KM-Nephropathie mit einer Inzidenz von ca. 1 % auf [50].

Um vor allem bei Hochrisikopatienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion, höherem Lebensalter, Dehydrierung, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz das Risiko zu minimieren, sollte die Indikation der Anwendung eines KM vorsichtig gestellt und dessen Dosierung möglichst ge-

ring gehalten werden. Präventiv ist eine ausreichende Hydrierung des Patienten wichtig. Darüberhinaus wird beispielsweise die Gabe von N-Acetylcystein, Bicarbonat, Theophyllin, Fenoldapam oder Statinen zum Schutz der Nieren diskutiert [78-82].

### **Radiotherapie:**

Die Strahlennephropathie wurde bereits 1904 von Baermann und Linser beschrieben, die eine Albuminurie und Zylinder im Urin nach Röntgenbestrahlung der Nieren beobachteten [83].

Den akuten Todesfall eines neun Jahre alten Mädchens nach strahleninduzierter Nephropathie hat Domagk 1927 veröffentlicht. Bei der Sektion wurde eine hochgradige chronische Glomerulonephritis diagnostiziert [84].

1986 beschrieben Willett et al. eine relevante Funktionsabnahme der Nierenfunktion nach Bestrahlung. Bei einer Dosis von 26 Gy auf die gesamten Nieren trat bei 36 % der Patienten eine Abnahme der Creatinin-Clearance um 24 % ein, bei Bestrahlung von lediglich 50 % der Nieren mit der gleichen Dosis kam es bei 44% der Patienten zu einer Verminderung um 10% [85].

Akut nach Nierenbestrahlung wurden eine Atrophie der Glomeruli, Schädigung des Gefäßendothels, schwere enzymatische Veränderungen an den Tubuluszellen und Störungen an den Zellmembranen beschrieben. [86, 87].

Allerdings stehen weniger die Akut-, sondern die Spätfolgen im Vordergrund. Hier treten (renale) Hypertonie, Anämie, Proteinurie und Hämaturie auf. Die vaskulären Veränderungen dürften direkt auf die Bestrahlung zurückzuführen sein. Die Tubulusschädigung kann sowohl durch die ionisierende Strahlung, als auch durch die Gefäßveränderungen induziert sein. Die glomeruläre Schädigung ist meist Folge der vaskulären und tubulären Veränderungen. Zeitlich kann diese Symptomatik bereits sechs Monate nach Strahlenexposition, aber auch erst mit einer Latenz von ca. elf Jahren auftreten [86, 88-90].

Entscheidend für die Beeinträchtigung der Nierenfunktion sind die Dosis und der prozentuale Anteil des bestrahlten Nierengewebes [86, 88]. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Behandlung mit nephrotoxischen Medikamenten zum Zeitpunkt der Bestrahlung die Strahlensensibilität erhöht [91].

**Radiopeptidtherapie:**

Wie bereits oben ( 1.2.4 ) beschrieben, wurde nach der Durchführung einer Radiopeptidtherapie ein gehäuftes Auftreten von Funktionseinschränkungen der Nieren beobachtet.

**Vorerkrankungen:**

Eine Niereninsuffizienz kann Folge anderer Erkrankungen sein.

Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus führt immer wieder zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel, wodurch die Wand der Blutgefäße geschädigt wird. Dadurch entsteht eine Gefäßwandverdickung, welche wiederum zu einem behinderten Blutfluss führt. So kommt es zu einer Mangeldurchblutung und einer Unterversorgung der Nieren mit Sauerstoff und Nährstoffen. Zusätzlich zu dieser sog. Makroangiopathie entsteht oft eine diabetische Mikroangiopathie, bei der die kleinen Blutgefäße geschädigt werden. Die Wand der Nierengefäße wird dadurch durchlässiger; Proteine können hindurchtreten. Zusätzlich führt die Mikroangiopathie auch zu einer Minderdurchblutung des Nierengewebes und auf diesem Weg zu einem Absterben von Zellen [50].

Die arterielle Hypertonie führt zu arteriellen und kapillären Veränderungen, zusätzlich entwickelt sich eine interstitielle Fibrose. Aus der resultierenden systemischen und intraglomerulären Druckerhöhung folgt eine Proteinurie, welche wiederum zur Nierenschädigung beiträgt [92].

Bei der chronischen Herzinsuffizienz in Zusammenhang mit Arteriosklerose kommt es zu einer stetigen Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese sog. vaskuläre Niereninsuffizienz beruht ebenfalls auf einer Unterversorgung des Organs.

Das sog. Tumorlysesyndrom kann zu einem akuten Nierenversagen führen. Symptome sind Hyperurikämie, Hyperphosphatämie mit sekundärer Hypocalcämie und metabolischer Azidose. Bei der Behandlung von onkologischen Patienten, insbesondere bei Leukämien und Lymphomen, kommt es häufig zu massivem Zellzerfall. Dabei wird intrazelluläres Kalium, Phosphor und Harnsäure freigesetzt und verursacht die genannte Symptomatik. Die Nierenschädigung wird hierbei durch das Ausfallen von Calcium-Phosphat-Komplexen im Tubulussystem und durch die erhöhte Harnsäurekonzentration verursacht [50].

## **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Obwohl die RPT bei der palliativen Behandlung von NET, insbesondere bzgl. der Verbesserung der Lebensqualität, große Erfolge erzielt, wird ihre Anwendung durch die Nephrotoxizität limitiert.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, mithilfe der erhobenen Daten folgende Fragen zu beantworten:

- Kommt es nach RPT zu einer Veränderung der Nierenfunktion?
- Wie häufig und wie ausgeprägt tritt eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach RPT ein?
- Lässt sich die Verschlechterung der Nierenfunktion individuell vorher-sagen? Welcher Nierenfunktionsparameter ist hierzu am besten ge-eignet? Sind Blutuntersuchungen ausreichend, oder erlauben die Er-gebnisse der Nierenfunktionsszintigraphie bzw. der CT-Volumetrie der Nieren eine bessere Vorhersage?
- Von welchen Faktoren hängt das Auftreten einer Nephrotoxizität ab?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in diese retrospektive Studie wurden Patienten mit einem NET, die im Zeitraum von Mai 2005 bis Juni 2011 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik Tübingen eine RPT erhalten hatten. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 115 Patienten. Berücksichtigt wurden sowohl Patienten, bei welchen eine einmalige RPT durchgeführt wurde, als auch Patienten mit mehreren RPT. Auch miteinbezogen wurden Patienten, die sich bereits vor der Vorstellung an der Universitätsklinik Tübingen oder zwischen den Behandlungen anderorts einer RPT unterzogen hatten.

Bei 81 der 115 ausgewerteten Patienten war an der Universitätsklinik Tübingen eine einmalige RPT durchgeführt worden, 27 Patienten hatten zwei, fünf Patienten drei und zwei Patienten vier Behandlungen erfahren.

Bei sechs Patienten war zusätzlich zu der Behandlung in Tübingen auswärts eine RPT erfolgt.

Bei 130 Behandlungen wurde  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC, bei sieben Therapien  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE und bei 21 Behandlungen  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC verwendet.

Patienten, die mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC behandelt worden waren, erhielten durchschnittlich eine Aktivitätsmenge von 4188 MBq, bei Verwendung von  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 3743 MBq und bei  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 6814 MBq.

Bei der Wahl des zur Therapie eingesetzten Radiopharmazeutikums war i. d. R. die prätherapeutische Nierenfunktion bzw. möglicherweise vorliegende Hinweise für eine bereits bestehende Nierenschädigung entscheidend. Lagen entsprechende Hinweise vor, wurde die Therapie vorrangig mit  $^{177}\text{Lu}$  markiertem DOTATOC durchgeführt, anderenfalls mit einem  $^{90}\text{Y}$  markiertem Präparat.

Bei den späteren statistischen Auswertungen wurden die Patienten, bei denen eine RPT mit einem  $^{90}\text{Y}$  markierten Somatostatin-Analogon durchgeführt worden war, als Y-Gruppe und die Patienten, bei denen eine RPT mit  $^{177}\text{Lu}$  markiertem DOTATOC durchgeführt worden war, als Lu-Gruppe bezeichnet.

Bei 152 Behandlungen wurde begleitend eine Nierenschutzinfusion bestehend aus 1000 ml Arginin/Lysin-Lösung, 500 mg Ascorbinsäure in 100 ml NaCl



0,9%, 3 mg Granistron als Antiemetikum, 500 ml Ringer-Lactat-Lösung und 500ml NaCl 0,9 % zur Spülung appliziert. Bei sechs Behandlungen lag über die Durchführung dieser prophylaktischen Maßnahme keine Dokumentation vor.

Die Häufigkeit der Anwendung von <sup>90</sup>Y bzw. <sup>177</sup>Lu bei der ersten, zweiten, dritten bzw. vierten RPT sowie die applizierte Radioaktivitätsmenge ist Tabelle 1 zu entnehmen.

| RPT | Nuklid   | Anzahl n | Median (Minimum/Maximum)<br>in MBq |
|-----|----------|----------|------------------------------------|
| 1.  | Yttrium  | 103      | 3758 (2100/7870)                   |
|     | Lutetium | 12       | 7101,5 (5930/7764)                 |
| 2.  | Yttrium  | 29       | 3735 (2580/7634)                   |
|     | Lutetium | 5        | 7640 (7234/7805)                   |
| 3.  | Yttrium  | 4        | 4135,5 (2490/6350)                 |
|     | Lutetium | 3        | 7404 (3230/7571)                   |
| 4.  | Yttrium  | 1        | 3717                               |
|     | Lutetium | 1        | 3513                               |

*Tabelle 1: Verwendetes Nuklid und Radioaktivitätsmenge pro RPT*

## 2.2 Patientencharakterisierung

Von den insgesamt 115 betrachteten Patienten waren 46 weiblich und 69 männlich.

Zum Zeitpunkt der ersten RPT lag das Alter der Patienten zwischen 19 und 82 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 62,1 Jahre.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des NET lag zwischen November 1982 und Februar 2011. Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und erster RPT variierte zwischen drei Monaten und 27 Jahren.

Abbildung 1 stellt die Lokalisation der Primärtumoren dar. Es zeigte sich ein Überwiegen des Gastrointestinaltraktes und Pankreas. Häufig konnte der Primärtumor allerdings nicht lokalisiert werden (CUP= cancer of unknown primary).

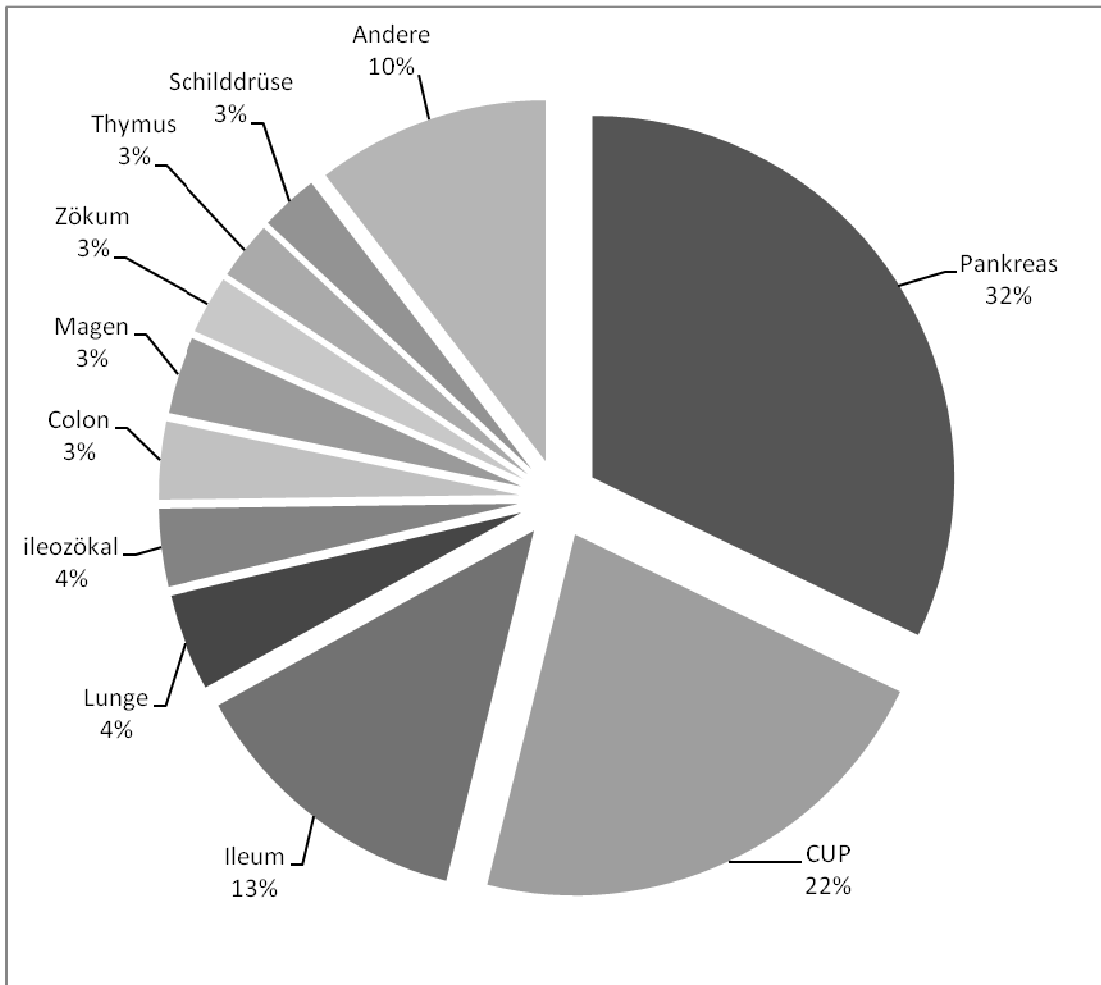
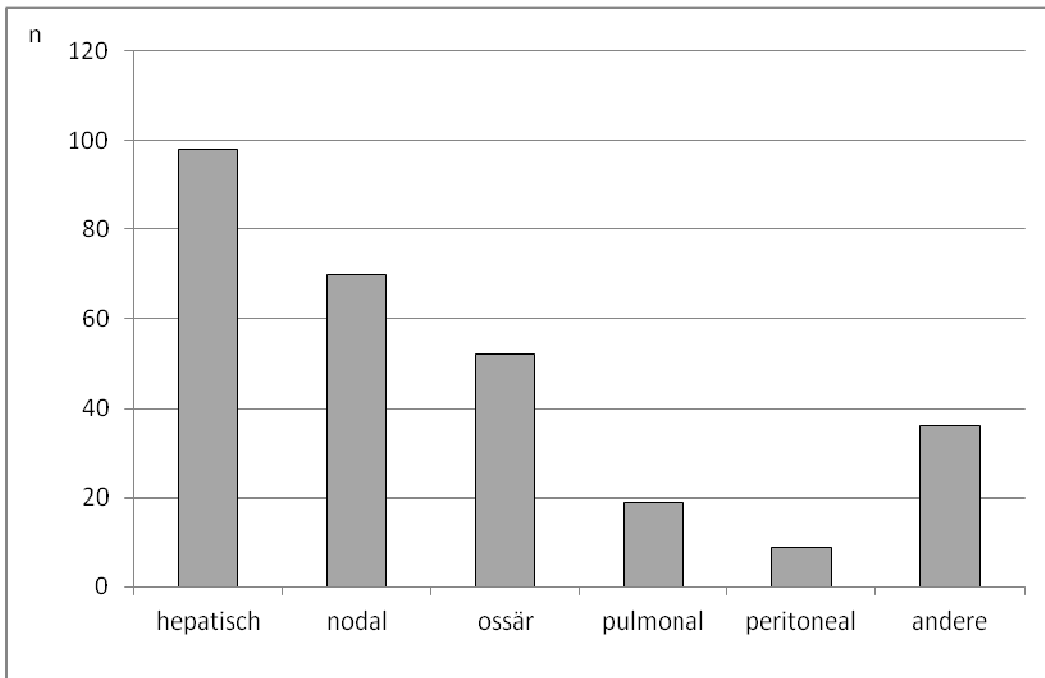


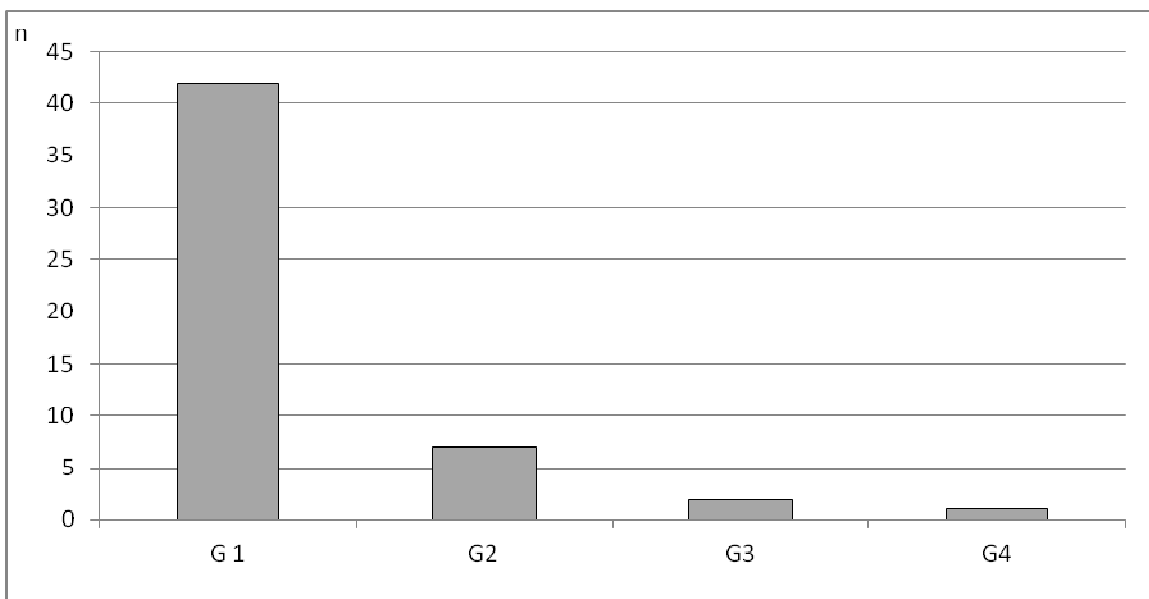
Abbildung 1: Lokalisation des Primärtumors

Während des Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraumes ergab sich lediglich bei zwei der Patienten kein Anhalt für eine Metastasierung des Tumors. Bei allen übrigen Patienten waren überwiegend hepatische, nodale, ossäre, pulmonale und peritoneale Metastasen vorhanden. Ebenfalls traten einzelne Filiae in Milz, Pankreas, Magen, Nieren, Nebennieren, Gehirn, Ovarien, Pleura, Herz, Diaphragma und Muskel etc. auf (Abbildung 2).



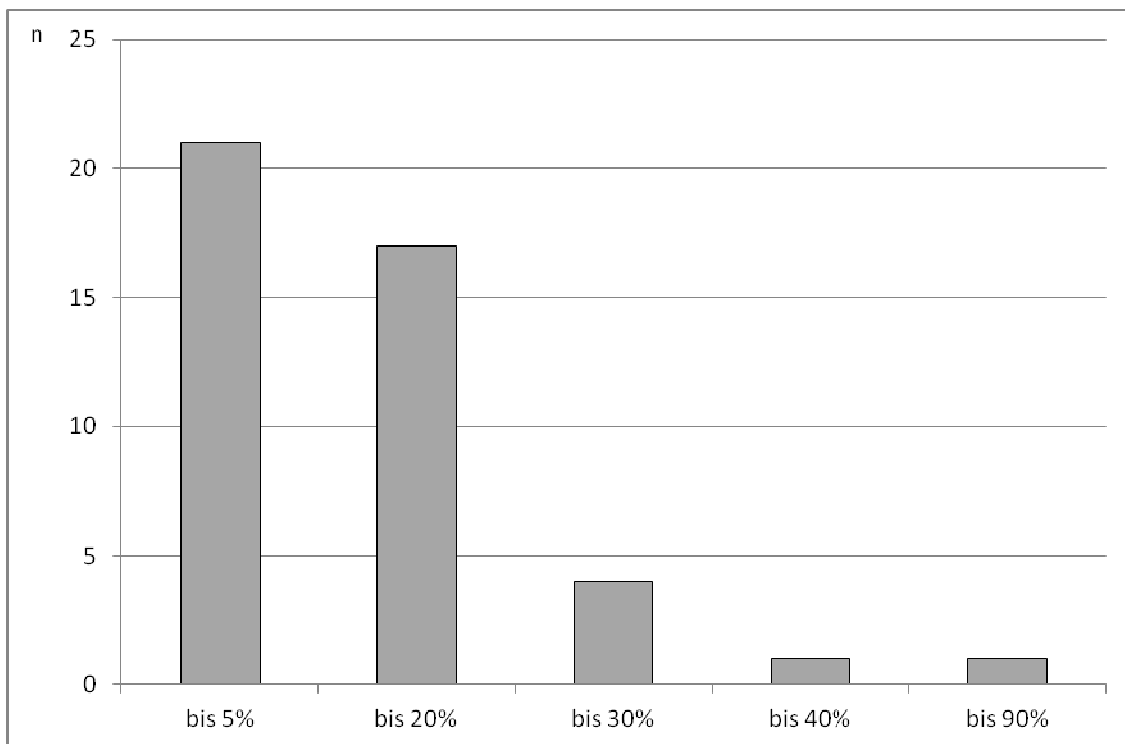
*Abbildung 2: Lokalisation der Metastasierung bei 115 behandelten Patienten mit NET (Mehrfachnennungen möglich)*

Angaben zum Differenzierungsgrad des Primärtumors lagen für 52 der 115 Patienten vor (G 1-4: G 1 entsprechend einer guten Differenzierung, G 4 einem undifferenzierten Tumor (Abbildung 3)).



*Abbildung 3: Grading bei 52 der behandelten Tumoren*

Eine Bestimmung der Proliferationsaktivität mithilfe des monoklonalen Antikörpers MIB1 zur Markierung des Ki-67-Proteins lag bei 44 Patienten vor (Abbildung 4).



*Abbildung 4: Proliferationsaktivität von 44 der behandelten Tumoren*

Bei den 115 ausgewerteten Patienten wurden auch die Nebendiagnosen dokumentiert.

Das Augenmerk lag auf den Erkrankungen: arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz (=HI), Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus (=DM), Nikotinabusus, vorbekannte Nierenerkrankungen, bekannte Kontrastmittel (=KM)-Unverträglichkeit, MEN-1 und Existenz weiterer Malignome (Abbildung 5).

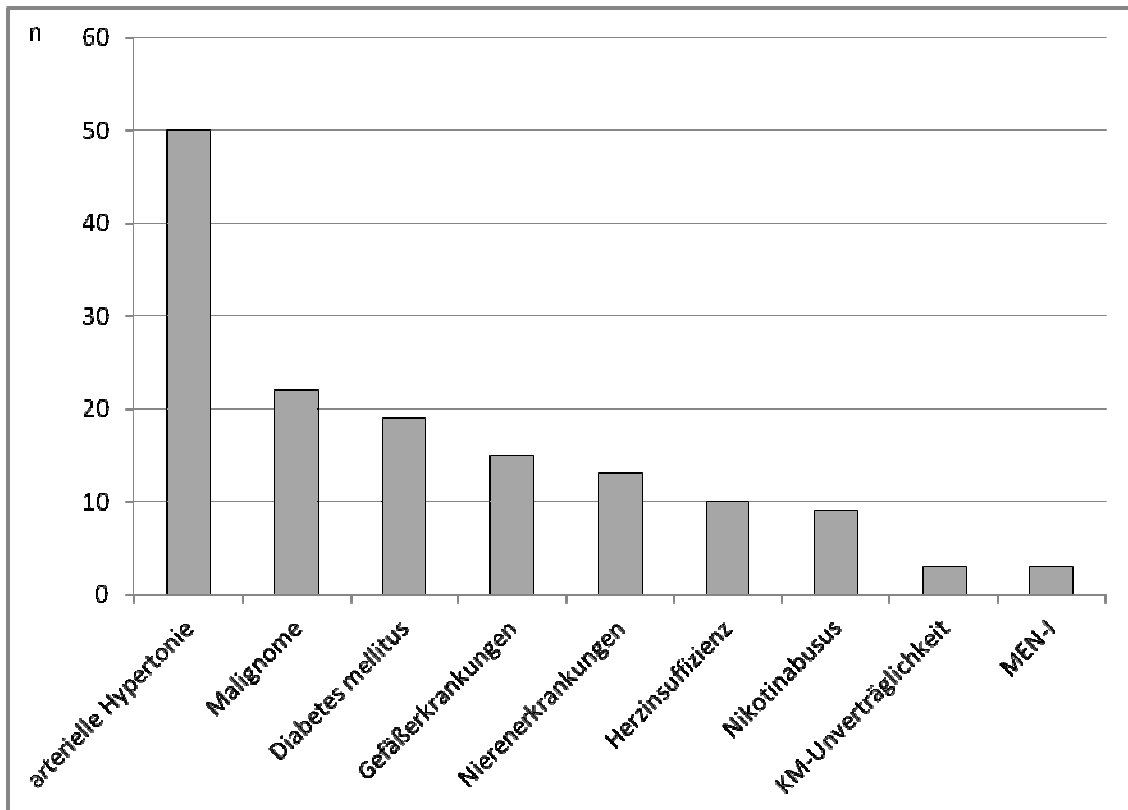


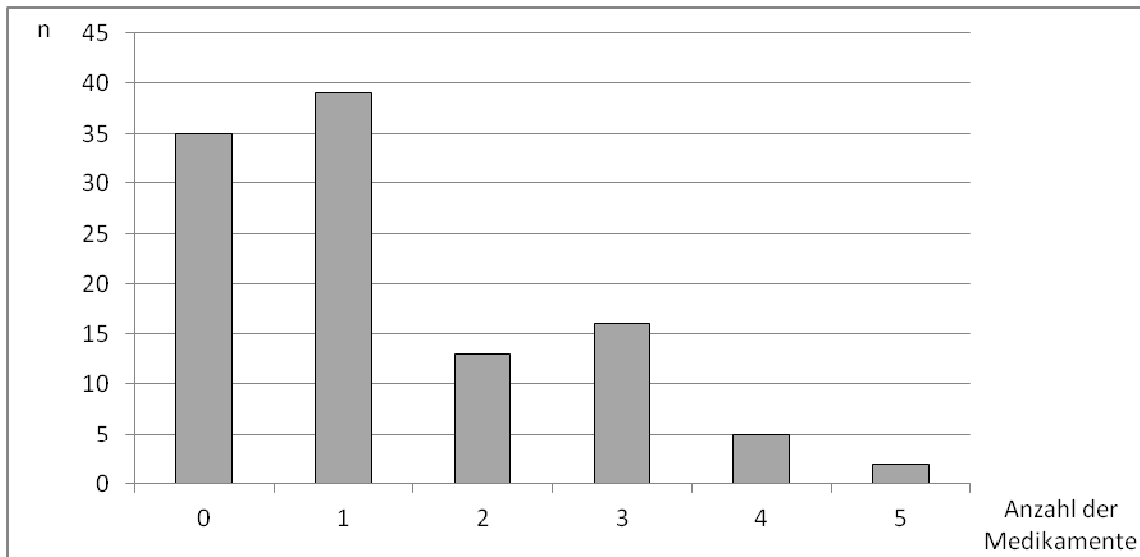
Abbildung 5: Relevante Nebendiagnosen

Bei der Erfassung der eingenommenen Medikamente wurde auf folgende Substanzen besonders geachtet, von denen eine Beeinflussung der Nierenfunktion bekannt ist:

ACE-Hemmer, Aciclovir, Adefovir, Allopurinol, Aminoglycoside , Amphotericin B, Ampicillin, Baclofen, Chinin, Chinolone, Ciprofloxacin, Clopidogrel, COX-Hemmer, Foscarnet , Interferon, Lithium, Methotrexat, Mitomycin, NSAR , Penicillamin, Protonenpumpenhemmer, Rifampicin, Sartane , Statinen, Sulfonamide, Tacrolimus, Thiazide, Ticlopidin, Triamteren.

Die Anzahl dieser Medikamente, die pro Patient eingenommen wurden, zeigt Abbildung 6.

Zytostatika und Kontrastmittel (KM) wurden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, werden später jedoch separat dargestellt.



*Abbildung 6: Anzahl der eingenommenen, potentiell nephrotoxischen, Medikamente*

Es wurde ebenso dokumentiert, zu welchem Zeitpunkt die letzte KM-Applikation vor der RPT erfolgte. Als relevanter Zeitraum wurden hier drei Tage vor RPT betrachtet. 25 Patienten hatten max. drei Tage vor erster RPT KM erhalten.

Sieben, der in diese Studie eingeschlossenen, Patienten haben eine Bestrahlung erhalten, bei welcher die Nieren potentiell geschädigt werden konnten. Bei allen fand diese Behandlung vor der RPT statt.

Eine systemische Chemotherapie war im Krankheitsverlauf bei 35 Patienten durchgeführt worden. Bei 27 dieser Patienten geschah dies u. a. vor der RPT.

Als Zytostatika wurden vorwiegend Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Etoposid, Streptozytosin, Taxol, Paclitaxel, Gemcitabine, Capecitabine, Doxorubicin und 5-Fluorouracil verwendet.

Vier der genannten Patienten wurden sowohl mit einer Strahlen-, als auch mit einer Chemotherapie behandelt.

### **2.3 Erfasste Laborparameter und szintigraphische Ergebnisse**

Folgende Parameter wurden zur Beurteilung der Nierenfunktion in die Auswertung einbezogen:

- Kreatinin im Serum (Krea)
- die aus dem Kreatinin-Wert berechnete glomeruläre Filtrationsrate (bGFR)
- die über die <sup>51</sup>Cr-EDTA Clearance gemessene glomeruläre Filtrationsrate (gGFR)
- tubuläre Extraktionsrate für MAG<sub>3</sub> (TER-MAG 3)
- Impulsanstiege der Nephrographiekurven aus der Nierenfunktionsszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>

Zur Unterscheidung zwischen normaler und eingeschränkter Nierenfunktion wurden folgende Grenzwerte festgelegt:

Kreatinin:

Bei der Kreatininbestimmung im Serum wurden verschiedene laborchemische Methoden verwendet, sodass kein einheitlicher Referenzwert zur Verfügung stand. Auch im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen wurde die Methode im Januar 2008 von chemisch auf enzymatisch umgestellt, was geänderte Referenzwerte zur Folge hatte.

Damit ein Vergleich möglich wurde, erfolgte eine Normierung der Werte, bezogen auf den jeweiligen Referenzbereich.

Hierzu wurde folgende Formel verwendet:

$$100 \times \frac{\text{gemessener Wert}}{\text{oberer Normwert}} = \text{normierter Wert}$$

Normale Kreatininwerte liegen somit zwischen 0 und 100; Werte oberhalb des Referenzbereichs über 100.

Da sich bei der Auswertung zeigte, dass die Kontrolle der Kreatinin-Serumwerte einiger Patienten nicht an der Universitätsklinik, sondern bei verschiedenen externen Ärzten stattgefunden hatte, wurden diese gebeten evtl. vorhandene Kreatininwerte aus dem Nachbeobachtungszeitraum nach erfolgter RPT zu übermitteln. Von etwa zwei Drittel der kontaktierten Ärzte kam eine Rückmel-

derung, sodass diese Verlaufswerte in die Auswertung miteinbezogen werden konnten.

#### GFR

Sowohl für die bGFR als auch für die gGFR wurde eine  $GFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$  als Grenzwert verwendet

#### TER-MAG 3:

Da es für die Resultate der TER-MAG 3 abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße individuelle untere Grenzwerte gibt, erfolgte auch hier eine Normierung anhand folgender Formel:

$$100 \times \frac{\text{gemessener Wert}}{\text{Normwert}} = \text{normierter Wert}$$

Als Grenzwert wurde 70 % angesetzt.

#### Impulsanstiege:

Werte größer 2000 werden als normal angesehen. Da diese Einteilung jedoch nur grob ist und individuelle Besonderheiten des Patienten (Körpergewicht, Körperoberfläche etc.) nicht berücksichtigt, wurden die Impulsanstiege nicht zur prätherapeutischen Beurteilung der Nierenfunktion, sondern lediglich im Rahmen der posttherapeutischen Verlaufskontrollen bewertet.

Ein relevanter Abfall wurde bei einer Abnahme der Impulsanstiege um mind. 25% im Vergleich zum Ausgangswert angenommen.

#### Normale Nierenfunktion:

Eine normale Nierenfunktion wurde dann angenommen, wenn zwei voneinander unabhängige Parameter zur Beurteilung verfügbar waren und beide im Normbereich lagen bzw. gegenüber einer zuvor als normal bewerteten Kontrolle keine Verschlechterung zeigten.



#### Niereninsuffizienz:

Da nicht bei allen Patienten die Gesamtheit der Parameter verfügbar war und diese in Einzelfällen unterschiedlich (teils normal, teils pathologisch) ausfielen, wurde eine Niereninsuffizienz nur dann angenommen, wenn zwei voneinander unabhängige Parameter im pathologischen Bereich lagen.

Der Schweregrad der Niereninsuffizienz wurde gemäß der in 1.3.3 aufgeführten Kriterien für chronisches Nierenversagen bzw. toxische Nephropathie anhand der vorliegenden Kreatinin-Werte bzw. GFR festgelegt. Wichen bGFR und gGFR voneinander ab, wurde zur Beurteilung die gGFR zugrunde gelegt.

#### Nephrotoxizität:

Eine Nephrotoxizität wurde dann angenommen, wenn es zum Auftreten einer Niereninsuffizienz bei prätherapeutisch normalen Nierenfunktionsparametern gekommen war bzw. sich bei vorbestehender Niereninsuffizienz zwei voneinander unabhängige Parameter verschlechterten und zumindest für einen der beiden der Grad der Niereninsuffizienz zunahm.

Der zur Beurteilung erforderliche Nachbeobachtungszeitraum sollte mindestens zwölf Monate betragen. Kam es bereits nach drei Monaten zu einer eindeutigen Niereninsuffizienz ohne weitere Nachbeobachtung, wurde diese jedoch bei der Gesamtbewertung des Patientenkollektivs berücksichtigt.

## **2.4 Auswertung von CT und PET**

Mithilfe des AW-Servers<sup>TM</sup> wurde das Nierenvolumen der behandelten Patienten seitengetreunt gemessen. Hierfür fanden PET/CT-Aufnahmen Verwendung. Das Volumen in jeder axialen Schicht (5mm Abstand) abzüglich des Kelchsystems wurde, wie in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt, vermessen. In Abbildung 8 ist lediglich ein Schnitt der vermessenen Niere abgebildet, während das angegebene Volumen dem Gesamtvolumen der linken Niere entspricht.

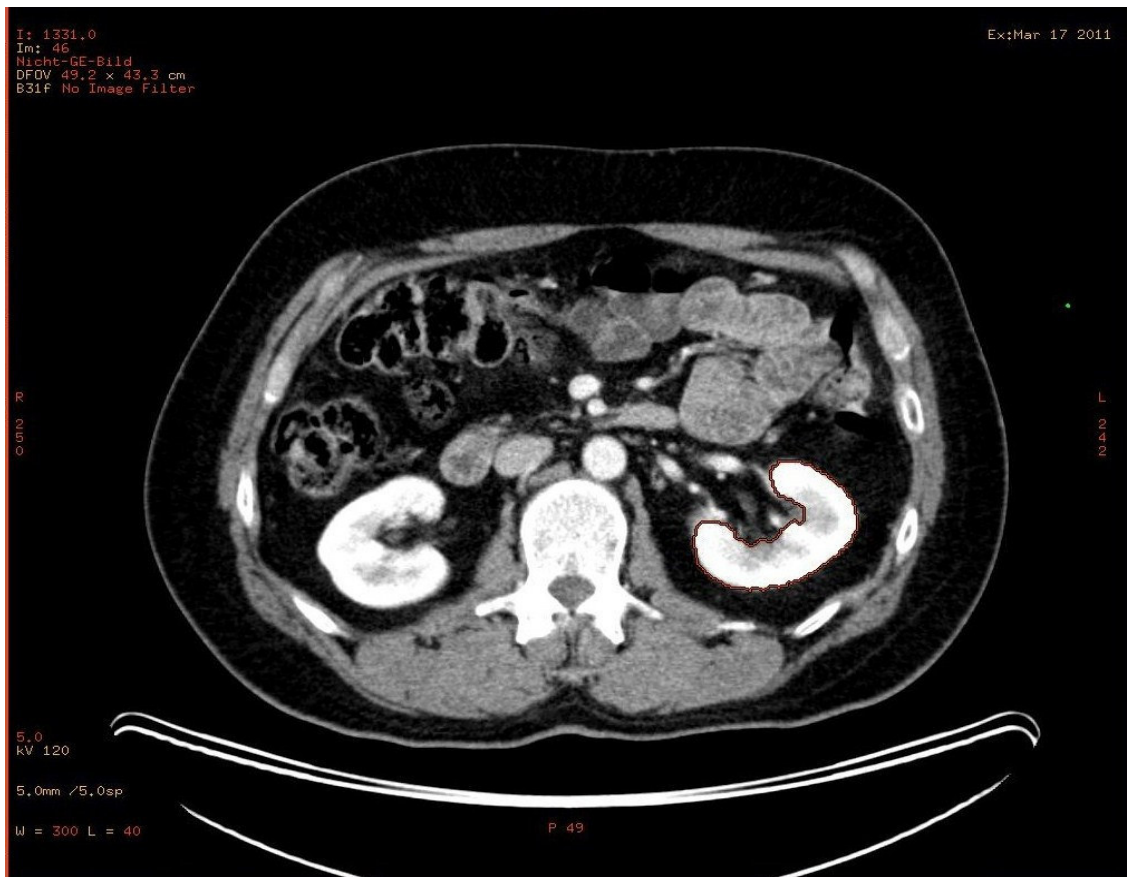


Abbildung 7: Messung des Nierenvolumens mithilfe des AW-Servers

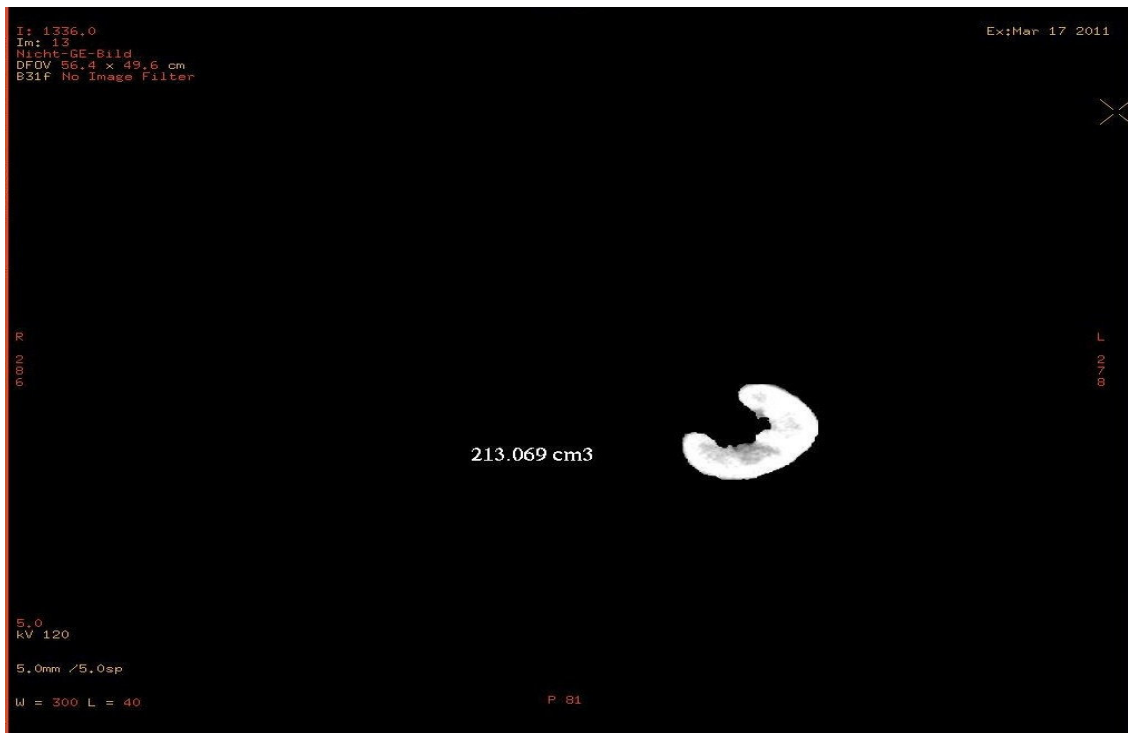
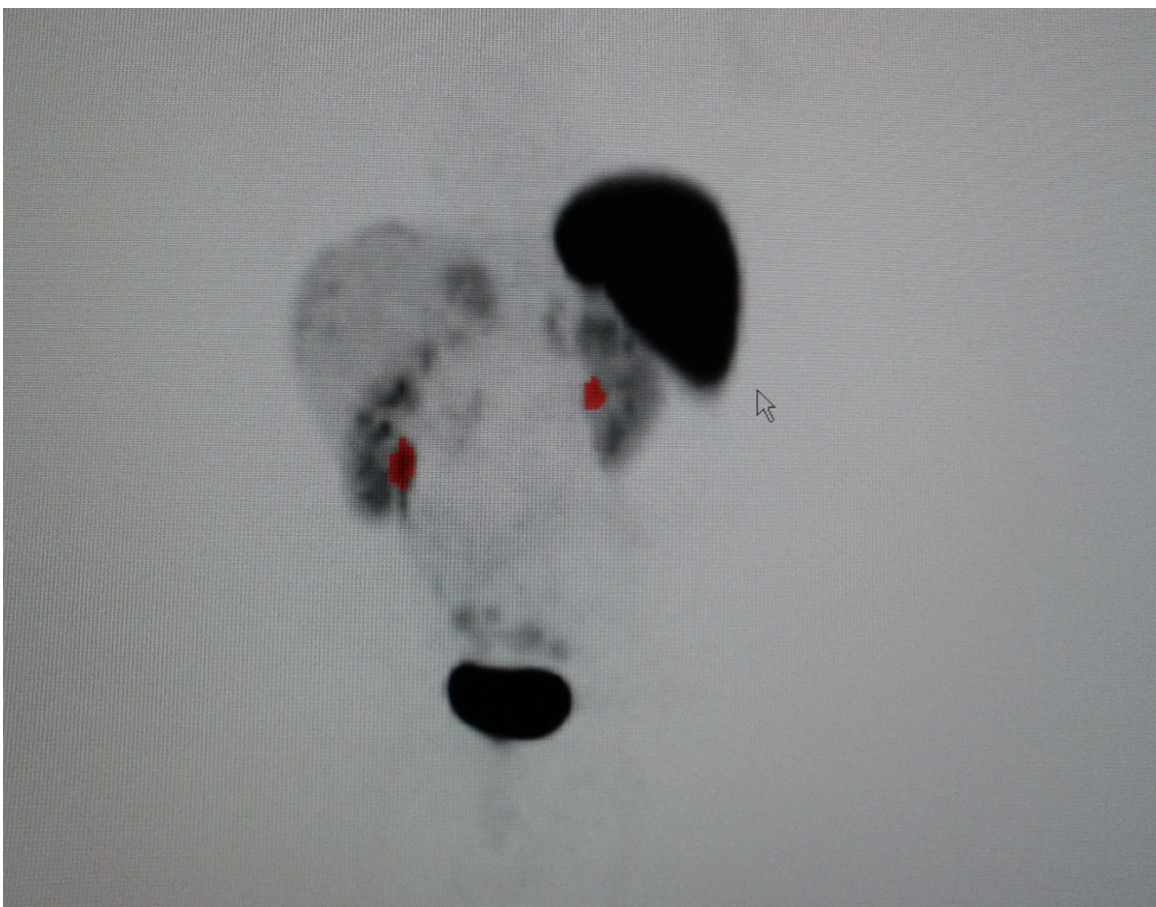


Abbildung 8: Schnittbild einer bearbeiteten Niere zur Volumenmessung

Anschließend wurden aus denselben PET/CT-Aufnahmen mithilfe der Software syngo TrueD™ SUV (= standardized uptake value)-Werte von Aorta, Harnblase, Nierenparenchym beidseitig und Nierenkelchsystem beidseitig ermittelt. Hierzu wurden ROI (= region of interest) manuell definiert. Für die Nierenkelche fanden die coronaren Schnittserien Verwendung (Abbildung 9), die übrigen Werte wurden mithilfe der axialen Serien ermittelt (Abbildung 10). Zur Beurteilung wurden sowohl die durchschnittlichen ( $SUV_{avg}$ ) als auch die maximalen ( $SUV_{max}$ )-Werte in den entsprechenden ROIs verwendet.



*Abbildung 9: Messung der SUV-Werte am coronaren Schnittbild*

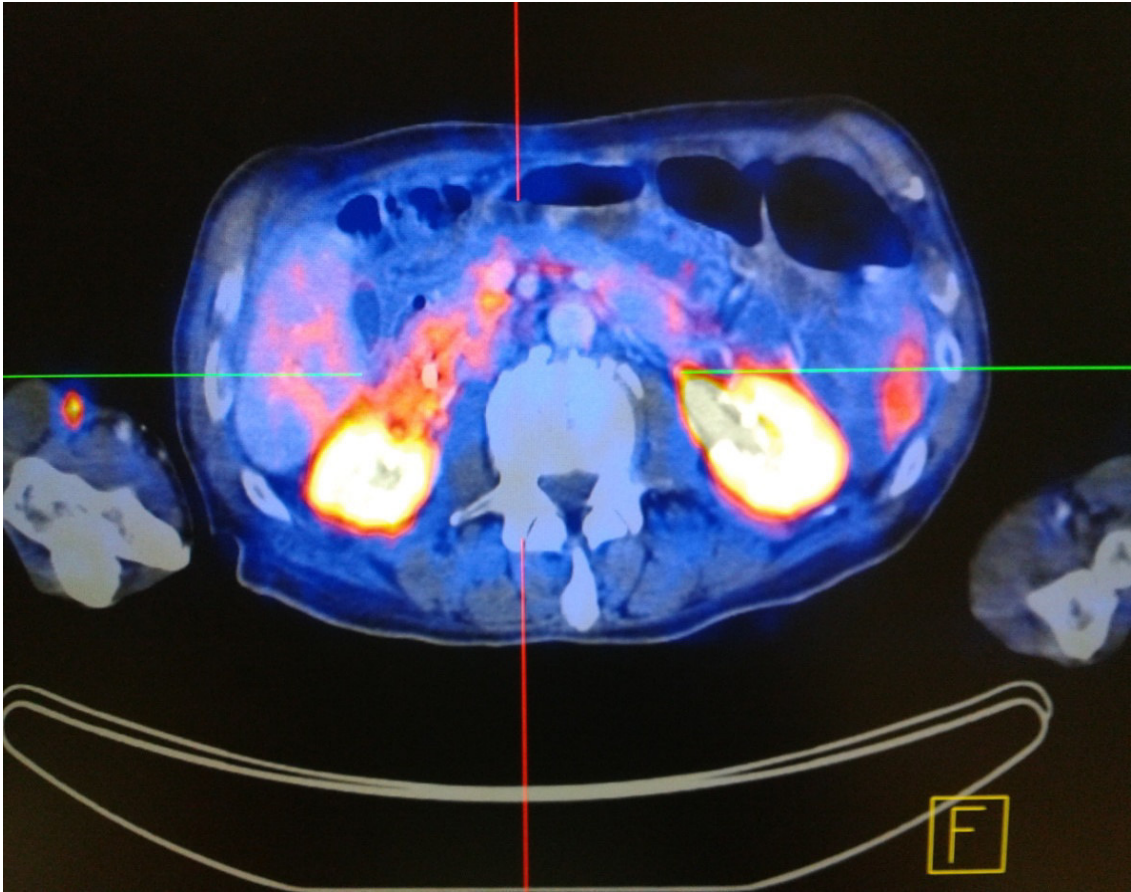


Abbildung 10: Axialer Schnitt einer PET/CT-Aufnahme zur SUV-Messung

## 2.5 Datenerfassung

Mit dem im Folgenden abgebildeten Erfassungsbogen wurden alle relevanten Patientendaten zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit zur RPT erhoben. Die Datenerfassung erfolgte unter Zuhilfenahme der Krankenakten, die über das Zentralarchiv der Universitätsklinik beschafft werden konnten, sowie über die durch folgende Computersoftwareprogramme zugänglichen digitalen Datenbanken:

- Microsoft® Office Word 2007
- Microsoft® Office Excel 2007
- IBM® SPSS® Statistics Version 20
- EndNote® X5
- SAP NetWeaver™; SAP GUI FOR WINDOWS 720 Final Release Version 7200.2.6.1064; SAP AG: 1993-2012
- Lauris Client™; Medizinisches Leistungsanforderungs- und Reportsystem; Version 10.05.12
- iSOFT Radiology™; iSOFT Health GmbH 1996-2012
- Centricity PACS™ Radiology RA 1000 Workstation und Untersuchungs-Manager; GE 2001-2010
- Healthcare AW (Advantage Workstation)-Server 2™; Version: aws-2.0-5.0 2010
- Syngo TrueD™; Siemens 2010

## Patientenerfassung

|              |                       |             |        |                   |
|--------------|-----------------------|-------------|--------|-------------------|
| Nr.:         | Name:                 | Geschlecht: | Alter: | Körpergröße (cm): |
| Adresse:     | Tel.Nr.:              |             |        |                   |
| Primärtumor: | Diff.grad:            |             |        |                   |
| Prolif.akt.: | Stadium:              |             |        |                   |
| Metastasen:  |                       |             |        |                   |
| ED:          | Radiopeptidtherapien: |             |        |                   |

## Laborparameter:

|                                 | Einheit                   | Referenzwerte       | Vor Therapie | Nach 3 Monaten | Nach 12 Monaten |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------|----------------|-----------------|
| Kreatinin                       | mg/dl                     | je nach Messmethode |              |                |                 |
| GFR – MDRD                      | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | mind. 90            |              |                |                 |
| Kreatinin-Clearance             | ml/min                    | 72-110              |              |                |                 |
| TER für MAG <sub>3</sub>        | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | individuell         |              |                |                 |
| <sup>51</sup> CR-EDTA-Clearance | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | mind. 90            |              |                |                 |

## Auswertung aus Szintigraphie:

|                           | Vor der Therapie | Nach 3 Monaten | Nach 12 Monaten |
|---------------------------|------------------|----------------|-----------------|
| Anzahl der Impulsanstiege |                  |                |                 |

**Auswertung aus dem PET-CT:**

**Volumen:**

|                                  | Vor der Therapie |    | Nach 3 Monaten |    | Nach 12 Monaten |    |
|----------------------------------|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|
| Nierenvolumen (cm <sup>3</sup> ) | re               | li | re             | li | re              | li |

**SUV-Werte:**

|                 | Vor der Therapie   |    | Nach 3 Monaten |    | Nach 12 Monaten |    |
|-----------------|--------------------|----|----------------|----|-----------------|----|
| Aorta           | SUV <sub>max</sub> |    |                |    |                 |    |
|                 | SUV <sub>avg</sub> |    |                |    |                 |    |
| Harnblase       | SUV <sub>max</sub> |    |                |    |                 |    |
|                 | SUV <sub>avg</sub> |    |                |    |                 |    |
| Nierenparenchym | SUV <sub>max</sub> | re | re             | li | re              | li |
|                 | SUV <sub>avg</sub> | re | re             | li | re              | li |
| Nierenkelch     | SUV <sub>max</sub> | re | re             | li | re              | li |
|                 | SUV <sub>avg</sub> | re | re             | li | re              | li |

**Radiologische Behandlungen/Untersuchungen:**  
**DOTATOC/DOTATATE-Therapie:**

| Datum | Therapie | Aktivität (MBq) | Nierenschutz verabreicht |
|-------|----------|-----------------|--------------------------|
|       |          |                 |                          |
|       |          |                 |                          |





**Begleitdiagnosen:**

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Weitere Medikamente:**

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

## 2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung erfolgte eine deskriptive Analyse. Mithilfe des Programmes Excel wurde eine Berechnung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, sowie prozentualer Anteile und Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und ist dimensionslos. Positive Ergebnisse entsprechen einem gleichsinnigen Zusammenhang, negative Werte einem gegensinnigen. Je näher das Ergebnis an 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang [93].

Die Körperoberfläche (KOF) wurde anhand folgender Formel aus dem Körpergewicht und der Größe berechnet [94]:

$$\sqrt{\frac{\text{cm} \times \text{kg}}{3600}}$$

Anhand der Vier-Felder-Tafel (Tabelle 2) wurden die Sensitivität, Spezifität, relevantes Risiko, positiver und negativer prädiktiver Wert verschiedener Parameter für das Auftreten einer Nephrotoxizität berechnet.

|  | <b>Nephrotoxizität</b> | <b>keine Nephrotoxizität</b> |
|--|------------------------|------------------------------|
| <b>Kreatinin etc.<br/>vor RPT pathologisch</b> | a                      | b                            |
| <b>Kreatinin etc.<br/>vor RPT normwertig</b>   | c                      | d                            |

*Tabelle 2: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität und relativem Risiko für das Auftreten einer Nephrotoxizität*

Es kann dann berechnet werden:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{relatives Risiko} = \frac{\frac{a}{a + c}}{\frac{b}{b + d}}$$

$$\text{positiver prädiktiver Wert} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{d}{c + d}$$

Signifikanzberechnungen wurden mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt, da hier im Unterschied zum Chi-Quadrat-Test auch Berechnungen mit kleinerem Stichprobenumfang zulässig sind. Als relevanter p-Wert wurde 0,05 definiert. Aufgrund der geringen Patientenzahl und dem seltenen Auftreten einer Nephrotoxizität waren die Berechnungen jedoch nur für die Laborparameter bei erster RPT sinnvoll durchführbar.

Für die Nierenvolumina wurde der parameterfreie Rangsummentest nach Wilcoxon mit exakten kritischen Werten der Mann-Whitney-U-Statistik als zweiseitiger Test verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Nierenfunktionsparameter vor erster RPT

In der Planungsphase vor jeder RPT wurden verschiedene Nierenfunktionsparameter bestimmt, um ein etwaiges erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko erkennen zu können. Die erfassten Daten wurden in Tabelle 3 und Tabelle 4 für alle Patienten vor erster RPT, getrennt nach dem später applizierten Radiopharmakon, zusammengefasst. Hierbei wurde zwischen Normalbefunden und pathologischen Werten unterschieden. Die Kreatinin-Clearance wurde aufgrund nur sehr weniger vorliegender Werte nicht in die Auswertung miteinbezogen.

„Abweichung Median in %“ beschreibt die mediane Abweichung der pathologischen Werte von den jeweiligen Referenzwerten in Prozent.

| Parameter      | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|----------------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| <b>Krea</b>    | 103              | 98        | 75 (46/100)         | 5 (5)         | 109<br>(108/254)    | 9 (8/154)                                 |
| <b>bGFR</b>    | 66               | 36        | 106<br>(90/226)     | 30<br>(46)    | 73 (55/87)          | 19 (3/39)                                 |
| <b>gGFR</b>    | 79               | 53        | 111<br>(90/182)     | 26<br>(33)    | 77 (43/89)          | 14 (1/52)                                 |
| <b>TER</b>     | 99               | 99        | 129<br>(92/187)     | 0             | -                   | -   |
| <b>Impulse</b> | 80               | 46        | 2100<br>(2000/3400) | 34<br>(43)    | 1540<br>(1900/708)  | 23 (5/65)                                 |

*Tabelle 3: Nierenfunktionsparameter vor erster RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga*

| Parameter      | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|----------------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| <b>Krea</b>    | 12               | 8         | 91 (73/100)         | 4 (33)        | 114<br>(108/136)    | 14 (8/36)                                 |
| <b>bGFR</b>    | 7                | 0         | -                   | 7<br>(100)    | 66 (49/75)          | 27 (17/46)                                |
| <b>gGFR</b>    | 10               | 3         | 94 (91/106)         | 7 (70)        | 68 (62/84)          | 24 (7/31)                                 |
| <b>TER</b>     | 12               | 12        | 109<br>(76/169)     | 0             | -                   | -   |
| <b>Impulse</b> | 9                | 2         | 2350<br>(2200/2500) | 7 (78)        | 1500<br>(1944/960)  | 25 (3/52)                                 |

*Tabelle 4: Nierenfunktionsparameter vor erster RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga*

Es zeigte sich, dass die Anzahl pathologischer Befunde bei den verschiedenen Parametern z. T. deutlich voneinander abwich.

Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei den Impulsanstiegen um keinen physiologisch definierten Parameter handelt und somit auch keine exakte individuelle untere Normgrenze angegeben werden konnte. Der verwendete Grenzwert konnte somit lediglich als Orientierung dienen.

Desweiteren wurde deutlich, dass der Anteil pathologischer Werte in der Lu-Gruppe höher lag als in der Y-Gruppe. Signifikante Unterschiede fanden sich bei Kreatinin ( $p=0,007$ ), bGFR ( $p=0,011$ ) und gGFR ( $p=0,035$ ).

Wird von einer eingeschränkten Nierenfunktion ausgegangen, wenn mindestens zwei voneinander unabhängige Parameter im pathologischen Bereich lagen (Impulsanstiege ausgeschlossen), so war eine prätherapeutisch reduzierte Nierenfunktion bei zwölf Patienten bzw. 12 % der Y-Gruppe und fünf Patienten bzw. 42 % der Lu-Gruppe anzunehmen.

### 3.2 Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT

Neben kurzfristigen Kontrollen wurde drei Monate nach RPT eine Nierendiagnostik durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 5 und Tabelle 6 für die Y- und Lu-Gruppe zusammengefasst wurden.

| Parameter | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|-----------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| Krea      | 78               | 74        | 75 (46/100)         | 4 (5)         | 113<br>(113/120)    | 13 (13/20)                                |
| bGFR      | 52               | 29        | 111 (93/168)        | 23<br>(44)    | 78 (60/89)          | 13 (1/33)                                 |
| gGFR      | 73               | 43        | 108 (90/161)        | 30<br>(41)    | 81 (42/89)          | 10 (1/53)                                 |
| TER       | 81               | 81        | 126 (88/169)        | 0             | -                   | -   |
| Impulse   | 74               | 39        | 2525<br>(2000/4300) | 35<br>(47)    | 1660<br>(1930/776)  | 17 (4/61)                                 |

Tabelle 5: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga

| Parameter | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|-----------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| Krea      | 10               | 7         | 91 (77/100)         | 3 (30)        | 127<br>(109/136)    | 27 (9/36)                                 |
| bGFR      | 8                | 0         | -                   | 8 (100)       | 67 (49/77)          | 26 (14/46)                                |
| gGFR      | 9                | 1         | 102                 | 8 (89)        | 71 (36/87)          | 21 (3/60)                                 |
| TER       | 10               | 10        | 113 (81/129)        | -             | -                   | -   |
| Impulse   | 10               | 3         | 2300<br>(2029/2310) | 7 (70)        | 1646<br>(1741/1253) | 18 (13/38)                                |

Tabelle 6: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga

Wie bereits bei den prätherapeutischen Untersuchungen lag die Anzahl pathologischer Ergebnisse in der Lu-Gruppe deutlich höher als in der Y-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch lediglich bei bGFR ( $p < 0,001$ ).

Legt man die o. g. Kriterien für eine eingeschränkte Nierenfunktion an, so war eine solche nun bei zwölf Patienten der Y- und bei sieben Patienten der Lu-Gruppe nachweisbar. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass nicht für alle Patienten Kontrollwerte vorlagen, die Kollektive vor RPT bzw. 3 Monate nach RPT somit nicht identisch waren.

Um einen Überblick über die individuellen Verläufe zu gewinnen, wurden patientenbezogen die Änderung der einzelnen Parameter in Tabelle 7 und Tabelle 8 getrennt für die Y- und Lu-Gruppe dargestellt. Hierbei wurden die Änderungen nach Konstanz, Besserung und Verschlechterung sowie letztere hinsichtlich einer Verschlechterung innerhalb des Normbereichs oder einer Verschlechterung in den pathologischen Bereich bzw. bei der Anzahl der Impulsanstiege eine Verschlechterung um mehr als 25 % unterteilt.

Berücksichtigt wurden nur diejenigen Patienten, bei denen die verglichenen Parameter vor und drei Monate nach der ersten RPT vorlagen.

|                | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n (%)<br/>kon-<br/>stant</b> | <b>n (%)<br/>besser</b> | <b>n (%)<br/>schlech-<br/>ter</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>in Norm</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>außer<br/>Norm</b> |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Krea</b>    | 78                        | 35 (45)                         | 27 (35)                 | 16 (20)                           | 12 (15)                                 | 4 (5)  |
| <b>bGFR</b>    | 48                        | 16 (33)                         | 18 (38)                 | 14 (29)                           | 10 (21)                                 | 4 (8)  |
| <b>gGFR</b>    | 64                        | 1 (2)                           | 31 (48)                 | 32 (50)                           | 16 (25)                                 | 16 (25)  |
| <b>TER</b>     | 78                        | 1 (1)                           | 27 (35)                 | 50 (64)                           | 50 (64)                                 | 0  |
|                |                           |                                 |                         |                                   | <25 %                                   | >25 %  |
| <b>Impulse</b> | 60                        | 0                               | 31 (52)                 | 29 (48)                           | 27 (45)                                 | 2 (3)  |

*Tabelle 7: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)*

|                | n<br>ge-<br>samt | n (%)<br>konstant | n (%)<br>besser | n (%)<br>schlech-<br>ter | n (%)<br>schlechter<br>in Norm | n (%)<br>schlechter<br>außer<br>Norm |
|----------------|------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Krea</b>    | 10               | 4 (40)            | 4 (40)          | 2 (20)                   | 0                              | 2 (20)                               |
| <b>bGFR</b>    | 7                | 0                 | 1(14)           | 6 (86)                   | 0                              | 6 (86)                               |
| <b>gGFR</b>    | 8                | 0                 | 3 (38)          | 5 (63)                   | 1 (13)                         | 4 (50)                               |
| <b>TER</b>     | 10               | 0                 | 5 (50)          | 5 (50)                   | 5 (50)                         | 0                                    |
|                |                  |                   |                 |                          | <25 %                          | >25 %                                |
| <b>Impulse</b> | 7                | 0                 | 5 (71)          | 2 (29)                   | 2 (29)                         | 0                                    |

*Tabelle 8: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)*

Es wurde deutlich, dass in beiden Gruppen die Mehrzahl der Parameter eine Fluktuation innerhalb des Normbereichs (teils Verbesserung, teils Verschlechterung) aufwies. Eine Verschlechterung in den pathologischen Bereich trat selten auf, jedoch in der Lu-Gruppe konkordant zu den schlechteren Ergebnissen in Tabelle 6 häufiger. In der Y-Gruppe fiel eine deutliche Verschlechterung (25%) der gGFR auf.

### **3.3 Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT**

In Tabelle 9 und Tabelle 10 wurden getrennt für die Y- und Lu-Gruppe die Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT aufgeführt.



| <b>Parameter</b> | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n<br/>phys</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>n (%)<br/>path</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>Abweichung<br/>Median<br/>(min/max)<br/>in %</b> |
|------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| <b>Krea</b>      | 42                        | 39                | 75<br>(59/100)              | 3 (7)                 | 125<br>(113/164)            | 25<br>(13/64)                                       |
| <b>bGFR</b>      | 18                        | 7                 | 105<br>(93/116)             | 11<br>(61)            | 73 (61/85)                  | 19 (6/32)   |
| <b>gGFR</b>      | 9                         | 5                 | 96<br>(93/129)              | 4 (44)                | 76 (54/89)                  | 16 (1/40)   |
| <b>TER</b>       | 16                        | 16                | 122<br>(98/137)             | 0                     | -                           | -   |
| <b>Impulse</b>   | 16                        | 7                 | 2088<br>(2000/3644)         | 9 (56)                | 1780<br>(1992/689)          | 11<br>(1/66)  |

*Tabelle 9: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga*

| <b>Parameter</b> | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n<br/>phys</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>n (%)<br/>path</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>Abweichung<br/>Median<br/>(min/max)<br/>in %</b> |
|------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| <b>Krea</b>      | 5                         | 2                 | 91<br>(82/100)              | 3 (60)                | 127<br>(109/146)            | 27<br>(9/46)  |
| <b>bGFR</b>      | 4                         | 0                 | -                           | 4<br>(100)            | 67(42/82)                   | 26 (9/95)   |
| <b>gGFR</b>      | 2                         | 0                 | -                           | 2<br>(100)            | 61(38/83)                   | 32 (8/58)   |
| <b>TER</b>       | 4                         | 3                 | 107<br>(103/141)            | 1 (25)                | 66                          | 6   |
| <b>Impulse</b>   | 4                         | 0                 | -                           | 4<br>(100)            | 170<br>(1951/1261)          | 27<br>(3/37)  |

*Tabelle 10: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga*

Im Vergleich zur Situation drei Monate nach erster RPT hat (bei allerdings geringerer Anzahl auswertbarer Patienten) die Zahl der pathologischen Befunde in der Y-Gruppe gering zugenommen, in der Lu-Gruppe erschien aufgrund der geringen Anzahl verwertbarer Ergebnisse ein Vergleich nicht sinnvoll. Allerdings war der Anteil pathologischer Nierenfunktionsbefunde im Vergleich zur Y-Gruppe weiterhin deutlich erhöht

Ein signifikanter Unterschied bestand nur bei Kreatinin ( $p=0,001$ ).

Bewertet man die Daten patientenbezogen nach den o. g. Kriterien, so ließ sich für zwei Patienten der Y-Gruppe und zwei Patienten der Lu-Gruppe eine Einschränkung der Nierenfunktion feststellen.

Auch die individuellen Verläufe nach zwölf Monaten wurden beurteilt. In Tabelle 11 und Tabelle 13 wurde ein Vergleich der Situation drei und zwölf Monate, in Tabelle 12 und Tabelle 14 mit der Situation vor erster RPT, jeweils gesondert für die Y- und Lu-Gruppe dargestellt. Hierbei wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen jeweils die Parameter drei und zwölf Monate nach erster RPT bzw. vor und zwölf Monate nach erster RPT vorlagen.

Für die Y-Gruppe zeigte sich sowohl im Vergleich drei versus zwölf Monate nach erster RPT als auch beim Vergleich des Status vor erster RPT versus nach zwölf Monaten nach erster RPT eine Verschlechterung für Krea, bGFR, gGFR und TER, die jedoch für Krea und TER noch überwiegend innerhalb des Normbereichs lagen. Für bGFR und gGFR waren nur relativ wenige Datensätze verfügbar. Hier lagen etwa die Hälfte der verschlechterten Werte außerhalb der Normgrenzen, wobei eine verlässliche Bewertung dieser Situation aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Werte nicht möglich war.

Dagegen verschlechterten sich die Werte innerhalb der Lu-Gruppe deutlicher auch über die Normgrenzen hinweg. Ein direkter Vergleich mit der Y-Gruppe war jedoch bei deutlich weniger Patienten nur eingeschränkt möglich.

|                | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n (%)<br/>kon-<br/>stant</b> | <b>n (%)<br/>besser</b> | <b>n (%)<br/>schlech-<br/>ter</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>in Norm</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>außer<br/>Norm</b> |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Krea</b>    | 41                        | 11 (27)                         | 12 (29)                 | 18 (44)                           | 15 (37)                                 | 3 (7)  |
| <b>bGFR</b>    | 13                        | 2 (5)                           | 1 (8)                   | 10 (77)                           | 4 (31)                                  | 6 (46)   |
| <b>gGFR</b>    | 8                         | 0                               | 3 (38)                  | 5 (63)                            | 1 (13)                                  | 4 (50)   |
| <b>TER</b>     | 16                        | 0                               | 4 (25)                  | 12 (75)                           | 12 (75)                                 | 0  |
|                |                           |                                 |                         |                                   | <25 %                                   | >25 %  |
| <b>Impulse</b> | 15                        | 2 (13)                          | 9 (60)                  | 4 (27)                            | 4 (27)                                  | 0  |

*Tabelle 11: Vergleich der Nierenfunktionsparameter drei und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)*

|                | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n (%)<br/>kon-<br/>stant</b> | <b>n (%)<br/>besser</b> | <b>n (%)<br/>schlech-<br/>ter</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>in Norm</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>außer<br/>Norm</b> |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Krea</b>    | 42                        | 18 (43)                         | 10 (24)                 | 14 (33)                           | 12 (29)                                 | 2 (5)  |
| <b>bGFR</b>    | 14                        | 0                               | 1 (7)                   | 13 (93)                           | 6 (43)                                  | 7 (50)   |
| <b>gGFR</b>    | 7                         | 0                               | 3 (43)                  | 4 (57)                            | 1 (14)                                  | 3 (43)   |
| <b>TER</b>     | 14                        | 0                               | 0                       | 14 (100)                          | 14 (100)                                | 0  |
|                |                           |                                 |                         |                                   | <25 %                                   | >25 %  |
| <b>Impulse</b> | 14                        | 1 (7)                           | 9 (64)                  | 4 (29)                            | 4 (29)                                  | 0  |

*Tabelle 12: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)*

|                | n<br>ge-<br>samt | n (%)<br>kon-<br>stant | n (%)<br>besser | n (%)<br>schlech-<br>ter | n (%)<br>schlechter<br>in Norm | n (%)<br>schlechter<br>außer<br>Norm |
|----------------|------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Krea</b>    | 5                | 1 (20)                 | 2 (40)          | 2 (40)                   | 0                              | 2 (40)                               |
| <b>bGFR</b>    | 4                | 1 (25)                 | 1 (25)          | 2 (50)                   | 0                              | 2 (50)                               |
| <b>gGFR</b>    | 2                | 0                      | 0               | 2 (100)                  | 0                              | 2 (100)                              |
| <b>TER</b>     | 4                | 0                      | 2 (50)          | 2 (50)                   | 1 (25)                         | 1 (25)                               |
|                |                  |                        |                 |                          | <25 %                          | >25 %                                |
| <b>Impulse</b> | 4                | 0                      | 0               | 4 (100)                  | 4 (100)                        | 0                                    |

*Tabelle 13: Vergleich der Nierenfunktionsparameter drei und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)*

|                | n<br>ge-<br>samt | n (%)<br>kon-<br>stant | n (%)<br>besser | n (%)<br>schlech-<br>ter | n (%)<br>schlechter<br>in Norm | n (%)<br>schlechter<br>außer<br>Norm |
|----------------|------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Krea</b>    | 5                | 1 (20)                 | 2 (40)          | 2 (40)                   | 0                              | 2 (40)                               |
| <b>bGFR</b>    | 3                | 0                      | 0               | 3 (100)                  | 0                              | 3 (100)                              |
| <b>gGFR</b>    | 2                | 0                      | 0               | 2 (100)                  | 0                              | 2 (100)                              |
| <b>TER</b>     | 4                | 0                      | 2 (50)          | 2 (50)                   | 1 (25)                         | 1 (25)                               |
|                |                  |                        |                 |                          | <25 %                          | >25 %                                |
| <b>Impulse</b> | 3                | 0                      | 2 (67)          | 1 (33)                   | 0                              | 1 (33)                               |

*Tabelle 14: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)*

Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse für Kreatinin, bGFR und gGFR vor sowie drei und zwölf Monate nach erster RPT nachfolgend mit prozentualen Anteilen pathologischer Werte graphisch dargestellt (Abbildung 11 und Abbildung 12).

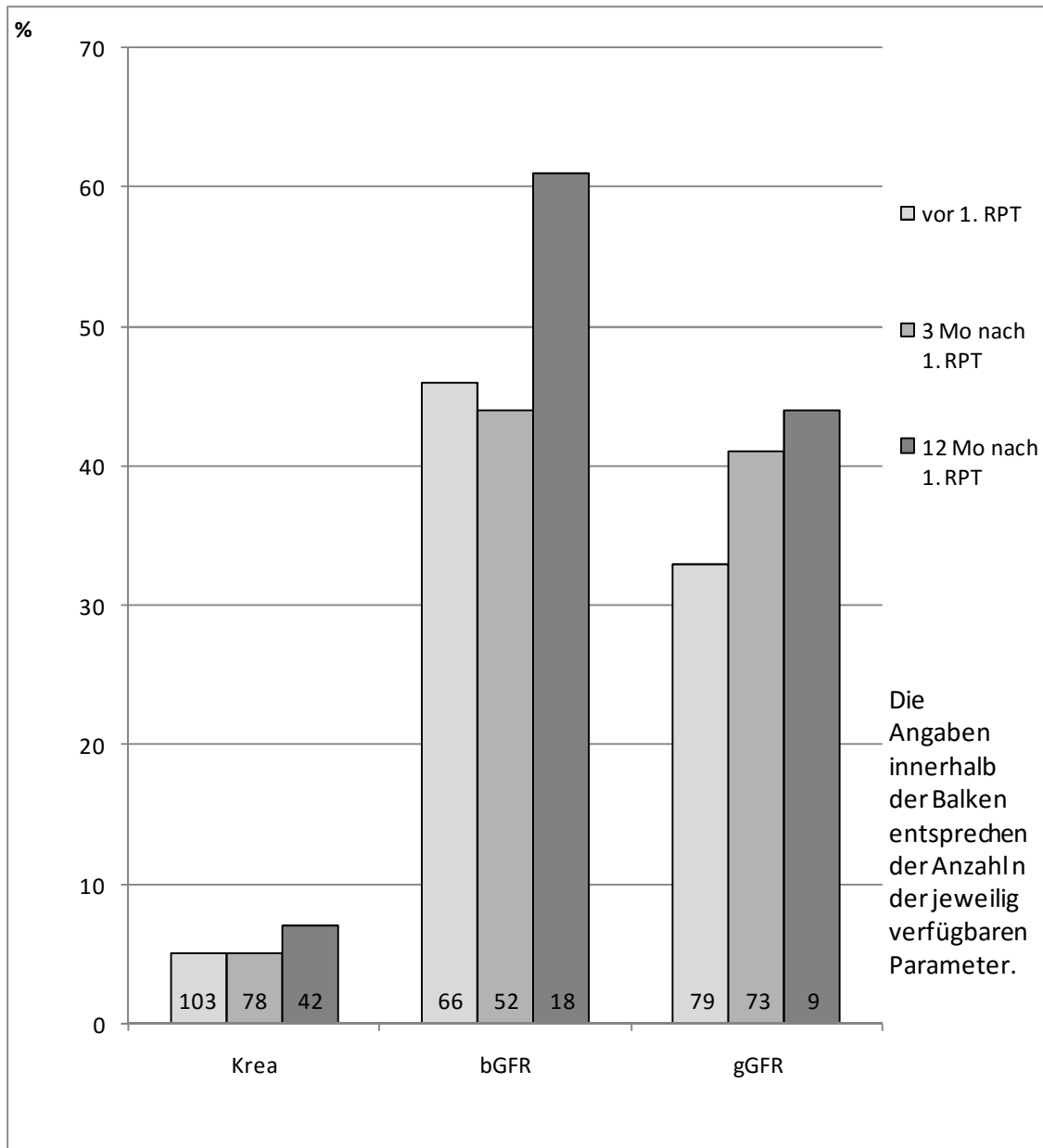
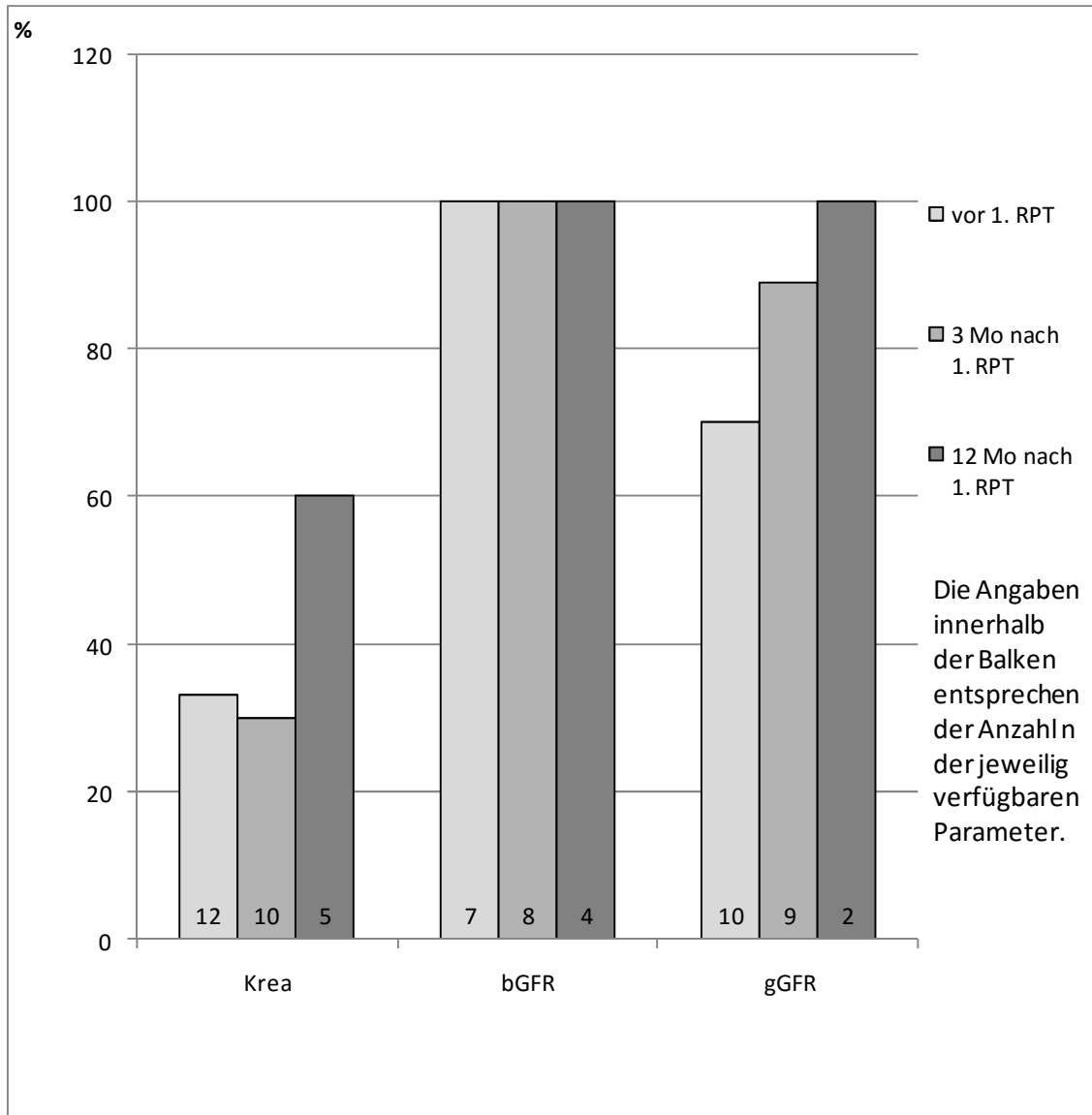


Abbildung 11: Entwicklung des Anteils ( in %) pathologischer Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)



*Abbildung 12: Entwicklung des Anteils (in %) pathologischer Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)*

Es wurde deutlich, dass sowohl in der Y-Gruppe als auch in der Lu-Gruppe der prozentuale Anteil pathologischer Werte für Krea und bGFR erst nach zwölf Monaten anstieg, während der Anteil von Patienten mit pathologischer gGFR kontinuierlich im Zeitverlauf zunahm.

Beim Vergleich der Y-Gruppe mit der Lu-Gruppe war der prozentuale Anteil pathologischer Werte in der Lu-Gruppe zu allen überprüften Zeitpunkten höher.

### 3.4 Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT

Tabelle 15 und Tabelle 16 geben eine Übersicht über die Nierenfunktionsparameter, die vor der zweiten RPT erhoben worden waren. Der Abstand zur vorausgegangenen ersten RPT betrug im Median ein Jahr und vier Monate (Bereich: zwei Monate - fünf Jahre und zehn Monate).

| Parameter      | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|----------------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| <b>Krea</b>    | 25               | 22        | 75<br>(46/100)      | 3 (12)        | 113<br>(109/123)    | 13 (9/23)                                 |
| <b>bGFR</b>    | 21               | 9         | 113<br>(90/129)     | 12<br>(57)    | 80 (60/89)          | 11 (1/33)                                 |
| <b>gGFR</b>    | 22               | 14        | 114<br>(91/158)     | 8 (36)        | 78 (60/89)          | 13 (1/33)                                 |
| <b>TER</b>     | 26               | 26        | 126<br>(93/168)     | 0             | -                   | -   |
| <b>Impulse</b> | 23               | 10        | 2411<br>(2000/2967) | 13<br>(57)    | 1641<br>(1993/1002) | 18 (1/50)                                 |

Tabelle 15: Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga

| <b>Parameter</b> | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n<br/>phys</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>n (%)<br/>path</b> | <b>Median<br/>(min/max)</b> | <b>Abweichung<br/>Median<br/>(min/max)<br/>in %</b> |
|------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| <b>Krea</b>      | 5                         | 3                 | 77<br>(69/92)               | 2 (40)                | 117<br>(109/125)            | 17<br>(9/25)  |
| <b>bGFR</b>      | 3                         | 0                 | -                           | 3<br>(100)            | 61 (54/83)                  | 32 (8/40)   |
| <b>gGFR</b>      | 3                         | 1                 | 91                          | 2 (67)                | 57 (55/58)                  | 37 (36/39)  |
| <b>TER</b>       | 5                         | 5                 | 102<br>(89/105)             | 0                     | -                           | -   |
| <b>Impulse</b>   | 5                         | 2                 | 2097<br>(2094/2100)         | 3 (60)                | 1503<br>(1873/1260)         | 25<br>(6/33)  |

*Tabelle 16: Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga*

Auf Basis der o. g. Kriterien, war bei vier Patienten bzw. 14 % der Y-Gruppe und bei einem Patient bzw. 20 % der Lu-Gruppe prätherapeutisch von einer eingeschränkten Nierenfunktion auszugehen. Gegenüber der Situation vor der ersten RPT war der Anteil in der Y-Gruppe etwa gleich. Die Lu-Gruppe war aufgrund der sehr geringen Patientenzahl bei zweiter RPT nicht vergleichbar. Die individuellen Verläufe wurden in Tabelle 17 und Tabelle 18 aufgeführt.



|                | n<br>ge-<br>samt | n (%)<br>kon-<br>stant | n (%)<br>besser | n (%)<br>schlech-<br>ter | n (%)<br>schlechter<br>in Norm | n (%)<br>schlechter<br>außer<br>Norm |
|----------------|------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Krea</b>    | 25               | 5 (20 )                | 5 (20)          | 15 (60)                  | 12 (48)                        | 3 (12)                               |
| <b>bGFR</b>    | 13               | 1 (8)                  | 4 (31)          | 8 (62)                   | 3 (23)                         | 5 (39)                               |
| <b>gGFR</b>    | 15               | 0                      | 8 (53)          | 7 (47)                   | 6 (40)                         | 1 (7)                                |
| <b>TER</b>     | 23               | 0                      | 5 (22)          | 18 (78)                  | 18 (78)                        | 0                                    |
|                |                  |                        |                 |                          | <25 %                          | >25 %                                |
| <b>Impulse</b> | 17               | 1 (6)                  | 7 (41)          | 9 (53)                   | 7 (41)                         | 2 (12)                               |

*Tabelle 17: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor erster und vor zweiter RPT (Y-Gruppe)*

|                | n<br>ge-<br>samt | n (%)<br>kon-<br>stant | n (%)<br>besser | n (%)<br>schlech-<br>ter | n (%)<br>schlechter<br>in Norm | n (%)<br>schlechter<br>außer<br>Norm |
|----------------|------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Krea</b>    | 5                | 0                      | 1 (20)          | 4 (80)                   | 2 (40)                         | 2 (40)                               |
| <b>bGFR</b>    | 1                | 0                      | 0               | 1 (100)                  | 0                              | 1 (100)                              |
| <b>gGFR</b>    | 2                | 0                      | 1 (50)          | 1 (50)                   | 0                              | 1 (50)                               |
| <b>TER</b>     | 5                | 0                      | 2 (40)          | 3 (60)                   | 3 (60)                         | 0                                    |
|                |                  |                        |                 |                          | <25 %                          | >25 %                                |
| <b>Impulse</b> | 3                | 0                      | 1 (33)          | 2 (67)                   | 2 (67)                         | 0                                    |

*Tabelle 18: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor erster und vor zweiter RPT (Lu-Gruppe)*

Im Vergleich zur Situation vor erster RPT zeigte sich bei der Y-Gruppe, dass sich die Nierenfunktionsparameter tendenziell eher verschlechtert haben, jedoch größtenteils noch innerhalb der jeweiligen Normgrenzen (siehe Tabelle 17) lagen. Die Werte der Lu-Gruppe waren, bei nur sehr wenigen Patienten, nicht sinnvoll vergleichbar.

### 3.5 Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT

Tabelle 19 und Tabelle 20 wurden die nierenbezogenen Parameter drei Monate nach zweiter RPT getrennt für die Y- und Lu-Gruppe zusammengefasst.

| Parameter      | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|----------------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| <b>Krea</b>    | 22               | 19        | 73 (55/100)         | 3 (14)        | 123<br>(113/125)    | 23<br>(13/25)                             |
| <b>bGFR</b>    | 15               | 8         | 100 (90/129)        | 7 (47)        | 78 (57/86)          | 13 (4/37)                                 |
| <b>gGFR</b>    | 21               | 10        | 119 (91/147)        | 11<br>(52)    | 73 (50/88)          | 19 (2/44)                                 |
| <b>TER</b>     | 24               | 24        | 120 (91/152)        | 0             | -                   | -   |
| <b>Impulse</b> | 23               | 12        | 2325<br>(2000/3300) | 11<br>(48)    | 1530<br>(1950/967)  | 24<br>(3/52)                              |

Tabelle 19: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga

| Parameter      | n<br>ge-<br>samt | n<br>phys | Median<br>(min/max) | n (%)<br>path | Median<br>(min/max) | Abweichung<br>Median<br>(min/max)<br>in % |
|----------------|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|---|
| <b>Krea</b>    | 5                | 4         | 85<br>(62/100)      | 1 (20)        | 113                 | 13  |
| <b>bGFR</b>    | 5                | 1         | 107                 | 4 (80)        | 70 (61/78)          | 22 (13/32)                                |
| <b>gGFR</b>    | 5                | 1         | 111                 | 4 (80)        | 69 (41/84)          | 23 (7/54)                                 |
| <b>TER</b>     | 5                | 5         | 107 (96/117)        | 0             | -                   | -   |
| <b>Impulse</b> | 5                | 2         | 2442<br>(2174/2709) | 3 (60)        | 1472<br>(1700/1260) | 26<br>(15/37)                             |

Tabelle 20: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga

Im Vergleich zur Situation vor zweiter RPT ergaben sich drei Monate nach Therapie keine gravierenden Änderungen. Auch hier wurde, soweit die Werte verfügbar waren, ein direkter individueller Vergleich vorgenommen, der in Tabelle 21 und Tabelle 22 für die Y- und Lu-Gruppe dargestellt wurde.

|                | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n (%)<br/>kon-<br/>stant</b> | <b>n (%)<br/>besser</b> | <b>n (%)<br/>schlech-<br/>ter</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>in Norm</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>außer<br/>Norm</b> |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Krea</b>    | 22                        | 10 (46)                         | 3 (14)                  | 9 (41)                            | 7 (32)                                  | 2 (9)  |
| <b>bGFR</b>    | 15                        | 5 (33)                          | 3 (20)                  | 7 (47)                            | 4 (27)                                  | 3 (20)   |
| <b>gGFR</b>    | 17                        | 0                               | 5 (29)                  | 12 (71)                           | 7 (41)                                  | 5 (29)   |
| <b>TER</b>     | 23                        | 1 (4)                           | 9 (39)                  | 13 (57)                           | 13 (57)                                 | 0  |
|                |                           |                                 |                         |                                   | <25 %                                   | >25 %  |
| <b>Impulse</b> | 20                        | 1 (5)                           | 10 (50)                 | 9 (45)                            | 9 (45)                                  | 0  |

*Tabelle 21: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT (Y-Gruppe)*

|                | <b>n<br/>ge-<br/>samt</b> | <b>n (%)<br/>kon-<br/>stant</b> | <b>n (%)<br/>besser</b> | <b>n (%)<br/>schlech-<br/>ter</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>in Norm</b> | <b>n (%)<br/>schlechter<br/>außer<br/>Norm</b> |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Krea</b>    | 5                         | 1 (20)                          | 3 (60)                  | 1 (20)                            | 1 (20)                                  | 0  |
| <b>bGFR</b>    | 3                         | 0                               | 3 (100)                 | 0                                 | 0                                       | 0  |
| <b>gGFR</b>    | 3                         | 0                               | 1 (33)                  | 2 (67)                            | 0                                       | 2 (67)   |
| <b>TER</b>     | 5                         | 0                               | 4 (80)                  | 1 (20)                            | 1 (20)                                  | 0  |
|                |                           |                                 |                         |                                   | <25 %                                   | >25 %  |
| <b>Impulse</b> | 5                         | 0                               | 3 (60)                  | 2 (40)                            | 2 (40)                                  | 0  |

*Tabelle 22: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT (Lu-Gruppe)*

### 3.6 Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach zweiter RPT

In Tabelle 23 wurden die Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach zweiter RPT für die Y-Gruppe aufgeführt.

| Parameter | n gesamt | n phys | Median (min/max) | n (%) path | Median (min/max) | Abweichung Median (min/max) in % |
|-----------|----------|--------|------------------|------------|------------------|----------------------------------|
| Krea      | 4        | 4      | 88 (73/91)       | 0          | -                | -                                |
| bGFR      | 4        | 1      | 128              | 3 (75)     | 72 (41/81)       | 20 (10/54)                       |
| gGFR      | 1        | 0      | -                | 1(100)     | 53               | 49                               |
| TER       | 2        | 2      | 76 (75/77)       | 0          | -                | -                                |
| Impulse   | 2        | 0      | -                | 2 (100)    | 1655 (1900/1410) | 18 (5/30)                        |

Tabelle 23: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach zweiter RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga

Aufgrund der sehr geringen Anzahl verfügbarer Datensätze, war ein Vergleich mit der Situation drei Monate nach zweiter RPT für das Gesamtkollektiv wie auch individuell nicht sinnvoll. Für die Lu-Gruppe lagen lediglich Daten von zwei Patienten vor. Bei einem von ihnen fand sich ein pathologisch erhöhter, normierter Kreatininwert von 180, Daten zur bGFR, gGFR, TER und Impulsanstiegen standen nicht zur Verfügung. Ein valider Vergleich zwischen der Y- und der Lu-Gruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb der Lu-Gruppe nicht durchgeführt.

Zur besseren Übersicht wurde wie für die erste RPT der Anteil von Patienten mit pathologischen Nierenfunktionsparametern in Abbildung 13 und Abbildung 14 graphisch dargestellt.

Soweit bei der z. T. nur sehr geringen Anzahl verfügbarer Messwerte beurteilbar, zeigten sich in der Lu-Gruppe erneut höhere Anteile an pathologischen Parametern.

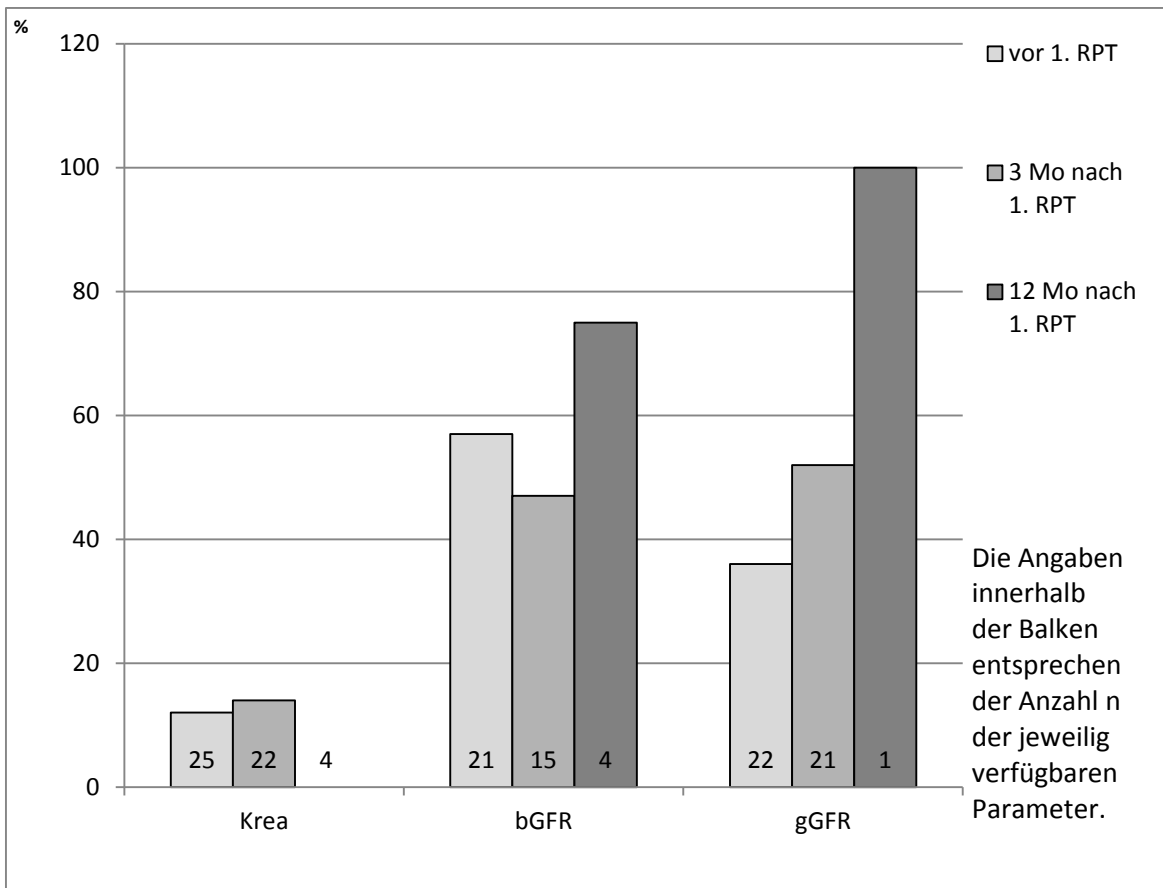


Abbildung 13: Entwicklung des pathologischen Anteils (in %) der Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach zweiter RPT (Y-Gruppe)

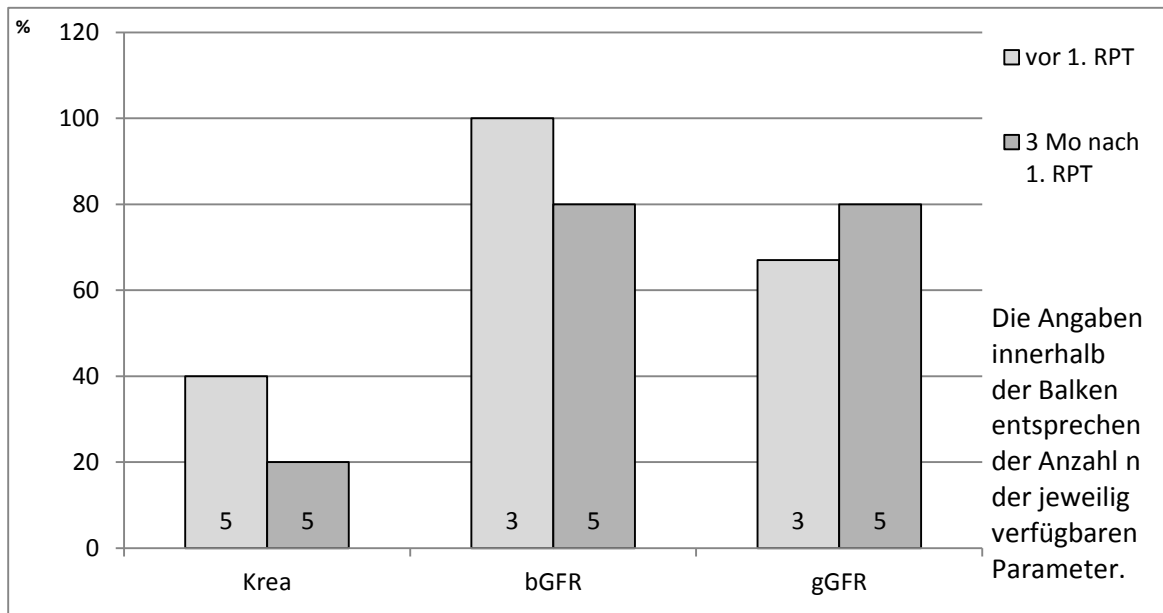


Abbildung 14: Entwicklung des pathologischen Anteils (in %) der Nierenfunktionsparameter vor sowie drei Monate nach zweiter RPT (Lu-Gruppe)

### 3.7 Nierenfunktionsparameter bei dritter RPT

Bei sieben Patienten wurden drei oder mehr RPT durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Ergebnisse der einzelnen Patienten separat in Tabelle 24 dargestellt.

| <b>Patienten-Nr.:</b> |                    | <b>4</b> | <b>13</b> | <b>22</b> | <b>68</b> | <b>87</b> | <b>96</b> | <b>101</b> |
|-----------------------|--------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| <b>Radiopharmakon</b> |                    | <b>Y</b> | <b>Y</b>  | <b>Lu</b> | <b>Lu</b> | <b>Lu</b> | <b>Y</b>  | <b>Y</b>   |
| <b>Krea</b>           | vor 3. RPT         | 113      | 73        | 118       | 127       | 77        | 77        | 75         |
|                       | 3Mo nach 3. RPT    | 163      | 73        | 82        | 118       | -         | 69        | 92         |
|                       | 12Mo nach 3. RPT   | -        | -         | -         | 400       | -         | 77        | 336        |
|                       | später nach 3. RPT | -        | -         | 91        | -         | -         | -         | 500        |
| <b>bGFR</b>           | vor 3. RPT         | 63       | 104       | 67        | 67        | -         | -         | -          |
|                       | 3Mo nach 3. RPT    | 41       | 104       | 92        | 51        | -         | -         | -          |
|                       | 12Mo nach 3. RPT   | -        | -         | -         | 55        | -         | -         | -          |
|                       | später nach 3. RPT | -        | -         | 81        | -         | -         | -         | -          |
| <b>gGFR</b>           | vor 3. RPT         | 65       | 167       | 42        | -         | -         | 71        | -          |
|                       | 3Mo nach 3. RPT    | 43       | 116       | 60        | 47        | -         | 67        | -          |
|                       | 12Mo nach 3. RPT   | -        | -         | -         | -         | -         | -         | -          |
|                       | später nach 3. RPT | -        | -         | 82        | -         | -         | -         | -          |

|                      |                       |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>TER</b>           | vor 3. RPT            | 96   | 136  | 88   | 85   | 113  | 89   | 99   |
|                      | 3Mo nach<br>3. RPT    | 50   | 109  | 45   | 85   | -    | 82   | 43   |
|                      | 12Mo nach<br>3. RPT   | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |
|                      | später nach<br>3. RPT | -    | -    | 103  | -    | -    | -    | -    |
| <b>Im-<br/>pulse</b> | vor 3. RPT            | 1883 | 2327 | 2185 | 1361 | 1794 | 2030 | 1744 |
|                      | 3Mo nach<br>3. RPT    | 1406 | 2123 | 2348 | 1290 | -    | 2053 | 896  |
|                      | 12Mo nach<br>3. RPT   | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |
|                      | später nach<br>3. RPT | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |

*Tabelle 24: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter bei dritter RPT*

Orientiert an den o. g. Kriterien lag vor dritter RPT bei zwei Patienten (Nr. 4 und Nr. 22) eine Nierenfunktionsstörung vor. Der Langzeitverlauf nach dritter RPT war aufgrund weniger Werte nur orientierend beurteilbar. Für die einzelnen Patienten ergab sich bei 33-50 % eine Verschlechterung.

### 3.8 Nierenfunktionsparameter bei vierter RPT

Bei zwei Patienten erfolgte eine vierte RPT. Die Nierenfunktionsparameter dieser beiden Patienten entwickelten sich wie in Tabelle 25 ersichtlich. Werte später als 3 Monate nach 4. RPT waren nicht verfügbar.

| <b>Patienten-Nr.:</b> |                 | <b>22</b> | <b>101</b> |
|-----------------------|-----------------|-----------|------------|
| <b>Radiopharmakon</b> |                 | <b>Y</b>  | <b>Lu</b>  |
| <b>Krea</b>           | vor 4. RPT      | 91        | 500        |
|                       | 3Mo nach 4. RPT | 64        | -          |
| <b>bGFR</b>           | vor 4. RPT      | 80,8      | -          |
|                       | 3Mo nach 4. RPT | 91,3      | -          |
| <b>gGFR</b>           | vor 4. RPT      | 81,9      | -          |
|                       | 3Mo nach 4. RPT | 70,1      | -          |
| <b>TER</b>            | vor 4. RPT      | 103       | -          |
|                       | 3Mo nach 4. RPT | 96        | -          |
| <b>Impulse</b>        | vor 4. RPT      | -         | -          |
|                       | 3Mo nach 4. RPT | 2314      | -          |

*Tabelle 25: Verlauf der Nierenfunktionsparameter bei vierter RPT*

Bei einem Patienten lag bereits vor vierter RPT ein Nierenversagen vor; Kontrollwerte nach RPT fehlten hier. Der zweite Patient zeigte, auch im kurzfristigen Verlauf, keine Auffälligkeiten.



### 3.9 Nierenvolumina vor und nach RPT

In Tabelle 26 und Tabelle 27 wurden die medianen sowie minimalen und maximalen Nierenvolumina vor und nach erster und zweiter RPT separat für die Y- und Lu-Gruppe dargestellt.

| <b>Zeitpunkt</b>        | <b>n</b> | <b>Median (ml)</b> | <b>Minimum (ml)</b> | <b>Maximum (ml)</b> |
|-------------------------|----------|--------------------|---------------------|---------------------|
| <b>vor 1. RPT</b>       | 99       | 331                | 238                 | 663                 |
| <b>3 Mo nach 1. RPT</b> | 71       | 336                | 191                 | 539                 |
| <b>12 Mo nach 1.RPT</b> | 19       | 315                | 240                 | 538                 |
| <b>vor 2. RPT</b>       | 27       | 353                | 241                 | 475                 |
| <b>3 Mo nach 2. RPT</b> | 22       | 382                | 247                 | 509                 |
| <b>12 Mo nach 2.RPT</b> | 5        | 289                | 238                 | 376                 |

*Tabelle 26: Entwicklung der Nierenvolumina vor und nach der ersten bzw. zweiten RPT mit <sup>90</sup>Y markierten Somatostatin-Analoga*

| <b>Zeitpunkt</b>        | <b>n</b> | <b>Median (ml)</b> | <b>Minimum (ml)</b> | <b>Maximum (ml)</b> |
|-------------------------|----------|--------------------|---------------------|---------------------|
| <b>vor 1. RPT</b>       | 11       | 305                | 209                 | 478                 |
| <b>3 Mo nach 1. RPT</b> | 7        | 312                | 222                 | 394                 |
| <b>12 Mo nach 1.RPT</b> | 4        | 348                | 209                 | 394                 |
| <b>vor 2. RPT</b>       | 5        | 337                | 237                 | 428                 |
| <b>3 Mo nach 2. RPT</b> | 5        | 345                | 228                 | 418                 |
| <b>12 Mo nach 2.RPT</b> | 2        | 270                | 218                 | 321                 |

*Tabelle 27: Entwicklung der Nierenvolumina vor und nach erster bzw. zweiter RPT mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analoga*

Drei Monate nach erster RPT kam es bei 43 von 71 Patienten (61 %), welche <sup>90</sup>Y erhalten hatten, zu einer Abnahme des Nierenvolumens um durchschnittlich 3 % (0,3 – 28 %), nach zwölf Monaten bei zwölf von 19 Patienten zu einer weiteren Abnahme des Nierenvolumens im Mittel um 4 % (0,03 – 16 %).

Das Kollektiv der  $^{90}\text{Y}$ -Gruppe vor der zweiten RPT unterschied sich bezüglich der Nierengröße nicht wesentlich von dem Kollektiv vor erster RPT. Drei Monate nach zweiter RPT kam es bei 14 von 22 Patienten (64 %) zu einer mittleren Abnahme des Nierenvolumens um 2 % (1 – 7 %), nach zwölf Monaten bei zwei von fünf auswertbaren Patienten (40 %) zu einer weiteren Abnahme um 7 % (3 – 11 %). Somit kam es nach erster wie auch zweiter RPT bei ca. 60 % der Patienten zu einer geringen Volumenabnahme der Nieren, die offensichtlich über zwölf Monate anhielt bzw. noch leicht zunahm.

In der  $^{177}\text{Lu}$ -Gruppe war das durchschnittliche Nierenvolumen vor Therapie geringfügig kleiner als in der Y-Gruppe. Drei Monate nach der ersten RPT kam es bei vier von sieben Patienten (57 %) zu einer Abnahme des Nierenvolumens im Mittel um 6 % (4 – 17 %), nach zwölf Monaten bei drei von vier (75 %) zu einer weiteren Abnahme um 2 % (1 – 7 %). Diese Ergebnisse stimmten weitgehend mit den Daten der Y-Gruppe nach erster RPT überein.

Das Kollektiv vor der zweiten RPT der  $^{177}\text{Lu}$ -Gruppe unterschied sich bezüglich der Nierengröße nicht deutlich von dem Kollektiv vor erster RPT. Drei Monate nach Therapie kam es bei drei von fünf Patienten (60 %) zu einer mittleren Abnahme des Nierenvolumens um 2 % (0,1 – 6 %), nach zwölf Monaten bei zwei auswertbaren Patienten zu einer weiteren Abnahme um 2 bzw. 8 %. Auch diese Ergebnisse unterschieden sich, soweit bei nur geringer Fallzahl vergleichbar, nicht wesentlich von der Y-Gruppe.

Vor dritter RPT lag bei sieben vorhandenen Werten das mediane Nierenvolumen bei 297 ml, nach drei Monaten bei 317  $\text{cm}^3$  (fünf Messergebnisse). Bei drei Patienten wurde eine geringfügige Reduktion des Volumens, bei zwei Patienten eine leichte Zunahme gemessen. Zur Beurteilung der weiteren Entwicklung der Nierenvolumina und für die Situation bei vierter RPT (zwei Patienten) lagen zu wenige Messwerte vor.

### 3.10 SUV-Werte

Bei zwanzig ausgewählten Patienten erfolgte anhand der prä- und posttherapeutische durchgeführten PET/CT-Untersuchungen die Berechnung von SUV-Werten für Aorta, Harnblase, Nierenparenchym und Nierenbecken. In Tabelle 28 wurden für die erste und zweite RPT jeweils der Median und der Bereich der Werte für SUV<sub>avg</sub> und SUV<sub>max</sub> dargestellt.

| SUV <sub>avg</sub> | Anzahl | Parenchym       | Kelch            | Aorta         | Harnblase         |
|--------------------|--------|-----------------|------------------|---------------|-------------------|
| vor 1. RPT         | 16     | 7,6 (3,3/12,5)  | 11,3 (3,5/65,8)  | 1,4 (0,7/2,4) | 34,1 (19,2/101,0) |
| 3 Mo nach 1. RPT   | 13     | 8,5 (4,2/10,4)  | 16,1 (3,6/75,7)  | 1,1 (0,8/2,2) | 38,1 (17,2/90,1)  |
| 12 Mo nach 1. RPT  | 4      | 7,7 (6,7/9,2)   | 18,3 (6,4/55,6)  | 1,2 (0,9/1,4) | 32,6 (23,5/61,5)  |
| vor 2. RPT         | 8      | 7,4 (4,8/10,9)  | 16,5 (9,5/35,1)  | 1,4 (0,7/2,3) | 56,8 (22,8/130,2) |
| 3 Mo nach 2. RPT   | 7      | 6,9 (4,6/10,3)  | 12,2 (7,4/22,2)  | 1,4 (0,8/2,1) | 34,5 (23,4/130,9) |
| 12 Mo nach 2. RPT  | 2      | 6,9 (5,7/8,2)   | 7,2 (3,3/9,9)    | 1,5 (1,5/1,5) | 25,3 (19,9/30,6)  |
| SUV <sub>max</sub> |        |                 |                  |               |                   |
| vor 1. RPT         | 16     | 9,0 (4,7/15,6)  | 17,8 (5,0/94,4)  | 1,8 (1,2/3,2) | 40,8 (25,4/115,3) |
| 3 Mo nach 1. RPT   | 13     | 10,4 (5,3/17,2) | 22,6 (5,1/113,6) | 1,9 (1,2/3,0) | 41,6 (18,7/237,3) |
| 12 Mo nach 1. RPT  | 4      | 9,0 (7,3/14,6)  | 23,3 (8,2/76,4)  | 1,6 (1,1/2,2) | 38,7 (27,5/70,0)  |
| vor 2. RPT         | 8      | 9,8 (5,3/15,2)  | 22,9 (13,1/45,2) | 2,0 (1,2/4,0) | 64,2 (25,5/192,8) |
| 3 Mo nach 2. RPT   | 7      | 8,8 (5,2/13,5)  | 17,5 (11,0/31,3) | 2,2 (1,6/2,7) | 42,3 (25,2/136,1) |
| 12 Mo nach 2. RPT  | 2      | 8,9 (7,7/11,0)  | 10,2 (5,2/14,2)  | 2,4 (2,3/2,4) | 28,0 (22,5/33,5)  |

Tabelle 28: Entwicklung der SUV-Werte vor und nach erster bzw. zweiter RPT

Für die dritte RPT lagen nur wenige Werte vor; sie unterschieden sich nicht in relevanter Weise von jenen bei erster und zweiter RPT.

Bei vierter RPT waren nur Werte von einem bzw. zwei Patienten vorhanden. Die Messergebnisse der Aorta entsprachen etwa denen der vorangegangenen Therapien. Jedoch lagen die Werte für Blase und Nierenkelch z. T. deutlich höher, die des Nierenparenchyms niedriger als bei den Vergleichswerten der ersten drei Behandlungen.

Um den Einfluss starker individueller Schwankungen auszugleichen, wurden zusätzlich für die  $SUV_{avg}$ -Werte Quotienten zwischen Nierenkelch und –parenchym bzw. zwischen Harnblase und Aorta berechnet (Tabelle 29).

|                   | Anzahl | Kelch : Parenchym | Harnblase : Aorta |
|-------------------|--------|-------------------|-------------------|
| vor 1. RPT        | 16     | 1,7 (0,6/8,9)     | 30,1 (10,9/72,4)  |
| 3 Mo nach 1. RPT  | 13     | 1,7 (0,8/8,3)     | 27,7 (10,9/90,1)  |
| 12 Mo nach 1. RPT | 4      | 2,0 (1,0/5,7)     | 26,3 (21,4/66,1)  |
| vor 2. RPT        | 8      | 2,4 (1,2/3,7)     | 38,7 (11,6/183,1) |
| 3 Mo nach 2. RPT  | 7      | 2,0 (1,0/3,4)     | 27,0 (15,1/90,9)  |
| 12 Mo nach 2. RPT | 2      | 1,1 (1,0/1,1)     | 16,8 (13,3/20,3)  |
| vor 3. RPT        | 4      | 2,3 (1,9/4,1)     | 84,3 (47,0/150,7) |
| 3 Mo nach 3. RPT  | 4      | 3,0 (2,4/3,2)     | 28,3 (11,7/46,9)  |
| 12 Mo nach 3. RPT | 0      | -                 | -                 |

|                          |   |               |                 |
|--------------------------|---|---------------|-----------------|
| <b>vor 4. RPT</b>        | 2 | 2,1 (1,6/2,6) | 11,7 (3,4/20,0) |
| <b>3 Mo nach 4. RPT</b>  | 1 | 8,9           | 143,2           |
| <b>12 Mo nach 4. RPT</b> | 0 | -             | -               |

*Tabelle 29: Verhältnis der Radioaktivitätskonzentrationen (SUV<sub>avg</sub>) im Nierenkelch und –parenchym bzw. Harnblase und Aorta*

Auch bei dieser Betrachtung ergab sich für die Situation nach erster und zweiter RPT kein wesentlicher Unterschied (die Ergebnisse zwölf Monate nach zweiter RPT wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht gewertet).

### 3.11 Vergleichende Betrachtung prätherapeutisch bestimmter Parameter

Nach der Darstellung der prä- und posttherapeutischen Ergebnisse der verschiedenen Tests wurde überprüft, ob die Parameter tatsächlich unterschiedliche Informationen liefern oder eng miteinander korreliert und somit evtl. verzichtbar sind.

Betrachtet wurden hierzu die Werte vor erster RPT. Die Ergebnisse von zwei Patienten (Nr. 77 und 84) blieben hierbei unberücksichtigt, da aufgrund unplausibler Ergebnisse von Fehlbestimmungen ausgegangen wurde.

#### 3.11.1 Normiertes Serumkreatinin und berechnete GFR

Da bei der Berechnung der GFR das Serumkreatinin einen entscheidenden Einfluss hat, ergab sich erwartungsgemäß ein enger Zusammenhang beider Werte mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,89$  (Abbildung 15).

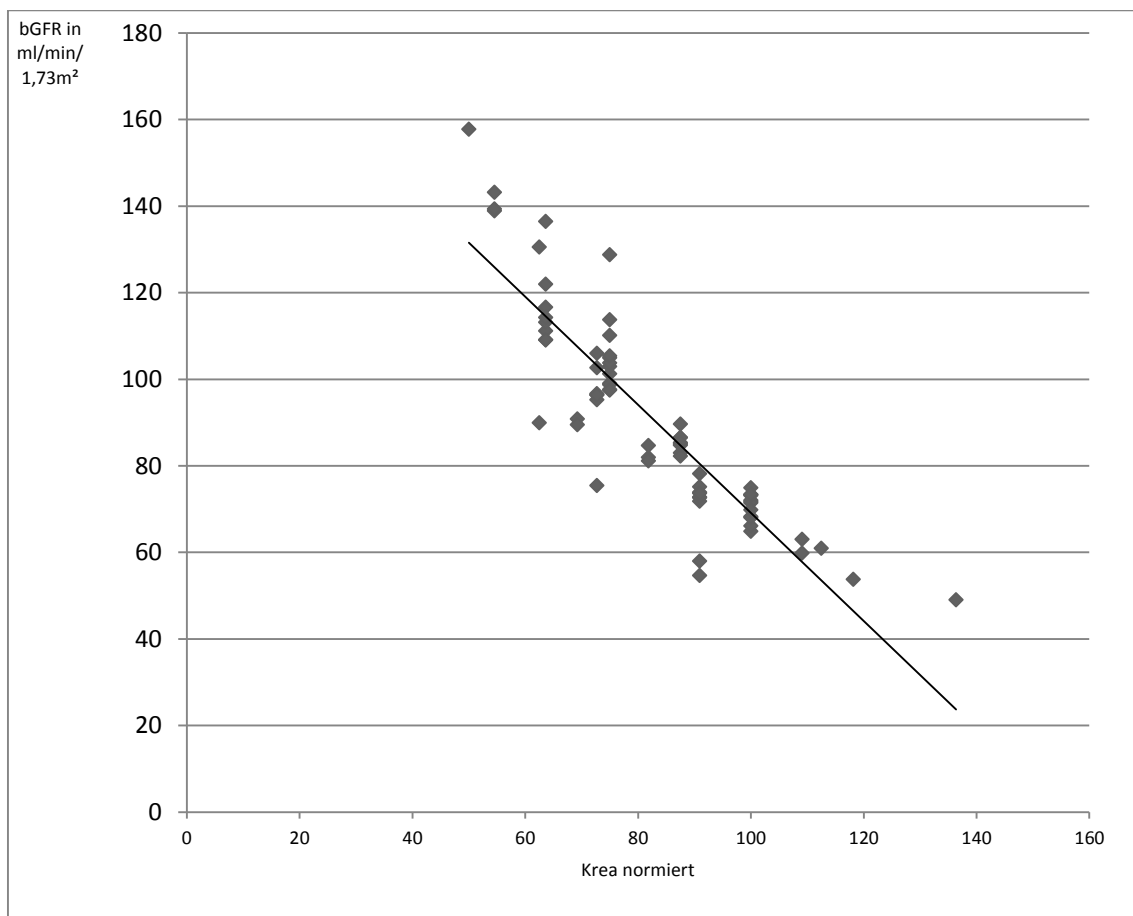


Abbildung 15: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der berechneten GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

### 3.11.2 Normiertes Serumkreatinin und gemessene GFR

Der Vergleich zwischen normiertem Serumkreatinin und der gemessenen GFR als unabhängig voneinander ermittelte Größen ergab nur einen niedrigen Korrelationskoeffizient von -0,43 (Abbildung 16).

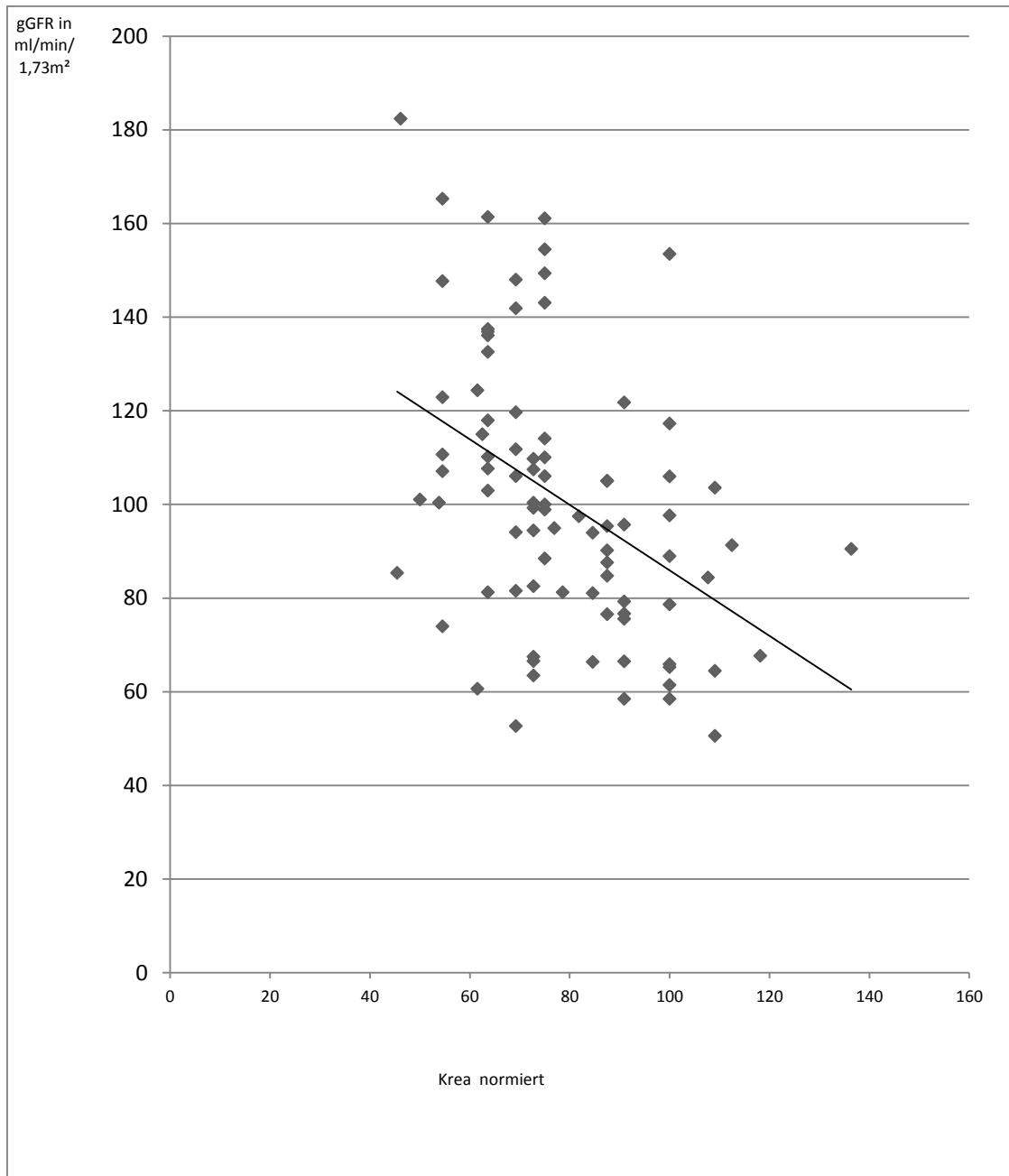


Abbildung 16: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der gemessenen GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

### 3.11.3 Berechnete GFR und gemessene GFR

Auch bei dem Vergleich zwischen berechneter und gemessener GFR ergaben sich größere Abweichungen, die im Mittel 16,0 % betragen (Bereich: 0,2-109,1%). Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,58 (graphische Darstellung in Abbildung 17).

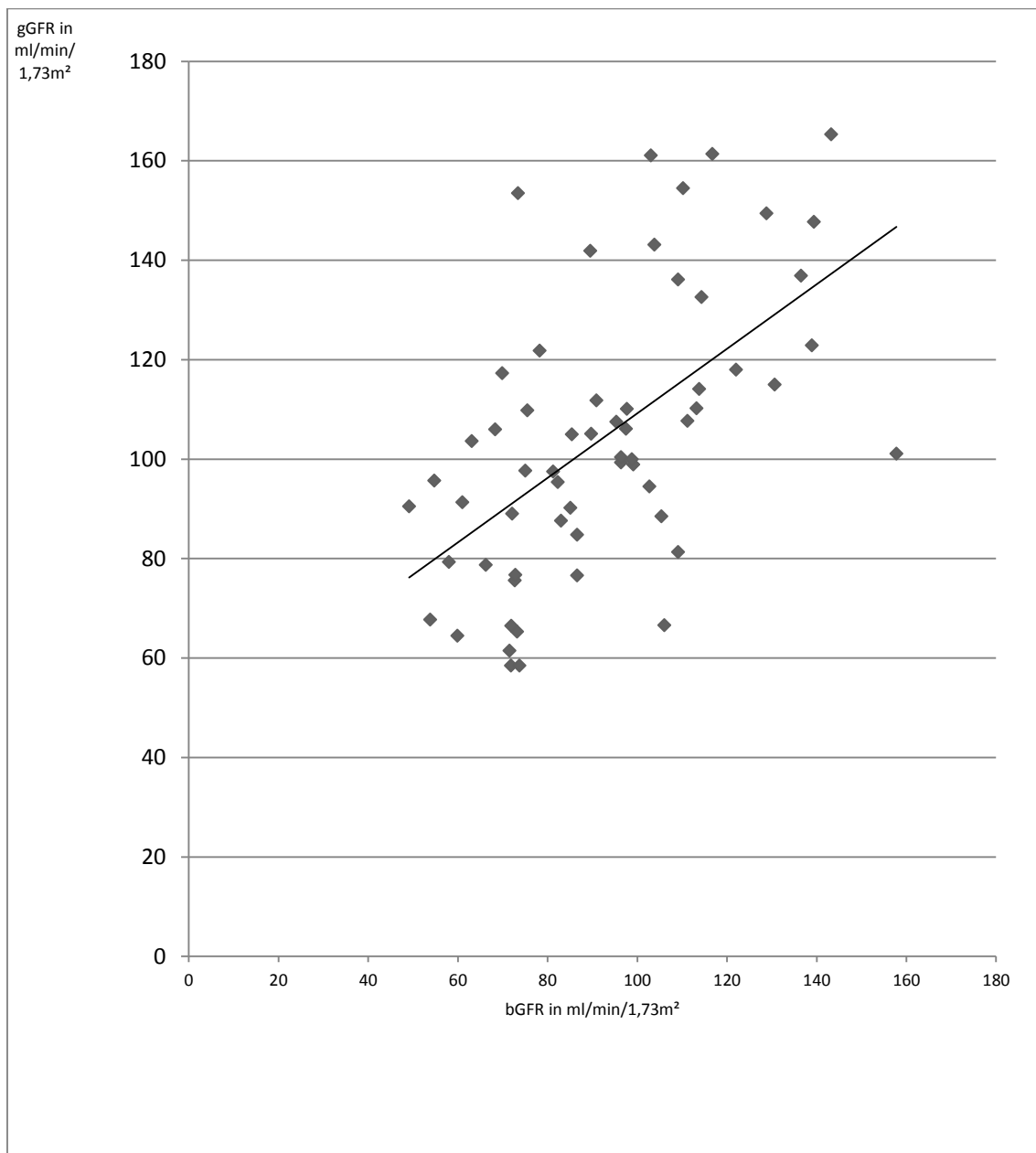


Abbildung 17: Gegenüberstellung der berechneten GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und der gemessenen GFR jeweils in ml/min/1,73m<sup>2</sup>



### 3.11.4 Normiertes Serumkreatinin und TER MAG<sub>3</sub>

Im Anschluss wurde eine vergleichende Betrachtung der normierten TER MAG<sub>3</sub> und den aus dem Serum bestimmten und normierten Kreatininwerten durchgeführt. Es wurde deutlich, dass bei einem Korrelationskoeffizient von -0,46 offensichtlich das im Blut gemessene Kreatinin nicht zuverlässig die TER MAG<sub>3</sub> widerspiegelt (Abbildung 18).

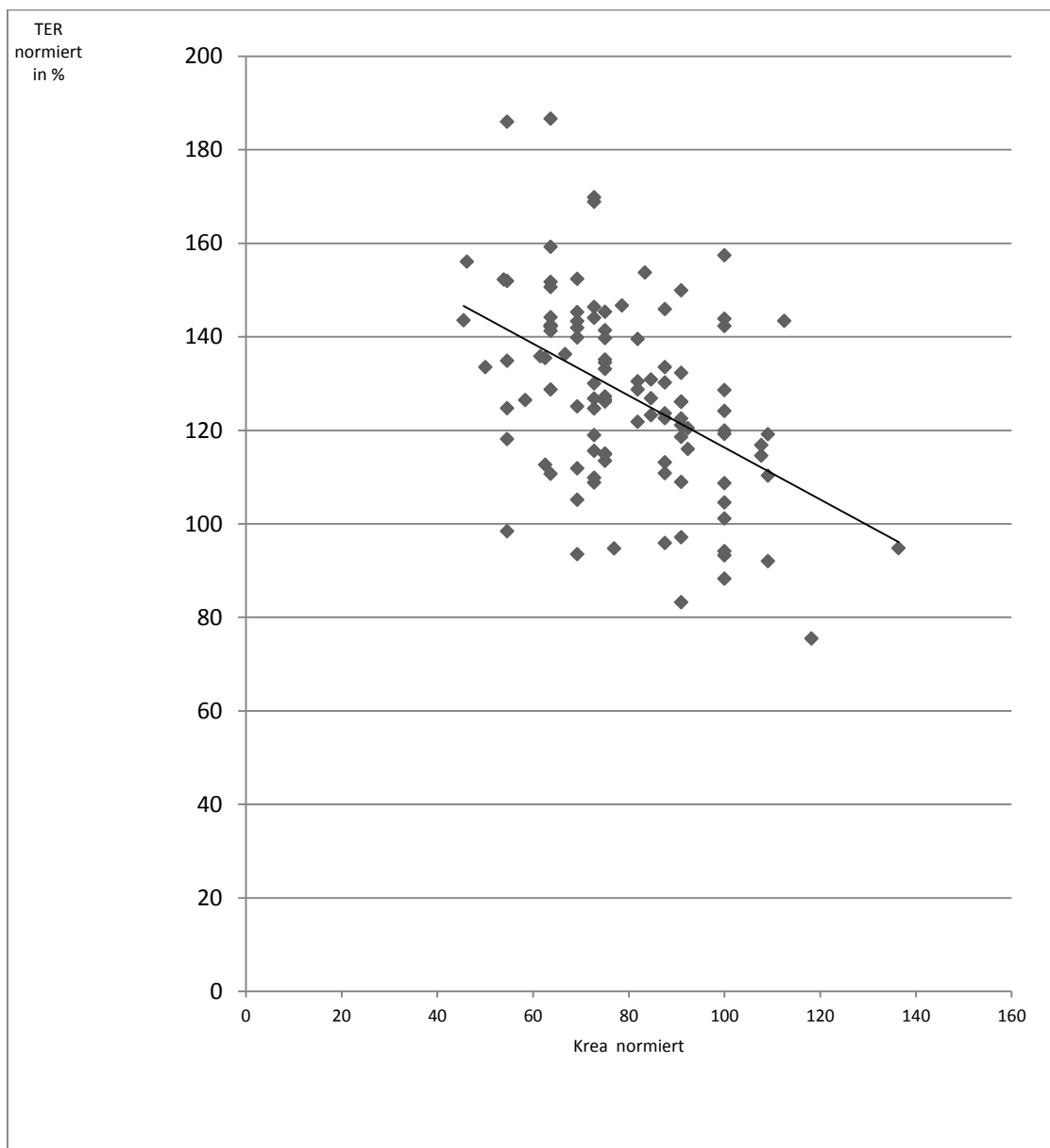
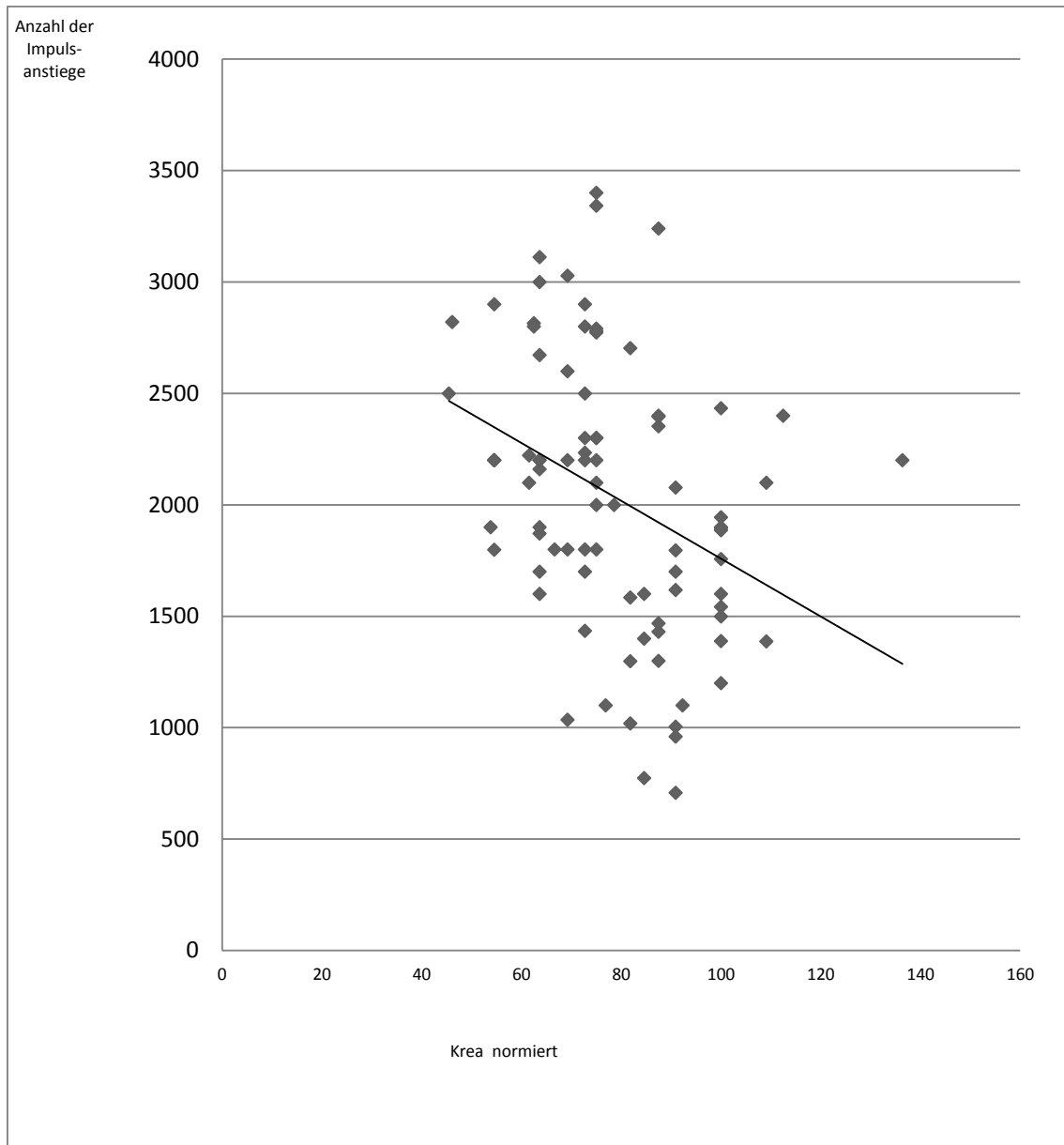


Abbildung 18: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der normierten TER MAG<sub>3</sub>

### 3.11.5 Normiertes Serumkreatinin und Impulsanstiege

Bei der vergleichenden Betrachtung zwischen dem normierten Serumkreatinin und den Impulsanstiegen ergab sich nur ein lockerer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizient von  $-0,35$ .



*Abbildung 19: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der Anzahl der Impulsanstiege*

### 3.11.6 TER MAG 3 und $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-GFR

Bei der Gegenüberstellung der  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-GFR mit der TER MAG 3 betrug der Korrelationskoeffizient 0,48 (Abbildung 20).

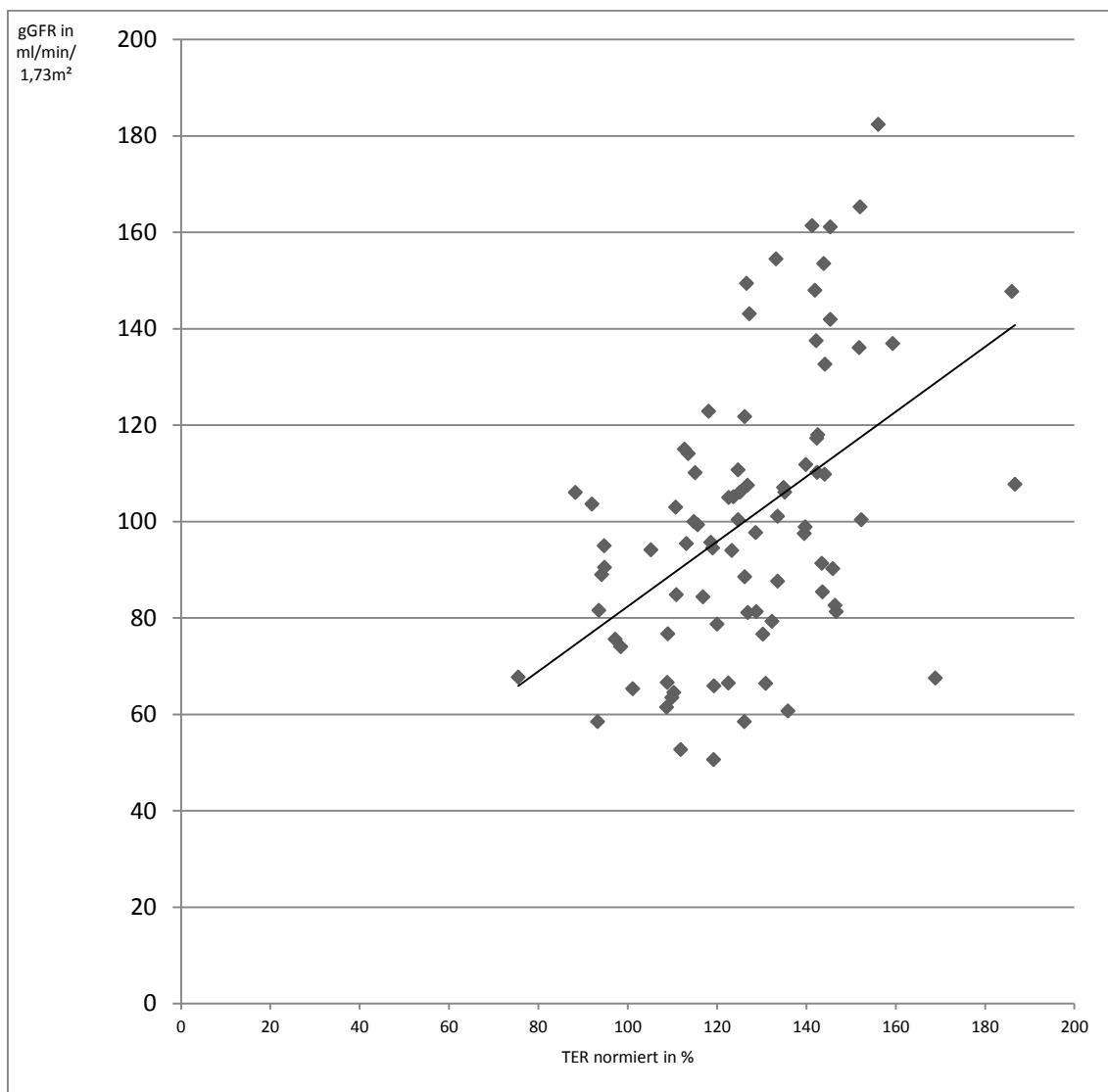


Abbildung 20: Gegenüberstellung der normierten TER MAG 3 und der gemessenen GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Abschließend war festzustellen, dass lediglich zwischen Kreatinin im Serum und bGFR eine enge Korrelation bestand, sodass diese Parameter nicht als voneinander unabhängig betrachtet werden konnten.

### 3.12 Nephrotoxizität

Bei 43 Patienten standen ausreichend Daten zur Beurteilung einer möglichen Nephrotoxizität nach erster RPT zur Verfügung. Bei vier Patienten (ein Patient (2,8 %) aus der Y-, drei Patienten (42,9 %) aus der Lu-Gruppe) trat diese ein, was insgesamt 9,3 % entspricht.

Prätherapeutisch lag nach o.g. Kriterien bei sechs der 43 beurteilbaren Patienten bereits eine relevante Nierenschädigung vor. Bei vier lagen die Kontrollwerte nach RPT im Normbereich; zwei Patienten (Nr. 60 und 95) verschlechterten sich.

Nach zweiter RPT konnte lediglich bei acht Patienten eine solche Bewertung erfolgen. Hier trat bei 2 Patienten (25 %) eine Nephrotoxizität ein.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage für die zweite, dritte und vierte RPT konnten statistische Berechnungen nur für die erste RPT durchgeführt werden. Jedoch mussten auch hier die Ergebnisse aufgrund der recht geringen Patientenzahl kritisch bewertet werden.

### 3.13 Kasuistische Darstellung von Patienten mit eingetretener Nephrotoxizität bei erster RPT

Tabelle 30 wurden die Patienten mit nachgewiesener Nephrotoxizität nach 1. RPT näher betrachtet. Das angegebene Alter entsprach dem vor erster RPT; die aufgeführten Chemotherapien fanden jeweils vor der RPT statt. Eine prätherapeutisch durchgeführte Bestrahlung wurde bei keinem dieser Patienten durchgeführt.

(„KM-Gabe“ = Anzahl der Tage zwischen der letzten KM-Applikation und der ersten RPT)

| Nr. | MBq  | Nuklid | m/w | Alter | Chemotherapie                        | KM-Gabe | Neben-<br>erkrankungen               | potenziell nephrotoxische<br>Medikamente |
|-----|------|--------|-----|-------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|--|
| 12  | 6700 | Lu     | m   | 60    | Doxorubicin, 5-FU,<br>Streptozytocin | 36      | Hypertonie,<br>Diabetes mellitus     | ACE-Hemmer                               |
| 60  | 6013 | Lu     | m   | 75    | -                                    | 69      | Niereninsuffizienz,<br>Gefäßkrankung | NSAR, Statin,<br>Protonenpumpenhemmer    |
| 72  | 3810 | Y      | w   | 75    | Carboplatin, Etoposid                | 34      | Hypertonie,<br>KM-Allergie           | NSAR,<br>Triamteren                      |
| 95  | 7260 | Lu     | m   | 65    | 5-FU, Folinat                        | 3       | Hypertonie                           | NSAR, ACE-Hemmer,<br>Allopurinol         |

Tabelle 30: Charakterisierung der Patienten mit pathologischem Verlauf der Nierenfunktion nach erster RPT

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nierenfunktionsparameter der genannten Patienten im Verlauf aufgeführt. Es war zu verzeichnen, dass bei zwei Patienten (Nr. 60 und Nr. 95) bereits präinterventionell nach den oben definierten Kriterien eine relevante Nierenschädigung vorlag.

| <b>Patienten-Nr.</b>                        |            | <b>12</b> | <b>60</b> | <b>72</b> | <b>95</b> |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Kreatinin<br/>(normiert)</b>             | vor 1. RPT | 100       | 118       | 100       | 108       |
|   | nach 3Mo   | 100       | 127       | 113       | 92        |
|   | nach 12Mo  | 109       | 146       | 125       | -         |
|   | später     | 109       | -         | -         | 123       |
| <b>bGFR in<br/>ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | vor 1. RPT | 68        | 54        | 70        | -         |
|   | nach 3Mo   | 68        | 49        | 61        | -         |
|   | nach 12Mo  | 62        | 42        | -         | -         |
|   | später     | 61        | -         | -         | -         |
| <b>gGFR in<br/>ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | vor 1. RPT | 106       | 68        | 117       | 84        |
|   | nach 3Mo   | 102       | 44        | 80        | 70        |
|   | nach 12Mo  | 83        | 38        | 54        | -         |
|   | später     | -         | 38        | 54        | 60        |
| <b>TER<br/>(normiert in %)</b>              | vor 1. RPT | 88        | 76        | 142       | 117       |
|   | nach 3Mo   | 113       | 85        | 112       | 113       |
|   | nach 12Mo  | 107       | 66        | 98        | -         |
|   | später     | 102       | -         | -         | 100       |

*Tabelle 31: Parameterverlauf bei Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion nach erster RPT*

### 3.14 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrotoxizität nach erster RPT

Für die nachfolgenden Berechnungen wurden die vier Patienten mit eingetretener Nephrotoxizität den 39 Patienten mit unveränderter Nierenfunktion nach erster RPT, bei welchen ausreichend Parameter im Verlauf zur Verfügung standen, gegenübergestellt.

#### 3.14.1 Einfluss der prätherapeutischen Nierenfunktionsparameter

Nachfolgend wurde die Bedeutung der prätherapeutisch gemessenen Parameter Serumkreatinin, bGFR, gGFR und TER für die Vorhersage einer späteren Nephrotoxizität untersucht. Hierzu wurde der jeweilige Anteil pathologischer Werte (Tabelle 32) sowie die Sensitivität, Spezifität und relativen Risiken berechnet (Tabelle 33).

| Parameter                                    | keine Nephrotoxizität | Nephrotoxizität |
|--|-----------------------|-----------------|
|  | <b>n=39</b>           | <b>n=4</b>      |
| <b>Kreatinin &lt; 100 (normiert)</b>         | 35 (90 %)             | 2 (50 %)        |
| <b>Kreatinin &gt; 100 (normiert)</b>         | 4 (10 %)              | 2 (50 %)        |
|  | <b>n=20</b>           | <b>n=3</b>      |
| <b>bGFR &gt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | 12 (60 %)             | 0 (0 %)         |
| <b>bGFR &lt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | 8 (40 %)              | 3 (100 %)       |
|  | <b>n=28</b>           | <b>n=4</b>      |
| <b>gGFR &gt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | 18 (64 %)             | 2 (50 %)        |
| <b>gGFR &lt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> | 10 (36 %)             | 2 (50 %)        |
|  | <b>n=38</b>           | <b>n=4</b>      |
| <b>TER &gt; 70 (normiert in %)</b>           | 38 (100 %)            | 4 (100 %)       |
| <b>TER &lt; 70 (normiert in %)</b>           | 0 (0 %)               | 0 (0 %)         |

Tabelle 32: Prätherapeutische Nierenfunktionsparameter

| Parameter | Sensitivität | Spezifität | relatives Risiko |
|-----------|--------------|------------|------------------|
| Kreatinin | 0,50         | 0,90       | 4,88             |
| bGFR      | 1,00         | 0,60       | 2,50             |
| gGFR      | 0,50         | 0,64       | 1,40             |
| TER       | 0            | 1,00       | k. A.            |

*Tabelle 33: Aussagekraft pathologischer Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, bGFR, gGFR und TER) für die Entstehung einer Nephrotoxizität*

Das relative Risiko konnte z. T. nicht berechnet werden (k. A.: keine Angabe), da der Nenner bei diesen Berechnungen „0“ betrug.

### 3.14.2 Einfluss von Begleiterkrankungen

Auch der Einfluss von verschiedenen Begleiterkrankungen auf die Entwicklung einer Nephrotoxizität nach RPT wurde untersucht.

In Tabelle 34 wurden die Häufigkeiten (in Prozent) die entsprechenden Begleiterkrankungen bei Patienten mit bzw. ohne Nephrotoxizität aufgezeigt.

| Begleiterkrankung    | keine Nephrotoxizität<br>(n=39 ) | Nephrotoxizität<br>(n=4) |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Hypertonie           | 16 (41 %)                        | 3 (75 %)                 |
| Herzinsuffizienz     | -                                | -                        |
| Gefäßerkrankungen    | 4 (10 %)                         | 1 (25 %)                 |
| Diabetes mellitus    | 7 (18 %)                         | 1 (25 %)                 |
| Nikotinabusus        | 4 (10 %)                         | -                        |
| Nierenerkrankungen   | 3 (8 %)                          | 1 (25 %)                 |
| KM-Unverträglichkeit | 1 (3 %)                          | 1 (25 %)                 |
| MEN I                | 2 (5 %)                          | -                        |
| weitere Malignome    | 7 (18 %)                         | -                        |

*Tabelle 34: Häufigkeit verschiedener Begleiterkrankungen bei Patienten mit bzw. ohne späterer Nephrotoxizität*



Die Ergebnisse der Berechnungen der Sensitivität, Spezifität und des relativen Risikos der einzelnen Erkrankungen für die Entstehung einer posttherapeutischen Nierenfunktionseinschränkung wurden in Tabelle 35 dargestellt.

| <b>Begleiterkrankung</b>    | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> | <b>relatives Risiko</b> |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Hypertonie</b>           | 0,75                | 0,59              | 1,83                    |
| <b>Herzinsuffizienz</b>     | 0                   | 1,00              | k. A.                   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>    | 0,25                | 0,90              | 2,44                    |
| <b>Diabetes mellitus</b>    | 0,25                | 0,82              | 1,39                    |
| <b>Nikotinabusus</b>        | 0                   | 0,90              | 0                       |
| <b>Nierenerkrankungen</b>   | 0,25                | 0,92              | 3,25                    |
| <b>KM-Unverträglichkeit</b> | 0,25                | 0,97              | 9,75                    |
| <b>MEN I</b>                | 0                   | 0,95              | 0                       |
| <b>weitere Malignome</b>    | 0                   | 0,82              | 0                       |

*Tabelle 35: Einfluss verschiedener Begleiterkrankungen auf die Entwicklung einer Nephrotoxizität*

Soweit bei der nur geringen Fallzahl beurteilbar, schienen Nikotinabusus, MEN-I und zusätzliche maligne Tumoren keinen Einfluss auf die Entstehung einer relevanten Nierenschädigung nach RPT zu haben, während sich bei Diabetes mellitus, Hypertonie, Gefäßerkrankungen, vorbestehenden Nierenerkrankungen und besonders bei KM-Unverträglichkeit rechnerisch jeweils ein z. T. deutlich erhöhtes relatives Risiko ergab.

### **3.14.3 Einfluss von nephrotoxisch wirkenden Medikamenten und KM**

In Tabelle 36 wurden die Anzahl der eingenommenen, potentiell nephrotoxischen Medikamente aufgeführt. Es wurde dargestellt, wie viele der Patienten mit bzw. ohne relevanter Nierenfunktionsverschlechterung nach RPT solche Medikamente einnahmen.

| <b>Anzahl<br/>Medikamente</b> | <b>keine Nephrotoxizität<br/>(n=39)</b> | <b>Nephrotoxizität<br/>(n=4)</b> |
|-------------------------------|---|----------------------------------|
| <b>0</b>                      | 16 (41 %)                               | -                                |
| <b>1</b>                      | 14 (36 %)                               | 1 (25 %)                         |
| <b>2</b>                      | 4 (10 %)                                | 1 (25 %)                         |
| <b>3</b>                      | 4 (10 %)                                | 2 (50 %)                         |

*Tabelle 36: Effekt potentiell nephrotoxischer Medikamente*

Bei der Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des relativen Risikos zeigte sich, dass die Einnahme mehrerer Arzneimittel mit potentiell nierenschädlichen Nebenwirkungen ein erhöhtes Risiko zur Entstehung einer Nierenfunktionsstörung nach RPT birgt.

| <b>Anzahl Medikamente</b> | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> | <b>relatives Risiko</b> |
|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>0</b>                  | 0                   | 0,60              | 0                       |
| <b>1</b>                  | 0,25                | 0,64              | 0,70                    |
| <b>2</b>                  | 0,25                | 0,90              | 2,44                    |
| <b>3</b>                  | 0,50                | 0,90              | 4,89                    |

*Tabelle 37: Relatives Risiko der Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente*

Auch die Bedeutung des Abstands der letzten KM-Applikation zur ersten RPT wurde untersucht. Hierbei wurde als relevant ein Abstand von max. drei Tagen angenommen. Sechs der 39 Patienten (15 %) ohne Nephrotoxizität und einer der vier Patienten (25 %) mit eingetretener Nephrotoxizität hatten kurz vor der RPT KM erhalten. Hieraus ergaben sich eine Sensitivität von 0,25, eine Spezifität von 0,85 und ein relatives Risiko von 1,6, sodass eine KM-Verabreichung weniger als 72 Stunden vor RPT offensichtlich die Gefahr für eine posttherapeutische Nierenfunktionsschädigung nur leicht erhöht hat.

### 3.14.4 Einfluss einer vorausgegangenen Radio- und/oder Chemotherapie

Eine Strahlentherapie wurde bei keinem der betrachteten Patienten durchgeführt. Demgegenüber wurde sieben der 39 Patienten (18 %) ohne Nephrotoxizität und bei drei der vier Patienten (75 %) mit eingetretener Nephrotoxizität prätherapeutisch eine Chemotherapie verabreicht.

Bei einer Sensitivität von 0,75, einer Spezifität von 0,82 und einem relativen Risiko von 4,18 schien eine durchgeführte Chemotherapie vor RPT einen deutlichen Einfluss auf die Entwicklung einer relevanten Nierenschädigung zu haben.

### 3.14.5 Einfluss des verwendeten Nuklids und der applizierten Radioaktivität

Im Anschluss wurde der Einfluss des verwendeten Nuklids, sowie der Höhe der applizierten Aktivität bei erster RPT (Tabelle 38) untersucht. Es wurden die Anzahl der betroffenen Patienten sowie, in Klammern, die Mittelwerte der applizierten Aktivität in MBq vermerkt.

|          | keine Nephrotoxizität (n=39) | Nephrotoxizität (n=4) |
|----------|------------------------------|-----------------------|
| Yttrium  | 35 (4168)                    | 1 (3810)              |
| Lutetium | 4 (7320)                     | 3 (6658)              |

*Tabelle 38: Einfluss des verwendeten Nuklids und der Aktivität*

Bei der Berechnung der relativen Risiken ergab sich bei der Verwendung von Yttrium 0,28, bei Applikation von Lutetium dagegen ein relatives Risiko für die posttherapeutische Entstehung einer Nephrotoxizität von 7,31.

Es zeigte sich in dieser Studie, dass unter Verwendung von Lutetium die Gefahr einer relevanten Nierenfunktionseinschränkung signifikant ( $p = 0,01$ ) höher war, als unter Verwendung von Yttrium, obwohl ersteres im Allgemeinen als weniger gefährdend für die Nierenfunktion gilt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass Patienten mit einer bereits prätherapeutisch leicht eingeschränkten Nie-

renfunktion bevorzugt Lutetium appliziert wurde und bei diesen Patienten die prätherapeutisch bestimmten Nierenfunktionsparameter bereits schlechter waren.

Bei Verwendung von Lutetium wurde generell eine höhere Aktivitätsmenge injiziert. Betrachtet man die verschiedenen Gruppen, so zeigt sich, dass bei Patienten mit späterer Nierenschädigung eher eine geringere Radioaktivitätsmenge verabreicht wurde, als Patienten mit stabiler Nierenfunktion.

Zusätzlich wurde die Aktivitätsmenge berechnet, die pro kg Körpergewicht, pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche und pro cm<sup>3</sup> Nierenvolumen verabreicht wurde. In den nachfolgenden drei Tabellen wurden sowohl die Anzahl der Patienten, sowie, in Klammern, die Mittelwerte in MBq/kg, MBq/m<sup>2</sup> bzw. MBq/cm<sup>3</sup> aufgeführt.

Die abweichenden Angaben der Patientenanzahl kamen aufgrund unterschiedlicher Verfügbarkeit der erforderlichen Daten.

|                 | <b>keine Nephrotoxizität (n=34)</b> | <b>Nephrotoxizität (n=3)</b> |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Yttrium</b>  | 31 (54,4)                           | 1 (56,9)                     |
| <b>Lutetium</b> | 3 (105,6)                           | 2 (86,5)                     |

*Tabelle39: Einfluss der applizierten Aktivität pro kg Körpergewicht in MBq/kg auf die Entstehung einer Nierenschädigung*

|                 | <b>keine Nephrotoxizität (n=34)</b> | <b>Nephrotoxizität (n=3)</b> |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Yttrium</b>  | 31 (2142)                           | 1 (2136)                     |
| <b>Lutetium</b> | 3 (4026)                            | 2 (3345)                     |

*Tabelle40: Einfluss der applizierten Aktivität pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche in MBq/m<sup>2</sup> auf die Entstehung einer Nierenschädigung*

|                 | <b>keine Nephrotoxizität (n=36)</b> | <b>Nephrotoxizität (n=4)</b> |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Yttrium</b>  | 32 (11,5)                           | 1 (13,4)                     |
| <b>Lutetium</b> | 4 (23,8)                            | 3 (20,7)                     |

*Tabelle41: Einfluss der applizierten Aktivität pro cm<sup>3</sup> Nierenvolumen in MBq/cm<sup>3</sup> auf die Entstehung einer Nierenschädigung*

Zusammenfassend war festzuhalten, dass sich für die Y-Gruppe nur geringfügige Unterschiede für Patienten mit bzw. ohne spätere Nephrotoxizität ergaben. Dagegen zeigte sich bei der Lu-Gruppe, dass Patienten mit späterer Nephrotoxizität tendenziell weniger Aktivität verabreicht wurde.

Dies dürfte auf die angewendeten Kriterien zur Patientenselektion für eine Therapie mit Lutetium zurückzuführen sein. Allerdings konnte dies die befürchtete Nephrotoxizität nur bei einem Teil der Patienten verhindern.

### **3.14.6 Nierenvolumina**

Im Anschluss wurden die Nierenvolumina der Patienten mit unauffälliger Nierenfunktion den Patienten mit pathologischer Abnahme der Nierenfunktion nach erster RPT gegenübergestellt. In Abbildung 21 wurden die Mittelwerte der Nierenvolumina zu den verschiedenen Zeitpunkten graphisch veranschaulicht. Es wurde deutlich, dass die Werte von Patienten mit posttherapeutischer Nierenfunktionseinschränkung zu allen gemessenen Zeitpunkten, außer „später nach erster RPT“ nur geringfügig unterhalb der Werte bei Patienten mit unauffälligem Verlauf der Nierenfunktion lagen.

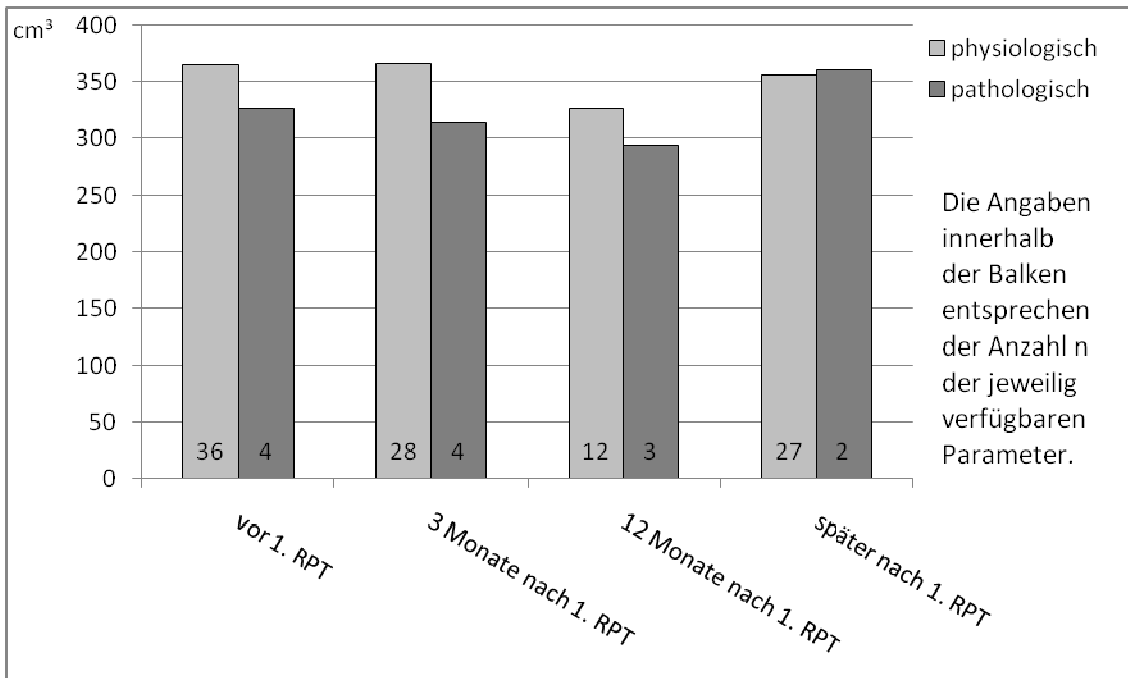


Abbildung 21: Nierenvolumina in  $\text{cm}^3$  bei erster RPT von Patienten mit physiologischer und pathologischer Nierenfunktion im Vergleich

Zusätzlich wurde die individuelle Entwicklung betrachtet und in Abbildung 22 und Abbildung 23 veranschaulicht.

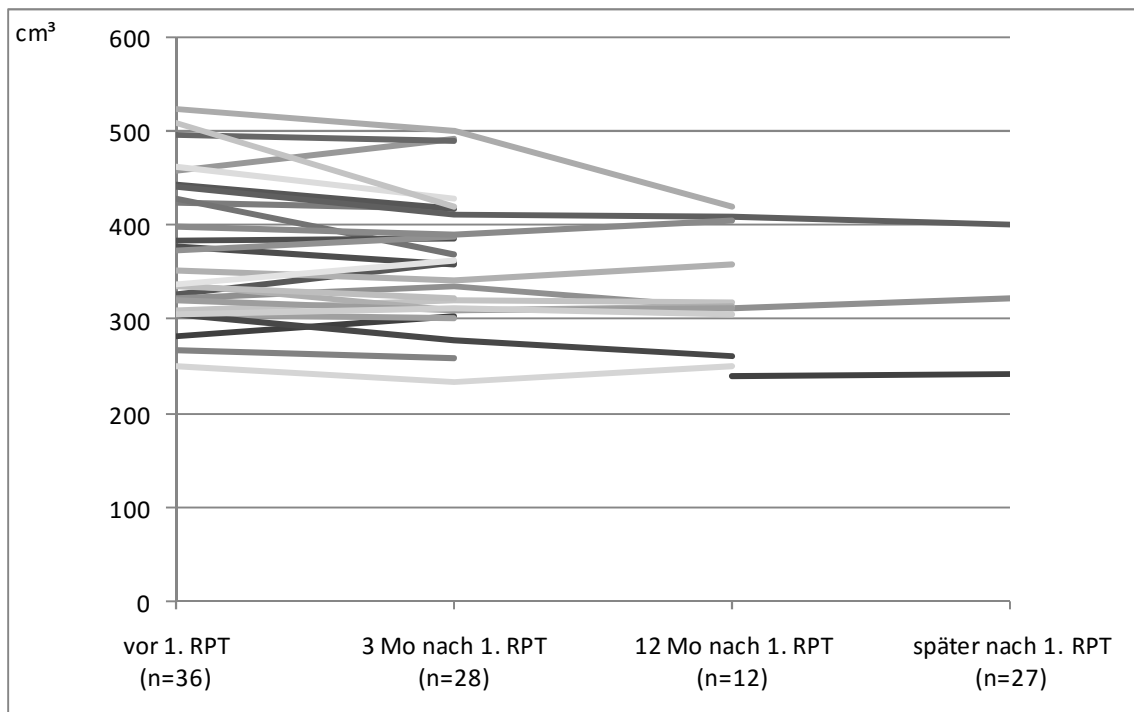
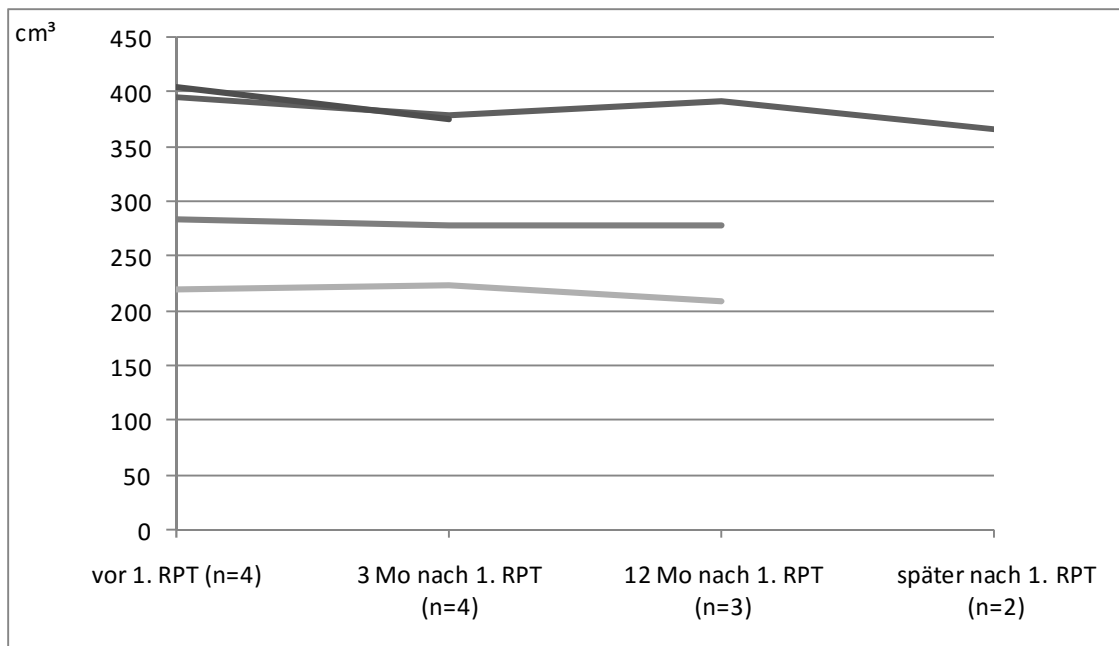


Abbildung 22: Verlauf der Nierenvolumina bei Patienten mit unauffälliger Nierenfunktion nach erster RPT



*Abbildung 23: Verlauf der Nierenvolumina bei Patienten mit eingetretener Nephrotoxizität nach erster RPT*

Es ergab sich bei separater Betrachtung der Patienten ohne bzw. mit postinterventioneller Nephrotoxizität folgende Entwicklung der Nierenvolumina (Abbildung 24 und Abbildung 25), wobei bei der Interpretation auf die unterschiedliche Anzahl n der betroffenen Patienten geachtet werden muss.

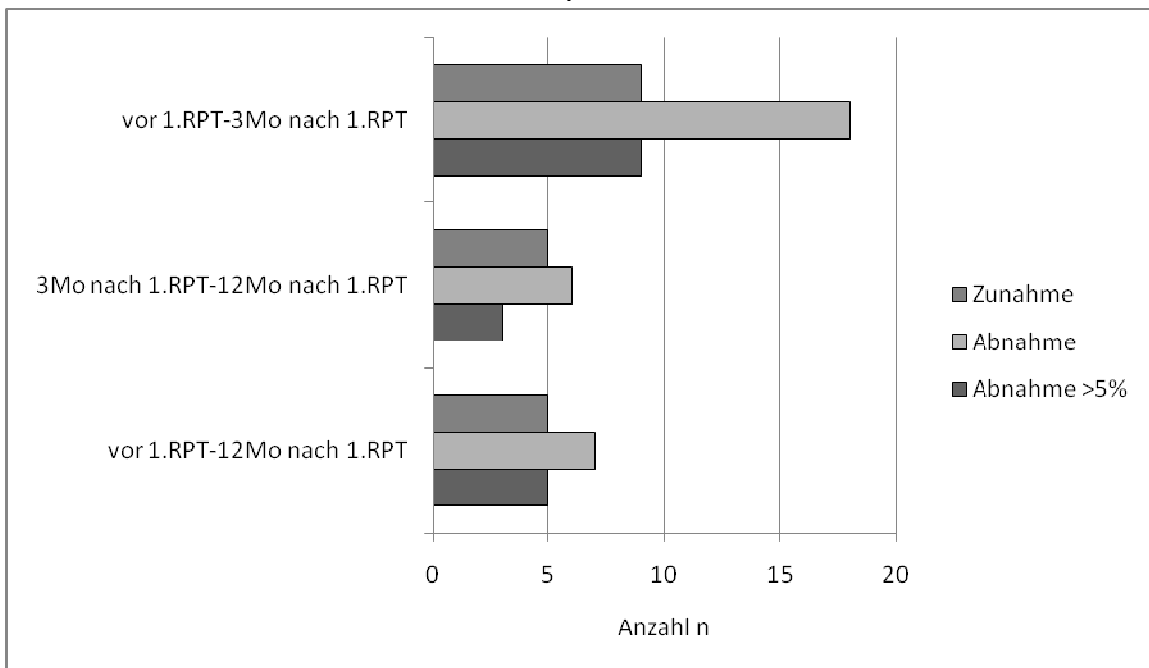


Abbildung 24 : Entwicklung der Nierenvolumina nach erster RPT bei Patienten ohne Nephrotoxizität

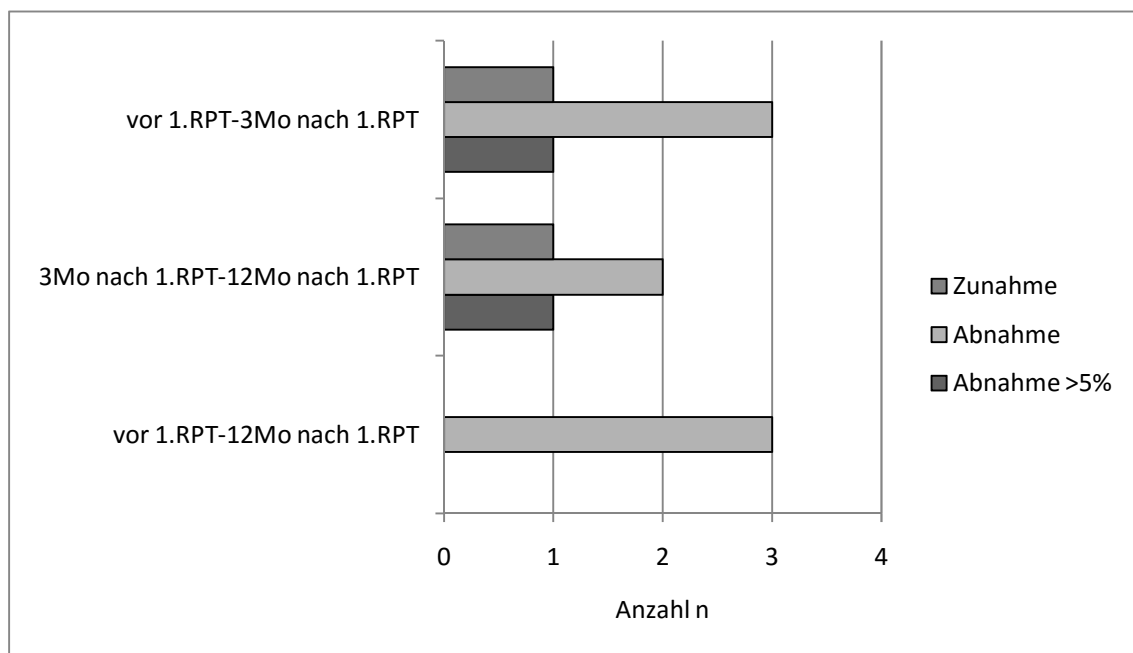


Abbildung 25: Entwicklung der Nierenvolumina nach erster RPT bei Patienten mit Nephrotoxizität

Mittels parameterfreiem Rangsummentest nach Wilcoxon mit kritischen Werten der Mann-Whitney-U-Statistik [101, 102] wurde berechnet, ob ein signifikanter Unterschied der prätherapeutischen Ausgangsvolumina vor erster RPT der bei-



den Gruppen bestand. Bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  musste die Hypothese, dass die Werte der beiden Gruppen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen, abgelehnt werden. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied und das prätherapeutische Nierenvolumen schien für eine Prädiktion ungeeignet.

### 3.14.7 Entwicklung der SUV-Werte

Zusätzlich wurden die SUV-Werte der beiden Gruppen gegenübergestellt. Von den zwanzig Patienten, bei welchen die SUV-Werte bestimmt worden waren, entwickelten zwei eine posttherapeutische Nephrotoxizität, fünf konnten eindeutig der Gruppe zugeordnet werden, in der keine Nierenfunktionsverschlechterung eintrat.

In Tabelle 42 wurden die durchschnittlichen (SUV<sub>avg</sub>) und maximalen (SUV<sub>max</sub>) SUV-Werte der Patienten ohne bzw. mit späterer Nephrotoxizität dargestellt.  
(Anzahl der Patienten (Mittelwert; Minimum/Maximum) der beiden Gruppen)

|                           | SUV <sub>max</sub> (Parenchym) | SUV <sub>max</sub> (Parenchym) | SUV <sub>avg</sub> (Parenchym) | SUV <sub>avg</sub> (Parenchym) |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                           | <i>physiologisch</i>           | <i>pathologisch</i>            | <i>physiologisch</i>           | <i>pathologisch</i>            |
| <b>vor 1. RPT</b>         | 5 (9,0 (5,5/12,0))             | 2 (12,2 (9,0/15,3))            | 5 (7,1 (5,6/9,7))              | 2 (10,4 (8,6/12,2))            |
| <b>3 Mo nach 1. RPT</b>   | 3 (11,2 (10,1/11,8))           | 2 (9,7 (7,6/11,8))             | 3 (9,0 (8,3/9,4))              | 2 (8,2 (6,8/9,6))              |
| <b>12 Mo nach 1. RPT</b>  | 1 (13,9)                       | 2 (8,3 (7,5/9,0))              | 1 (9,4)                        | 2 (7,5 (6,8/8,3))              |
| <b>später nach 1. RPT</b> | 5 (11,3 (7,9/13,4))            | -                              | 5 (8,6 (5,9/10,4))             | -                              |

|                           | <b>SUV<sub>max</sub> (Kelch)</b>                     | <b>SUV<sub>max</sub> (Kelch)</b>                     | <b>SUV<sub>avg</sub> (Kelch)</b>                     | <b>SUV<sub>avg</sub> (Kelch)</b>                     |
|---------------------------|--|--|--|--|
|                           | <i>physiologisch</i>                                 | <i>pathologisch</i>                                  | <i>physiologisch</i>                                 | <i>pathologisch</i>                                  |
| <b>vor 1. RPT</b>         | 5 (18,2 (10,9/29,0))                                 | 2 (20,5 (9,6/31,5))                                  | 5 (13,0 (7,6/20,3))                                  | 2 (14,3 (7,2/21,3))                                  |
| <b>3 Mo nach 1. RPT</b>   | 3 (21,2 (20,1/23,0))                                 | 2 (13,9 (11,1/16,7))                                 | 3 (14,9 (14,2/15,5))                                 | 2 (16,2 (7,9/24,4))                                  |
| <b>12 Mo nach 1. RPT</b>  | 1 (23,3)   | 2 (38,2 (8,7/67,6))                                  | 1 (18,3)   | 2 (26,8 (6,7/46,9))                                  |
| <b>später nach 1. RPT</b> | 5 (26,6 (16,8/43,4))                                 | -  | 5 (19,4 (12,4/32,4))                                 | -  |
|                           | <b>SUV<sub>max</sub></b><br><b>(Parenchym/Kelch)</b> | <b>SUV<sub>max</sub></b><br><b>(Parenchym/Kelch)</b> | <b>SUV<sub>avg</sub></b><br><b>(Parenchym/Kelch)</b> | <b>SUV<sub>avg</sub></b><br><b>(Parenchym/Kelch)</b> |
|                           | <i>physiologisch</i>                                 | <i>pathologisch</i>                                  | <i>physiologisch</i>                                 | <i>pathologisch</i>                                  |
| <b>vor 1. RPT</b>         | 5 (0,56 (0,22/0,76))                                 | 2 (0,94 (0,29/1,60))                                 | 5 (0,61 (0,23/0,88))                                 | 2 (1,05 (0,41/1,69))                                 |
| <b>3 Mo nach 1. RPT</b>   | 3 (0,53 (0,50/0,57))                                 | 2 (0,76 (0,46/1,06))                                 | 3 (0,60 (0,58/0,62))                                 | 2 (0,74 (0,28/1,21))                                 |
| <b>12 Mo nach 1. RPT</b>  | 1 (0,59)   | 2 (0,50 (0,13/0,86))                                 | 1 (0,51)   | 2 (0,60 (0,18/1,02))                                 |
| <b>später nach 1. RPT</b> | 5 (0,50 (0,26/0,78))                                 | -  | 5 (0,51 (0,27/0,84))                                 | -  |

*Tabelle 42: SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>avg</sub> von Parenchym, Kelch und deren Verhältnis*

Es wurde deutlich, dass präinterventionell die SUV-Werte im Parenchym der „pathologischen Gruppe“ höher lagen, im Nachbeobachtungszeitraum diese jedoch sanken und nach 12 Monaten sogar unterhalb derjenigen der „physiologischen Gruppe“ lagen. Entscheidend erschien hier jedoch die Speicherung im Nierengewebe vor Therapie, da eine höhere Speicherung eine höhere Nierendosis im Rahmen der Therapie und damit höhere Wahrscheinlichkeit einer postinterventionellen Nephrotoxizität

impliziert. Auch bei Betrachtung des Quotienten Parenchym/Kelch lagen die SUV-Werte vor Therapie bei der „pathologischen Gruppe“ höher. Das Absinken der pathologischen Werte im Verlauf nach der Therapie könnte u.a. auf die in dieser Gruppe eingetretene Nephrotoxizität zurückzuführen sein. Ergänzend wurden  $SUV_{avg}$  von Parenchym (Abbildung 26) sowie des Quotienten Parenchym/Kelch (Abbildung 27) getrennt nach physiologischer und pathologischer Gruppe graphisch veranschaulicht. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich jeweils nur um eine äußerst geringe Anzahl  $n$  (siehe innerhalb der Balken) an Probanden handelt.

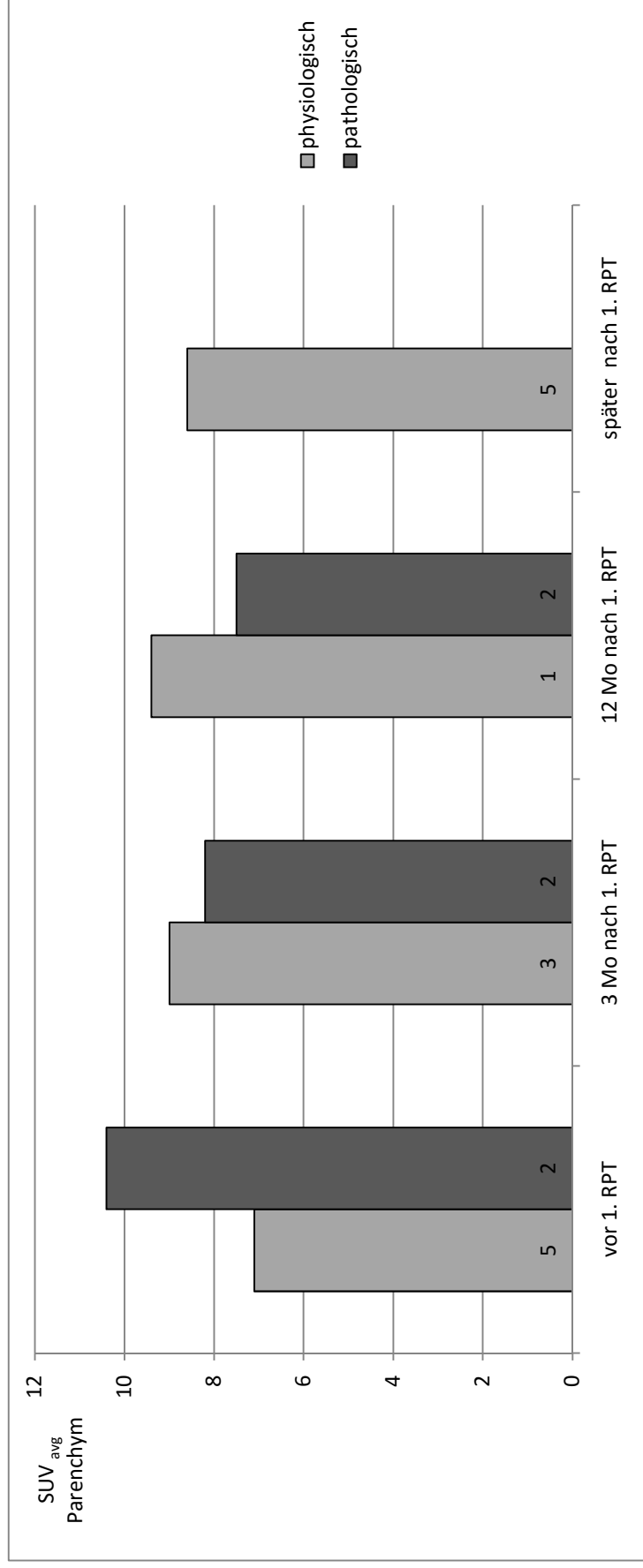


Abbildung 26: Mittelwerte von  $SUV_{avg}$  (Parenchym) der physiologischen und pathologischen Gruppe

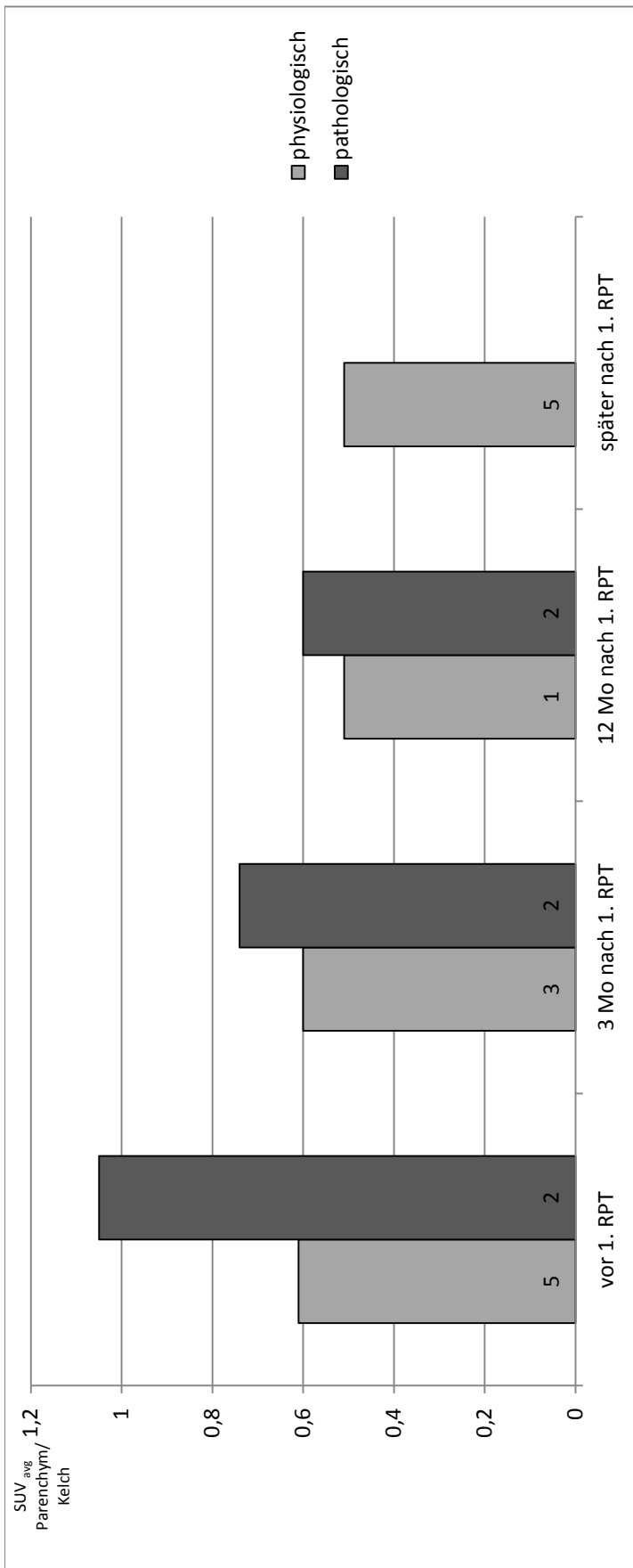


Abbildung 27: Mittelwerte von  $SUV_{avg}$  (Parenchym/Kelch) der physiologischen und pathologischen Gruppe

Da dies lediglich Einzelfallbetrachtungen waren, konnten keine weiterführenden statistischen Untersuchungen durchgeführt werden.

### 3.15 Prädiktion der Nephrotoxizität

Ziel dieser Studie war es, das Eintreten einer Nierenfunktionseinschränkung nach RPT anhand eines oder mehrerer Parameter präinterventionell vorherzusagen.

Die Berechnung des positiven und negativen prädiktiven Wertes (PPW bzw. NPW) verschiedener Parameter wurde aufgrund der geringen Fallzahlen nur für erste RPT durchgeführt. Ebenso konnten keine weiterführenden statistischen Tests durchgeführt werden.

#### 3.15.1 Bedeutung der prätherapeutisch gemessenen Parameter

| Parameter | PPW  | NPW   |
|-----------|------|-------|
| Kreatinin | 33 % | 96 %  |
| bGFR      | 27 % | 100 % |
| gGFR      | 17 % | 90 %  |
| TER       | -    | 91 %  |

*Tabelle 43: Bedeutung von Kreatinin, bGFR, gGFR und TER für die Prädiktion einer späteren Nierenschädigung*

Trotz ihrer relativ niedrigen positiven prädiktiven Werte haben Kreatinin, bGFR, und gGFR eine Bedeutung für die Therapieplanung, da sie es erlauben eine Patientengruppe mit erhöhtem Toxizitätsrisiko zu definieren.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei Kreatinin und bGFR nicht um unabhängige Parameter handelt, da in die Berechnung der bGFR das Kreatinin mit einfließt.

Zusätzlich erscheint für eine Bewertung wesentlich, dass sich die hohen NPW auch aufgrund der selten eingetretenen Nephrotoxizität ergeben. Jedoch ist die bGFR mit einem NPW von 100 % durchaus von Bedeutung.

### 3.15.2 Einfluss von Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Vorbehandlung

Im Anschluss erfolgte die Berechnung der prädiktiven Werte für verschiedene Begleiterkrankungen, für die Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente, für eine KM-Gabe max. 72 Stunden vor RPT und für eine prätherapeutisch durchgeführte Chemotherapie (Tabelle 44).

| Begleiterkrankung                 | PPW   | NPW  |
|-----------------------------------|-------|------|
| <b>Hypertonie</b>                 | 16 %  | 96 % |
| <b>Herzinsuffizienz</b>           | k. A. | 91 % |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>          | 20 %  | 92 % |
| <b>Diabetes mellitus</b>          | 13 %  | 91 % |
| <b>Nikotinabusus</b>              | 0 %   | 90 % |
| <b>Nierenerkrankungen</b>         | 25 %  | 92 % |
| <b>KM-Unverträglichkeit</b>       | 50 %  | 93 % |
| <b>MEN I</b>                      | 0 %   | 95 % |
| <b>weitere Malignome</b>          | 0 %   | 89 % |
| <b>Nephrotoxische Medikamente</b> |       |      |
| <b>0</b>                          | 0 %   | 85 % |
| <b>1</b>                          | 7 %   | 89 % |
| <b>2</b>                          | 20 %  | 92 % |
| <b>3</b>                          | 33 %  | 95 % |
|                                   |       |      |
| <b>KM-Gabe</b>                    | 14 %  | 92 % |
|                                   |       |      |
| <b>Chemotherapie</b>              | 30 %  | 97 % |

*Tabelle 44: Bedeutung von Vorerkrankungen, Medikamenten und Vorbehandlungen*

Auch hier zeigten sich niedrige positive, bei hohen negativen prädiktiven Werten, sodass eine Vorhersage über das Eintreten einer Nephrotoxizität problematisch ist.

tisch erscheint. Aus diesem Grund wurden Risikogruppen mit einer Kombination verschiedener Einflussfaktoren gebildet (s. u.).

### **3.15.3 Bedeutung des verwendeten Nuklids und der Aktivitätsmenge**

Bereits oben konnte gezeigt werden, dass für das untersuchte Kollektiv das relative Risiko für eine posttherapeutische Nierenfunktionsstörung bei Verwendung von Lutetium höher lag, als nach Applikation von Yttrium. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die Nierenfunktion bei den Patienten, die Lutetium erhalten hatten, bereits im Vorfeld schlechter war (siehe 3.1) und somit Lutetium nicht als unabhängiger Parameter gewertet werden kann.

Ob der direkte Einfluss des Lutetiums oder die vorbestehende schlechtere Nierenfunktion für diese Beobachtung verantwortlich war, konnte anhand der Daten letztlich nicht entschieden werden.

### **3.15.4 Kombination verschiedener Parameter zur Prädiktion einer Nephrotoxizität**

Es wurden im Anschluss verschiedene Parameter kombiniert, um Konstellation zu finden, die mit einem erhöhten Risiko einer posttherapeutischen Nierenfunktionsschädigung einhergingen.

Miteinbezogen wurden, entsprechend den obigen Ergebnissen, das prätherapeutische Kreatinin (normierte Werte über 100), die prätherapeutische gemessene GFR (über 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), Lutetiumapplikation, Medikamenteneinnahmen (mind. zwei potentiell nephrotoxische Medikamente) und Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KM-Unverträglichkeit, Gefäß- und Nierenerkrankungen).

Die prätherapeutischen SUV<sub>max</sub>-Werte konnten nicht miteinbezogen werden, da die entsprechenden Messungen nur bei einem Subkollektiv durchgeführt wurden.

In Tabelle 45 wurden verschiedene Kombinationen und die entsprechenden relativen Risiken (RR) sowie die PPW aufgeführt.



|                             | <b>RR</b> | <b>PPW</b> |
|-----------------------------|-----------|------------|
| <b>Krea+Vorerkrankungen</b> | 6,5       | 40 %       |
| <b>Krea+Medikamente</b>     | 19,5      | 67 %       |
| <b>gGFR+Vorerkrankungen</b> | 3,9       | 29 %       |
| <b>gGFR+Medikamente</b>     | 6,5       | 40 %       |
| <b>Krea+gGFR</b>            | 9,75      | 50 %       |

*Tabelle 45: Bedeutung kombinierter Ausgangsparameter*

Wie in Tabelle 45 ersichtlich, fand sich unter den getesteten Kombinationen das höchste relative Risiko bei einer prätherapeutischen Kreatininerhöhung und Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente.

## 4. Diskussion

Die Behandlung von NET stellt die Medizin auch heute noch vor eine Herausforderung. Insbesondere bei fortgeschrittenen inoperablen Tumoren und fehlendem Ansprechen auf Somatostatin-Analoga hat sich die RPT als palliative Behandlungsmethode in den letzten Jahren bewährt. Zwar werden i.d.R. keine kurativen Effekte erzielt, es kommt jedoch in bis zu 80 % der bis dahin progredienten Verläufe zum Erkrankungsstillstand, teils auch zu partiellen Remissionen [23, 26]. Bei der praktischen Durchführung werden meist 3-5 Infusionen des radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons in 4-12 wöchigen Abständen appliziert [22].

Die Akutverträglichkeit der RPT ist gut, allerdings kann es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Hämotoxizität kommen, an die sich im längeren Verlauf gelegentlich auch eine renale Toxizität anschließt [26, 27, 29], die das Thema dieser Arbeit war.

### 4.1 Therapie-assoziierte Veränderungen der Nierenfunktionsparameter

Die ausgewertete Gruppe von 115 Patienten entsprach, abgesehen von einem Überwiegen der männlichen Patienten, bezüglich Alter, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisation und Ausdehnung sowie den bisherigen Behandlungen den Kollektiven früherer Studien [1, 2, 4, 5].

Entscheidender Unterschied war das bei der RPT gewählte Vorgehen mit einer nur einmaligen Infusion des radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons im Gegensatz zu sonst üblichen repetitiven Infusionen. Somit bestand anhand der vorliegenden Daten erstmals die Möglichkeit zur Beurteilung des Effekts einer einmaligen Therapie.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden die Parameter Kreatinin im Serum, die hieraus berechnete GFR sowie Isotopen-basierte Methoden zur Bestimmung der tubulären (TER-MAG<sub>3</sub>) bzw. der glomerulären Funktion (<sup>51</sup>Cr-EDTA Clearance) verwendet. Desweiteren wurde bei allen Patienten prä- und post-

therapeutisch das Nierenvolumen sowie für ein ausgewähltes Subkollektiv die renale Speicherung eines zur PET/CT Diagnostik verwendeten, radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons bestimmt.

Ähnlich wie nach repetitiver RPT kam es für das untersuchte Patientenkollektiv bereits nach erster RPT zu einer Abnahme der Median-Werte für die tubuläre wie auch glomeruläre Nierenfunktion, die auf einen nephrotoxischen Effekt der RPT hinweist. Die ermittelte Nephrotoxizitätsrate von 9,3 % entspricht in ihrer Größenordnung früher publizierten Studien, wenngleich in jüngster Zeit diskrepante und teils wesentlich höhere Raten angegeben wurden. Die Ursachen dieser Unterschiede dürften in erster Linie methodischer Art sein, da sich die Studien z.T. erheblich bezüglich des Nachbeobachtungszeitraumes, der angewendeten Testverfahren und der Kriterien für die Annahme einer Nephrotoxizität unterscheiden [26, 29, 31, 33, 99, 100].

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei längerer Nachbeobachtung die Nephrotoxizitätsrate ansteigt. Neben Spätfolgen der RPT können hier jedoch auch Auswirkungen von Begleiterkrankungen bzw. weiterer therapeutischer Maßnahmen nicht ausgeschlossen werden.

Die Verläufe nach zweiter, dritter und vierter Therapie waren aufgrund unzureichender Fallzahlen bzw. Kontrolluntersuchungen statistisch nicht verwertbar.

## **4.2 Vergleich der Patienten-Gruppen mit normaler Nierenfunktion bzw. Nephrotoxizität**

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, prädiktive Parameter für das Eintreten einer relevanten Nephrotoxizität nach RPT zu identifizieren. Hierzu wurden die in Betracht kommenden Einflussgrößen für Patienten mit bzw. ohne spätere Nephrotoxizität verglichen.

Bei separater Betrachtung der mit  $^{90}\text{Y}$  (Y-Gruppe) bzw.  $^{177}\text{Lu}$  (Lu-Gruppe) markierten Somatostatin-Analoga behandelten Patienten zeigte sich im Widerspruch zu anderen Arbeiten [27], dass eine Nephrotoxizität signifikant häufiger bei den Patienten auftrat, die mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelt worden waren. Dies kann jedoch nicht als Ausdruck einer höheren Radiotoxizität von  $^{177}\text{Lu}$  gewertet wer-

den, da in unserem Kollektiv  $^{177}\text{Lu}$  bevorzugt bei Patienten mit präinterventionell bereits eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt worden war.

Allerdings widerspricht dieses Ergebnis der Auffassung, dass bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion die Gabe mit  $^{177}\text{Lu}$  markierter Somatostatin-Analoga zu keiner relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion führe.

Die Menge der applizierten Radioaktivität war im Gegensatz zu Ergebnissen von Barone et al., die einen Zusammenhang zwischen der applizierten Aktivitätsmenge und der Abnahme der Kreatinin-Clearance beschrieben [32], in der Gruppe mit späterer Nephrotoxizität geringer. Dies dürfte auf die bei der Therapieplanung bewusst erfolgte Reduktion der Radioaktivitätsmenge zurückzuführen sein, die aufgrund der bereits bestehenden Einschränkung der Nierenfunktion erfolgte, das Auftreten einer Nephrotoxizität jedoch nicht in allen Fällen verhindern konnte.

Auch fand sich kein relevanter Einfluss der Aktivitätsmenge pro  $\text{cm}^3$  Nierenvolumen.

Dagegen zeigten sich ein deutlich erhöhtes relatives Risiko einer späteren Verschlechterung der Nierenfunktion bei prätherapeutisch erhöhtem Serumkreatinin (4,88) und ein mäßig erhöhtes Risiko bei prätherapeutisch erniedrigter  $\text{gGFR}$  (1,40).

Ebenfalls konnte ein z. T. deutlich erhöhtes relatives Risiko bei verschiedenen Vorerkrankungen belegt werden. Es betrug bei einer bekannten KM-Unverträglichkeit 9,75 (wobei dies möglicherweise durch in Einzelfällen nachfolgendes akutes Nierenversagen begründet sein könnte), bei vorbestehenden Nierenerkrankungen 3,25, bei Gefäßerkrankungen 2,44, bei arterieller Hypertonie 1,83 und bei Diabetes mellitus 1,39. Diese Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen den Daten anderer Autoren [30, 96, 97, 99].

Ein nierenschädigender Effekt durch prätherapeutisch erfolgte KM-Gaben ließ sich hingegen nicht eindeutig nachweisen.

Das Nephrotoxizitätsrisiko stieg jedoch mit der Anzahl der eingenommenen potentiell-nephrotoxischen Medikamente, so lag dieses beispielsweise bei drei entsprechenden Pharmazeutika bei 4,89.

Die Auswertung der PET-Daten ergab, dass bei Patienten mit späterer Nephrotoxizität im Median eine geringgradig höhere Speicherung im Nierengewebe vorlag; insbesondere schien hier die prätherapeutische Speicherung im Nierenparenchym relevant zu sein. Allerdings handelte es sich hierbei nur um kasuistische Ergebnisse, sodass weiterführende statistische Tests nicht möglich waren. Der Bedeutung der anhand der PET bzw. PET/CT prätherapeutisch ermittelten Speicherwerte ( $SUV_{max}$  bzw.  $SUV_{avg}$ ) sollte anhand größerer Patientenzahlen und prospektiv geprüft werden. Falls hierbei tatsächlich ein Unterschied bestätigt werden könnte, der es erlaubt beide Gruppen voneinander zu trennen, wäre erstmalig eine Möglichkeit zur individuellen Therapieplanung mit Reduktion der Aktivitätsmenge bei gefährdeten Patienten möglich.

### **4.3 Limitationen und mögliche Fehlerquellen**

Die Verlaufsdokumentation der Nierenfunktionsparameter war z.T. unvollständig, sodass aufgrund fehlender auswärtiger Befunde oder durch die von den Patienten nicht wahrgenommenen Kontrolluntersuchungen nicht alle für diese Arbeit erwünschten Daten vorlagen.

Bei der Auswertung der erhobenen Daten ergaben sich folgende Probleme:

- Die Angaben zum Körpergewicht der Patienten waren häufig unstimmgig, da für eng benachbarte Zeitpunkte z.T. deutlich unterschiedliche Werte protokolliert waren. Als mögliche Ursache kommt die Verwendung ungenauer Messinstrumente oder die unterschiedliche Bekleidung der Patienten bei der Messung in Betracht. Diese Unstimmigkeiten können sich auch auf einzelne Laborparameter auswirken, da hier z.T. die Körperoberfläche des Patienten einbezogen wurde (z.B. GFR).
- Kreatinin und die berechnete GFR können nicht als unabhängige Parameter betrachtet werden, sondern sind als kolinear zu werten, da in die Berechnung der GFR das Serumkreatinin miteinfließt.
- Da der Kreatininspiegel im Serum und folglich auch die bGFR von der Hydrierung des Patienten beeinflusst werden, ist nicht ausgeschlossen, dass vereinzelt pathologische Werte aufgrund einer ungenügenden Hydrierung vorlagen.

- Bei der Messung der Nierenvolumina musste z.T. auf CT-Untersuchungen ohne KM-Gabe zurückgegriffen werden, bei denen eine Differenzierung zwischen Nierengewebe und Hohlraumssystem problematisch war.
- Aufgrund zum Teil fehlender, zum Teil unstimmiger Daten, war die Gruppierung in „Nephrotoxizität/keine Nephrotoxizität“ schwierig.
- Auch die Bewertung weiterer Einflussfaktoren war nur eingeschränkt möglich, da lediglich 115 Patienten zur Auswertung zu Verfügung standen. Spezielle Faktoren wie z.B. der Einfluss einer bestimmten Chemotherapie, konnten daher nicht zuverlässig beurteilt werden. Zusätzlich bestand die Problematik, dass nur bei einem Teil dieser Patienten genügend Kontrolluntersuchung zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgt waren. Demzufolge waren oft keine weiterführenden, auf höhere Fallzahlen angewiesenen, statistischen Tests möglich.
- Zusätzlich bestand für das verwendete Radionuklid bereits eine Vorauswahl, da Patienten mit bereits prätherapeutisch schlechterer Nierenfunktion bevorzugt Lutetium verabreicht worden war. Somit dürfte der höhere Anteil an Nierenfunktionsverschlechterung in der Lu-Gruppe nicht zwangsläufig auf das verwendete Nuklid, sondern eher auf die schlechtere prätherapeutische Ausgangssituation dieser Patienten zurückzuführen sein.

#### **4.4 Fazit und Ausblick**

Insgesamt zeigte sich, dass die ermittelte Nephrotoxizitätsrate mit den verfügbaren Literaturdaten in guter Übereinstimmung steht. Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass sich in der aktuellen Literatur z.T. sehr unterschiedliche Angaben finden, sodass eine abschließende Bewertung des Nephrotoxizitäts-Risikos derzeit problematisch erscheint. Dies gilt umso mehr, als die eigenen Daten auf der Beurteilung von Einzeltherapien beruhen, während in der Literatur überwiegend über das Ergebnis repetitiver Therapien berichtet wird.

Weder das gemessene Ausgangs-Nierenvolumen noch eine kurzfristig vor Therapie erfolgte KM-Gabe hatten einen gesicherten Einfluss auf die spätere Entwicklung einer Nephrotoxizität. Dagegen zeigte sich eine erhöhte Nephrotoxizi-

tätsrate der mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Gruppe, die die von verschiedenen Arbeitsgruppen postulierte fehlende Nephrotoxizität von  $^{177}\text{Lu}$  widerlegt.

Das relative Risiko einer Nephrotoxizität war bei vorbestehenden Nieren- oder Gefäßerkrankungen, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, bei Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente und bei prätherapeutisch erhöhtem Serumkreatinin bzw. erniedrigter gGFR erhöht. Kasuistisch traf dies auch für die KM-Unverträglichkeit und eine prätherapeutisch erhöhte Speicherung in der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT zu.

Aus diesem Grund scheint es angebracht zu prüfen, ob zukünftig bei der Therapieplanung die prätherapeutisch erhobenen Labor- und PET-Daten, sowie die vorbestehenden Begleiterkrankungen und Medikationen stärker berücksichtigt werden sollten und ein Therapieregime mit individuell ausgewähltem Radionuklid und angepasster Aktivitätsmenge verwendet werden kann.

Ggf. sollte bei bereits prätherapeutisch erhöhtem Serumkreatinin oder reduzierter gGFR die Therapieindikation kritischer überprüft werden. Auch erscheint eine Reduktion der zur Therapie vorgesehenen Radioaktivitätsmenge unter diesen Voraussetzungen denkbar, wobei dann möglicherweise ein geringeres Ansprechen der Behandlung in Kauf genommen werden müsste.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, prognostisch bedeutsame Parameter zur Vorhersage einer nephrotoxischen Wirkung der RPT zu finden. Einbezogen wurden 115 Patienten, die sich im Zeitraum von Mai 2005 bis Juni 2011 an der Universitätsklinik Tübingen einer oder mehrerer RPT unterzogen haben. Alle Patienten waren an einem NET unterschiedlicher Lokalisation erkrankt.

Die Auswertung stützte sich auf die Beurteilung verschiedener Nierenfunktionsparameter wie Kreatinin, bGFR, gGFR und TER, die vor der RPT sowie nach drei und zwölf Monaten bestimmt worden waren. Zusätzlich erfolgte die Einbeziehung spezieller anamnestischer Angaben (vorausgegangene Radio- und Chemotherapien, Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, sowie der zeitliche Abstand zur letzten KM-Applikation), von Nieren-Szintigrammen und PET/CT-Untersuchungen.

Die Nephrotoxizitätsrate betrug nach der 1. RPT 9,3 %, nach der 2. RPT 25 %. Bei der Gegenüberstellung von Patienten mit posttherapeutisch normaler Nierenfunktion bzw. Nephrotoxizität zeigte sich, dass die prätherapeutische KM-Gabe und das Nierenvolumen keine prognostische Relevanz für die Entstehung einer Nephrotoxizität hatten. Es ließ sich jedoch ein erhöhtes Risiko bei vorbestehenden Begleiterkrankungen, der Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente und prätherapeutisch erhöhtem Serumkreatinin bzw. reduzierter gGFR nachweisen. Dagegen bedarf eine vermehrte renale Anreicherung in der prätherapeutischen PET-Untersuchung noch weiterer Bestätigung und Klärung. Durch Gabe von <sup>177</sup>Lu-DOTATOC ließ sich bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung eine Nephrotoxizität bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion nicht verhindern.

Abschließend ist festzustellen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine zuverlässige, individuelle Vorhersage einer späteren Nephrotoxizität noch nicht möglich ist. Es können jedoch Risikogruppen definiert werden, für die eine adaptierte Therapieplanung denkbar wäre.



## 6. Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Lokalisation des Primärtumors   | 20 |
| Abbildung 2: Lokalisation der Metastasierung bei 115 behandelten Patienten mit NET   | 21 |
| Abbildung 3: Grading bei 52 der behandelten Tumoren  | 21 |
| Abbildung 4: Proliferationsaktivität von 44 der behandelten Tumoren  | 22 |
| Abbildung 5: Relevante Nebendiagnosen  | 23 |
| Abbildung 6: Anzahl der eingenommenen, potentiell nephrotoxischen, Medikamente   | 24 |
| Abbildung 7: Messung des Nierenvolumens mithilfe des AW-Servers  | 28 |
| Abbildung 8: Schnittbild einer bearbeiteten Niere zur Volumenmessung   | 28 |
| Abbildung 9: Messung der SUV-Werte am coronaren Schnittbild  | 29 |
| Abbildung 10: Axialer Schnitt einer PET/CT-Aufnahme zur SUV-Messung  | 30 |
| Abbildung 11: Entwicklung des Anteils ( in %) pathologischer Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)     | 47 |
| Abbildung 12: Entwicklung des Anteils (in %) pathologischer Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)     | 48 |
| Abbildung 13: Entwicklung der pathologischen Anteile (in %) der Nierenfunktionsparameter vor sowie drei und zwölf Monate nach zweiter RPT (Y-Gruppe) | 55 |
| Abbildung 14: Entwicklung der pathologischen Anteile (in %) der Nierenfunktionsparameter vor sowie drei Monate nach zweiter RPT (Lu-Gruppe)          | 55 |
| Abbildung 15: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der berechneten GFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                                 | 64 |
| Abbildung 16: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der gemessenen GFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                                  | 65 |
| Abbildung 17: Gegenüberstellung der berechneten GFR und der gemessenen GFR jeweils in ml/min/1,73m <sup>2</sup>                                      | 66 |
| Abbildung 18: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der normierten TER MAG3   | 67 |
| Abbildung 19: Gegenüberstellung des normierten Serumkreatinins und der Anzahl der Impulsanstieg  | 68 |
| Abbildung 20: Gegenüberstellung der normierten TER MAG 3 und der gemessenen GFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  | 69 |
| Abbildung 21 : Nierenvolumina in cm <sup>3</sup> bei erster RPT von Patienten mit physiologischer und pathologischer Nierenfunktion im Vergleich     | 80 |
| Abbildung 22: Verlauf der Nierenvolumina der Patienten mit unauffälliger Nierenfunktion nach erster RPT  | 80 |
| Abbildung 23: Verlauf der Nierenvolumina der Patienten mit eingetretener Nephrotoxizität nach erster RPT   | 81 |
| Abbildung 24: Entwicklung der Nierenvolumina nach erster RPT bei Patienten ohne Nephrotoxizität  | 82 |
| Abbildung 25: Entwicklung der Nierenvolumina nach erster RPT bei Patienten mit Nephrotoxizität   | 82 |
| Abbildung 26: Mittelwerte von SUV <sub>avg</sub> (Parenchym) der physiologischen und pathologischen Gruppe   | 86 |
| Abbildung 27: Mittelwerte von SUV <sub>avg</sub> (Parenchym/Kelch) der physiologischen und pathologischen Gruppe                                     | 87 |

## 7. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Verwendetes Nuklid und Radioaktivitätsmenge pro RPT  | 19 |
| Tabelle 2: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität und relativem Risiko für das Auftreten einer Nephrotoxizität | 36 |
| Tabelle 3: Nierenfunktionsparameter vor erster RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                                | 38 |
| Tabelle 4: Nierenfunktionsparameter vor erster RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga                              | 39 |
| Tabelle 5: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                   | 40 |
| Tabelle 6: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga                 | 40 |
| Tabelle 7: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)  | 41 |
| Tabelle 8: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)   | 42 |
| Tabelle 9: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                  | 43 |
| Tabelle 10: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach erster RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga               | 43 |
| Tabelle 11: Vergleich der Nierenfunktionsparameter drei und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)                                   | 45 |
| Tabelle 12: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor und zwölf Monate nach erster RPT (Y-Gruppe)                                    | 45 |
| Tabelle 13: Vergleich der Nierenfunktionsparameter drei und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)                                  | 46 |
| Tabelle 14: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor und zwölf Monate nach erster RPT (Lu-Gruppe)                                   | 46 |
| Tabelle 15: Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                              | 49 |
| Tabelle 16: Nierenfunktionsparameter vor zweiter RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga                            | 50 |
| Tabelle 17: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor erster und vor zweiter RPT (Y-Gruppe)  | 51 |
| Tabelle 18: Vergleich der Nierenfunktionsparameter vor erster und vor zweiter RPT (Lu-Gruppe)   | 51 |
| Tabelle 19: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                 | 52 |
| Tabelle 20: Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga               | 52 |
| Tabelle 21: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT (Y-Gruppe)  | 53 |
| Tabelle 22: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter drei Monate nach zweiter RPT (Lu-Gruppe)   | 53 |
| Tabelle 23: Nierenfunktionsparameter zwölf Monate nach zweiter RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga                | 54 |
| Tabelle 24: Entwicklung der Nierenfunktionsparameter bei dritter RPT  | 57 |
| Tabelle 25: Verlauf der Nierenfunktionsparameter bei vierter RPT  | 58 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 26: Entwicklung der Nierenvolumina vor und nach der ersten und zweiten RPT mit <sup>90</sup> Y markierten Somatostatin-Analoga              | 59 |
| Tabelle 27: Entwicklung der Nierenvolumina vor und nach erster und zweiter RPT mit <sup>177</sup> Lu markierten Somatostatin-Analoga                | 59 |
| Tabelle 28: Entwicklung der SUV-Werte vor und nach erster und zweiter RPT   | 61 |
| Tabelle 29: Verhältnis der Radioaktivitätskonzentrationen (SUV <sub>avg</sub> ) im Nierenkelch und –parenchym bzw. Harnblase und Aorta              | 63 |
| Tabelle 30: Charakterisierung der Patienten mit pathologischem Verlauf der Nierenfunktion nach erster RPT   | 71 |
| Tabelle 31: Parameterverlauf bei Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion nach erster RPT  | 72 |
| Tabelle 32: Prätherapeutische Nierenfunktionsparameter  | 73 |
| Tabelle 33: Aussagekraft pathologischer Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, bGFR, gGFR und TER) für die Entstehung einer Nephrotoxizität           | 74 |
| Tabelle 34: Häufigkeit verschiedener Begleiterkrankungen bei Patienten mit bzw. ohne späterer Nephrotoxizität                                       | 74 |
| Tabelle 35: Einfluss verschiedener Begleiterkrankungen auf die Entwicklung einer Nephrotoxizität  | 75 |
| Tabelle 36: Effekt potentiell nephrotoxischer Medikamente   | 76 |
| Tabelle 37: Relatives Risiko der Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente  | 76 |
| Tabelle 38: Einfluss des verwendeten Nuklids und der Aktivität  | 77 |
| Tabelle 39: Einfluss der applizierten Aktivität pro kg Körpergewicht in MBq/kg auf die Entstehung einer Nierenschädigung                            | 78 |
| Tabelle 40: Einfluss der applizierten Aktivität pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche in MBq/m <sup>2</sup> auf die Entstehung einer Nierenschädigung | 78 |
| Tabelle 41: Einfluss der applizierten Aktivität pro cm <sup>3</sup> Nierenvolumen in MBq/cm <sup>3</sup> auf die Entstehung einer Nierenschädigung  | 79 |
| Tabelle 42: SUV <sub>max</sub> und SUV <sub>avg</sub> von Parenchym, Kelch und deren Verhältnis   | 85 |
| Tabelle 43: Bedeutung von Kreatinin, bGFR, gGFR und TER für die Prädiktion einer späteren Nierenschädigung  | 88 |
| Tabelle 44: Bedeutung von Vorerkrankungen, Medikamenten und Vorbehandlungen   | 89 |
| Tabelle 45: Bedeutung kombinierter Ausgangsparameter  | 91 |

## 8. Abkürzungsverzeichnis

|                  |  |
|------------------|--|
| ACE              | Angiotensin Converting Enzyme                          |
| AKIN             | Acute Kidney Injury                                    |
| ANV              | akutes Nierenversagen                                  |
| art.             | arteriell  |
| ASS              | Acetylsalicylsäure                                     |
| avg              | average  |
| AW               | Advantage Workstation                                  |
| bds.             | beidseits  |
| ber.             | berechnet  |
| bzgl.            | bezüglich  |
| bzw.             | beziehungsweise  |
| Ca               | Carcinom   |
| ca.              | circa  |
| Ci               | Curie  |
| Cl               | Chlor  |
| cm               | Centimeter   |
| COX              | Cyclooxygenase   |
| Cr               | Chrom  |
| CT               | Computertomographie                                    |
| CUP              | cancer of unknown primary                              |
| d                | Tag  |
| dl               | Deziliter  |
| DM               | Diabetes mellitus                                      |
| DOTA             | 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure |
| DTPA             | Diethylentriaminpentaessigsäure                        |
| ED               | Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung             |
| EDTA             | Ethylendiamintetraessigsäure                           |
| g                | Gramm  |
| gem.             | gemessen   |
| GFR              | glomeruläre Filtrationsrate                            |
| Gy               | Gray=Joule/Kilogramm                                   |
| h                | Stunde   |
| H <sub>0</sub>   | Nullhypothese  |
| H <sub>1</sub>   | Alternativhypothese                                    |
| HI               | Herzinsuffizienz                                       |
| In               | Indium   |
| i. d. R.         | in der Regel   |
| Krea             | Serumkreatinin   |
| k. A.            | keine Angabe   |
| kDa              | KiloDalton=atomare Masseneinheit                       |
| KDOQI            | Kidney Disease Outcome Quality Initiative              |
| kg               | Kilogramm  |
| KM               | Kontrastmittel   |
| L                | Liter  |
| LAN              | Lanreotid  |
| li.              | links  |
| Lu               | Lutetium   |
| m                | Meter  |
| MAG <sub>3</sub> | Mercapto-acetyl-triglycerin                            |
| max.             | höchstens  |
| MBq              | Megabecquerel  |
| MDRD             | Modification of Diet in Renal Disease                  |
| MEN-1            | multiple endokrine Neoplasie Typ 1                     |
| mg               | Milligramm   |

|       |  |
|-------|--|
| min.  | Minute   |
| mind. | mindestens                                     |
| ml    | Milliliter                                     |
| mm    | Millimeter                                     |
| Mo    | Monate   |
| MRT   | Magnetresonanztomographie                      |
| mSv   | Millisievert                                   |
| n     | Anzahl   |
| Na    | Natrium  |
| NET   | neuroendokriner Tumor                          |
| NI    | Niereninsuffizienz                             |
| NPW   | Negativer prädiktiver Wert                     |
| Nr.   | Nummer   |
| NSAR  | nicht-steroidale Antirheumatika                |
| NSE   | neuronenspezifische Enolase                    |
| NSF   | nephrogene systemische Fibrose                 |
| PAH   | Para-Aminohippursäure                          |
| Pat.  | Patient  |
| PET   | Positronenemissionstomographie                 |
| PPW   | Positiver prädiktiver Wert                     |
| re.   | rechts   |
| ROC   | Receiver Operating Characteristic              |
| ROI   | region of interest                             |
| RPT   | Radiopeptidtherapie                            |
| RR    | Relatives Risiko                               |
| Sens. | Sensitivität                                   |
| Sig.  | Signifikanz                                    |
| SIRT  | selektive interne Radiotherapie                |
| sog.  | sogenannt                                      |
| Spez. | Spezifität                                     |
| SRS   | Somatostatinrezeptorszintigraphie              |
| SSA   | Somatostatinanaloga                            |
| SSTR  | Somatostatinrezeptoren                         |
| SUV   | standardized uptake value                      |
| TATE  | [Tyr <sup>3</sup> ]Octreotat                   |
| Tc    | Technetium                                     |
| TER   | tubuläre Extraktionsrate                       |
| Th.   | Therapie                                       |
| TOC   | D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol) |
| U     | Unit   |
| u. a. | unter anderem                                  |
| WHO   | world health organization                      |
| y     | Jahr   |
| Y     | Yttrium  |
| z. B. | zum Beispiel                                   |
| z. T. | zum Teil                                       |
| µg    | Mikrogramm                                     |

## 9. Literaturverzeichnis

1. Kloppel, G. and M. Anlauf, Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005. **19**(4): p. 507-17.
2. Taal, B.G. and O. Visser, *Epidemiology of neuroendocrine tumours*. *Neuroendocrinology*, 2004. **80 Suppl 1**: p. 3-7.
3. Schmitt-Graff, A., R. Nitschke, and B. Wiedenmann, [Gastroenteropancreatic neuroendocrine/endocrine tumors. Current pathologic-diagnostic view]. *Pathologe*, 2001. **22**(2): p. 105-13.
4. Maggard, M.A., J.B. O'Connell, and C.Y. Ko, *Updated population-based review of carcinoid tumors*. *Ann Surg*, 2004. **240**(1): p. 117-22.
5. Oberg, K. and S. Jelic, Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2008. **19 Suppl 2**: p. ii104-5.
6. Pape, U.F., et al., Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci*, 2004. **1014**: p. 222-33.
7. Arnold, R., Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005. **19**(4): p. 491-505.
8. Eriksson, B., K. Oberg, and M. Stridsberg, *Tumor markers in neuroendocrine tumors*. *Digestion*, 2000. **62 Suppl 1**: p. 33-8.
9. Rindi, G. and C. Bordi, Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005. **19**(4): p. 519-34.
10. Capella, C., et al., Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*, 1995. **425**(6): p. 547-60.
11. Arnold, R., et al., Neuroendokrine Tumoren-Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologe*, 2004. **10**(6): p. 560-569.
12. Plockinger, U., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*, 2004. **80**(6): p. 394-424.
13. Ramage, J.K., et al., Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*, 2008. **87**(1): p. 31-9.
14. Modlin, I.M., et al., *Current status of gastrointestinal carcinoids*. *Gastroenterology*, 2005. **128**(6): p. 1717-51.
15. Kauffmann, G., R. Sauer, and W. Weber, *Radiologie*. Vol. 4. 2011: Elsevier.
16. Gabriel, M., et al., 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*, 2007. **48**(4): p. 508-18.
17. Drzezga, A., et al., First Clinical Experience with Integrated Whole-Body PET/MR: Comparison to PET/CT in Patients with Oncologic Diagnoses. *J Nucl Med*, 2012.
18. Arnold, R. and M. Frank, *Gastrointestinal endocrine tumours: medical management*. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1996. **10**(4): p. 737-59.
19. Lamberts, S.W., et al., *Octreotide*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(4): p. 246-54.
20. Rougier, P. and E. Mitry, *Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors*. *Digestion*, 2000. **62 Suppl 1**: p. 73-8.
21. Eriksson, B.K., et al., Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer*, 1998. **83**(11): p. 2293-301.
22. Kwekkeboom, D.J., et al., Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. **30**(3): p. 417-22.
23. Frilling, A., et al., Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*, 2006. **140**(6): p. 968-76; discussion 976-7.
24. Kwekkeboom, D.J., et al., [177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPA]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(9): p. 1319-25.

25. Schumacher, T., et al., Local injection of the 90Y-labelled peptidic vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III: an extended pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. **29**(4): p. 486-93.
26. Waldherr, C., et al., Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med*, 2002. **43**(5): p. 610-6.
27. Forrer, F., et al., Treatment with 177Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med*, 2005. **46**(8): p. 1310-6.
28. De Jong, M., et al., Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*, 2002. **32**(2): p. 133-40.
29. Waldherr, C., et al., The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol*, 2001. **12**(7): p. 941-5.
30. Valkema, R., et al., Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 83S-91S.
31. Cybulla, M., S.M. Weiner, and A. Otte, *End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC*. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(10): p. 1552-4.
32. Barone, R., et al., Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 99S-106S.
33. Moll, S., et al., A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(4): p. 847-51.
34. Bushnell, D., et al., Effects of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (SMT487[OctreoTher] treatment. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004. **19**(1): p. 35-41.
35. Rolleman, E.J., et al., Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. **30**(1): p. 9-15.
36. Behr, T.M., et al., Overcoming the nephrotoxicity of radiometal-labeled immunoconjugates: improved cancer therapy administered to a nude mouse model in relation to the internal radiation dosimetry. *Cancer*, 1997. **80**(12 Suppl): p. 2591-610.
37. Cohen, E.P., J.E. Moulder, and M.E. Robbins, *Radiation nephropathy caused by yttrium 90*. *Lancet*, 2001. **358**(9287): p. 1102-3.
38. Silbernagel, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie*. Vol. 7. 2007: Thieme.
39. Schmidt, R., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen*. Vol. 31. 2010: Springer.
40. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
41. Classen, M., V. Diehl, and K. Kochsiek, *Innere Medizin*, ed. M. Böhm, M.Hallek, and W. Schmiegel. Vol. 6. 2009: Elsevier.
42. Rahn, K.H., S. Heidenreich, and D. Bruckner, *How to assess glomerular function and damage in humans*. *J Hypertens*, 1999. **17**(3): p. 309-17.
43. Levey, A.S., et al., National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(2): p. 137-47.
44. Hilson, A.J., R.D. Mistry, and M.N. Maisey, *99Tcm-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate*. *Br J Radiol*, 1976. **49**(585): p. 794-6.
45. Fleming, J.S., et al., Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med*, 1991. **18**(6): p. 391-5.
46. Chantler, C., et al., Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci*, 1969. **37**(1): p. 169-80.
47. Rehling, M., et al., Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of 99mTc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)*, 1984. **66**(5): p. 613-9.
48. Fritzberg, A.R., et al., Synthesis and biological evaluation of technetium-99m MAG3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med*, 1986. **27**(1): p. 111-6.

49. Taylor, A., Jr., D. Eshima, and N. Alazraki, *99mTc-MAG3, a new renal imaging agent: preliminary results in patients*. Eur J Nucl Med, 1987. **12**(10): p. 510-4.
50. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011.
51. Metnitz, P.G., et al., Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med, 2002. **30**(9): p. 2051-8.
52. Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA, 2005. **294**(7): p. 813-8.
53. Wald, R., et al., Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. JAMA, 2009. **302**(11): p. 1179-85.
54. Levey, A.S., et al., Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
55. Roberts, M.A., et al., Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. Am J Kidney Dis, 2006. **48**(3): p. 341-60.
56. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 18. 2010.
57. Trotti, A., et al., Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 13-47.
58. Rislér, T. and K. Kühn, *Facharzt Nephrologie*. Vol. 1. 2008: Elsevier.
59. Gandhi, T.K., et al., *Drug complications in outpatients*. J Gen Intern Med, 2000. **15**(3): p. 149-54.
60. Schoolwerth, A.C., et al., Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Circulation, 2001. **104**(16): p. 1985-91.
61. Olyaei, A.J., A.M. de Mattos, and W.M. Bennett, *Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management*. Drug Saf, 1999. **21**(6): p. 471-88.
62. Pisoni, R., P. Ruggenti, and G. Remuzzi, *Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management*. Drug Saf, 2001. **24**(7): p. 491-501.
63. Manor, S.M., G.S. Guillory, and S.P. Jain, Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. Pharmacotherapy, 2004. **24**(5): p. 664-7.
64. Perazella, M.A., *Drug-induced nephropathy: an update*. Expert Opin Drug Saf, 2005. **4**(4): p. 689-706.
65. Markowitz, G.S. and M.A. Perazella, *Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease*. Clin Chim Acta, 2005. **351**(1-2): p. 31-47.
66. Perazella, M.A., *Crystal-induced acute renal failure*. Am J Med, 1999. **106**(4): p. 459-65.
67. Coco, T.J. and A.E. Klasner, *Drug-induced rhabdomyolysis*. Curr Opin Pediatr, 2004. **16**(2): p. 206-10.
68. Rossert, J., *Drug-induced acute interstitial nephritis*. Kidney Int, 2001. **60**(2): p. 804-17.
69. Geevasinga, N., et al., *Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(5): p. 597-604.
70. Kodner, C.M. and A. Kudrimoti, *Diagnosis and management of acute interstitial nephritis*. Am Fam Physician, 2003. **67**(12): p. 2527-34.
71. Grobner, T., Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(4): p. 1104-8.
72. Mendoza, F.A., et al., Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. Semin Arthritis Rheum, 2006. **35**(4): p. 238-49.
73. Barrett, B.J., *Contrast nephrotoxicity*. J Am Soc Nephrol, 1994. **5**(2): p. 125-37.
74. Bartorelli, A.L. and G. Marenzi, *Contrast-induced nephropathy*. J Interv Cardiol, 2008. **21**(1): p. 74-85.
75. Gutterez, N.V., et al., Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. J Interv Cardiol, 2002. **15**(5): p. 349-54.
76. Nikolsky, E., et al., Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol, 2004. **94**(3): p. 300-5.



77. Barrett, B.J. and P.S. Parfrey, *Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 379-86.
78. Kelly, A.M., et al., Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. Ann Intern Med, 2008. **148**(4): p. 284-94.
79. Ix, J.H., C.E. McCulloch, and G.M. Chertow, *Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(11): p. 2747-53.
80. Landoni, G., et al., Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2008. **22**(1): p. 27-33.
81. Jo, S.H., et al., Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial--a randomized controlled study. Am Heart J, 2008. **155**(3): p. 499 e1-8.
82. Maioli, M., et al., Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(8): p. 599-604.
83. Baermann, G. and P. Linser, *Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlung*. MünchMedWschr, 1904. **51**: p. 996-999.
84. Domagk, G., Die Röntgenstrahlenwirkung auf das Gewebe, in besonderen betrachtet an den Nieren. Morphologische und funktionelle Veränderungen. BeitrPathol, Anat, 1927. **77**: p. 525-575.
85. Willett, C.G., et al., Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**(9): p. 1601-4.
86. Wiegel, T., W. Dörr, and B. Hanfmann, *Niere und harnableitende Organe. Nebenwirkungen in der Radioonkologie - klinisches Kompendium 2000*: Dörr W., Zimmermann, J., Seegenschmiedt, M., Urban und Vogel.
87. Herrmann, T., M. Baumann, and W. Dörr, *Klinische Strahlenbiologie*. Vol. 4. 2006: Urban & Fischer.
88. Flentje, M., *Radiation Nephritis*. Medical radiology-Late sequelae in Oncology 1995: Sauer R., Springer.
89. Hoopes, P.J., E.L. Gillette, and S.A. Benjamin, *The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog*. Radiat Res, 1985. **104**(3): p. 406-19.
90. Luxton, R.W., *Radiation nephritis*. Q J Med, 1953. **22**(86): p. 215-42.
91. Gibson, A.A., et al., Glomerulosclerosis following irradiation and cytotoxic therapy for nephroblastoma. Br J Urol, 1977. **49**(3): p. 199-201.
92. Horl, W.H., *[Sequelae of hypertension: kidney disease]*. Internist (Berl), 2006. **47**(3): p. 226, 228-32.
93. Weiß, C. and B. Rzany, *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 4. 2008: Springer. 84-85.
94. Mosteller, R.D., *Simplified calculation of body-surface area*. N Engl J Med, 1987. **317**(17): p. 1098.
95. Blaufox, M.D., et al., Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. J Nucl Med, 1996. **37**(11): p. 1883-90.
96. Auinger, M., et al., *[Diabetic nephropathy-update 2012.]* Wien Klin Wochenschr, 2012.
97. Tervaert, T.W., et al., *Pathologic classification of diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 556-63.
98. Keyes, J.W., Jr., *SUV: standard uptake or silly useless value?* J Nucl Med, 1995. **36**(10): p. 1836-9.
99. Sabet, A., et al., Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate Eur J Nucl Med Mol Imaging Springer, 2013.
100. Romer, A., et al., Somatostatin-based radiopeptide therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA]-TOC versus [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 41: p. 214-222.
101. Büning, H. et al., Nichtparametrische statistische Methoden, Vol. 2, 1994; de Gruyter.
102. Hedderich, J. et al., Angewandte Statistik, Vol. 14, 2012, Springer.
103. Jaskowiak, C. J., et al., Influence of Reconstruction Iterations on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Standardized Uptake Values, J Nucl MED 2005; **46**: 424-428.
104. Kinahan, P. E., PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy, Semin Ultrasound CT MR, 12/2010; **31**(6): 496-505.

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Bares, für die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas und die stets gute Betreuung.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Dittmann, Herrn Dr. Reimold und Herrn Dr. Bräuning, die mich bei den computerunterstützten Messungen beraten haben.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Ing. (FH) Bökle und Herrn Dipl. Phys. Kupferschläger für die prompte Hilfe und Beratung bei aufgetretenen Problemen.

Auch möchte ich mich bei Frau Dipl. Stat. Naumann bedanken, die mir mithilfe der statistischen Beratung die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

# Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung, unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Bares durchgeführt.

Sämtliche Messungen und Auswertungen wurden nach kurzer Einführung in die entsprechenden Computerprogramme durch Herrn Dipl. Ing. (FH) Bökle, Herrn Dipl. Phys. Kupferschläger und Herrn Dr. Reimold selbstständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

# Lebenslauf

Name, Vorname: Göstl Sabine  
Geburtsdatum: 22.12.1986  
Geburtsort: Garmisch-Partenkirchen

## Ausbildung:

1993 - 1997: Emanuel-von-Seidl-Grundschule Murnau  
1997 - 2006: Staffelsee-Gymnasium Murnau  
Abitur: Juni 2006  
2006 - 2007: Ausbildung zum Rettungssanitäter im  
notfallmedizinischen Aus- und  
Weiterbildungszentrum Berlin  
04/2007- 03/2008: Studium der Zahnmedizin an der  
Universität Regensburg  
04/2008 - 04/2014: Studium der Humanmedizin an der  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
Staatsexamen: 30.04.2014  
seit 07/2014 Assistenzärztin in der Abteilung für  
Neurologie des Bezirksklinikums Mainkofen