Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)

Aktuelle radiopharmazeutische Entwicklungen für die theranostische Anwendung

Neels, O.; Kratochwil, C.; Patt, M.;

Originally published:

June 2021

Der Nuklearmediziner 44(2021)02, 135-1521

DOI: https://doi.org/10.1055/a-1474-8976

Perma-Link to Publication Repository of HZDR:

https://www.hzdr.de/publications/Publ-32474

Release of the secondary publication
on the basis of the German Copyright Law § 38 Section 4.

Aktuelle radiopharmazeutische Entwicklungen für die theranostische Anwendung
Current radiopharmaceutical developments for theranostic application

Oliver Neels, Clemens Kratochwil, Marianne Patt

Im vorliegenden CME-Beitrag sollen die Grundlagen des Theranostik-Prinzips beginnend bei den Eigenschaften der Radionuklide sowie deren Verfügbarkeit erläutert werden. Anhand von medizinischen und chemischen Beispielen aus den prominentesten Anwendungsgebieten der Theranostik (Prostatakarzinom/PSMA, neuroendokrine Tumoren und Fibroblasten-Aktivierungsprotein Inhibitoren) werden die unterschiedlichen Arten von theranostischen Radionuklid- und Radioliganden-Paaren beschrieben. Abgerundet wird der Artikel durch Ausführungen zu den regulatorischen Randbedingungen wie Verfügbarkeit und Verkehrsfähigkeit von Radionuklidvorstufen und radioaktiven Arzneimitteln sowie zu deren Eigenherstellung.

Hintergrund

In der Nuklearmedizin wurden in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte erzielt, sowohl in der molekularen Bildgebung als auch in der Radionuklidtherapie [1,2]. Theranostische Anwendungen stehen hierbei seit einigen Jahren im Fokus der Entwicklung [3], insbesondere nach Marktzulassungen von [^{68}Ga]Ga-DOTATOC (SomaKit TOC®), [^{68}Ga]Ga-DOTATATE (NETSPOT®) und [^{177}Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera®) in Europa und den USA zur Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 wurde kürzlich von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zur Diagnostik des Prostatakarzinoms an zwei Kliniken in den USA zugelassen [4], die Überlegenheit von [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 gegenüber konventionellen Methoden wurde gezeigt [5, 6, 7, 8]. Die PSMA-Radioligandentherapie wurde in klinischen Studien erfolgreich in der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt [9, 10] und mit dem Abschluss der industrie-gesponsorten VISION-Studie [11] ist eine Marktzulassung von [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 in absehbarer Zeit zu erwarten. Eine mögliche Mehrbelastung von nuklearmedizinischen Betten ist dabei zu berücksichtigen [12].

Das Theranostik-Prinzip

Theranostik ist ein Sammelbegriff für die Verzahnung von Diagnostik und Therapie, bei der durch eine Diagnose eine gezielte, mitunter personalisierte, Therapie beim Patienten angewendet werden kann. Die molekulare Bildgebung ist als diagnostisches Mittel für eine

erste Stadienbestimmung (Ausgangs- oder Primärstaging) geeignet, um das Patientenmanagement für eine anschließende Therapie und darauffolgende erneute Stadienbestimmung (Re-Staging) zu begleiten. Im Fall von Krebserkrankungen kann nach erfolgter Diagnostik mittels PET oder SPECT z.B. medikamentöse Therapie, Strahlentherapie oder Radionuklidtherapie (Endoradiotherapie) erfolgen. Fallbeispiel 1 zeigt einen Patienten mit metastasiertem Prostata-Ca., bei dem nach erfolgter Diagnostik ([^{18}F]PSMA-1007-PET) zwei Therapiezyklen ([^{177}Lu]Lu-PSMA-617 und [^{225}Ac]Ac-PSMA-617) durchgeführt wurden (Abbildung 1). Abschließend erfolgte ein Re-Staging durch Wiederholung der initialen Diagnostik.

Der Fokus soll in diesem Beitrag auf neuesten radiopharmazeutischen Erkenntnissen in der Kombination von molekularer Bildgebung und Endoradiotherapie liegen (Radiotheranostik). Die Grundlage der Radiotheranostik bildet hierbei eine chemische Struktur, die die pharmakologischen Eigenschaften bestimmt und für die Bindung an das biologische Target verantwortlich ist. Im Englischen verwendet man den Begriff „targeting moiety“, der Begriff lässt sich vielleicht am ehesten mit „zielbestimmender Struktur“ oder „Pharmakophor“ übersetzen (beide Begriffe werden im Folgenden synonym verwendet). Die zielbestimmende Struktur ist wiederum Teil einer größeren strukturellen Einheit, die zusätzlich eine geeignete Bindungsstelle für das jeweilige Radionuklid und ggf. weitere Einheiten umfasst, die z.B. einen gewissen räumlichen Abstand zwischen Pharmakophor und Nuklidbindungsstelle realisieren und/oder zur Beeinflussung der allgemeinen Eigenschaften wie Lipophilie etc. erforderlich sind. Die Gesamtheit dieser Molekülteile, die den eigentlichen Radioliganden darstellt kann dann ein kleines chemisches Molekül, ein Peptid, ein monoklonaler Antikörper oder ein Antikörperfragment sein. Je nach chemischer Art des Radionuklids ist die Bindung des Radionuklids kovalenter Art (Halogene wie z.B. Iod-131 oder Fluor-18) oder durch einen Chelator vermittelt (Radiometalle wie z.B. Lutetium-177 oder Gallium-68). Abhängig von der Art der ionisierenden Strahlung, die beim Zerfall des Radionuklids auftritt kann der Ligand dann für Diagnostik und/oder Therapie genutzt werden kann. Ein theranostisches Radionuklidpaar besteht dann jeweils aus einem Gamma- oder Positronenstrahler und einem α-, β^-- oder Auger-Elektronen-Strahler.

Radionuklide für Therapie und Diagnostik

Diagnostische Radionuklide zeichnen sich durch Emission von Gamma- oder Positronenstrahlung mit vergleichsweise geringer Halbwertszeit aus, die jeweils für die SPECT bzw. PET Bildgebung zur Anwendung kommen, während Radionuklide für die therapeutische Anwendung durch α-, β^-- oder Auger-Elektronen-Strahlung mit deutlich geringerer Reichweite aber höherer Halbwertszeit gekennzeichnet sind. Für den therapeutischen Effekt verantwortlich ist hierbei die Übertragung der Energie der Teilchenstrahlung auf das umliegende Gewebe, die über strahlenbiologische Effekte schlussendlich zum Zelluntergang führt. Ein Maß für die Effizienz der Energieübertragung ist der lineare Energietransfer (LET), der u.a. charakteristisch für die Strahlenart ist. Einige Radionuklide haben die Eigenschaft mehrere unterschiedliche Arten ionisierender Strahlung auszusenden. Lutetium-177 etwa besitzt neben seiner charakteristischen β^--Strahlung für die Radionuklidtherapie auch noch einen Anteil Gamma-Emissionen, die eine SPECT-Bildgebung erlaubt (s. Fallbeispiel 1, Abbildung 1).

Kann ein Radioligand sowohl mit einem diagnostischen als auch mit einem therapeutischen Radionuklid, aber eines anderen chemischen Elements, radiomarkiert werden, spricht man bei dieser Kombination von Radionukliden von einem sogenannten „matched pair“ [13]. Streng genommen wurde der Begriff bisher nur für das Radionuklidpaar verwendet, ist aber gleichermaßen für die aus der Markierung hervorgehenden Radioliganden anwendbar. Beispiele für Radionuklid-„matched pairs“ sind Gallium-68/Lutetium-177 oder Gallium-68/Yttrium-90, wobei aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Germanium-68/Gallium-68-Generatoren und der maximal erzielbaren Aktivitätsmenge statt Gallium-68 oftmals bereits Fluor-18 als alternatives diagnostisches Radionuklid in Betracht gezogen wird [14, 15, 16]. Hierbei ist zu beachten, dass sich bei einer Radiomarkierung mit Fluor-18 statt mit Gallium-68 die pharmakologischen Eigenschaften der resultierenden diagnostischen und therapeutischen Radioliganden möglichst ähnlich sein sollten, um das Theranostik-Prinzip nutzen zu können [17]. Am Zyklotron produziertes Gallium-68 kann inzwischen in großen Mengen für die Herstellung von Radiopharmaka verwendet werden [18, 19]. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für einen Radioliganden, der mit einem Radionuklid-„matched pair“ markiert werden kann. Der als DOTATOC bezeichnete Radioligand besteht aus einem Chelator, DOTA, der sowohl Gallium als auch Lutetium binden kann und einem Molekülteil, der für die Bindung an das biologische Target verantwortlich ist: dies ist der Peptidrest, ein Octreotid-Analogon bestehend aus acht Aminosäuren, kurz bezeichnet als TOC.

Ein weiteres Beispiel für einen Radioliganden, der mit einem Radionuklid-„matched pair“ markiert werden kann, ist in Abbildung 3 gezeigt. Der Radioligand besteht wiederum aus einem Chelator, bezeichnet als DOTAGA, der sowohl Gallium als auch Lutetium binden kann und einem Molekülteil, der für die Bindung an das prostata-spezifische Membranantigen (kurz: PSMA) verantwortlich ist. Da diese Art von Liganden lediglich an die biologische Struktur PSMA binden, nicht aber selber PSMA darstellen, sollte auch in der Nomenklatur dieser Radiopharmaka auf eine korrekte Benennung geachtet werden. Begriffe wie F-PSMA oder Ga-PSMA oder auch Lu-PSMA implizieren streng genommen eine Markierung des prostata-spezifischen Membranantigens mit Fluor, Gallium oder Lutetium. Die Bezeichnung Ga- oder Lu-DOTATOC (oder entsprechende Derivate) ist hingegen korrekt, da tatsächlich die als DOTATOC bezeichnete Struktur mit den Radionukliden markiert wird.

Obwohl Pharmakokinetik und Bioverteilung der Radiopharmaka im Wesentlichen von den chemischen und biologischen Eigenschaften des nicht-radioaktiven Anteils des Radioliganden, insbesondere des Pharmakophor bestimmt werden, können sich die unterschiedlichen chemischen Eigenschaften des eingesetzten Radionuklidpaars auf die biologischen Eigenschaften des Radioliganden auswirken. Vor allem die Stabilität und die biologische Halbwertszeit können auch durch einen Wechsel des Metallatoms in einem Chelator verändert werden, was insbesondere bei der therapeutischen Dosisabschätzung auf Grundlage der Daten, die mit Hilfe des diagnostischen Radioliganden gewonnen werden, beachtet werden muss. Einige wenige chemische Elemente weisen unterschiedliche (Radio)Isotope mit (per definitionem) chemisch identischen aber unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften auf, die in der Theranostik eingesetzt werden können. Bei dieser Kombination von Radioisotopen spricht man von einem sogenannten „true pair“ [20], der Vorteil der Markierung von Radiopharmaka mit einem „true pair“ ist hierbei darin zu sehen, dass der Nachweis, dass sich diagnostisch und therapeutisch markierter Radioligand hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften nicht nennenswert unterscheiden, nicht erbracht werden muss, sofern der Rest des Moleküls inklusive des Pharmakophors unverändert bleibt. Beispiele für Radionuklid-„true pairs“ sind Scandium-44/Scandium-47, Yttrium-86/Yttrium-90, Kupfer-64/Kupfer-67, Iod-124/Iod-131 sowie das „Swiss Army Knife of Nuclear Medicine“, das Quadruplet der Terbium-Isotope Terbium-149, Terbium-152, Terbium-155 und Terbium-161 [20, 21, 22]. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel für die

Anwendung der Terbium-Isotope als „true pair“ am Beispiel eines Liganden für den Folatrezeptor, wobei in diesem besonderen Fall das „Paar“ natürlich aus verschiedenen diagnostisch/therapeutischen Isotopenkombinationen bestehen kann.
Ein weiteres Beispiel für die Anwendung eines „true pair“ zur Markierung von Radiopharmaka ist in Abbildung 5 dargestellt: der Ligand, bezeichnet als SarTATE, besteht aus dem Peptid TATE, das für die Bindung an das biologische Target, den Somatostatin Rezeptor, verantwortlich ist, sowie einem Sarkophag-ähnlichen Chelator, der für die Bindung von Kupferisotopen geeignet ist.
In der Praxis fällt auf, das zumeist „matched pairs“ statt „true pairs“ zur Anwendung kommen, dies liegt im Wesentlichen an der Verfügbarkeit der Radionuklide. Einige theranostische Anwendungen nutzen Radioliganden, die sowohl aus unterschiedlichen Radionukliden, also „matched pairs“, als auch aus geringfügig unterschiedlichen zielbestimmenden Strukturen aufgebaut sind. Ein Beispiel hierfür stellt die Kombination aus [^{68}Ga]Ga-DOTATOC und [^{177}Lu]Lu-DOTATATE dar (Abbildung 6). Beide Verbindungen sind als zugelassene Arzneimittel vom allgemeinen Verkehrsverbot für radioaktive Arzneimittel ausgenommen. Das Verkehrsverbot in § 7 des Arzneimittelgesetzes untersagt prinzipiell das Inverkehrbringen von radioaktiven Arzneimitteln Eine ähnliche Konstellation liegt bei dem Ligandenpaar, das in der klinischen Studie zur Zulassung von [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (Vision Studie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664) zum Einsatz kommt, vor. Das eigentliche Prüfpräparat der klinischen Studie ist das Therapeutikum [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, das sich von dem Diagnostikum [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 strukturell geringfügig unterscheidet und über unterschiedliche Chelatoren verfügt, die für die Bindung des „matched pairs“ Ga-68/Lu-177 optimiert sind.

Herstellung und Verfügbarkeit von theranostischen Radionukliden und Radiopharmaka

Die Verfügbarkeit von Radionukliden variiert deutlich. Während seit Jahrzehnten genutzte Radionuklide wie Technetium-99m oder Iod-131 routinemäßig hergestellt werden und aufgrund des Zulassungsstatus (Generator oder Radionuklidvorstufe) auch käuflich zu erwerben sind, ist insbesondere bei innovativen, aber oftmals hochkomplex herzustellenden theranostischen Radiometallen [21, 23, 24] das Potenzial wegen mangelnder Verkehrsfähigkeit der Radionuklide bisher oftmals auf präklinische Anwendungen beschränkt (s. auch regulatorische Anforderungen Teil I). Einige Einzelfälle mit Scandium-

und Terbium-Isotopen zeigen, dass vielversprechende Radionuklide erfolgreich in der Klinik eingesetzt werden konnten [25, 26, 27]. Die Entwicklung und Herstellung dieser Radioisotope hin zur klinischen Anwendung werden vorangetrieben [28, 29], unterstützt von Förderprogrammen der Europäischen Union [30, 31, 32]. Neben Lutetium-177 als β^--Strahler wird Actinium-225 für die Radioligandentherapie (RLT) mit α-Partikeln genutzt, allerdings nur im klinischen Heilversuch und neuerdings auch in Kombinationstherapie. Fallbeispiel 3 zeigt einen mit ossär und hepatisch metastasiertem Primärtumor der Lunge, der zunächst mit vier Zyklen [^{177}Lu]Lu-DOTATATE gefolgt von zwei Zyklen [^{225}Ac]Ac-DOTATOC behandelt wurde (Abbildung 8).

Unter den therapeutisch wirksamen Radionukliden sind nur wenige als zugelassene Radionuklidvorstufen kommerziell verfügbar, zu den Ausnahmen zählen z.B. Lutetium-177 oder auch Y-90 zur Radiomarkierung. Die Verfügbarkeit von Actinium-225 ist derzeit mangels Zulassung noch deutlich eingeschränkt [33, 34] und die Anwendung daher nur in Ausnahmefällen möglich. Einige α-Partikel emittierende Radionuklide wie Actinium-225 oder Radium-223 wirken als sogenannte in vivo Nanogeneratoren in mehreren Zerfallsreihen (s. Tabelle 1), d.h. sie emittieren im Laufe ihres radioaktiven Zerfalls zu anderen Radionukliden auch γ- und β^--Strahlung [35]. Dies ist bei der Qualitätskontrolle des Radiopharmakons [36] und bei der Anwendung zu berücksichtigen.

Bisher sind auch nur wenige Radiotherapeutika als zugelassene Arzneimittel verfügbar, hier sind insbesondere Lutathera zur RLT und Xofigo zur Therapie von Knochenmetastasen zu nennen. Von den drei eingangs genannten klinischen Anwendungsgebieten ist die PSMA-gerichtete Therapie jene, bei der am ehesten bald mit einem zugelassenen Arzneimittel ([^{177}Lu]Lu-PSMA-617) zu rechnen ist. Eine weitere aussichtsreiche Substanzklasse für theranostische Anwendungen sind die Fibroblasten-Aktivierungsprotein Inhibitoren (FAPI), die daher auch verstärkt zur Diagnostik und Therapie von unterschiedlichen Tumorentitäten eingesetzt werden [37]. Fallbeispiel 3 zeigt einen Patienten mit peritoneal, hepatisch, pulmonal und ossär metastasiertem Colonkarzinom der vorher bereits chirurgisch (Hemicolektomie, Lebersegment), chemotherapeutisch (FOLFIRI/Avastin, FOLFOX, Lonsurf), immuntherapeutisch (NY-ESO-1-Vakzin, Ipilimumab, Nivolumab, Mraviroc), per TACE und lokaler Radiotherapie am jeweiligen Ort-der-Not behandelt worden war, bei dem zunächst Diagnostik mit Hilfe von [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 und ein anschließender Therapieversuch mit ^{90}Y-

FAPI-04 durchgeführt wurde, hier lässt sich intratherapeutisch eine Bildgebung durch Nutzung von Bremsstrahlung realisieren (Abbildung 9).
Da die biologische Halbwertszeit (HWZ) der FAPI im Tumor bei unter einem Tag liegt [38], würden sich zur Optimierung der Therapiewirkung Radionuklide mit ebenfalls kurzer HWZ im Bereich von 3 bis 30 Stunden anbieten. Da sich das Standard-Arbeitspferd Lu-177 dafür nicht qualifiziert, wird aktuell behelfsweise vor allem auf Y-90 zurückgegriffen, weil dieses regelmäßig und mit hoher spezifischer Aktivität verfügbar ist. Von Seiten der physikalischen HWZ wären Markierungen mit den α-Strahlern Terbium-149 (4,1 h), Astatin-211 (7,2 h) oder Blei-212 (10,6 h) allerdings (zumindest theoretisch) besser geeignet.

Regulatorische Anforderungen

Teil I Radionuklide
Die Verfügbarkeit von Radionukliden sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Zwecke ist insbesondere auch abhängig von deren Zulassungsstatus. Das deutsche Arzneimittelrecht setzt sogenannte Radionuklidvorstufen ebenso wie Radionuklidgeneratoren Arzneimitteln gleich (§ 4 Absatz 8 AMG); somit gilt auch für Radionuklidvorstufen das bereits erwähnte Verkehrsverbot. Mögliche Ausnahmen vom Verkehrsverbot sind der Zulassungsstatus oder die Verwendung in klinischen Prüfungen. Die Abgabe von Radionukliden von einem Standort, der über entsprechende Produktionsmöglichkeiten (z.B. Zyklotron oder Kernreaktor) verfügt, an einen anderen zum Zwecke der Herstellung von Radiopharmaka zur Humananwendung außerhalb einer klinischen Prüfung ist damit streng genommen nicht gestattet.

Teil II Radiopharmaka
Die regulatorischen Grundsätze der Herstellung und Anwendung diagnostischer und therapeutischer Radiopharmaka im deutschen Arzneimittelrecht unterscheiden sich grundlegend. Grundsätzlich besteht für beide Gruppen ein generelles Verkehrsverbot mit sogenanntem Erlaubnisvorbehalt. Das Verkehrsverbot ist aufgehoben, wenn diese Arzneimittel zugelassen sind oder in einer klinischen Prüfung zum Einsatz kommen. Hierbei ist dann für den Herstellungsprozess eine Erlaubnis nach § 13 des AMG erforderlich.

Zusätzlich ist eine Verkehrsfähigkeit für **diagnostische** Radiopharmaka dann gegeben, wenn die Voraussetzungen, die in § 2 Absatz 1 Satz 3 der AMRadV beschrieben werden, erfüllt sind (Herstellung auf Grundlage einer Herstellungserlaubnis, Herstellung und Anwendung in einer klinischen Einrichtung, nicht mehr als 20 Behandlungsfälle pro Woche). Aufgrund der zahlenmäßigen Beschränkung wird diese Möglichkeit oftmals umgangssprachlich als „20er Regel“ bezeichnet und ist für therapeutisch wirksame radioaktive Arzneimittel nicht gegeben. Die Anwendung nicht zugelassener therapeutisch wirksamer Radiopharmaka ist daher nur unter Inanspruchnahme des § 13 Absatz 2b des AMG (erlaubnisfreie Herstellung durch den anwendenden Arzt) möglich. Der Begriff „erlaubnisfrei“ bezieht sich hierbei auf den Tatbestand, dass keine Herstellungserlaubnis nach § 13 des AMG zu erwirken ist. Diese erlaubnisfreie Tätigkeit unterliegt aber grundsätzlich dennoch dem Arzneimittelgesetz und muss gemäß § 67 des AMG bei der zuständigen Überwachungsbehörde angezeigt werden. Einige Überwachungsbehörden stellen hierzu entsprechende Formblätter [39, 40, 41] zur Verfügung. Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG), ein Zusammenschluss der Landesbehörden im Arzneimittelbereich, hat zur erlaubnisfreien Herstellung eine Auslegungshilfe [42] verfasst, die sich an die Überwachungsbeamten wendet aber für den herstellenden Arzt gleichermaßen von Nutzen ist. Ein weiteres Dokument, das die praktischen Anforderungen an die Herstellung von Radiopharmaka beschreibt, ist von der Expertengruppe 12 der ZLG veröffentlicht worden. Hierin wird sowohl die Herstellung von Radiopharmaka auf Grundlage einer Herstellungserlaubnis als auch die erlaubnisfreie Herstellung durch Ärzte behandelt [43]. Der Arzt darf sich bei dieser Tätigkeit zwar von weiterem Personal unterstützen lassen (er muss die Herstellung also nicht zwangsläufig selbst durchführen), es ist aber darauf zu achten, dass er stets die Verfügungsgewalt über das Arzneimittel hat und seiner im Gesetzestext erwähnten fachlichen Verantwortung nachkommt. In der gängigen Auslegung der Aufsichtsbeamten bedeutet das, dass der Arzt Schlüsseldokumente wie Spezifikation, Herstellungsvorschrift und Prüfanweisung persönlich durch Unterschrift in Kraft setzen und über Weisungsbefugnis gegenüber dem unterstützenden Personal verfügen muss. Der Arzt, der die Herstellung verantwortet, muss ferner die Applikation persönlich vornehmen und darf sie nicht an z.B. MTRA delegieren. Die Übernahme der Verantwortung einer Arzneimittelcharge durch mehrere Ärzte ist nicht zulässig.

In der bundesdeutschen Gesetzgebung ist die Anwendung der im EU-GMP Leitfaden festgelegten Maßnahmen zur Qualitätssicherung in der Arzneimittelherstellung in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) verankert. Da die AMWHV bei der erlaubnisfreien Herstellung nicht zur Anwendung kommt (§ 1 Absatz 2 Nr. 1 AMWHV) [44], finden diese Vorgaben im Umkehrschluss keine Anwendung, so dass die behördliche Überwachung formal die Anwendung von GMP-Vorschriften auch nicht fordern kann. Dennoch muss die Herstellung unter Anwendung des einschlägigen pharmazeutischen Kenntnisstands, wie sie im Arzneibuch beschrieben sind, erfolgen. Zu nennen sind hier insbesondere die speziellen und allgemeinen Monographien, aber auch die allgemeinen Texte und Prüfmethoden. Eine Auswahl ist in Tabelle 2 dargestellt.

CME Fragen, richtige Antworten sind fett formatiert

Frage 1) Welches Radionuklid ist therapeutisch nutzbar?

A **Ac-225**

B Tc-99m

C F-18

D O-15

E I-123

Frage 2) Welches der folgenden Beispiele stellt ein „true pair“ theranostischer Radionuklide dar?

A F-18 und Ga-68

B Ga-68 und Lu-177

C Lu-177 und Y-90

D Cu-64 und Cu-67

E Lu-177 und F-18

Frage 3) Welches der folgenden Beispiele stellt ein „matched pair“ theranostischer Radionuklide dar?

A F-18 und Ga-68

B Ga-68 und Lu-177

C Lu-177 und Y-90

D Ac-225 und Cu-67

E Lu-177 und Ac-225

Frage 4) Was ist ein Chelator

A ein Molekülpaar bestehend aus Bild und Spiegelbild

B eine Drainage für die Gallenblase

C ein Medikament zur Behandlung von Calciummangel

D ein mehrzähniger Ligand, der mehrere Bindungsstellen eines Zentralatoms einnimmt

E ein Kontrastmittel in der Theranostik

Frage 5) Welche Rechtsvorschrift findet keine Anwendung für Radiopharmaka

A AMG (Arzneimittelgesetz)

B AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung)

C MPG (Medizinproduktegesetz)

D AMRadV (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel)

E Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin

Frage 6) Was versteht man unter dem Begriff PSMA?

A ein diagnostisches Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs

B prostataspezifisches Membranantigen

C Liganden, die an körpereigenes PSA binden

D patientenselektiver Membranaufbau

E prostataspezifischer Metastasenabbau

Frage 7) Welches chemische Element hat vier radioaktive Isotope, die für die theranostische Anwendung in der Nuklearmedizin geeignet sind?

A Wasserstoff

B Gallium

C Terbium

D Eisen

E Fluor

Frage 8) Was ist keine Voraussetzung zur Anwendung der sogenannten 20er Regel in der AMRadV?

A die Anwendung als Diagnostikum

B **die Anwendung als Therapeutikum**

C die zahlenmäßige Begrenzung der Behandlungsfälle pro Woche

D das Vorliegen einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

E Herstellung und Anwendung in einer klinischen Einrichtung

Frage 9) Was trifft bzgl. der erlaubnisfreien Herstellung durch den Arzt nicht zu?

A **eine Radiopharmakacharge kann von mehreren Ärzten gleichzeitig verantwortet werden**

B die Herstellung muss bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt werden

C der Arzt darf sich durch weitere Personen bei der Tätigkeit unterstützen lassen

D Dokumente wie Produktspezifikation, Prüf- und Herstellungsvorschrift müssen vom Arzt in Kraft gesetzt werden

E Arzneibuchmonographien sofern vorhanden sind anzuwenden

Frage 10) Was muss bei der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 Absatz 2b AMG erfüllt sein?

A strikte Einhaltung von GMP-Bedingungen

B alle Ausgangsstoffe müssen zugelassen sein

C die Vorschriften des Arzneibuchs müssen eingehalten werden

D es dürfen nur ausgebildete Pharmazeuten zur Unterstützung herangezogen werden

E es müssen mindestens zwei Ärzte für eine Arzneimittelcharge verantwortlich sein (4-Augenprinzip)

Kernaussagen

I. Als Theranostik bezeichnet man die Anwendung von Radiopharmaka, die je nach Markierung sowohl für diagnostische als auch therapeutische Zwecke eingesetzt werden können.
II. Therapie mit Radiopharmaka ist eine Form der internen Strahlentherapie (Endoradiotherapie).
III. Diagnostische Radiopharmaka sind mit einem Gammastrahler oder Positronenstrahler markiert.
IV. Therapeutische Radiopharmaka sind mit einem Teilchenstrahler markiert.
V. Der LET (Linearer Energietransfer) ist ein Maß für die Energieübertragung von Teilchenstrahlung an das umliegende Gewebe.
VI. Unter einem theranostischen „true pair“ versteht man ein Isotopenpaar (gleiches chemisches Element, zwei verschiedene Radioisotope), das aus einem diagnostischen und einem therapeutisch wirksamen Strahler besteht.
VII. Unter einem theranostischen „matched pair“ versteht man ein Nuklidpaar (verschiedene chemische Elemente), das aus einem diagnostischen und einem therapeutisch wirksamen Strahler besteht, die an dasselbe Trägermolekül gebunden werden können.
VIII. Für radioaktive Arzneimittel gilt ein Verkehrsverbot (§ 7 AMG), das im Rahmen einer Rechtsverordnung (AMRadV) teilweise aufgehoben wird.
IX. Rechtsgrundlage für die Herstellung nicht zugelassener therapeutisch wirksamer Radiopharmaka ist die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Absatz 2 b des AMG.
X. Die erlaubnisfreie Herstellung von Radiopharmaka auf Grundlage des § 13 Absatz 2 b ist gemäß § 67 des AMG bei der zuständigen Landesbehörde anzuzeigen.
XI. Die AMWHV findet bei der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 Absatz 2 b keine Anwendung.

Schlüsselwörter

Theranostik, Radiopharmazie, PET, SPECT, Gesetzgebung, AMG, erlaubnisfreie Herstellung, AMRadV

Tabellen

Tabelle 1

Diagnostische Radionuklide			Therapeutische Radionuklide		
Radionuklid	**Halbwertszeit**	**Zerfallsart**	**Radionuklid**	**Halbwertszeit**	**Zerfallsart**
^{18}F	109,8 min	β^+ EC			
^{44}Sc	3,97 h	β^+ EC γ	^{47}Sc	3,35 d	β^- γ
^{64}Cu	12,7 h	β^+ β^- γ EC	^{67}Cu	2,7 d	β^- γ
^{68}Ga	67,8 min	β^+ γ	^{67}Ga	3,26 d	Auger-El. EC
^{86}Y	14,7 h	EC β^+	^{90}Y	2,67 d	β^- β^+ γ
^{89}Zr	78,4 h	β^+ γ			
^{99m}Tc	6,0 h	γ			
^{111}In	2,80 d	EC γ			
^{124}I	4,18 d	β^+ EC γ	^{131}I	8,02 d	β^- γ
^{152}Tb	17,5 h	β^+ γ EC	^{149}Tb	4,12 h	α β^+ γ
^{155}Tb	5,32 d	γ	^{161}Tb	6,89 d	β^- γ Auger-El. EC
			^{177}Lu	6,65 d	β^- γ
			^{211}At	7,21 h	α

			EC
	^{212}Pb	10,64 h	β^-
			γ
	^{223}Ra	11,43 d	α
			γ
	^{223}Ra-Tochternuklide		
	^{219}Rn	*3,98 s*	α
	^{215}Po	*1,78 ms*	α
	^{211}Pb	*3,1 min*	β^-
	^{211}Bi	*2,15 min*	α
	^{225}Ac	10,0 d	α
			γ
	^{225}Ac-Tochternuklide		
	^{221}Fr	*4,79 min*	α
			γ
	^{217}At	*32 ms*	α
	^{213}Bi	*45,59 min*	α
			β^-
			γ
	^{213}Po	*3,7 µs*	α

Tabelle 2

Titel	**Art**	**Nummer**
Potentiometric determination of pH	Prüfmethode	2.2.3
Approximate pH of solutions	Prüfmethode	2.2.4
Thin-layer chromatography	Prüfmethode	2.2.26
Gas chromatography	Prüfmethode	2.2.27
Liquid chromatography	Prüfmethode	2.2.28
Osmolality	Prüfmethode	2.2.35
Detection and measurement of radioactivity	Prüfmethode	2.2.66
Tetrabutylammonium in radiopharmaceutical preparations	Prüfmethode	2.4.44
Sterility	Prüfmethode	2.6.1
Bacterial endotoxins	Prüfmethode	2.6.14

Ethanol content	Prüfmethode	2.9.10
Residual solvents	Allgemeiner Text	5.4
Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals	Allgemeiner Text	5.19
Radiopharmaceutical preparations	Allgemeine Monographie	0125
Indium (111In) chloride solution	Monographie	1227
Fluoride (18F) solution for radiolabelling	Monographie	2390
Gallium (68Ga) chloride solution for radiolabelling	Monographie	2464
Gallium (68Ga) edotreotide injection	Monographie	2482
Lutetium (177Lu) solution for radiolabelling	Monographie	2798
Yttrium (90Y) chloride solution for radiolabelling	Monographie	2803
Gallium (68Ga) PSMA-11 injection	Monographie	3044
Gallium (68Ga) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabelling	Monographie	3109
PSMA-1007 (18F) injection	Monographie	3116

Abbildungen

Abbildung 1: Fallbeispiel 1

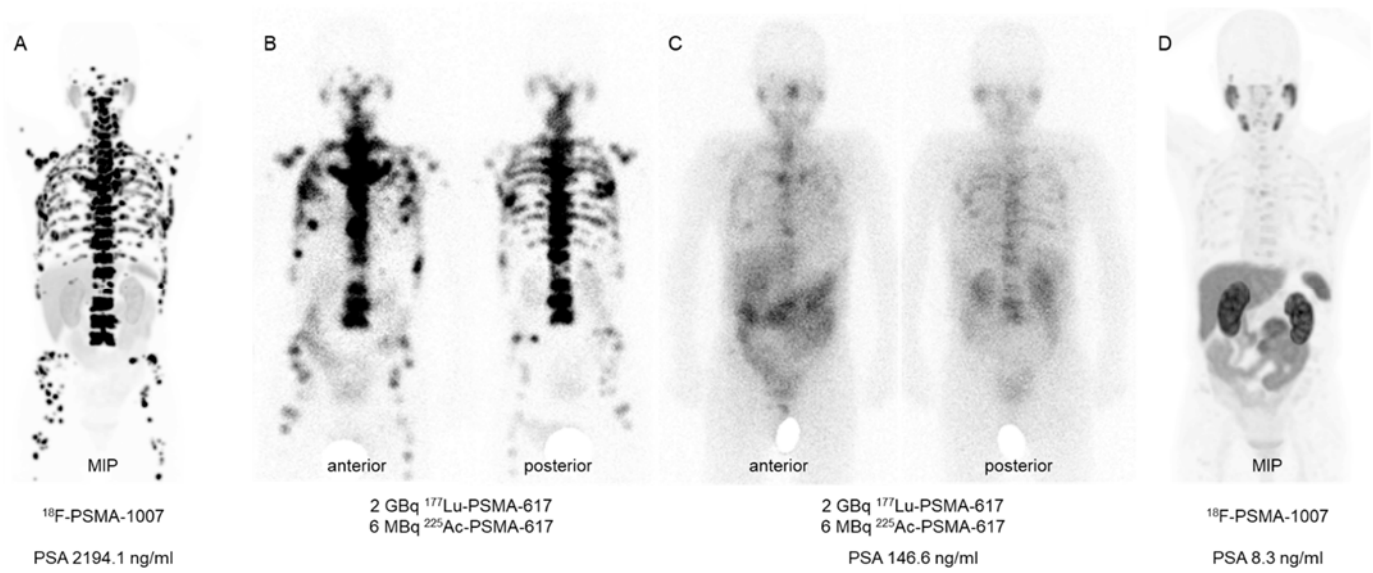
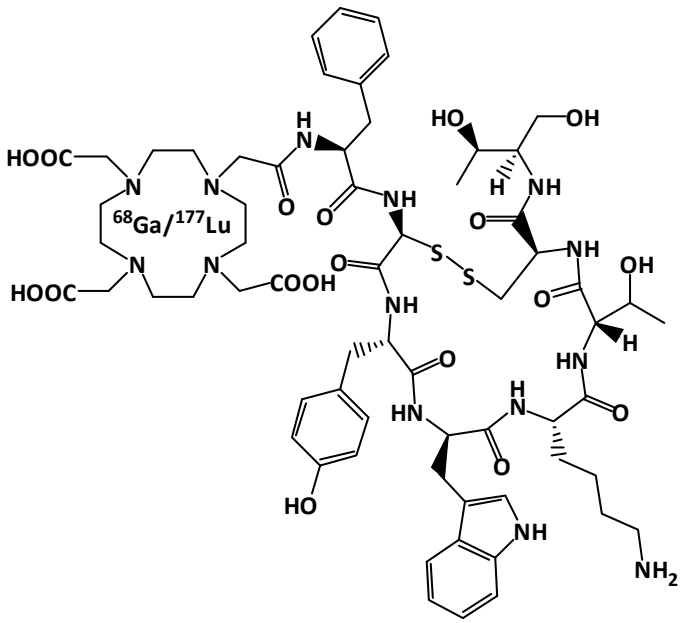


Abbildung 1: Ein 78-jähriger Pat. mit initial bereits ossär metastasiertem Prostata-Ca. (cT3b,N1,M1b; GS 4+4; iPSA 56 ng/ml) hatte im Verlauf bereits mehrere anti-hormonelle Therapien (LHRH, Bicalutamid, Abiraterone, Ethinylestradiol, Enzalutamid), 10 Zyklen Taxan-Chemotherapie, 6 Zyklen Ra-223, sowie Radiotherapie der Prostata und Cyberknife jeweils am „Ort der Not“ im Skelettsystem, erhalten gehabt. Aufgrund des diffusen Knochenbefalls der nicht vorbestrahlten Regionen wurde die Indikation zur Kombinations-Therapie [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 / [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 gestellt. Das Ausgangs- (A) und Re-Staging (D) nach 2 Therapie-Zyklen wurden jeweils per PSMA-PET/CT durchgeführt. Durch die Co-Emission von Gammastrahlung beim Zerfall des Lutetium-Isotops konnten begleitend zur Therapie jeweils co-planare Aufnahmen mit der Gamma-Kamera akquiriert werden (B, C).

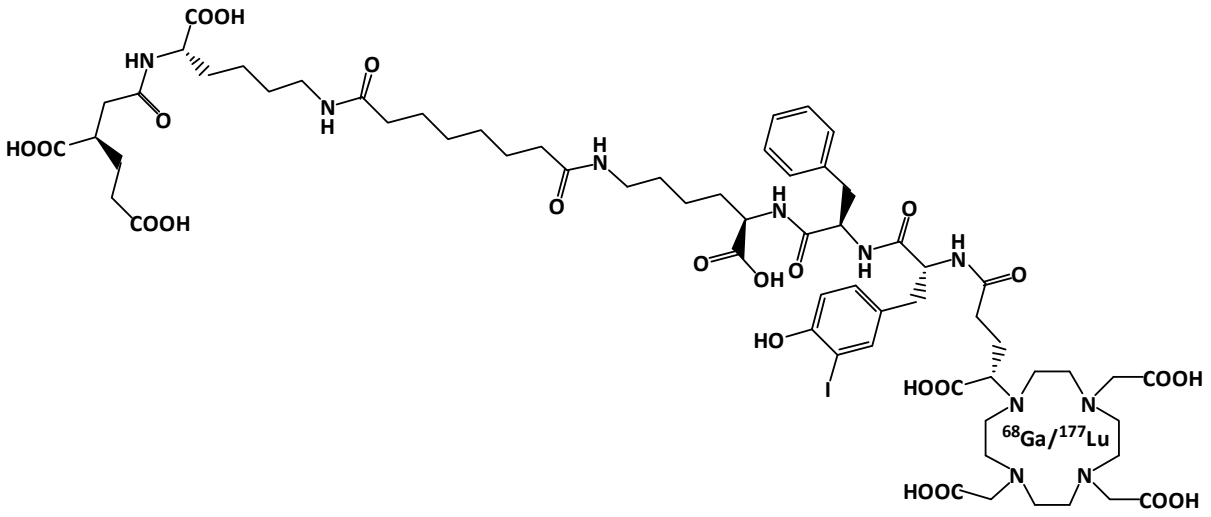
Abbildung 2:



[^{68}Ga]Ga-DOTATOC:
Klinische Anwendung: Hofmann et al. [41]
[^{177}Lu]Lu-DOTATOC:
Klinische Anwendung: Forrer et al. [42]

Abbildung 2: DOTATOC besteht aus dem pharmakophoren Peptid-Anteil (TOC) und einem Chelator (DOTA), der sowohl Gallium als auch Lutetium komplexieren kann. Die beiden Radionuklide sind ein Beispiel für ein „matched pair“.

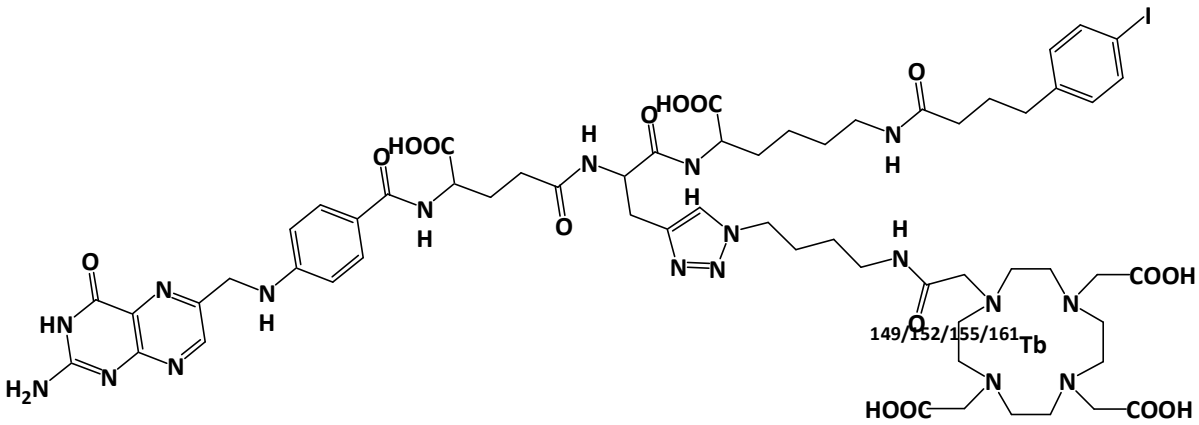
Abbildung 3:



[^{68}Ga]Ga-PSMA I&T:
Präklinische Anwendung: Weineisen et al. [43]
Klinische Anwendung: Weineisen et al. [43]
[^{177}Lu]Lu-PSMA I&T:
Präklinische Anwendung: Weineisen et al. [43]
Klinische Anwendung: Weineisen et al. [43]

Abbildung 3: PSMA I&T besteht aus dem pharmakophoren Peptid-Anteil (PSMA binding motif) und einem Chelator (DOTAGA), der sowohl Gallium als auch Lutetium komplexieren kann. Die beiden Radionuklide sind ein Beispiel für ein „matched pair“.

Abbildung 4:



[^{149}Tb]Tb-cm09:

Präklinische Anwendung: Müller C et al. [19]

[^{152}Tb]Tb-cm09:

Präklinische Anwendung: Müller C et al. [19]

[^{155}Tb]Tb-cm09:

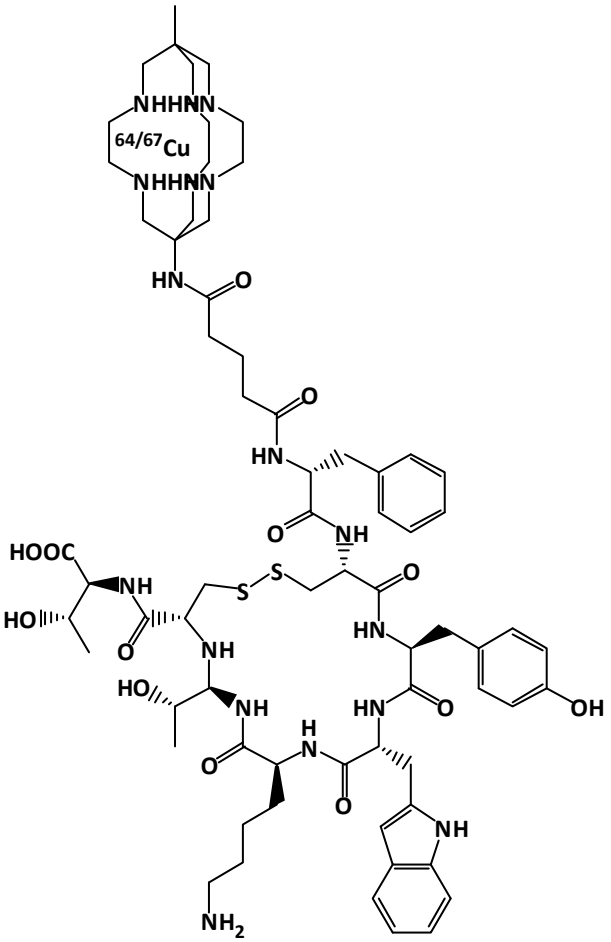
Präklinische Anwendung: Müller C et al. [19]

[^{161}Tb]Tb-cm09:

Präklinische Anwendung: Müller C et al. [19]

Abbildung 4: Die als Tb-cm09 bezeichneten Liganden setzen sich zusammen aus einem pharmakophoren Teil, der an den Folatrezeptor bindet, einer Albumin-bindenden Struktureinheit, die zur Optimierung der Pharmakokinetik dient und einem Chelator, DOTA, der die verschiedenen Terbium-Isotope komplexieren kann, letztere stellen in verschiedenen Kombinationen „true pairs“ dar.

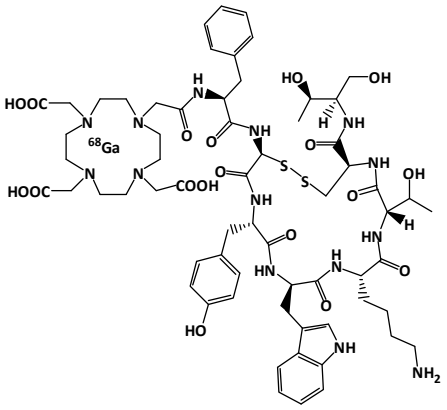
Abbildung 5:



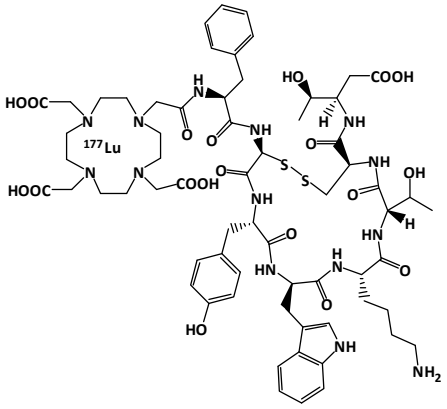
[^{64}Cu]Cu-SarTATE:
Präklinische Anwendung: Paterson B et al. [44]
Klinische Anwendung: Hicks R et al. [45]
[^{67}Cu]Cu-SarTATE
Präklinische Anwendung: Cullinane C et al. [46]

Abbildung 5: Die als Cu-SarTATE bezeichneten Verbindungen bestehen aus dem an den Somatostatin-Rezeptor bindenden Octreotid-Analogon TATE und einem an einen Sarkophag erinnernden Chelator, der in der Lage ist Cu-Isotope stabil zu binden. Die Liganden sind mit dem „true pair“ Cu-64/Cu-67 markierbar.

Abbildung 6:



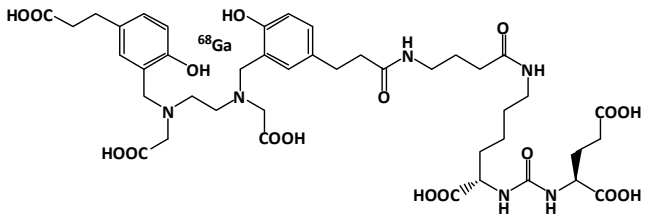
SomaKit TOC:
Durch die EMA zugelassenes Arzneimittel identisch mit [^{68}Ga]Ga-DOTATOC [47]



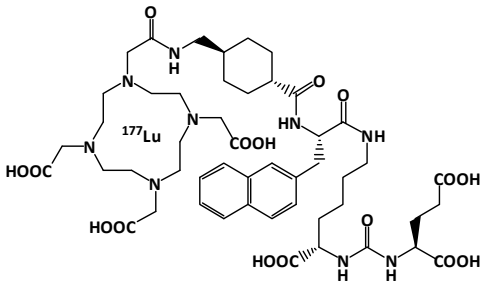
Lutathera:
Durch die EMA zugelassenes Arzneimittel identisch mit [^{177}Lu]Lu-DOTATATE [48]

Abbildung 6: [^{68}Ga]Ga-DOTATOC und [^{177}Lu]Lu-DOTATATE sind ein theranostisch nutzbares Ligandenpaar, das aus chemisch geringfügig unterschiedlichen Strukturen besteht, die an das gleiche biologische Target binden, und mit unterschiedlichen Elementen („matched pair“) markiert sind. Beide Liganden sind als zugelassene Arzneimittel verfügbar.

Abbildung 7:



[^{68}Ga]Ga-PSMA-11:
Präklinische Anwendung: Eder et al. [49]
Klinische Anwendung: Afshar-Oromieh et al. [50]



[^{177}Lu]Lu-PSMA-617:
Präklinische Anwendung: Benešová et al. [51]
Klinische Anwendung: Kratochwil et al. [52]

Abbildung 7: [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 und [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 sind ein theranostisches Ligandenpaar, das an das selbe biologische Target, PSMA, bindet, sich aber strukturell geringfügig unterscheidet und über unterschiedliche Chelatoren verfügt, die für die Bindung des „matched pairs“ Ga-68/Lu-177 optimiert sind.

Abbildung 8: Fallbeispiel 2

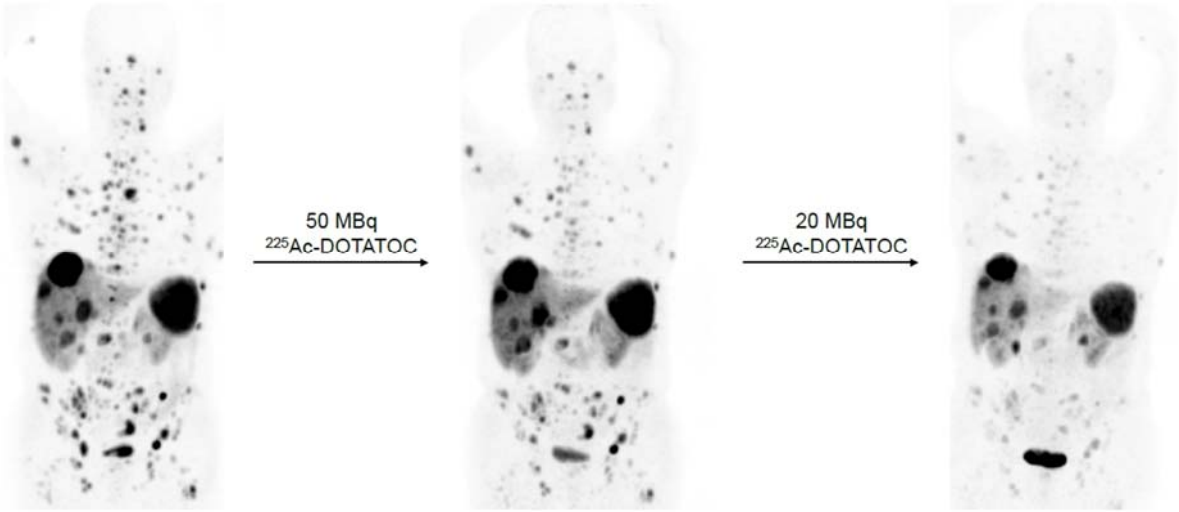


Abbildung 8: Ein Patient mit ossär und hepatisch metastasiertem atypischem Karzinoid der Lunge, der vorher bereits mit 4 Zyklen 7,4 GBq [^{177}Lu]Lu-DOTATATE behandelt worden war, erhielt zwei weitere Zyklen Alpha-PRRT. Die Abbildung zeigt jeweils die Maximum-Intensitäts-Projektion MIP einer ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT jeweils vor und nach jedem Therapiezyklus. Eine positive Response zeigten hier eher die klein-fokal disseminierten Knochenmetastasen, die Tumor-"Bulks" in der Leber sprachen relativ schlechter an - und wurden nach länger anhaltendem Therapieeffekt der Knochenmetastasen, im weiteren Verlauf noch per ^{90}Y-markierten Mikrosphären im Rahmen einer SIRT behandelt.

Abbildung 9: Fallbeispiel 3

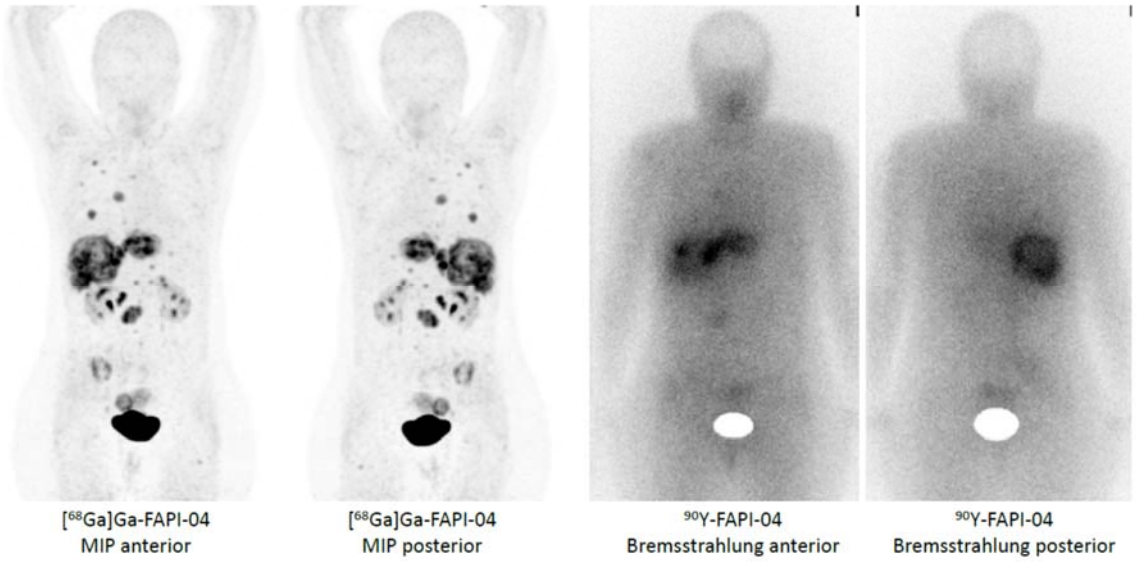


Abbildung 9: Patient mit Kolonkarzinom (initial pT2,pN0(0/28),pM1(hep),R0, Mikrosatelliten-stabil, KRAS-Mutiert, BRAF-Wildtyp und weiterer metachroner Metastasierung (PER, HEP, PUL, OSS). Nach Ausschöpfung von Standard-Therapien und Therapie-Studien wurde, nach vorheriger Kontrolle eines „Target“-positiven Tumor-Phänotyps per FAPI-PET/CT (links) ein Heilversuch mit ^{90}Y-FAPI-04 durchgeführt. Beim Auftreffen des therapeutischen Beta-Teilchens entsteht im Tumor Bremsstrahlung, welche ebenfalls für eine rudimentäre Bildgebung zur Validierung des erfolgreichen „Targeting“ genutzt werden kann (rechts).

Autorinnen/Autoren

Oliver Neels

Dr. Oliver Neels ist seit 2020 als Radiopharmazeutischer Chemiker am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf tätig. Nach dem Chemiestudium an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg erfolgte die Promotion in Medizinischen Wissenschaften an der Rijksuniversiteit Groningen und Tätigkeiten am Peter MacCallum Cancer Centre in Melbourne, an der Universitätsmedizin Rostock sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Schwerpunkte: translationale radiopharmazeutische Chemie.

Clemens Kratochwil

Dr. Clemens Kratochwil ist als Oberarzt der Abt. Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg dort für alles was im Zusammenhang mit Nuklearmedizinischer Therapie steht verantwortlich. Dazu gehören seit über 10 Jahren auch klinische und wissenschaftliche Arbeiten zu zielgerichteten Tumorbehandlungen mittels Alpha-Strahler markierten Radiopharmaka.

Marianne Patt

Prof. Dr. rer. nat. Marianne Patt ist seit 2001 in leitender Funktion an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Leipzig tätig. Nach dem Studium der Chemie an der Universität Köln mit Diplomarbeit am Forschungszentrum Jülich folgte die Promotion in pharmazeutischer Chemie an der Universität Tübingen gefolgt von einem Post-doc Aufenthalt am neugegründeten Institut für Interdisziplinäre Isotopenforschung in

Leipzig. Schwerpunkte: Radiopharmaka-Regulierung und 1st in man Studien mit Radiotracern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Marianne Patt

Universität Leipzig

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Liebigstrasse 18

04103 Leipzig

Deutschland

E-Mail: marianne.patt@medizin.uni-leipzig.de

Literatur

[1] Fanti S, Bonfiglioli R, Decristoforo C. Highlights of the 30th Annual Congress of the EANM, Vienna 2017: “Yes we can – make nuclear medicine great again.” Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45:1781–1794. doi:10.1007/s00259-018-4029-9

[2] Schwarzenböck SM, Garibotto V. Highlights of the 32th Annual Congress of the EANM, Barcelona 2019: the nucleolympic games of nuclear medicine-a global competition for excellence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020; 47:1808–1819. doi:10.1007/s00259-020-04833-8

[3] Hermann K, Schwaiger M, Lewis JS et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. Lancet Oncol 2020; 21: e146-156. doi:10.1016/S1470-2045(19)30821-6

[4] Carlucci G, Ippisch R, Slavik R et al. ^{68}Ga-PSMA-11 NDA Approval: A Novel And Successful Academic Partnership. J Nucl Med 2021; 62: 149-155. doi:10.2967/jnumed.120.260455

[5] Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 34-41. doi:10.1007/s00259-015-3188-1

[6] Gasch C, Körber S, Kremer C et al. Bedeutung und Nutzen von PSMA-Liganden beim Prostatakarzinom. Aktuelle Urol 2017; 48: 140-147. doi:10.1055/s-0043-100269

[7] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomized, multicentre study. The Lancet 2020; 395: 1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7

[8] Ferraro D, Lehner F, Becker AS et al. Improved oncological outcome after radical prostatectomy in patients staged with ^{68} Ga-PSMA-11 PET: a single-center retrospective cohort comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; 48: 1219-1228. doi:10.1007/s00259-020-05058-5

[9] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2018; 19: 825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0

[10] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomized, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; In press. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3

[11] Rahbar K, Bodei L, Morris MJ et al. Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics. J Nucl Med 2019; 60: 1504–1506. doi:10.2967/jnumed.119.234054

[12] Zippel C, Giesel FL, Kratochwil C et al. PSMA-Radioligandentherapie könnte Nuklearmedizin vor infrastrukturelle Herausforderungen stellen: Ergebnisse einer Basiskalkulation zur Kapazitätsplanung nuklearmedizinischer Betten im deutschen Krankenhaussektor. Nuklearmedizin 2021; doi:10.1055/a-1351-0030

[13] Türler A. Matched pair Theranostics. Chimia 2019; 73: 947-949. doi:10.2533/chimia.2019.947

[14] Kesch C, Kratochwil C, Mier W et al. ^{68}Ga or ^{18}F for Prostate Cancer Imaging? J Nucl Med 2017; 58: 687-688. doi:10.2967/jnumed.117.190157

[15] Fersing C, Bouhlel A, Cantelli C et al. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [^{18}F]fluoride: Will [^{18}F]AlF Replace ^{68}Ga for Metal Chelate Labeling? Molecules 2019; 24: 2866. doi:10.3390/molecules24162866

[16] Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T et al. [^{18}F]AlF-NOTA-octreotide PET imaging: biodistribution, dosimetry and first comparison with [^{68}Ga]Ga-DOTATATE in neuroendocrine tumour patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020; 47: 3033-3046. doi:10.1007/s00259-020-04918-4

[17] Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M et al. ^{18}F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1929-1930. doi:10.1007/s00259-016-3447-9

[18] Rodnick M, Sollert C, Stark D et al. Cyclotron-based production of ^{68}Ga, [^{68}Ga]$GaCl_3$, and [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 from a liquid target. EJNMMI Radiopharm Chem 2020; 5: 25. doi:10.1186/s41181-020-00106-9

[19] Thisgaard H, Kumlin J, Langkjær N et al. Multi-curie production of gallium-68 on a biomedical cyclotron and automated radiolabelling of PSMA-11 and DOTATATE. EJNMMI Radiopharm Chem 2021; 6: 1. doi:10.1186/s41181-020-00114-9

[20] Notni J, Wester HJ. Re-thinking the role of radiometal isotopes: Towards a future concept for theranostic radiopharmaceuticals. J Labelled Comp Radiopharm 2018; 61:143-156. doi:10.1002/jlcr.3582

[21] Quaim SM, Scholten B, Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2018; 318: 1493-1509. doi:10.1007/s10967-018-6238-x

[22] Müller C, Zhernosekov K, Köster U et al. A Unique Matched Quadruplet of Terbium Radioisotopes for PET and SPECT and for α- and β^--Radionuclide Therapy: An In Vivo Proof-of-Concept Study with a New Receptor-Targeted Folate Derivative. J Nucl Med 2012; 53: 1951-1959. doi:10.2967/jnumed.112.107540

[23] Mikolajczak R, van der Meulen NP, Lapi SE. Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives. J Labelled Comp Radiopharm 2019; 62: 615-634. doi:10.1002/jlcr.3770.

[24] Uccelli L, Martini P, Cittanti C et al. Therapeutic Radiometals: Worldwide Scientific Literature Trend Analysis (2008-2018). Molecules 2019; 24: 640. doi:10.3390/molecules24030640

[25] Singh A, van der Meulen NP, Müller C et al. First-in-human PET/CT imaging of metastatic neuroendocrine neoplasms with cyclotron-produced ^{44}Sc-DOTATOC: a proof-of-concept study. Cancer Biother Radiopharm 2017; 32: 124–32. doi:10.1089/cbr.2016.2173

[26] Baum RP, Singh A, Benešová M et al. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with ^{152}Tb-DOTATOC. Dalton Transactions 2017; 46: 14638-14646. doi:10.1039/c7dt01936j

[27] Baum RP, Singh A, Kulkarni HR et al. First-in-Human Application of Terbium-161: A Feasibility Study Using ^{161}Tb-DOTATOC. J Nucl Med 2021; doi:10.2967/jnumed.120.258376

[28] Müller C, Domnanich KA, Umbricht CA et al. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. Br J Radiol 2018; 91:20180074. doi:10.1259/bjr.20180074

[29] Van der Meulen NP, Hasler R, Talip Z et al. Developments toward the Implementation of ^{44}Sc Production at a Medical Cyclotron. Molecules 2020; 25: 4706. doi:10.3390/molecules25204706

[30] NucAdvisor, Technopolis Group. European study on medical, industrial and research applications of nuclear and radiation technology final report: contract ENER/17/NUCL/SI2.755660. 2019. Im Internet: https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6ae3e9cd-2e7a-11e9-8d04-01aa75ed71a1/language-en doi:10.2833/511137; Stand 24. März 2021

[31] Duchemin C, Ramos JP, Stora T et al. CERN-MEDICIS: A Unique Facility For The Production Of Nonconventional Radionuclides For The Medical Research. 11th Int. Particle Acc. Conf. 2020; doi:10.18429/JACoW-IPAC2020-THVIR13

[32] Europäische Kommission. SAMIRA: Strategic Agenda for Medical Ionising Radiation Applications. 2021. Im Internet: https://ec.europa.eu/energy/sites/default/files/swd_strategic_agenda_for_medical_ionising_radiation_applications_samira.pdf; Stand 24. März 2021

[33] Morgenstern A, Apostolidis C, Bruchertseifer F. Supply and Clinical Application of Actinium-225 and Bismuth-213. Sem Nucl Med 2020; 50: 119-123. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.02.003

[34] IAEA und Europäische Kommision. Report On Joint IAEA-JRC Workshop "Supply Of Actinium-225" 2018. Im Internet: http://www-naweb.iaea.org/napc/iachem/working_materials/Report_Workshop%20on%20Supply%20of%20Ac-225_IAEA_JRC_October2018.pdf; Stand 24. März 2021

[35] Roscher M, Bakos G, Benešová M. Atomic Nanogenerators in Targeted Alpha Therapies: Curie's Legacy in Modern Cancer Management. Pharmaceuticals 2020; 13: 76. doi:10.3390/ph13040076

[36] Kelly J, Amor-Coarasa A, Sweeney E et al. A Consensus Time for Performing Quality Control of ^{225}Ac-Labeled Radiopharmaceuticals. Research Square 2020; Vorabveröffentlichung. doi:10.21203/rs.3.rs-39342/v1

[37] Koustoulidou S, Hoorens MWH, Dalm SU et al. Cancer-Associated Fibroblasts as Players in Cancer Development and Progression and Their Role in Targeted Radionuclide Imaging and Therapy. Cancers 2021; 13, 1100. doi:10.3390/cancers13051100

[38] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T et al. ^{68}Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. J Nucl Med 2019; 60: 386-392. doi:10.2967/jnumed.118.215913

[39] Land Rheinland-Pfalz, Landesamt für Jugend, Soziales und Versorgung. Anzeige nach § 67 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) für die erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte und zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugten Personen nach § 13 Abs. 2 b AMG. Im Internet: https://lsjv.rlp.de/fileadmin/lsjv/Dateien/Aufgaben/Gesundheit/Arzneimittelueberwachung/AMG_Formblatt_67_2.pdf; Stand 24. März 2021

[40] Land Hessen, Regierungspräsidium Darmstadt. Anzeige nach § 67 Abs. 1 und 2 Arzneimittelgesetz (AMG) für die erlaubnis-freie Herstellung von Arzneimitteln durch ärztliche, zahnärztliche oder andere zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugte Personen (Formular für ärztliche, zahnärztliche sowie sonst zur Ausübung der Heilkunde beim Menschen befugte Personen). Im Internet: https://rp-darmstadt.hessen.de/sites/rp-darmstadt.hessen.de/files/20191010_%C2%A767AMG_Anzeige_Arzt_Zahnarzt_HP.pdf; Stand 24. März 2021

[41] Land Baden-Württemberg. Anzeige nach § 67 Arzneimittelgesetz (AMG) zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte, Zahnärzte oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugte Personen (Heilpraktiker) gemäß § 13 Absatz 2b AMG oder § 20d AMG. Im Internet: https://rp.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/RP-Internet/Themenportal/Gesundheit/_DocumentLibraries/Gesundheits-Dokumente/Arzneimittelherstellung/Anzeige_Arzt_Heilpraktiker___67_AMG.pdf; Stand 24. März 2021

[42] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) 2018. Im Internet: https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=649&token=da199309acfdbfabc73ad406c45c27971fb17cfc; Stand 24. März 2021

[43] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Aide-Mémoire 07120804: Überwachung der Herstellung von

Radiopharmaka 2018. Im Internet: https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=5336&token=b5912c88a8904cf790213827e058be11fb29135f; Stand 24. März 2021

[44] Hoppe U, Machulla HJ, Neumaier B. Zur Situation der erlaubnisfreien Selbstherstellung von Radiopharmaka in der Nuklearmedizin. Nuklearmedizin 2013; 52 (5): N53 doi:10.1055/s-0038-1625757

[45] Hofmann M, Maecke H, Börner R et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001; 28:1757-1757. doi:10.1007/s002590100639

[46] Forrer F, Uusijärvi H, Storch D et al. Treatment with ^{177}Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ^{90}Y-DOTATOC. J Nucl Med 2005; 46:1310-1316

[47] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J et al. ^{68}Ga- and ^{177}Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. J Nucl Med 2015; 56:1159-1165. doi:10.2967/jnumed.115.158550

[48] Paterson B, Roselt P, Denoyer D et al. PET imaging of tumours with a ^{64}Cu labeled macrobicyclic cage amine ligand tethered to Tyr3-octreotate. Dalton Trans 2014; 43:1386-1396. doi:10.1039/c3dt52647j

[49] Hicks R , Jackson P, Kong G et al. ^{64}Cu-SARTATE PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumors Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med 2019; 60:777-785. doi:10.2967/jnumed.118.217745

[50] Cullinane C, Jeffery CM, Roselt PD et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{67}Cu-CuSarTATE Is Highly Efficacious Against a Somatostatin-Positive Neuroendocrine Tumor Model. J Nucl Med 2020; 61:1800-1805. doi:10.2967/jnumed.120.243543

[51] Europäische Arzneimittelbehörde (EMA). European public assessment report (EPAR) for SomaKit TOC 2020. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/somakit-toc, Stand 24. März 2021

[52] Europäische Arzneimittelbehörde (EMA). European public assessment report (EPAR) for Lutathera 2021. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera; Stand 24. März 2021

[53] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U et al. ^{68}Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. Biocon Chem 2012; 23:688-697. doi:10.1021/bc200279b

[54] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M et al. [^{68}Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: Comparison with ^{18}F-FECh. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39:1085–1086. doi:10.1007/s00259-012-2298-2

[55] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. J Nucl Med 2015; 56:914-920. doi:10.2967/jnumed.114.147413

[56] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M et al. [^{177}Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imag 2015; 42:987-988. doi:10.1007/s00259-014-2978-1