

Therapie met ¹⁷⁷Lu-PSMA

Doel

Behandeling van metastasen bij patiënten met een prostaatkarcinoom.

Lutetium-177-PSMA behandeling maakt gebruik van de eigenschap dat prostaatkankercellen het prostaat-specifieke membraan antigeen (PSMA) op hun oppervlak hebben. Er wordt een klein molecuul gebruikt dat speciaal is ontworpen om gericht aan het PSMA te binden, het zogeheten PSMA-ligand. Hieraan wordt het radioactieve isotoop Lutetium-177 gekoppeld. Binding van Lutetium-177-PSMA (-ligand) aan de tumorcellen zorgt ervoor dat de tumoren gericht van binnenuit worden bestraald, en daardoor worden verkleind of geremd in hun groei.

Indicaties

Deze behandeling is bedoeld voor patiënten waarbij de prostaatkanker is uitgezaaid door het lichaam en bij wie de ziekte niet meer reageert op standaardbehandelingen zoals hormoontherapie of chemotherapie.

Voorwaarden behandeling:

- De prostaatkanker moet uitgezaaid zijn
- Er is geen andere behandeling meer mogelijk
- Het PSMA dat voorkomt aan het oppervlak van prostaatkankercellen moet in voldoende mate aanwezig om lutetium te kunnen binden
- Levensverwachting > 6 maanden

Patiëntvoorbereiding

Er is geen speciale voorbereiding nodig voor de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA. Wel is het belangrijk dat de patiënt goed hersteld is van eerdere (zware) behandelingen. Daarom is het aan te bevelen dat er 6 weken voorafgaand aan de behandeling geen chemotherapie is gegeven en er ook geen uitgebreide bestraling heeft plaatsgevonden. Voor aanvang van de behandeling moet wel een ⁶⁸Ga-PSMA scan zijn gemaakt. Eventueel moet een FDG PET-CT worden gemaakt. FDG positieve / PSMA negatieve laesies (mismatch) hebben bewezen een suboptimale respons.

Relatieve contra-indicaties

- Beenmergsuppressie:
 - Hb < 5,5 mmol/l.
 - Leucocyten < 2,0 x 10⁹/l.
 - Neutrofiële granulocyten < 1.5 x 10⁹/l.
 - Trombocyten < 75 x 10⁹/l.
 - Laboratorium niet ouder dan 4 weken.
- Bedreigende metastasen, zoals:
 - Dreigende myelumcompressie (eerst lokale behandeling).
 - Dreigende pathologische fractuur (eerst lokale behandeling).
- Onvoldoende zelfredzaamheid gedurende opname.
 - Co-morbiditeit.
 - Ernstige, niet controleerbare psychische stoornis.
- Levensverwachting < 6 maanden.
- ECOG ≥ 3

Nierfunctie stoornis:

- GFR < 30 ml/min/ 1,73 m² (overweeg nier-scintigrafie of echografie ter evaluatie oorzaak post-renale problematiek).
- Recente (< 4 weken) myelotoxische therapie met chemotherapie.
- Radionuclidetherapie of groot-veld radiotherapie < 6 weken geleden
- Ernstige / langdurige toxiciteit van eerdere ¹⁷⁷Lu-PSMA therapie.

Ernstige incontinentie voor urine.

Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

- | | |
|-----------------------------|------|
| - Droge mond | 39%. |
| - Vermoeidheid | 49%. |
| - Hematologische toxiciteit | 47%. |
| - Misselijkheid | 35% |
| - Nier problemen | 9% |
| - Secundaire maligniteit | 2% |
| - Intracraniale bloeding | 1% |

Vorbereiding

Logistiek

- De prikkamer is de gehele dag gereserveerd voor de toediening van het ^{177}Lu -PSMA en vervolgens het verblijf van de patiënt gedurende de daarop 6 volgende uren.
- Het toilet van de SPECT op de afdeling is uitsluitend deze dag in gebruik voor deze patiënt, andere patiënten kunnen gebruik maken van het toilet bij de voorbereiding van de PET-CT
- Controle van de uitgevoerde screeningsonderzoeken
 - Recent bloedonderzoek (< 1 maand oud)
 - Recente beeldvorming (PSMA-PET, CT thorax-abdomen, evt FDG-PET)
- Globale controle van indicatiestelling
- Inplannen van datum en tijd polibezoek
- Opsturen afspraak polibezoek en patiënten informatie en leefregels na behandeling

Bespreken met patiënt

- Indicaties en contra-indicaties van de behandeling
- Werking van de behandeling
 - Remmen progressie, met effect het hoogst bij hoge PSMA-expressie
 - Vermindering symptomen
 - Mogelijke overlevingswinst (maanden)
- Bijwerkingen van de behandeling
 - Acuut:
 - Vermoeidheid, hoofdpijn
 - Misselijkheid/braken
 - Beenmergfunctieverlies
 - Langere termijn:
 - Beenmergfunctieverlies
 - Nierfunctieverlies
 - Leverfunctieverlies
 - Speekselklierschade (droge mond)
- Leefregels en adviezen (zie richtlijn "werken met therapeutische doses radionucliden")
 - Afstand houden gedurende 3 dagen
 - Verblijf elders (gasthuis/hotel) niet toegestaan gedurende 3 dagen
 - Reisbrieflas reizen binnen 3 weken
 - Bezoek zorgverlener of opname elders binnen 2 weken, aldaar melden dat therapie heeft plaatsgevonden. Evt contact opnemen met lokale stralingsdeskundige.
 - Indien overlijden binnen bepaalde termijn, dan mogelijk consequenties voor uitvaart/crematie
- Uitleg logistiek en toediening
- Incontinentie
 - Indien incontinentiemateriaal niet voldoet om besmetting te voorkomen is een urinekatheter noodzakelijk. NB: in de praktijk blijkt dit regelmatig problemen te veroorzaken met plaatsen en lekkage (besmetting). Daarom is incontinentie toegevoegd aan de relatieve contra-indicaties.

Radiofarmacon

Tracer:	^{177}Lu -PSMA (PSMA I&T of PSMA-617)
Radionuclide:	Lutetium-177, $T_{1/2} = 6,73$ dagen, $E_{\beta, \text{max}} = 0,498$ MeV, $E_{\beta, \text{gem}} = 0,133$ MeV, weefselpenetratie resp. 1,7 en 0,23 mm, $E_{\gamma} = 133$ KeV (6,4%) en 208 (11%).
Activiteit:	7,4 GBq. Standaard dosering. Aanpassing van dosering met 20% gedurende de behandeling is mogelijk maar niet gebruikelijk
Frequentie:	in principe 4-6 cycli met interval van 6 weken. Het valt te overwegen te staken al voor de 4 ^{de} cyclus in geval van een ("near") complete respons of bij progressie waarbij geen toegevoegde waarde van additionele therapie cycli wordt verwacht. Conform de expanded Lu-PSMA trial (Violet et al 2020)
Toediening:	Intraveneus
Effectieve dosis:	Lichaamsdosis bij gift 7,4 GBq is gemiddeld $0,44 \pm 0,22$ Sv ($0,06 \pm 0,03$ Sv/GBq)

Werkwijze

MBB-er

- Toedienkamer is gereserveerd
- Toilet is gereserveerd
- Afvalbak voor incontinentiemateriaal is geplaatst
- Leg het volgende klaar:
 - Roze infuusnaald (BD Nexiva, closed IV Catheter System, 20 GA x 1.25 in)
 - Infuussysteem
 - 250 ml NaCl flacon
- Haal de patiënt uit de wachtkamer
- Controleer de zelfredzaamheid van de patiënt in verband met toiletgang
- Geef uitleg over toiletgang, zittend plassen, frequent plassen
- In geval van incontinentie, zet een bak klaar op het toilet en instrueer de patient het incontinentiemateriaal hierin te doen en daarna goed de handen te wassen
- Plaats een roze infuus, sluit deze aan op het infuussysteem

Nucleair Geneeskundige:

- Bij aanvang van de therapie:
 - Controleer de voorwaarden van de behandeling
 - Medische conditie geschikt voor therapie
 - Patiënt is goed geïnformeerd over behandeling, bijwerkingen en leefregels
 - Wordt de patiënt voldoende gehydrateerd?
 - Controleer de patiënt (naam, geboortedatum) en dosis Lu-PSMA
 - Controleer of het infuus goed loopt
 - Sluit de Lu-PSMA aan op het driewegkraantje van het infuus
 - Start het toedienen
 - Indien de patiënt zich niet goed voelt, moet de tensie worden gemeten
 - Bij misselijkheid (vorige keer) overweeg ondansetron (oraal) een uur voor start toediening
- Na beëindigen van de therapie:
 - Afkoppelen en afvalverwerking
 - Het toediensysteem mag in de afvalruimte in een speciale ton worden gedeponeerd
 - Na toediening kan het infuus verwijderd worden en in de naaldcontainer voor besmet afval gedaan worden
 - MBB-er zorgt voor afvoer van de container
 - In geval van incontinentie:
 - Het incontinentiemateriaal moet in een speciaal afvalvat worden gedaan (etiketteren met: "Incontinentiemateriaal Lu177-PSMA") Deze bak wordt op de daarvoor aangewezen plaats gezet. De deksel van dit vat wordt pas gesloten nadat de kamer nagemeten/gecontroleerd is zodat eventuele besmette materialen aan deze bak toegevoegd kunnen worden. Deze bak wordt door degene die de kamer controleert in de RA afvalruimte gezet.

MBB-er

- Na toedienen van de therapie:
 - Bied de patiënt veel drinken aan (streven 2 liter per 24 uur)
 - Houdt voldoende afstand aan
 - Eventueel vastleggen bijwerkingen/pijnscore

Ontslag

Algemeen:

- Ontslag volgt 6 uur na toediening, ontslag is niet afhankelijk van dosistempo
- Urinelozing moet in ieder geval een keer hebben plaats gevonden
- Duur van de leefregels na behandeling betreft een standaard periode, gerekend vanaf het moment van toediening
- Na iedere gift Lu-PSMA volgt een post-therapie scan. Zie verder bij hoofdstuk post-therapiescan

Nucleair Geneeskundige:

- Controle ontslagcriteria op 6 uur na therapie
- Beoordeel patiënt op medische geschiktheid voor ontslag
- Controleer of de leefregels na behandeling bekend zijn

- Duur van 3 dagen
- Leefregels voor de toilet hygiëne voor de duur van 6 dagen
- Geef eventueel een vliegbrief mee mocht de patiënt binnen 3 maanden na therapie gaan vliegen
- Bij overlijden binnen 13 dagen na toediening is maatwerk met betrekking tot straling hygiënische aspecten nodig. Wijs de patiënt en eventueel de verzorger erop dat mogelijke beperkingen met betrekking tot crematie zullen gelden.
- Binnen 18 dagen na toediening moet worden aangegeven aan een zorgverlener dat de patiënt therapie heeft ondergaan en dat de zorgverlener voor verdere informatie contact kan opnemen met de behandelend arts i.v.m. radioactief afval/besmettingsrisico. Heropname in deze periode bij voorkeur in aparte kamer, met passende maatregelen.
- Noteer eventuele bevindingen en beleid

MBB-er:

- Na vertrek van de patiënt: controleer de toedienkamer en het toilet op radioactieve besmetting voor vrijgave. Bij constatering van een besmetting, neem contact op met de stralingsdeskundige van de afdeling.
- Ruim de bak voor incontinentiemateriaal (toilet) op bij het RA-afval, deponeer hierin ook andere besmette materialen uit de toedienkamer.

Posttherapiescan

Algemeen:

Na iedere gift Lu-PSMA volgt een planaire Post-therapie scan ter documentatie van de bio distributie (verificatiescan), 6 of 24-48 uur na toediening. In geval van Dosimetrie is SPECT-CT beeldvorming noodzakelijk.

MBB-er:

- Posttherapiescan:
 - Scanmomenten op 6 of 24 uur en 5-7 dagen (eventueel aan te passen aan mogelijkheden afhankelijk van de beschikbare dagen)
 - Totalbody na 6 of 24 uur, SPECT-CT van 2 of 3 bedposities (bovenbenen-schedeltop) volgens protocol

Dosimetrie

De huidige geaccepteerde drempel doses voor risico organen zijn voor de nieren van 28-40 Gy (afhankelijk van risicofactoren) (ICRP 118 en Wessels et al. JNM 2008), voor de speekselklieren 25 Gy (ICRP118 en Deasy et al. IJOB 2010) en voor het beenmerg 2 Gy (ICRP118). De cumulatieve dosis voor deze organen mag de drempel dosis niet overschrijven als de levensverwachting langer dan 1 jaar is. Wel geldt dat het risico en nadeel van een dosis (tegen of over deze limiet) per patiënt dienen te worden afgewogen. De limiet moet het liefst over de langste klinisch realistische periode gegeven worden, soms moet de-escalatie of discontinuering van therapie overwogen worden om eventueel de therapie bij progressie weer te continueren. Dit kan zich voordoen bij bijvoorbeeld (niet uitputtend):

- Behandeling in een vroeg stadium en/of curatieve behandeling
- Herbehandeling na (een andere) radionuclide therapie
- Behandeling in combinatie met EBRT en/of systemische therapieën (b.v. chemo) die invloed hebben op reserves risico-organen
- Afwijkende orgaan-anatomie (b.v. mononier).
- Mogelijke overschrijding van de bovengenoemde orgaandoses bij niet-standaard therapieën, bijvoorbeeld bij gebruik van een ander PSMA ligand dan PSMA-617.

In dergelijke situaties moet monitoring van cumulatieve geabsorbeerde dosis op de risico-organen plaatsvinden. Daarom moet dosimetrie worden uitgevoerd, waarvoor post-therapie beeldvorming vereist is. Uitvoering volgens landelijk dosimetrie protocol.

In andere klinische situaties kan dosimetrie worden overwogen.

Follow-up

Klinische evaluatie via poli controle 4-5 weken na laatste toediening bij nucleair geneeskundige, oncoloog of oncologie verpleegkundige

- Laboratorium controle na 4 weken (Hb, Ht, Leucocyten met differentiatie, Trombocyten, GFR, Kreatinine, AF, gamma GT, ASAT, ALAT, LD, Albumine, PSA).
- Eventueel vastleggen gestandaardiseerde Quality of life en pijnscore.
- Bij beenmergdepressie kan therapie worden uitgesteld tot er een hematologisch herstel is

- Tussentijdse PSMA-PET/CT scan met CE-CT ter evaluatie van therapie respons kan overwogen worden. Volgens Vision protocol is geen beeldvorming nodig zonder specifieke indicatie. (verdenking progressie)
- Bij progressie van klachten of sterke stijging psa staken behandelingen (na tenminste eerst twee behandelingen). (Zie ook expanded LuPSMA trial (Violet et al 2020))
- Bij partiele respons volgende behandeling continueren.
- Bij (bijna) complete respons stoppen en bij progressie in toekomst hervatten van de behandeling overwegen. (Zie ook expanded LuPSMA trial (Violet et al 2020))

Opmerkingen

Extravasatie

- Handel snel. Stop direct infusie. Leg infusieplek hoog. Probeer extravasaat op te zuigen in lege spuit. Markeer de plek. Appliceer hotpacks 4d.d. 20 minuten voor duur 3-5 dagen. Dien restant toe via een nieuw infuus. Registreer de complicatie.
Verder valt in geval van extravasatie te overwegen het extravasaat te verdunnen / uit te spoelen middels subcutane infusie van 0,9% NaCl oplossing. En eventueel een (plastisch) chirurg te consulteren. (Deze methode is in het verleden toegepast in het UMCU, destijds AZU, bij Rhenium-186 therapie.)

Dexamethason

- Bij metastasen in het spinale kanaal, de hersenen of andere locaties die pijnlijke zwelling kunnen geven is te overwegen; 4 mg dexamethason (2d.d. per os) te beginnen 1 dag voor therapie tot 2 dagen post-therapie, ter preventie van oedeemvorming.

Flare skeletpijn

- Adequate pijnmedicatie (bv zo nodig 5 mg oxynorm).

Blaaskatheter

- Voorkom lekken. Ledig katheterzak in toilet, mag patiënt zelf doen als hij dit kan. Gebruik handschoenen. Let op afvalstroom.

Droge mond

- Er is geen wetenschappelijk bewijs dat er een methode (zoals cold-packs gedurende de bloodpool fase) is om deze klachten te verminderen.

Excretie

- Zorg voor goede hydratatie toestand ter bevordering van de excretie van overtollige activiteit.

Vrij ¹⁷⁷Lu

- Indien er per abuis vrij ¹⁷⁷Lu is toegediend, kan de radiotoxiciteit verminderd worden door het toedienen van de chelator Ca-EDTA. Dit versnelt de eliminatie van ¹⁷⁷Lu. Ca-EDTA-ampullen kunnen via de apotheek verkregen worden bij het NVIC in het UMCU (030-2748888). Toediening dient indien mogelijk binnen 1 uur plaats te vinden, maar in ieder geval binnen 2 uur. Los 1 gram Ca-EDTA op in 100 mL glucose 5% of NaCl 0,9% en dien via een langzame intraveneuze injectie gedurende 3-4 minuten toe.